T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ' NİN KAN LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAYRETDİN KÖKLÜ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. TARKAN KARAKAN

ANKARA

TEMMUZ 2014

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ' NİN KAN LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAYRETDİN KÖKLÜ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. TARKAN KARAKAN

ANKARA

TEMMUZ 2014

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ

TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	HAYRETDİN KÖKLÜ
Baba Adı	FARUK
Doğum Yeri/ Tarihi	KAHRAMANMARAŞ 20/08/1985
Diploma tarihi/Diploma No	2013 / 200-909-0225
Mezun Olduğu Fakülte	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI A.B.D
İhtisas Süresi	4 YIL 6 AY
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI : Helicobacter Pylori'nin Kan Lipid Profili Üzerine Etkisi

TEZ SAVUNMA TARİHİ : 07/07/2014

JURİ KARARI : İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevisinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ :

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tarkan KARAKAN

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK

ÜYE

Prof. Dr. Osman YÜKSEL

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince devamlı destek ve ilgilerini esirgemeyen, her konuyu rahatlıkla danıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Doç Dr Tarkan Karakan'a,

Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Selahattin Ünal'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Mehmet Cindoruk'a ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın diğer değerli öğretim üyelerine,

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Musa Bali 'ye ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi İç Hastalıkları'nın değerli öğretim üyelerine,

Tez yapımım sırasında patoloji değerlendirmeleriyle yardımlarını esirgemeyen Patoloji Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr Özgür Y. Ekinci' ye,

Tezin istatistiğinin yapımı sırasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Osman Yüksel'e,

Tez yapımımın değişik aşamalarında katkısı bulunan ve asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal uzmanlık eğitimi alan uzmanlarıma,

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca her türlü fedakarlıkla desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve doktorluk mesleğinde kendisini örnek aldığım amcama,

Hayattaki en değerli varlıklarım sevgili eşim ve biricik çocuğuma en derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hayretdin Köklü

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER viii
TABLOLAR ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Helicobacter Pylori 'Nin Tarihçesi 3
2.2. Helicobacter Pylori Bakteriyolojisi 6
2.3. Helicobacter Pylori Epidemiyolojisi ve Bulaş Yolları 8
2.4. Helicobacter Pylori Patogenezi 11
2.5. Helicobacter Pylori' ye Karşı Konak Cevabı 17
2.6. Helicobacter Pylori Tanı Testleri 22
2.7. Helicobacter Pylori İle İlişkili Hastalıklar 36
2.8. Helicobacter Pylori Tedavisi 60
2.9. Helicobacter Pylori İçin Aşılama Çalışmaları 77
2.10. Lipid Metabolizması 79
2.11. Lipid Metabolizması Bozuklukları 87
2.12. Lipid Metabolizma Bozuklukarı İle İlgili Hastalıklar 95
2.13. Lipid Metobolizması Bozukluklarında Tedavi 105
2.14. Helicobacter Pylori Kan Lipid Profili İlişkisi 112
3. GEREÇ VE YÖNTEM 114
3.1. Hastalar 114
3.2. Verilerin Toplanması 115
3.3. Verilerin İstatistiki Değerlendirmesi 116
4. BULGULAR 117
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 127
KAYNAKLAR 135
ÖZET 202
SUMMARY 204

ÖZGEÇMİŞ..... 206

KISALTMALAR DİZİNİ

ABCA	: ATP-binding cassette transporter
ABD	: Amerikan birleşik devletleri
ADA	:Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADH	: Alkol dehidrogenaz
AEÖ	: Asemptomatik eroziv özefajit
AH	: Ailesel hiperkolesterolemi
APO-A	: Apoprotein A
APO-B	: Apoprotein B
APO-C	: Apoprotein C
APO-E	: Apoprotein E
B7-H1	: Programmed death -1 ligand 1
BabA2	: Blood group antijen –binding adhesin
BMI	: Body mass index
C. difficile	: Clostiridyum difficile
CagA	: cytotoxin- associated gene A
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
CK	: Kreatinin kinaz
Dl	: desilitre
DM	: Diyebetis mellitus
ELISA	: Enzim linked immunosorbent assay
FD	: Fonksiyonel dispepsi
FDA	: United States Food and Drug Administration
GIS	: Gastrointestinal sistem
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
Gr	: Gram
Hb	: Hemoglobin
H. Pylori	: Helicobacter pylori
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Ice A	: İnduced by contact with epithelium
IDL	: Ara dansiteli lipoprotein
IFN gama	: İnterferon gama

IgA	: İmmüglobulin A
IgG	: İmmüglobulin G
IgM	: İmmüglobulin M
IRF1	: İnterferon regulatör faktör 1
ITP	: Idiopatik trombositopenik purpura
İgA	: İmmünglobulin A
İgG	: İmmünglobulin G
İL-1	: İnterlökin 1
İL-1 beta	: İnterlökin 1 beta
İL-10	: İnterlökin -10
İL-17	: İnterlökin 17
İL-23	: İnterlökin 23
İL-4	: İnterlökin -4
İL-6	: İnterlökin 6
İL-8	: İnterlökin 8
KDa	: Kilodalton
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LCAT	: Lesitin kolesterol açil transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lpa	: Lipoprotein a
Lpl	: Lipoprotein lipaz
LRP	: LDL reseptörüyle ilişkili protein
MALT lenfoma	: Mukoza ilişkili lenfoid doku lemfoma
Mg	: Miligram
MHE	:Minimal hepatik ensefalopati
Mrna	: Mesajcı ribonükleikasit
NAP	: Nötrofil aktive edici protein
NASH	:Nonalkolik steatohepatit
NASH	:Nonalkolik Steatohepatit
NCEP- ATP III	: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NF-Kb	: Nüclear factör kappa B

NOD1	: Nücleotid oligomerization domain 1
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuar ilaç
OipA	: other inflammatory protein
PLT	: Platelet
PPI	: Proton pompa inhibitörü
SLE	: Sistemik lupus eritamatozis
ST3	: Serbest T3 hormonu
ST4	: Serbest T4 hormonu
T4SS	: Tip 4 sekretuar kanal
TGF beta	: Tümör growth factor beta
Th1	: T helper 1 hücresi
Th17	: T helper 17 hücresi
Th2	: T helper 2 hücresi
TNF-alpha	: Tumor nekrozis faktör alpha
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
WBC	: Beyaz Küre Sayısı ‘White Blood Cell’
VacA	: Vacuolating cytotoxin A
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VWF	: VonWillebrand faktör

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Kültürde üretilen H pylori'nin ilk elektromikroskopik görüntüsü..... 5

TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 1. Hastaların Demografik ve laboratuar verileri 119
Tablo 2. H pylori pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması 121
Tablo 3. BMI' ya Göre Ayrılan Grupların H Pylori Durumlarına Göre Hasta Sayıları 122
Tablo 4. Grup 1 (BMI <25) olan hastaların H pylori pozitif olan ve olmayanların karşılaştırılması 123
Tablo 5. Grup 2 (25 ≤BMI <30) olan hastaların H pylori pozitif olan ve olmayanların karşılaştırılması 124
Tablo 6. Hastaların endoskopi bulguları 124
Tablo 7. Antral gastrit saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması 125
Tablo 8. Pangastrit saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması 125
Tablo 9. Peptik ülser (Duodenal ve/veya gastrik ülser) saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması 126

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori toplumda çok sık olarak görülen ortalama beş mikron uzunluğunda, genelde tek taraflı flagellaları olan, üreaz, katalaz ve oksidaz enzimleri üreten, invitro olarak mikroaerofilik şartlarda yavaş üreme özelliği göstererek 3-7 günde üreyebilen, spiral veya çubuk şeklinde görülen, gram negatif bakteridir. Bakterinin gastrik mukoza epitelyum hücrelerine afinitesi vardır, spesifik hücre tanıma özelliğiyle özellikle gastrik tip epitele kolonize olur. Dünya nufusunun yaklaşık olarak % 50 sinin h pylori ile kolonize olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere nazaran daha yaygındır ve bakteri ile karşılaşma daha erken yaşlarda meydana gelmektedir. H pylori gastrik ve/veya duodenal mukozaya yerleşip, normal gastrik fonksiyonları bozarak ve mukoza hasarı oluşturarak akut gastrit, kronik gastrit, atrofik gastrit, otoimmün gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik adenokarsinom, primer gastrik lemfoma, fonksiyonel dispepsi, gastroözefageal reflü gibi birçok gastrointestinal hastalıkta rol oynayabilen, ayrıca koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyebetis mellitus, İTP, serebrovasküler hastalık gibi extraintestinal hastalıklarda da etkisi olduğu düşünülen toplum için önemli bir enfeksiyon etkenidir.(1-12)

Hiperlipidemi de toplumda çok yaygın olarak görülen ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunarak, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek hastalıklar için ayrıca nonalkolik steatohepatit (NASH) ve pankreatit gelişimi için de önemli risk faktörü oluşturan metabolik bir hastalıktır. Hiperlipidemi ailesel olabileceği gibi diyabetis mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom gibi hastalıklara ve alkol alımı, eksojen östrojen kullanımı gibi nedenlere bağlı sekonder olarak da meydana gelebililir.(13)

Helicobacter pylori enfeksiyonun kan lipid profili üzerine etkisi olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında h pylori hiperlipidemi için risk faktörü olarak değerlendirmiş ve buna bağlı olarakta koroner arter hastalığı, iskemik inme gibi aterosklerozun risk faktörü olduğu hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra HP nin kan lipid profili dolayısıyla aterosklerozla ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bu çalışmalarda genelde h pylori tanısı için serum traması, gaytada h.pylori antijeni veya üre nefes testi kullanımıştır. Bu noninvaziv yöntemlerin invaziv yöntemler olan endoskopik biyopsi de üreaz bakılması ve biyopsinin patolojik olarak incelenmesine oranla daha düşük sensitivite ve spesifiteleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu çalışmaların bir kısmında sekonder hiperlipidemi nedenleri ekartasyonunun tam olarak yapılamadığı görülmüştür. Tüm bu çalışmaların sonucunda h. pylori ile hipirlipdemi arasında net bir ilişki ortaya konamamış, çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur.(14-18)

Bu çalışmanın primer amacı prospektif olarak tüm sekonder hipirlepidemi nedenleri değerlendirilerek h pylori nin kan lipid profili üzerine etkisi ve hiperlipidemi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını net olarak belirlemektir. İkincil amaç olarakta endoskopi sonuçları ile kan lipid profili arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter Pylori 'Nin Tarihçesi

Helicobacter Pylori' nin keşif hikâyesi 19. Yüzyılın sonlarına doğru başlamıştır İlk gastrik bakteriyolojistlerden Alman G. Bottcher ve arkadaşı Fransız M. Letulle 1875 yılında yaptıkları çalışmalarla ülser yüzeyinde ve ülser etrafında yerleşmiş bakteri kolonilerini göstermeyi başarmışlar, gösterdikleri bu bakterilerin ülsere neden olma potansiyeli olduğuna inanmışlardır.(19-20)

Bizzozero 19. Yüzyılın sonunda hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda gastrik spiral bakteri tanımlamasını gerçekleştirmiştir.(21,22) Takip eden yıllarda Salomon hayvanların midelerinde 'spiroket'' leri göstermeyi başarmıştır. (21,23)

İnsanlarda ilk olarak W. Jaworski (1886) gastrik yıkama örneklerinde spiral organizmaları saptamış ve bunları Vibrio rugula olarak isimlendirmiştir. (24,25) Daha sonra bu bakterilerin insan midesinde varlığı Kreinitz tarafından onaylanmıştır.(1906) (25,26) Bakterinin gastritle ilişkisini 1930 larda Doenges postmortem insanlarda yaptığı çalışmasında ortaya koymuştur.(21,27) Daha sonraki yıllarda Freedberg ve Barron mide rezeksiyon materyalleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında (1940) organizmanın insidansını %37 bulmuşlar ve bu organizmaların postmortem kontaminasyondan kaynaklanmadığını göstermişlerdir (21,28). Bakterinin üreaz aktivitesinin olabileceği Lieber CS. ve Lefevre A. tarafında yapılan çalışmada (1959) gösterilmiş ve tetrasiklin ile midede üreaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (21,29)

1970 lerde Steer ve Colin Jones yaptıkları çalışmada gastrik ülser nedeniyle mide rezeksiyonu yapılan 50 hastadaki gastrit ve bakteri insidansını % 80 olarak göstermişlerdir (21,30) Steer daha sonraki çalışmalarında bakteri ile

gastritin ilişkisinin bulunduğunu göstermiştir, ancak o dönem mikroaerobik inkubasyon bilinmediği için kültürde bakteriyi üretememişlerdir.(21,31)

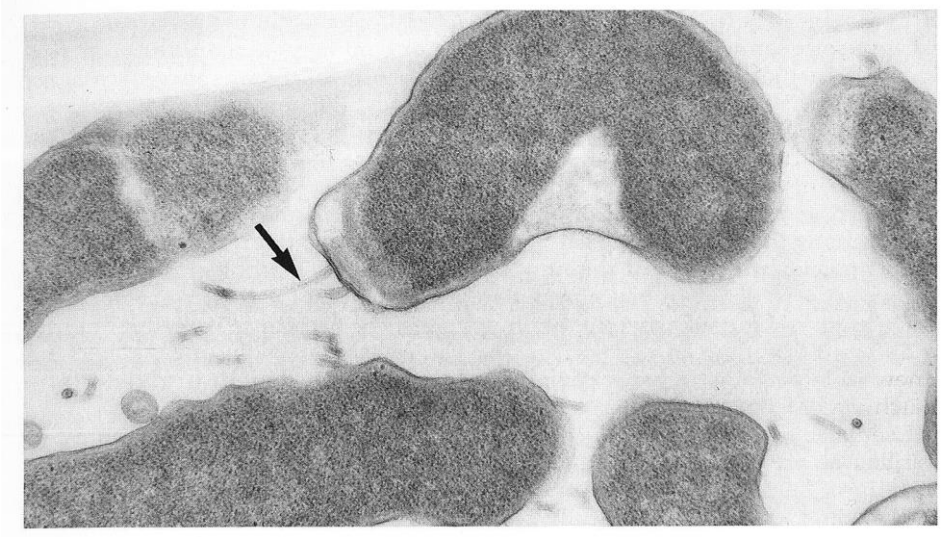
1979 yılında Avusturalya da Royal Perth Hospital de Patolog Dr Robin Warren gastritli hastalar üzerinde çalışmış, histolojik kesitleri hemotoksilen eozin ve whartin starry gümüş boyaları ile boyayarak bakterileri ve bakterilerin gastritle ilişkilerini gözlemlemiş ve bakteri ile ilgili olduğunu düşündüğü, histoloji kitablarında tanımlanan 'aktif kronik gastrit' tanımına uyan şu üç histolojik durumu bildirmiştir 1 -nötrofil infiltrasyonu (aktivite) 2-mononükleer hücre sayısında artış (kroniklik) 3- epitelyum hücre hasarı.(21,32) 1981 de Royal Perth Hospital de Professör Laura Beilin ve Klinik Mikrobiyolog Marshall BJ. Epigastrik ağrı nedeniyle başvuran hastalara tetrasiklin verip klinik olarak iyileşme ile endoskopik rebiyopsisinde gastritin gerilediğini gözlemlemişlerdir.(21)

Marşall'ın 100 hasta içeren bakteri ile gastrit ve diğer hastalıkların ilişkisini belirleme bakterinin kaynağını bulma ve bakterının kültürde üretilmesi amaçları taşıyan çalışması sırasında Nisan 1982 de Helen Royce ve Frank Kosaris H. pyloriyi ilk defa in vitro kültür ortamında üretmeyi başarmışlardır.(21) Daha sonra bu izolatlar Elektron mikroskobist Dr Jonh Armstron ve ekibi S. H ' 'Willy'' Wee ve Dr Bob Horne tarafından incelenmiş ve bakteri morfolisi hakkında ayrıntılı bilgi veren ve flagellaların gösterildiği ilk elektronmikroskop görüntüleri elde edilmiştir.(Şekil 1) 1984 te Marsall kendisini oral yoldan bakteri ile enfekte etmiş, bunu endoskopik biyopsi ve kültür ile doğrulamış ve kendisine antibiyotikle tedavi uygulayarak gastritin gerilediğini göstermiştir. 1984 te Marşall ve Warren 'in 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaları Lancet te yayınlanmıştır.(21,33) Daha sonra Marshall ve Warren bu konuda birçok çalışma

yapmışlardır, yaptıkları çalışmalar ile 2005 yılında “Fizyoloji ve Tıp bilimleri alanında Nobel ödülü’’ nü almışlardır.

Bu yeni bakterinin isimlendirilmesi konusunda dökümante edilen ilk orjinal fikir Slcirrow tarafından bulunmuştur. (1983) Bakteri Campilobacter türüne benzetildiği için ve genelde pilor bölgesinden izole edildiği için 'pyloric campylobacter' olarak isimlendirilmiştir (34,35)

Marsall ve Warren Bakteri cinsinin campilobacter cinsine benzer ancak ona ait olmadığını düşünmekle birlikte isim olarak C. Pyloridis isminin 'pyloric campylobacter' ismine göre daha uygun olduğunu düşünmüşler ve daha sonra ismini 1987 yılında Campilobacter pylori olarak düzenlemişlerdir. (21,33,34,36) 1989 ‘da Goodvın CS ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bakterilerin Campilobacter cinsine değil ve ‘‘Helicobacter’’ olarak tanımladıkları yeni bir cinse ait olduğunu göstermişler ve bakterinin ismi ‘‘ Helicobacter Pylori ’’ olarak değiştirilmiştir. (37)



Şekil 1. Kültürde üretilen H pylori’nin ilk elektromikroskopik görüntüsü. (Marşall BJ’nin ‘‘History of the Discovery of Campylobacter Pylori’’ isimli kitabından (1989) alınmıştır)

2.2. Helicobacter Pylori Bakteriyolojisi

H pylori mikrobiyolojik olarak "Bacteria" alemi, "Proteobacteria" şubesi, "Epsilon proteobacteria" sınıfı, "Campylobacterales" takımı, "Helicobacteraceae" ailesi ve "Helicobacter" cinsi içerisinde yer alır. Helicobacter cinsi gastrik ve enterohepatik helicobacter olmak üzere iki gruba ayrılır. H pylori, gastrik helicobacter cinsi üyesidir.(9)

Bakteri yaklaşık 1,5-10,5 mikron uzunluğunda 0,3-1 micron genişliğinde, gram negatif, flagellalı basil şeklindedir. Biyokimyasal olarak üreaz, katalaz ve oksidaz pozitiftir.(6) Küçük, uniform, translusent bakteri kolonileri gram boyama ile morfolojik olarak karakterize edilebilir ve spiral veya çubuk şeklinde görülebilirler. Yüksek çözünürlüklü mikroskoplar ile bakterinin genelde tek taraflı 1 den 7 ye kadar olabilen hareketini artıran flagellaları görülebilir. Bakteriler mikroaerofilik şartlarda ürerler ve yavaş üreme özelliği gösterirler, İnvitro olarak kanlı agarda veya Skirrow's agarda 3-7 gün arasında kültür edilebilirler, Eğer kültürde çevre şartları ideal değilse Hpylorinin kokoid formları görülebilir. Bu kokoid formlar, uygun olmayan çevre koşularına bakterinin adaptasyonu olarak düşünülür ve bakterinin bulunduğu çevreye daha dirençli olmasını dolayısıyla mesela insan gaytasında olduğu gibi uygun olmayan bir ortamda daha uzun süreli yaşamasına olanak sağlar.(3,6,7,9)

H. pylori spesifik hücre tanıma özelliğiyle, özellikle gastrik tip epitele kolonize olur. (8,38) Bakterinin gastrik mukoza epitelyum hücrelerine afinitesi vardır ve diğer intestinal epitelyum hücrelerine yapışmaz.(11,39,40) Bakterinin sahip olduğu üreaz aktivitesi, hareketi ve gastrik epitele adhezyon yeteneği gastrik ortamda bakterinin yaşama ve çoğalmasına olanak verir.(6,41) Bakteri üreazının

harabiyeti, hareketinin kaybı veya adhezyonun önlenmesi, H. Pylori kolonizasyonunu önler.(6,42)

H. Pylori Gastrik mukusun içerisinde veya altında yaşar ve yaşadığı gastrik çevreye yüksek derecede adaptasyon yeteneğine sahiptir.(8) Küçük bir oranı mukozaya yapışır ve az sayıda organizma mukozayı penetre eder veya hücrelerin içine girer.(3) Bakterinin spiral şekli, flagellası ve ürettiği mukolitik enzimleri mukus yüzeyden gastrik yüzey epitele pasajını sağlar.(6,7) Gastrik musin H pylori enfeksiyonuna karşı doğal bir antibiyotik gibi koruyucu bir rol oynar (43). H pylori gastrik epitelyum hücrelerine spesifik receptör aracılı adezyon ile bağlanır(6,42,44) Bu bağlanma bağlayıcı bakteriyal yüzey antijenleri ve epitelyum hücre reseptörlerine bağlı olup konak faktörleri bu bağlanmayı mesela epitelyum yüzey reseptörlerini bakterinin adezinleri için daha uygunsuz hale getirerek etkileyebilir. (6,45)

Organizmanın birçok asit rezistans mekanızması vardır, bunların en önemlisi yüksek seviyede ürettiği üreaz enzimidir.(3) Bakterinin üreaz enzimi üreyi amonyağa dönüştürerek gastrik asidin nötralizasyonunu sağlar ve bakteri etrafında gastrik aside karşı koruyucu bir alan oluşturur.(6) Üreaz enziminin çoğu bakterinin stoplazmasında bulunur % 10 kadarı ise bakteri yüzeyinde görülür ve bu yüzeydeki veya serbest üreaz ortamının ph'ı 7,5 -8 civarındadır. Sitoplazmik üreaz ın aktivitesi nötral ph ta düşüktür fakat external ph 5,5-6,5 olursa stoplazmik üreaz aktivitesini 10-20 kat kadar artırabilir dolayısıyla bakterinin asit rezistanlığını sağlayan yüzeyel üreaz değil, stoplazmik üreazdır. H pylori, ürenin stoplazmik üreaza transportunu sağlayan, asit bağımlı çalışan harika, benzersiz bir üre transport proteini exprese eder. (Urel) (46) Bakterinin dış ortam ph 'ı düşerse bu üre transport proteini aktive olur ve ürenin hareketini sağlar, böylelikle

stoplazmik üreaza üre ulaşmış olur ve üreazın etkisiyle bu üre amonyağa dönüştürülür ve ortam ph'sının yükselmesini sağlar.(6,46)

H. pylori gastik mukozaya bir kez yerleşirse orada sebat eder, hastalık oluşturabilir veya herhangi bir hastalık oluşturmadan da kalabilir. (6) Bakteri süperfacial gastrit, atrofik gastrit, peptik ülser, gastrik malignensi, gastroözefageal reflü, fonksiyonel dispepsi gibi birçok gastrointestinal hastalıkta rol oynar, ayrıca koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyebetis mellitus, İTP gibi extraintestinal hastalıklarda da etkisi olduğu düşünülmektedir. (1-6)

İnsanlardaki helicobacter infeksiyonlarının çok az bir kısmı h pylori dışında diğer helicobakterlere bağlıdır. Bunlar muhtemelen zoonozlardan kazanılır ve hangi hastalığa neden olabildikleri konusu net değildir.(3)

2.3. Helicobacter Pylori Epidemiyolojisi ve Bulaş Yolları

H pylori dünyada en sık saptanan enfeksiyon etkenlerinden birisidir. Dünya nufusunun yaklaşık %50'sinin gastrik mukus tabakasına kolonize haldedir.(3,6,47)

Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere nazaran daha yaygındır ve bakteri ile karşılaşma daha erken yaştadır.(6,12) Amerikan Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde erişkinlerde H Pylori' nin prevelansı % 30 civarındayken gelişmekte olan ülkelerde %80 in üzerindedir. Gelişmiş ülkelerde yaşla beraber prevelans artarken, aksine gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşın altındaki çocukların çoğu enfektedir.(6,12,48)

WTürkiye'de *H. pylori* prevelansı, yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekle birlikte gelişmekte olan ülkelere benzer bir görünüm sergilemektedir. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP (Türkiye

Heliko -bakter Pilori Prevalans Araştırması 2003) çalışmasıdır. Bu çalışmada Türkiye' nin genelini temsil eden 18 yaş üstü 5549 erişkin hasta C13 üre nefes testi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmada saptanan *H. pylori* prevalansı %82.5'tir. Prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Prevalans en yüksek 30-39 (%86) yaş grubunda, en düşük 70 yaşın üzeri (%77) yaş grubunda saptanmıştır. Bölgelere göre *H. pylori* prevalansı değerlendirildiğinde, Doğu Anadolu Bölgesi'nde en yüksek (%88), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise en düşük (%79) oranda saptanmıştır. Türkiye Genelinde 55 şehirde 4622 hastanın üre nefes testi ile değerlendirildiği bir başka çalışmada da h pylori prevelansı yine %82,5 saptanmıştır. Prevelans erkeklerde 83,9 kadınlarda 81,4 saptanırken, en düşük prevelans Türkiye' nin güney bölgesinde en yüksek ise doğu bölgesinde saptanmıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (49,50,51)

H pylori enfeksiyonun sıklığını ve hangi yaşta enfeksiyon ile karşılaşılacağını etkileyen bir çok faktör vardır. Sosyoekonomik düzey düştükçe enfeksiyon sıklığı ve erken yaşta enfeksiyonla karşılaşma ihtimali artar. Ayrıca ebeveyinlerin eğitim düzeyi ve bireyin kendi eğitim düzeyi düşüklüğü de artmış risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yine anne ve kardeşin, h pylori ile enfekte olması, evde yaşayan nüfus yoğunluğunun artması, kardeş sayısının fazla olması, aynı yatağı kardeşleri ile paylaşma, nüfus yoğunluğu fazla şehirde yaşamak, içme suyu sıkıntısı olması da enfeksiyon için risk faktölerindendir. (6,52-56) Yapılan iki çalışmada tuzlu yeme alışkanlığıda h pylori enfeksiyonu için artmış risk faktörü olarak gösterilmiştir (57,58)

H pylori nin en önemli rezervuarı insanlardır.(6) Çocuklar bu organizmayı sıklıkla ebeveyinlerinden veya diğer kardeşlerinden alırlar. Muhtemel geçiş yolu

oral -oral veya fekal- oral olmaktadır ancak bulaşın hangi aşamaları takip ederek gerçekleştiği tam olarak açıklanamamıştır.(3,59) Hastalık dönemlerinde H pylorinin gayta ve kusmuktan üretilebilmesi aile üyeleri arası bulaşma potansiyeli olduğunu göstermektedir. (6,60,61) Yine yapılan çalışmalarda aynı aile fertleri arasında ve aile dışı aynı ortamda beraber yaşayan enfekte bireylerde saptanan h pylori'lerin aynı veya benzer genetik yapıya sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulgular da aynı ortamı paylaşan bireyler arasında enfeksiyon geçişi olduğunu desteklemektedir.(6,62,63)

H pylorinin diğer kaynakları ve bulaş yolları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Prevelansı az da olsa dental plaktan da h pylori izole edilmiştir ancak bunun bulaştaki rolu net değildir.(6,64,65) Bago ve arkadaşlarının 56 h pylori pozitif bireyde yaptıkları çalışmada bu hastaların %41 inde oral kavitede de h pylori saptanmış olup 3' lü h pylori eradikasyon tedavisi sonrası bu hastaların hiç birinde oral kavitede h pylori pozitifliği saptanmamıştır. Bu çalışmaya ile H pylori'nin eradikasyonu sonrası oral kavite kaynaklı re-enfeksiyon olabilir hipotezinin doğru olmadığı gösterilmiştir. (66,67) Yine enfekte gastrik sekresyonların da bulaşta rolu olabileceği bildirilmiştir.(68) Örneğin Gastroenteroloji doktor ve hemşirelerinde artmış h pylori enfeksiyon oranı bildirilmiştir. Faklı hastalar arasında yeteri kadar dezenfekte edilmemiş endoskoplar ve aletelerin kullanımı ile de enfeksiyon gelişimi bildirilmiştir ve bunlar da muhtemelen enfekte gastrik sekresyonlarla temas ile alakalıdır.(6,69,70) Ayrıca bakteri evcil kedilerin tükrüklerinde ve gastrik sekresyonlarında, sütte ve koyunların gastrik dokularında izole edilebilmiş ve bulaş kaynağı olabilecekleri gösterilmiştir. (68,71-73) Bunların dışında kontamine içme sularında da bakteri izolasyonu yapılmıştır. Bu suların da bakterinin çevresel bulaş kaynağı olabiliceği

bildirilmiştir. (6,74,75) Yapılan bir çalışmada nehirleri veya havuzları düzenli olarak kullanan ve bu suları içen çocuklarda ve pişmemiş sebze yiyenlerde enfeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. (6,76)

Herediter h. pylori yatkınlığının olması fikri tam olarak desteklenmemektedir, bununla birlikte farklı evlerde yaşayan monozigot ikizler arasında h pylori eş zamanlı birlikteliği dizigotik ikizlere göre daha fazladır (6,77,78)

2.4. Helicobacter Pylori Patogenezi

H. Pylori yaşadığı gastrik çevreye yüksek derecede adaptasyon yeteneğine sahiptir, mide kolonizasyonunda genelde gastroduodenal dokuyu invaze etmez ve gastrik mukus tabakasının içinde veya altında yaşar. Küçük bir oranı mukozaya yapışır, az sayıda organizma gastrik epitele yapışır ve hücrelerin içine girer. Hpylori, penetresyon özelliği, salgıladığı enzimleri ve toksinleri ile gastrik mukus tabakası hasarına neden olarak altındaki mukozayı asit ortam etkisine karşı daha savunmasız hale getitir ve doku hasarı oluşturur. (3,8)

Gastrik h pylori kolonizasyonu hücresel ve humoral immün sistemi de uyararak doku hasarını sürdüren inflamatuar yanıt oluşmasına da neden olur. Ancak h. pylorinin çok sayıda adaptasyon yeteneği ve immün sistemi kendi baskınlığını sağlayacak şekilde down regüle etmesi nedeniyle, oluşan immün yanıt h pyloriyi yok etmek için yeterli değildir ve bakteri varlığını sürdürmeye devam eder.(3,8)

H. pylori ile indüklenen kronik inflamasyon gastrik asit sekresyonunu etkileyerek bozar ve çoğu bireyin asemptomatik olduğu ve progresyon göstermediği, mononükleer veya polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu da

içeren ‘kronik süperficial gastrit’‘e neden olur. Bununla birlikte bazı vakalarda değişmiş gastrik asit sekresyonu, doku hasarıyla birlikte peptik ülser hastalığına neden olurken, diğer bazı vakalarda gastrit atrofiye, intestinal metaplaziye ve sonucunda gastrik karsinom ve nadiren gastrik lemfoid dokunun sürekli situmulasyonuyla gastrik lemfomaya neden olabilir.(3,8)

H pylori patogenezisi bakteri, konak ve çevre arasındaki kompleks ilişkiye bağlıdır ve bu ilişkilerin sonucu asemptomatik kronik süperficial gastritten, gastrik malignensiye kadar değişebilen klinik gidişatı belirler.(3,8)

H Pylori‘nin patogenezi bakteriyel faktörler, konağa ait faktörler ve çevresel faktörler olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir.(3,8)

Helicobacter Pylori’nin Patogenezinde Bakteriyel Faktörler

H pylori tarafından indüklenen doku hasarı kolonize olan bakteri suşu, bakteri bağlanması ve sonrasında enzim ve diğer mikrobiyal ürünlerin salınmasına bağlıdır.(8)

Bakteri bağlanması:

H pylori spesifik hücre tanıma özelliğiyle, özellikle gastrik tip epitele kolonize olabilir. (8,10) H pylorinin dış membranındaki Lipid A yı defosforilasyon ile modifiye eden, Jhp1487 (LpxF) enzimi bu kolonizazsyonda çok önemli bir role sahiptir.(79) Yine h pylori kolonizasyonu bakterinin üreaz enzimi, fosfolipaz ve proteazların, mukus ve mukozal bariyerlerlere etkisiyle desteklenir.(80)

H pylori konak hücre yüzeyindeki reseptörleri tanıyabilen ve bağlayabilen bakteriyel adhezinlere ve dış membran proteinlerine sahiptir ve adhezyon bu proteinler sayesinde gerçekleşir.(8,10)

BabA(HopS), OipA(HopH) ve SabA(HopP) proteinleri adhezyon proteinlerindendir. BapA en iyi karakterize edilenidir ve konak hücrelerinde Lewis b kan grubu antijenine bağlanmayı sağlar. OipA adhezyon görevinin yanı sıra İL-8 expresyonunu artırarak inflamasyonun artmasını sağlar.(8,81-83) SabA siyalik asit içeren glikokonjigatların bağlanmasını düzenler.(8,84)

H. pylori'nin gastrik hücre yüzeyi ile ile sıkı bağlantıları elektron mikroskobu ile gösterilebilir. (8,85) Bu bağlanma sonucunda cag patojenite adası (PAİ) geninin kodladığı proteinide içeren bakteriyel membran proteinleri kodlanır ve epitelyum hücre yüzeyinde direkt bakteriyal faktörlerin konak stoplazması ile kontakt kurabileceği kanallar açılır.(8,86) Epitelyum hücre yapısı morfolojik ve fonksiyonel olarak değişir ayrıca bağlanma ile bakteriyel toksik fonksiyonlar aktifleşir. Bakteriyal bağlanma da Levis X antijenin rolu net değildir ancak h pylorinin lipopolisakkariti ve konak Levis X antijeninin gösterdiği homolog yapı, hücre hasarı ile sonlanacak otoimmün yanıta neden olabilir. (8,87,88). Ayrıca H pylori veya ürettiği üreaz enzimi gastrik epitelyum hücre yüzeyindeki class 2 MHC molekülüne bağlanarak apoptozu indükleyebilir.(8,89,90)

Enzim salınımı :

H pylori direkt veya indirekt mekanizmalarla hücresel hasara neden olabilen, kolonizasyonunu sağlayan ve kendisi için gerekli metabolik substratların üretimini sağlayan birçok enzim salgılar (8,80)

H Pylpri 550 kDa büyüklüğünde, multimerik nikel içeren üreaz enzimi üretir ve üreaz ürenin amonyak ve karbonik asite hidrolizini sağlar.(91) Üre gen kümesi 7 genden oluşur ve bu gen UreA ve Ure B olmak üzere 2 adet yapısal subünite ve Urel, UreE, UreF, UreG, UreH olmak üzere 5 adet aksesuar protein kodlar (91). Ürenin bakteriyel üreazın etkisiyle hidrolize edilmesiyle direkt epitel hücre hasarına neden olan amonyum klorid, monokloramin gibi bileşikler oluşabilir.(8,91) Ek olarak üreaz enziminin kendisi de antijeniktir ve özellikle antikor sistemi başta olmak üzere konak immün sistemini aktive eder ve inflamatuar hücreleri uyararak indirekt hasar oluşturur.(8,91)

Bakteri tarafından salınan fosfolipaz, gastik mukozal bariyerin fosfolipat yapısını yüzey gerilimi, hidrofobik yapısı ve geçirgenliğini etkileyerek değiştirebilir.(8,80) Fosfolipaz a2 tarafından lesitinin toksik bileşik olan lizolesitine dönüştürülmesi gastrik mukus yapısının bütünlüğünü bozarak hasarlanmasına ve aynı zamanda hücre hasarına neden olur (8,80,92)

H. pylori bolca katalaz enzimi de üretir bu enzim antioksidan olup, organizmayı aktive nötrofillerden serbestleşen toksik oksijen metabolitlerinden korur ve yaşamasına olanak sağlayarak inflame ve hasar görmüş gastrik mukozada proliferasyonunu sağlar. (80,93)

Bakterinin ürettiği fosfatazlar ve ATPaz lar gibi metabolik enzimler, enerji üretimi, hücresel ürünlerin -iyonların sentez ve transportu için gereklidirler. Ek olarak hücre büyümesi ve virulans faktörlerin expresyonunu sağlarlar (80)

Bakterinin proteolitik enzim aktivitesi mukus hasarını ilerletebilir ancak proteolizisin etkisi hala net olarak bilinmemektedir (8,80)

Bakterinin ürettiği alkol dehidrogenaz (ADH), asetaldehit üretimine neden olur ve buda mukozal hücrelere toksik etki gösterir.(8)

Bakteriyel suş fakları:

Kolonize olunan bakteriyel suş ile bakterinin virülansı ve oluşan doku hasarı ilişkilidir. Birden fazla virulans faktörü aynı suşta bulunabilir (3,6,8,94)

CagA ve VacA: CagA ve VacA protein expresyonu, bakterinin virulansını etkileyen önemli faktörlerdendir. VacA ve CagA üreten suşlar daha yoğun bir doku inflamasyonu ve sitokin üretimine neden olurlar.(8,95,96,97)

Bakterinin 87 kda büyüklğündeki Vacuolating cytotoxin (VacA) proteini expresyonu invitro hücre hasarı ve invivo gastrik doku hasarı ile ilişkili bulunmuştur. VacA potansiyel olarak gastrik epitelin üreye geçirgenliğini artıran dolayısıyla H pylori infektivitesi için uygun bir çevre oluşturan pasif üre transporturu gibi davranır.(8,98) Ayrıca VacA'nın virulansının gastrik epitelyum hücrelerinde tirozin fosfat reseptör fonksiyonu göstermesine bağlı olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. (8,94-96,99) Bütün H pylori suşları Vac A kodlayan geni içermesine rağmen suşlar farklı VacA alellerine ve böylece farklı toksisitelere sahiptirler (8,100). Peptik ülser ve gastrik karsinomalı hastalarda bu formların izolasyonu daha fazladır.(3)

Virulan bazı h pylori suşları, 128-140 kda büyüklüğünde CagA proteini kodlayan cytotoxin- associated gene (cag) patojenite adası (PAI) na sahiptirler (8,101).Bu genin ürünü olan Cag A proteini antijeniktir ve serolojik olarak saptanabilir.(8,102) Sitotoksik değildir. Fonksiyonları bütün olarak bilinememektedir. Vac A nın expresyonu için gereklidir ve Vac A nın transkripsiyon, eksresyon ve fonksiyonunu yapmasında rol oynar (3,6,8,102). Cag A, konuk hücreye yapışmayı kolaylaştıran, sitoskelatal rearrengment ve actin polimerizasyonu ve konuk hücre protein fosforilasyonu gibi sinyal iletim yolaklarında görev yapar.(94) Enjek tör benzeri pilus yapısında olan Tip4

sekresyon sistemini expresse eden Cag patojenite adasınına sahip suşlar CagA yı konak hedef hücrelerinin içine enjekte eder (8,103-105) Bu Cagl, CagL, CagY ve CagA gibi kendisini konak hücrenin integrin üyesi B1 e bağlayıp sonrasında CagA nın konuk hücre membranına sevkiyatını sağlayan bir seri T4SS proteini ile gerçekleştirilir. Bu enjeksiyon proçesinde CagA nın fosfotidil serin ile etkileşimin önemli bir rolu olduğu gösterilmiştir. Teslim işleminden sonra CagA onkojenik tirozin kinaz tarafından fosforile edilir ve konuk hücre elemanıymış gibi bir dizi intrasellüler olayı aktive veya inhibe ederek konakta proliferatif, hücresel, inflamatuar değişiklikleri indükler ve konağın sinyal iletimini etkileyerek konak hücre cevabında rol oynar.(3,8,102-106) Yine CagA expresse eden suşlar kuvvetle IL-8 salınımını uyarırlar. (8,101,107) CagA expresyonu ile duodenal ülser, gastrik prekanseröz lezyonlar ve gastrik kanser arasında ilişki gösteril miştir.(8,108,109) Duodenal ülserli hastaların yaklaşık % 85 inde CagA + suşlar gösterilmiştir ülser geliştirmeyen infekte hastaların ise % 30 ila % 60 ında gösterilmiştir (8,108). Yine CagA + suşlardaki malignensi riskinin CagA proteinindeki aminoasit sekansları (EPIYA) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (8,110)

H pylorinin CagA ve VacA dışında birçok tanımlanmış virülans faktörü mevcuttur. Bunlardan PicA ve picB (CagE), CagA ile homoloji gösteren bağlantılı diğer 2 gen olup toxin üretimini kodlarlar. Pic B (CagE) geninin ürünü, İL-8 i de içeren, epitelyum sitokin salınımı yapar. (8,95,111) Bu etki İL-8' in mRNA sını aktive eden nükleer faktör kappaB tarafından düzenlenir.(8,112) CagE pozitifliğinin de gastroduodenal hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.(8,113,114)

'İnduced by contact with epithelium' (ice A), duodenal ülser ile ilişkilendirilmiştir. (8,115-117) 'Blood group antijen –binding adhesin '(babA2),

duodenal ülser ve gastrik kanser ile ilişkilendirilmiştir.(8,118) ‘Other inflammatory protein ’ (oipA) duodenal ülser ile ilişkilendirilmiştir.(8,119) Artmış hastalık riskini oluşturan diğer faktörler SabA gibi adhezinler ve dupA gibi inkomplet genlerdir.

Yapılan bir çalışmada h pylorinin virulans faktörleri içinde oipA durumunun diğer virulans faktörlerine göre daha iyi prediktör olduğu saptanmıştır. H pylori yoğunluğu, mukozal inflamasyon ve mukozal İL-8 seviyeleri ile kolerasyon sadece oipA ile gösterilmiştir (8,120)

H. pylorinin patogenezinde konağa bağlı faktörler :

En iyi karakterize edilmiş konak faktörleri doğal immün sistemin abartılı yanıtına neden olan, sitokin genleri veya Toll-like reseptörleri (TLRs) gibi bakteri tanınmasını sağlayan genetik poliformizimlerdir. Mesela H Pylori kolonizasyonuna cevaben büyük oranda interlökin 1 (İL1) üretildiği poliformizmde gastrik adenokanser riski artmıştır.(3)

H. pylorinin patogenezinde çevreye bağlı faktörler :

Sigara içen HP + bireylerde ülser ve kanser riski içmeyenlere göre daha fazladır. Yine yüksek tuzlu yeme alışkanlığı ve konserve gıdalarda kanser riskini artırır buna karşın yüksek antioksidanlı yiyecekler ve C vitamini koruyucudur.(3)

2.5. Helicobacter Pylori’ ye Karşı Konak Cevabı

H pylori noninvaziv bir organizma olmasına rağmen konakta immün yanıtı indükler. (8,121,122) Bakteriyel kolonizasyon, bakterinin persistansı ve virulansı

doğal ve kazanılmış artmış immün cevapla sonuçlanır ve bunlar h pylori ile ilişkili hastalıkların patogenezinde önemlidir.(8,81,123,124)

Virulan H.pylori suşları epitelyum hücrelerinin doğal immün yanıt molekülü nücleotid oligomerization domain 1'i (NOD1) aktive eder ve bu aktivasyon IFN gama sinyal yolu, STAT1 ve IFN regulatör faktör 1 (IRF1) aracılı İFN gama sitümülasyonu yapar. Bu situmulasyon, inflamasyon ve sonucunda oluşan peptik ülser ve gastrik kanser gibi birçok klinik bulgu ile ilişkilidir.(8,125)

Bakteri heat shock protein, üreaz ve lipopolissakkarit gibi birçok antijenik ürün üretir ve bunlar lamina propria makrojajlar ve aktive T hücreleri tarafından tanınır.(122,126) Hücresel hasar ve özellikle epitelyum sıkı bağlantı yapılarının bozulması lamina propriaya antijen sunumunu artırarak immün stimulasyonu kolaylaştırır. Net sonuç İL-1, iL-6, tumor nekrozis faktör alpha (TNF-alpha) ve özellikle İL-8 gibi sitokinlerin üretiminin artmasıdır. (8,101, 121,127,128)

Enfeksiyon sırasında T hücreleri aktive olur, aktivasyonla Class2 MHC yi indükleyerek sitokin salınımını ve bakteriyel bağlanmayı artırırlar. Farklı T helper hücre alt grupları kendilerine özgü sitokin sekresyonu yaparlar. Th1 hücreleri, hücre aracılı immün cevabı TNF alpha ve IFN gama üzerinden gerçekleştirir. Th2 hücreleri ise İL-4, İL-10 ve TGF beta üretirler.(3,8,129)

H pylori infeksiyon süresi boyunca T hücre aracılı immün yanıt Th1 e doğru kayar ve immün cevap epitelyum hücre inflamatuar sitokin üretimiyle (IFN-gama veTNF alfa tarafından situmule edilen İL-8 aracılı) ve direkt etkiyle epitelyum apoptozisi ile olur. (130,131). Aktive T hücreleri tarafından uzamış gastrik B hücre situmulasyonu nadir vakalarda Gastrik MALT lenfomaya neden olabilir (3,6,8)

İL-8 potent bir kemotaktik faktördür nötrofilleri aktive eder ve akut inflamatuar hücreleri mukozaya çeker. H Pylori transkripsiyon faktörü NF-kB (Nüclear factör kapa B) yi aktive eder ve böylece İL-8 üretimi artar NF-kB ayrıca inflamasyona katkı yapan genlerin expresyonunu düzenler.(8,112,132)

CagA ve VacA expresyonu yapan bakteriler daha potent olarak İL-8 üretimi yaparlar bununla birlikte primer İL-8 expresyonundan sorumlu gen picB(CagE) dir.(111) CagA ve VacA pozitif suşlar klinik bulgusu olan h pylori enfeksiyonlarında daha sık bulunurlar ve buradan indirekt olarak İL-8 in gastrointestinal hastalıkların patofizyolojisinde rolu olduğu söylenebilir.(8) H.pylori eradikasyon tedavisinin ardından TNF alfa ve IL-8 in olan mukozal seviyeleri lokal inflamasyondaki düşüşle beraber düşer (8,133)

H pylori enfeksiyonları İL-17 nin gastrik mukozada düzeyini artırır İL-17 ERK1/2 MAP kinaz aktivasyonuyla İL-8 üretimini aktive eder. Yine IL-23 te h pylori ilişkili gastritte artar ve STAT3 yoluyla İL-17 sekresyonunu regüle eder. Immün cevapta erken yanıt T hücrelerinin toplanması ve İL-17 üretimidir. Sonuç olarak nötrofil toplayıcı kemokinler salınır ve bakteriyal yük azaltılır.(8,134) Ancak T düzenleyici hücreler İL-17 etkisiyle iflamatuar reaksiyonu baskılar böylece bakteriyel persistansın devamına olanak sağlar. B7-H1 (programmed death -1 ligand 1) B7 ailesinin T hücre inhibasyonu ile ilişkili üyesidir ve h. plyori enfeksiyonu süresince T hücre supresyonunu ile İL-2 sentezinin inhibasyonun sağlar Bu inhibasyon da enfeksiyonun kronikleşmesine katkıda bulunan faktörlerdendir.(8,129)

H pylori ye karşı antikor üretimi ile sonuçlanan B hücre yanıtı gastroduodenal mukozada lokal ve sistemik olarak belirir. Çoğu enfekte birey h pylori suşuna spesifik sistemik antikor üretir. Antikor yanıtı akut enfeksiyondan

kronik durumuna geçtikçe değişir.(8,135) IgM antikorları akut enfeksiyonun sensitif olmayan göstergelridir ve genellikle klinik olarak faydalı değillerdir. (8,136) IgA ve IgG antikorları enfeksiyona cevaben üretilir, varlığını hastalık aktivitesi boyunca gösterir ve enfeksiyon kür olduktan sonra kantitatif olarak seviyeleri azalır(8,137). Genelde titrlerinde kürü takiben 5-6 ay içinde % 40-50 azalma gözükür ve çoğu hastada seviyeleri düşmeye devam ederek 2 yıl içinde normal titrelerine döner (8,137). CagA proteinlerine karşı üretilen antikorlar serumda ve gastrik dokuda saptanabilir ve infeksiyonun daha virulan organizmalarla medyana geldiğinin sensitif bir habercisidir.(8,138) Gastroduodenal mukozal hasara karşı oluşan lokal antikorların immünpatogenezdeki rolu, doku hasarı ve inflamasyon üzerine etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.(8,121,122) H pylori ile tüm enfekte insanlar da gastrik mukozal IgA ve IgG yanıtı oluşur. IgA antikorları muhtemelen mukozal hasarı, antijen alımını inhibe ederek, bakterinin adheransı ve hareketine zarar vererek ve çeşitli toksinleri nötralize ederek düzenler IgG antikorları muhtemelen kompleman sistemi aktive ederek ve nötrofil aktivasyonunu kolaylaştırarak inflamatuar hasarın artmasına neden olur.(8) Antikor yanıtı ayrıca IL-8, antral epitelyum ve homolog konak ve bakteriyel epitopları(LewisX, lipopolisakkarit ve heat shock protein gibi) gibi otoantijenlere karşıda gelişebilir. İmmünglobulin spesifikliği gösteren MALT Lemfoma da da otoantijenlerin rolu vardır.(121,139-142)

Gastrik inflamasyon paterni artmış hastalık riskiyle alakalıdır : Antral predominant gastrit genelde duodenal ülser ile bağlantılıdır. Halbuki pangastrit daha çok gastik ülser ve adenokarsinomla bağlantılıdır (3)

HP nin indüklediği inflamasyon somatostatin üreten D hücrelerinin azalmasına neden olur. Gastrin salınımını azaltan somatostatin inhibe olduğunda

gastrin seviyeleri h pylori + bireylerde yükselir. Bu yükselme yemekle indüklenen asit sekresyonunun artmasını sağlayarak antral predominant gastrit oluşumuna neden olur. Bunun duodenal ülsere nasıl neden olduğu konusu hala net değildir, fakat artmış asit sekresyonu duodenal ülserli hastaların duodenumunda bulunan koruyucu potansiyeli olan gastrik metaplazi formatına katkıda bulunabilir. Duodenumdaki gastrik metaplazi h pylori ile kolonize olabilir ve daha sonra inflame olarak ülserleşebilir (3).

Pan veya corpus predominant gastrit durumlarında artan gastrik ülser ve gastrik adenokarsinom patogenezi daha az anlaşılmıştır. Gastrik corpusda inflamasyon hipergastrinemiye rağmen daha az asit üretimi (hipoklorhidri) ile sonuçlanır. Gastrik ülserler genelde antral ve korpus mukozasının bağlanma noktasında belirir ve bu bölgeler özellikle inflamedir. (3) Progresif DNA hasarı ve anormal epitelyum hücre klonlarının yaşam süresi kısaltılarak gastrik kanserin önüne geçilmeye çalışılır. DNA hasarı başlıca reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri ile inflamatuar hücrelerin artması ve beklide hipoklorhidrik midede yaşayan diğer bakteriler nedeniyledir.(3) Gastrik biyopsilerin analizleri sonucunda intestinal tip gastrik adenokarsinomun adım adım basit gastritten gastrik atrofi, intestinal metaplazi displazi basamaklarını takip ettiği. Diffüz tip intestinal kanserin ise direkt olarak kronik gastritten gelişebildiği gösterilmiştir.(3)

H pylori enfeksiyonu dolaşımda lökosit ve pletelet agregatı oluşmasını indükler. Oluşan bu platelet aktivasyonu ve agregasyonu mikrovaskuler disfonksiyon ve inlamasyona katkıda bulunabilir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonunun vonWillebrand faktör (vWF) aracılılığıyla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Oluşan bu H. pylori – platelet etkileşimlerinin peptik ülser

hastalığı, kardiyovaküler hastalıklar, idiopatik trombositik purpura gibi hastalıkların etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.(3,6,8,143-145)

2.6. Helicobacter Pylori Tanı Testleri

Çeşitli yöntemlerle H pylori tanısı konabilir. Tanı da kullanılan yöntemler endoskopi gerektirip gerektirmemesine göre invaziv ve noninvaziv yöntemler olarak ikiye ayrılabilir. (146) Gastrik biyopsilerin değerlendirilmesi ile yapılan kültür ve histolojik boyama gibi direkt yöntemler invaziv yöntemler; H. pylori ye karşı oluşan antikorların veya h pylorinin üreaz gibi metabolik ürünlerinin değerlendirildiği indirek testler ile yapılan yöntemler ise noninvaziv yöntemelerdir.(9,146) Hastada kullanılacak testin seçimi, testin maliyeti, ulaşılabilirliği, kullanılabilirliği, hastanın klinik durumu, toplumdaki enfeksiyon yaygınlığı ve hastaya uygulanacak testin sonucunu etkileyebilecek proton pompa inhibitörleri ve antibiyotik kullanımı öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.(9,146) Tanıyı optimal olarak koyabilmek için genellikle önerilen birçok testin birlikte yapılmasıdır.(9) Tanıda altın standart HP'yi kültürde üretmek veya gastrik biyopside histopatolojik olarak göstermektir.(9)

H. pylori tanısı için kimlere test yapılacağının klinik koşulları vardır. Kimlere tanı testi yapılması konusunda ilk kez 1994 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından önerilerde bulunulmuştur. Daha sonra ise 2006 yılında European Helicobacter Study Group (EHSG) ve 2007 yılında American College of Gastroenterology (ACG) tarafından öneriler açıklanmıştır. (146-149). ACG 'nin önerilerine göre tanı testleri mutlaka klinisyen tanı sonrası tedaviyi planlanıyorsa yapılmalıdır. Yine tanı testleri gastrik MALT lenfoma, aktif peptik ülser hastalığı veya daha önce peptik ülser öyküsü olan hastalar ve daha önce

araştırılmamış dispepsisi olan 55 yaş altı, alarm semptomu olmayan (kanama, kansızlık, erken doyma, açıklanamayan kilo kaybı, ilerleyici yutma güçlüğü, odinofaji, tekrarlayan kusma, GI kanseri aile öyküsü, önceki özofagogastrik malignite öyküsü gibi) hastalar içinde endikedir.(146,149)

Asemptomatik hastalara genellikle tanı testi endikasyonu olmamakla birlikte bunun istasnaları mide karsinomu korkusu olan hastalar, ailesinde mide malignitesi öyküsü olan hastalardır. Ailesinden bir kişi h pylori tedavisi almış olan asepmtomatik kişilere tanı testi uygulanması konusu açık değildir. (146,150,151)

Yine uzun süreli PPI kullanan HP pozitif hastalarda gastrik atrofi insidansının arttığı gösterilmiştir. Maastricht III konsensüs raporunda uzun süreli PPI tedavisi alan hastalara da h pylori tanı testleri önerilmektedir.(146,148,152-154)

Bunun dışında HP tanı testleri için diğer muhtemel endikasyonlar içinde sık NSAİİ kullanımı olan hastalar, immün trombositopenisi olan hastalar, açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan hastalar, açıklanamayan B12 vitamini eksikliği olan hastalar yer almaktadır. (146,155-157)

Ayrıca giderek artan antibiyotik rezistansı ile bakteri eradikasyon oranının azalması ve tedavi değerlendirmsinde kullanılabilecek non invaziv testlerin maliyetinin de düşmesi nedeni ile guidline'lara göre değişmekle birlikte h pylori eradikasyon tedavisi alan tüm hastalara tedavi sonrası 4-6 hafta sonra h pylori için tekrar değerlendirme yapılması önerilmektedir. (146)

İnvaziv Yöntemler

Helicobacter Pylori tanısı endoskopi yapılarak biyopsi üreaz testi, histoloji ve daha az yaygın olan kültür yöntemi ile konulabilir. (146)

American College of Gastroenterology (ACG) hangi testin kullanılması gerektiğine dair önerilerde bulunmuştur.. Bu önerilere göre 1- Endoskopi endikasyonu koyulup antral biyopsi yapıldığında ilk seçilmesi gereken test üreaz testidir.2- Rutin gastrik histoloji genellikle gerekli değildir ve pahalıdır. 3-Eğer biyopside üreaz testi negatifse HP tanısı histoloji, kültür, üre nefes testi veya fekal antijen testi ile konulabilir. Seroloji de kullanılabilir, fakat bu yöntemle aktif veya geçirilmiş enfeksiyon ayrımı net değildir ve h pylori prevelansının düşük olduğu bölgelerde testin pozitif prediktif değeri düşüktür. Dolayısıyla üre nefes testi veya gayta antijen testi daha iyi alternatiftirler. 4-Biyopsi üreaz testinin sensitivitesi PPI kullanımında ve son zamanlarda geçirilmiş GIS kanama durumlarında düşer bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. (146,149)

Histoloji:

Hpylori morfolojisi bakterinin ışık mikroskobu ile tanısının konması için oldukça uygundur. Klasik Hemotoksilen Eozin boyası ile büyük büyütmede bakteri sayısı çok düşük olmadıktan sonra vakaların çoğuna histolojik olarak tanı konabilir. Bakteri en iyi gastrik yüzeyin luminal tarafında mukusun içinde veya yüzeyine yapışmış olarak görülür.(9)

Modifiye Giemsa veya Whartin-Starry Gümüş Boyası gibi boyalar H pylori tanısı için daha sensitif boyalardır. Whartin-Starry gümüş boyası ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilebilir ancak teknik olarak zor bir boyama yöntemidir, maiyetlidir ve tecrübeli teknikerler gerektirir. Modifiye Giemsa yöntemi ise daha basit bir yöntemdir ve uygulaması daha kolaydır.(9)

H.pylori tanısında Akridin Orenge Boyası (floresans), Cresyl-fast Violet Boyası, Gimenez, veya Brown-Hopps gibi boyalarda kullanılabilir.(9) Islak

hazırlanmış doku preparatının faz-kontrast mikroskobunda değerlendirilmesi de kolay ve hızlı bir yöntemdir. (9)Mukus smear veya biyopsi imprintinin gram boyaması da tanıda kullanılabilir fakat diğer boyamalara göre daha az sensitif yöntemlerdir. (9)

Histolojik incelemenin uygun şartlar sağlandığında(tecrübeli kişiler tarafından gerçekleştirmesi, multiple biyopsi örneği alınması gibi) spesifitesi ve sensitivitesi % 95 in üzerindedir. Bu yöntemin önemli bir avantajı inflamasyon, malignite ve diğer ilişkili patolojilerin değerlendirilebilmesidir.(9) Histolojinin sensitivitesi antisekretuar alan hastalarda da düşer fakat yine de bu durumdaki biyopsi üreaz testine göre yüksektir.(146) Test sonucunun değerlendirme yapan kişiye bağımlı olması, alınan farklı yerlerde farklı yoğunlukta h pylori ve ona bağlı farklı sonuçların oluşabilmesi testin dezavantajlarıdır. (146,158)

Bakteriyel Kültür:

Tanıda en spesifik yöntem gastrik biyopsiden elde edilen h pylori kültürüdür. Fakat testin sensitivitesi biyopsi transport koşulları, kültür edilmeye çalışıldığı labaratuar koşulları gibi faktölere bağlı olarak % 75 ile % 90 arasında değişebilir.H pylori kültürde yavaş çoğalma özelliği gösteren, özel kültür şartları gerektiren bir bakteridir. Dolayısı ile bakterinin uygun olmayan koşullarda transportu olduğunda veya bakteri uygun olmayan labartuar koşullarında üretilmeye çalışıldığında yalnızca kültür sonucuna güvenmek aslında enfekte olan bireylerin bir kısmının teknik nedenlerle gözden kaçırılması demektir.Yine daha önce antibiyotik kullanımı ve ortamın pH'ının artmasını sağlayan PPI kullanımı de kültürün sensitivitesini düşüren faktörlerdir. (9,146,159)

Biyopsi örnekleri tuzlu su çözeltisi içinde veya distile su içinde nemli bir şekilde taşınmalıdır. Saklanması + 4 santigrad derecede olmalıdır ve alındıktan sonra 4-6 saat içinde kültüre edilmelidir. Eğer kültür edilme süresi 2 günü geçecekse -20 santigrad derecede saklanmalıdır.(9,160)

Bakteri Columbia agar gibi kanlı agarlarda mikroaerobik koşullarda 37 santigrad derece de inkübe edilir ve değerlendirme için 5-7 gün kadar bekletilmelidir. Koloniler 3-5 gün içerisinde küçük, kubbeli, saydam ve bazen zayıf hemolizli olarak görülebilir hale gelebilirler, fakat bazen görülebimeleri daha uzun zaman alabilir.(9)

Rutin HP kültürü yapılması şuan için önerilmemektedir. Bununla birlikte refrakter hastalığı olanlarda kültür bakterinin antibiyotik rezistansını göstermesi ve uygun tedavi olanağı sağlaması açısından faydalıdır (146)

Kültür yönteminin avantajları kültür sonucu üretilen bakterinin antibiyotik duyarlılığına bakılabilmeye olanak sağlaması ile eradikasyon için uygun antibiyotik seçimine olanak sağlamasıdır.(9) Yine bazı vakalarda kültürde üreyen bakteri suşunun tipinin de bilinmesi ile bakterinin patojenite potansiyeli de belirlenebilir.(9)

Kültür yönteminin gastrik biyopsinin uygun alınma zorluğu, invaziv bir yöntem olması, kültürün 7 gün kadar içerisinde sonuçlanabilmesi, transport zorluğu ve kültüre edilebilmesi için özel labaratuar koşullarının varlığına ihtiyaç duyulması ve dolayısıyla maliyetli olması gibi dezavantajları vardır.(9)

Brush sitoloji:

Klinik pratikte nadiren kullanılır. Biyopsinin uygun olmadığı kanama bozukluğu olan hastalarda düşünülebilir. Fırçalama yöntemi ile elde edilen örnek

standart gram boyama veya sonuçsuz kaldığında özel boyamalar ile değerlendirilebilir. Brush sitolojisinin sensitivitesi %95-98 spesifitesi ise % 96 civarındadır. (146,161,162)

Henüz yeteri kadar değerlendirilmesi yapılamamış diğer yöntemlerden in situ immünofloresan hibridizasyon (FISH) analizi ile de gastrik biyopsiden H. pylori tespit edilebilir. (9,163)

Biyopsi Üreaz Testi:

H. pylori enfekte gastik mukozada, indikatör olarak fenol kırmızısının kullanıldığı üre solusyonu ile reaksiyona giren üreaz enzimini bol miktarda üretir. Bu reaksiyon easına dayanan kitler (örneğin CLO test,PyloriTek,Hp-fast), h pylori tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (9,146).

En sık kullanılan testlerden biri CLO testdir. Bu teknikte bir yada iki parça biyopsi dokusu üre içeren ph reaktif agar içerisine konulur. Eğer ortamda üreaz varsa üreyi parçalar ve amonyağa dönüştürür. Alkali bir pH oluşur ve renk değişikliği meydana gelir.(146) Test ilk bir saat içerisinde bile pozitif sonuç verebilir fakat son değerlendirme 24. saatte yapılmalıdır Yapılan bir çalışmada CLO test için alınan doku sayısı 1-4 arasında arttıkça testin sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir.(146,164)

Biyopsi Üreaz testi için yaygın olarak kullanılan kitler oldukça ucuz olmasına rağmen testin yapılabilmesi için gerekli olan endoskopi ve biyopsi işlemleri oldukça maliyetlidir ancak biyopsi üreaz testi yine endoskopi ve biyopsi gerektiren histoloji ve kültüre oranla daha az maliyetlidir.(9,146,165) Enfeksiyon olasılığı yüksek ise cost- efektiflik adına yapılan biyopsiden histoloji içinde örnek alınması ancak biyopsi üreaz testi sonuçlanana kadar bekletilmesi ve sonuç

negatif gelirse değerlendirilmeye alınması faydalı olabilir. Yine biyopsi üreaz testi negatif olduğunda seroloji, gayta antijen testi ve üre nefes testi alternatif yöntemlerdir.(9,146)

Biyopsi üreaz testinin sensitivitesi yaklaşım % 90-95 ve spesifitesi %95-100 arasında değişmektedir. (146,149) Yanlış pozitif sonuç pek olası değildir. Ancak nadiren üreaz enzimi üreten oral bakteri kontaminasyonu olduğunda yanlış pozitif sonuç vermektedir. Yanlış negatif sonuçlar ise yakın zamanda geçirilmiş GIS kanama, PPI, H2 antagonisti, bizmut içeren bileşiklerin kullanımı sonucu oluşabilir. Bu hastalarda hem antrum hemde fundustan örnek alınması testin duyarlılığını artırabilir. İlaçların endoskopiden ne kadar zaman önce kesilmesi konusu net olmamakla birlikte 4 hafta makul bir süre gibi görünmektedir.(9,146,166)

Hızlı Üreaz Testi :

Endoskopik biyopsiden sonra 1 saat gibi kısa bir sürede testin sonuçlanabilmesine olanak sağlayan özel olarak tasarlanan spesifik üre kitleri (PyloriTek, Serim Research, Elkhart, IN, and Helicocheck, Institute of Immunology, Co., Ltd., Tochigi, Japan) ile yapılan testtir. (9,146).Bir saat sonrasındaki sensitiviteleri ve spesifitileri 24 saatlik jel agar testlere kıyasla % 89-98 ve % 89-93 arasındadır. Bir saatlik süre içerisinde değerlendirildiğinde jel agar testlere göre daha üstündür. (146,167-170) Bu testin sonuçları da yine antisekretuar ilaç kullanımı ve antibiyotik kullanımından etkilenmektedir.(146)

Noninvaziv Yöntemler

Üre Nefes Testi:

Üre nefes testi h pylori tanısında şu an standart olarak kullanılan noninvaziv tanı yöntemidir. Tedavi öncesi ve sonrası durumu değerlendirmesinde oldukça güvenilir noninvaziv tanı yöntemdir.(9)

Karbon izotipi ile işaretlenmiş ürenin oral olarak uygulanması ve midede HP varlığında HP tarafından üretilen üreaz enzimi ile hidrolize edilmesi esasına dayanır. (9)Daha sonra değerlendiren soluk verme işlemi sırasında açığa çıkan işaretlenmiş karbondioksit miktarının oranı üreaz aktivitesinin oranı ile koreledir ve HP enfeksiyon tanısında marker olarak kullanılır. Test aktif enfeksiyon varlığını gösterir. Noninvaziv olması, primer tanıda ve tedaviye cevapta kullanılabilmesi testin avantajlarındandır. Testin C13 ve C14 ile işaretlenmiş üre izotipi ile yapılan iki tipi vardır. C13 ile yapılan üre nefes testi klinik pratikte oldukça sık kullanılmasına rağmen ekspire edilen havadaki karbon molekülünün radyoaktif olmayan izotipinin ölçümünde kullanılan spektrometri ekipmanı gerektirdiğinden kısmen maliyetli bir testtir. (9) Diğer taraftan C14 ile yapılan üre nefes testi teknik olarak daha kolaydır ve extrete edilen havadaki işaretlenmiş karbondioksiti ölçmek için elde edilmesi daha kolay olan skintilasyon sayıcı alet gerekmektedir. C14 ile yapılan test daha ucuzdur fakat hesaplama için düşük dozda da olsa daha uzun süreli radyoaktif izotop maruziyeti gerektirir. Bu yüzden C13 izotipi ile yapılan test çocuklarda ve hamile bayanlarda tercih edilir.(9,146)

Üre nefes testinin yapılan bir rewiew de %90-100 sensitivite ve % 86-100 spesifitesi olduğu gösterilmiştir.(9,171) Yine yapılan bir başka değerlendirmede de testin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %88-95 ve %95-100 olarak gösterilmiştir.(146,172) Yanlış negatif sonuçlar antisekretuar, bizmuth veya

antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülebilir. Bunu önlemek için test öncesi antibiyotikler en az 4 hafta PPI'lar ise en az 2 hafta öncesinde kesilmelidir. (173-175)

Testin sensitivitesi yaştan bağımsız olarak yüksektir. Spesifite ise infantlarda ve küçük çocuklarda düşmektedir.(9)

Üre nefes testi tedavi başarı veya başarısızlığını göstermede de oldukça güvenilir bir testtir. (9,176) Bununla birlikte test öncesinde antibiyotik kullanımı bizmut kullanımı ve test ile etkileşebilen ilaçların kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.(9)

Seroloji:

HP enfeksiyonu konakta spesifik serum IgM ve IgA nın seviyesinin artması, artmış IgA sekresyonu ve düşük gastrik IgM seviyesi ile karakterize bir immün yanıt oluşturur.(9,177) Bu immün yanıt HP tanısında kullanılan birçok serolojik teste olanak sağlar.(9) HP enfeksi yonu tanısında serolojik yöntemler komplement fiksayonu, hemaglütinasyon immunoblot, floroimmunoassay gibi birçok değerlendirme yöntemi ile yapılabilir fakat konvansiyonel enzim linked immunosor bent assay (ELISA) optimal serolojik yöntem olarak düşünülmek tedir. (9)

Spesifik HP IgG tanımlanmasında kullanılan antijen içeren ticari kitler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kitler ile gerçekleştirlen testlerin histoloji veya üreaz testlerine göre sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %85 ve %79 civarındadır.(9,178-180)

Serolojik yöntemler noninvaziv pahalı olmayan yöntemlerdir ancak serolojik testlerin düşük tanısal doğruluk oranları vardır ve bu nedenle

kullanımları kısıtlıdır. Özellikle prevelansın % 20 den düşük olduğu toplumlarda serolojik testin doğruluk oranları % 50 lere kadar düşebilir. Dolayısıyla guidline'lar prevelansın düşük olduğu toplumlarda aktif enfeksiyon tanısında noninvaziv yöntemlerden serolojik testi önermemekte yerine gayta antijen testi veya üre nefes testini önermektedir.(146,148,149) Tedavi edilmemiş vakalarda IgG antikorları yıllar boyu yüksek kalabilir, bu yüzden seroloji epidemiyoloji çalışmalarında ve dispeptik hastaların endoskopi öncesi değerlendirilmelerinde kullanılabilir. Endoskopi öncesi serolojik değerlendirmede test pozitif saptanıp yapılan endoskopide de de ülser saptanması durumunda h pylori pozitif kabul edilip tedavi verilmelidir, ancak test negatif saptanıp endoskopide ülser görülürse h pylori varlığı gayta antijen testi veya üre nefes testi ile araştırılmalıdır.(146,181,182) Bakteriyal eradikasyon sonrası antikor titreleri 6 ay içerisinde tedavi öncesi döneme göre yaklaşık % 50 oranında düşüş gösterir.(9,183) Bununla birlikte bu değişim kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir ve bazı vakalarda h pylori eradikasyonunu takiben düşük düzeyde IgG seviyeleri yıllar boyunca saptanabilir.(9,184) Bu nedenle antimikrobiyal tedavi sonrası kısa dönem izlemde kullanımları kısıtlıdır.(9)

Testin bir avantajı üre nefes testi ve gayta antijen testinin sensitivitesinin azaldığı antisekretuar tedavi kullanımından etkilenmemesi dolayısı ile antisekretuar tedaviyi kesemeyen hastalarda kullanılabilmesidir.(146)

Gayta antijen testi:

Gayta örneğinde spesifik H pylori antijeni saptamasında kullanılan immünassay yöntemidir. ELISA yöntemi bazlı kitler kullanılır. Noninvaziv olması, yüksek özellikli ekipman gerektirmemesi ve geçirilmiş enfeksiyondan

ziyade aktif enfeksiyonu göstermesi gibi avantajları mevcuttur. Ayrıca çocuklarda kullanımı seroloji veya diğer invaziv yöntemlere göre daha kolaydır ve uygundur.(9)Erişkinlerde ve çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmede oldukça yüksek sensitivitesi ve spesifitesi olan bir yöntemdir. (9,185-189)

4769 hastanın yer aldığı 43 çalışmanın, Premier Platinum HpSA kiti kullanılarak değerlendirildiği bir review de tedavi almamış hastalarda ortalama sensitivitesinin %92,4 spesifitesinin %91,9 olduğu gösterilmiştir.(9,185). 2078 hasta içeren 25 çalışmanın değerlendirildiği, HpSA kitinin kullanıldığı bir rewievda ise eradikasyon tedavisi sonrası en az dört hafta sonra yapılan değerlendirmede testin sensitivitesi %88,3 spesifitesi %92 gösterilmiştir.(9,185) Az sayıda çalışmanını yer aldığı pediatrik hastaların değerlendirildiği diğer bir rewiev da ise IDEIA HpStAR kitinin (%98 sensitivite) HpSA kitine göre (%93 sensitivite) primer tanıda daha sensitiv olduğu ve tedavi sonrası takipte de daha spesifitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir.(9,186) Erişkinler üzerinde yapılan 148 hastanın yer aldığı bir çalışmada ise eradikasyon tedavisi sonrası değerlendirmede IDEIA HpStAR kitinin (%88,6 sensitivite) HpSA kitine göre (80 sensitivite) daha sensitif olduğu gösterilmiştir. (9,187)

Akut GIS kanama, bizmut veya PPI kullanımı testlerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.(146) PPI kullanırken çıkan yanlış negatif sonuçlar için PPI kullanımı kesildikten 2 hafta sonra test tekrarı yapılmalıdır.(146)

Hızlı Gayta Antijen Testi:

Gayta antijen testinin hızlı sonuç vermesi amacıyla geliştirilmiş formudur (Meridian- Bioscience, Cincinnati, OH). Visit sırasında hasta başında hemen

sonuç verir.(146) Bu testin değerlendirildiği 282 ve 240 hasta içeren iki büyük çalışmada testlerin tanıda ve eradikasyon doğrulamadaki sensitivite ve spesifiteleri değerlendirilmiştir. İlk tanıda sensitiviteleri sırasıyla %93 ve % 95 spesifiteleri sırasıyla %89 ve %87 çıkmıştır. Eradikasyon tedavisi sonrası değerlendirmede ise sensitviteleri sırasıyla %94 ve %100 spesiviteleri ise sırasıyla %97 ve %91 bulunmuştur. (146,190,191)

Tam Kan Kullanılarak Yapılan Hasta Başı Testi:

Hastanın tam kanı kullanılarak hızlı ve kolayca yapılan bir testtir. Testin sensitivitesi ve spesivitesinin oldukça değişken olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle klanik pratikte kullanımları yaygın değildir. (9,192)

Tükrük Ve İdrarda Antikor Bakılarak Yapılan Testler:

Tükrük veya idrarda anti HP IgG antikoru bakılması tamamen noninvaziv ve kullanılması kolay testlerdir. Ancak tükrük te antikorun değerlendirildiği bir çalışmada testin sensitivite sinin % 81 ve spesifitesinin de % 73 gibi düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir. (9,193) Test klinik pratikte kullanılmamaktadır. (9, 146)

İdrarda antikor değerlendiriminin ise serum ELISA ile karşılaştırılabilir doğrulukta olduğu gösterilmiştir.(9,192,194).Kato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum ELISA testi baz alındığında İdrar ELISA değerlendiriminin sentivitesinin %97,7 spesifitesinin %95,6 ve doğruluğunun % 96,8 olduğu, biyopsi ile kıyaslandığında ise sensitivitesinin %96,2 spesifitesinin %78,9 ve doğruluğunun %91 olduğu gösterilmiştir. (194) Ancak test klinik pratikte pek kullanılmamaktadır.(9,146)

Moleküler Testler:

H pylori tanısı için gastrik biyopsilerden belirli cinsler ve spesifik türler için prob hibridizasyon ve PCR yöntemi kullanılabilir.En yüksek sensitivite potansiyeli olan test HP spesifik DNA nın PCR yöntemiyle değerlendirmesidir. Gastik biyopsi materyali ve ve gastrik sekresyon aspirasyonu ile elde edilen materyalların PCR yöntemi kullanılarak 16S rRNA geni, üreaz subünitesi geni, vacA geni gibi genleri içeren DNA dizleri tanımlanabilir (9,195-197) Bu PCR testlerinin sensitiviteleri ve spesifiteleri materyal analizi ve değerlendirimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. (9,198) Moleküler teknikler gelecekte H pylori enfeksiyonu tanısında daha güvenilir testler olabilir. Bu testler teknik olarak standart kitlerin kullanıldığı testlere göre daha komplekstirler, özellikli labaratuar gereçleri gerektiriler fakat üre nefes testi veya üreaz testinin pozitif sonuç verdiği ama bakteri kültür testinin negatif sonuç verdiği gibi, anormal sonuçları aydınlığa kavuşturmada kullanılabilirler.(9)

String Test:

Yutma işlemi ile yapılan string test (enterotest) minimal invaziv bir yöntemdir ve gastrik sıvıdan direkt örneklemeyi sağlayan endoskopiye alternatif bir yöntemdir. Bu yöntemle ilgili klinik bilgiler sınırlıdır. Gastrik sıvı örneklemesi ile yapılan bu yöntemle mide mukozasından dökülen enfekte suşun değerlendirmesi yapılabilir ve bu testin doğruluğu ispatlanırsa sıvıdan yapılan kültür ve PCR bakteri suşunu belirlemede faydalı olabilir. (9,199)

Eradikasyonu değerlendirmesinde tanı testleri :

Giderek artan antibiyotik rezistansı ile bakteri eradikasyon oranının azalması ve tedavi değerlendirmsinde kullanılabilecek non invaziv testlerin güvenirliliğinin yüksek, maliyetinin de düşük olması nedeni ile h. pylori eradikasyon tedavisi alan tüm hastalara tedavi sonrası h pylori için tekrar değerlendirme yapılması Avrupa konsensus panel tarafından önerilmekte dir.(146,148) American College of Gastroenterology ise 1-h pylori ilişkili ülseri olan hastalar 2- tedaviye rağmen dirençli dispeptik şikâyetleri olan hastalar 3- HP ilişkili MALToma saptanan hastalar 4- Erken gastrik kanser nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalara tedavi sonrası eradikasyon değerlenedirmesini önermektedir.(146,149)

Üre nefes testi tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmede kullanılması önerilen testtir ve tedavi bitiminden en az dört hafta geçtikten sonra yapılması önerilmektedir. (146,149) Gayta antijen testi daha yaygın fakat doğruluk oranı üre nefes testine göre daha az olan kullanılabilecek alternatif testtir. (146,200)

Eradikasyon değerlendirmesinde, son zamanlarda h pylori eradikasyonu amacı dışında başka bir nedenle antibiyotik kullanımı, bizmut veya PPI kullanımı test sonuçlarını etkileyerek yanlış negatif sonuçlara neden olabilirler. Bu nedenle eradikasyonu değerlendirmede antibiyotikler ve bizmut testlerden 4 hafta önce ve PPI ise testlerden en az bir hafta önce kesilmelidir. (146)

Eradikasyon değerlendirmesi sonucu tekrar HP nin pozitif çıkması durumunda antibiyotik rezistansından şüpheleniliyorsa Endoskopik biyopsi ile kültür yapılıp antibiyotik duyarlılığı değerlendirilebilir. (146)

2.7. Helicobacter Pylori İle İlişkili Hastalıklar

H. pylori enfeksiyonun klinik sonuçları oldukça çeşitlilik gösterir. Konakla ilgili faktörler, bakteriyel faktörler ve çevresel faktörler bu klinik çeşitliliğin oluşmasını sağlar.(9)

H. pylori ile akut enfeksiyon genellikle akut gastrit ve geçici hipoklorhidri ile sonuçlanır.Daha sonra kolonizasyon olan tüm konaklarda h pyloriye karşı genelde hiçbir semptom vermeyen kronik gastrit olarak adlandırılan, gastrik doku yanıtı oluşur. Ancak enfekte bireylerin %15'inden az bir kısmında klinik olarak peptik ülser, gastrik kanser vs gibi hastalık gelişimi gözlenir.(3,9)

H. Pylori akut gastrit, kronik gastrit, atrofik gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik adenokarsinom, primer gastrik lemfoma, otoimmün gastrit, fonksiyonel dispepsi, gastroözefageal reflü gibi birçok gastrointestinal hastalıkta rol oynar, ayrıca koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyebetis mellitus, İTP, serebrovasküler hastalık gibi extraintestinal hastalıklarda da rolu veya katkısı olduğu düşünülmektedir.(1-6)

Yine yapılan çalışmalar cag A + H pylori ile enfeksiyonun çocukluk astımı, saman nezlesi gibi atopik hastalıklara karşı da koruyucu etkisini ortaya koymuştur.(3)

H Pylori ile ilgili hastalıkları genel olarak gastrointestinal sistem hastalıkları ve extraintestinal sistem hastalıkları olarak iki gruba ayırabilir.

Helicobacter Pylori İle İlişkili Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Epidemik hipoklorhidri ve akut gastrit:

Genelde H. Pylori ye karşı oluşan mukozal hasarla ilişkili, akut inflamasyon sonucunda oluşur. Vakaların çoğu asemptomatiktir veya hafif-orta

derecede epigastik ağrı, bulantı ve kusma gibi semptomlar oluşturabilirler. Bu tanıyı alabilecek hastalar daha önce şikâyetleri olmayan hastalar olup, hastalıkları döneminde şikâyetlerinin yeni başlangıç aşamasında olduklarından genelde bu hastalara erken dönmede endoskopi ve ileri inceleme yapılmaz. Dolayısı ile erken dönemde endoskopi yapılan az sayıda hastaya bu tanı konabilir. Hastaların endoskopik biyopsilerinde nötrofil infiltrasyonu ve mukozal hasarla karakterize 'akut gastrit' saptanır. Gastrik sekresyon analizi yapılırsa hipoklorhidri ile ph yüksekliği saptanır. Hastalarda yapılan biyopsi kültürlerinde h. pylori üretilebilir. Hastalık tedavi edilmezse genelde kronik gastrite ilerler.(9,11,201-207)

Kronik gastrit

H pylori infeksiyonları genellikle asemptomatik süperficial gastrit ile sonuçlanan kronik enfeksiyon sürecinde tanı alırlar.(9) Kronik süperficial gastrit dünya nufusunun üçte ikisini etkiler ve insanlarda görülen en sık kronik inflamatuar hastalıklardan birisidir.(11,208) Endoskopik biyopsi ile tanı konur. Biyopsi materyalinda Tipik spiral şekilli H pylori gözlemlenebilir. Histopatolojik olarak yüzey epitelinin altında mukozanın üst taraflarında akut(nötrofil) ve kronik inflamatuar hücreler (lemfosit, plazma hücresi, makrofaj ve sıklıkla eozinofil) yoğunlaşmış olarak saptanır ve karakteristik olarak tipik süperficial gastit görün tüsünü verirler. Kronik gastritle ilişkili lenfoid foliküllere de genellikle rastlanır.(11,209)

İnfekte hastaların % 80 inde antrum ve korpustan %10 unda sadece antrumdan ve % 8 inde sadece korpustan h pylori izolasyonu yapılabilir.(11,210) Sadece korpustan izole edilebildiği durumlar genelde PPI kullanımı

modifikasyonu veya belirgin atrofi ve intestinal metaplazi olduğu durumlarda olur.(11)

H pylori ile oluşan kronik gastrit sonradan oluşabilecek peptik ülser, gastrik kanser ve MALT Lemfoma vs gibi hastalıklar ile yakından ilişkilidir.(11)

H Pylori ile olan kronik gastritin gidişatına bakıldığında; Enfeksiyonun erken dönemlerinde korpusun minimal etkilendiği, antral predominant gastrit oluşur. Antral predominant gastrit h pylori'nin neden olduğu gastritler içerisinde en sık saptananıdır.(211) Bu evre gastrik asit sekresyonunun artması ile sonuçlanan somatostatin seviyesinin düşüklüğü ve belirgin artmış gastrin salınımı ile ilişkilidir. Bu artmış asit salınımı bazı hastalarda duodenal ülser oluşması için yeterlidir. (11,212). Hastaların bir kısmında devam eden inflamasyonla birlikte gastrin üreten G hücreleri ve asit üreten parietal hücrelerin kaybı midede asit sekresyonunu azaltır ve intestinal metaplazi ile gastrik atrofi oluşur. (11,213) Bu değişiklikler ile bakterilerin migrasyonu uyarılır ve bu da corpusta gastrit ile sonuçlanır. (11,214) Böylece oluşan gastrit asit sekresyonu azalması ve atrofi ile diffüz antral gastritten corpus hasarlanmasına neden olan corpus gastriti gelişimine doğru ilerler.(11)

H pylori kolonizasyonunun gastrik korpus veya antral predominant olması klinik gidişatı etkiler. Duodenal ülserler tipik olarak antral predominant enfeksiyon ile karakterizedir. Atrofi çok az olur veya olmaz, gastrik asit sekresyonu normal veya artmıştır. Aksine gastrik ülserler, gastrik atrofi ve gastrik kanserler tipik olarak yaygın gastritle ilişkilidir ve intestinal metaplazi ve hipoklorhidri görülür. (11,211)

Peptik Ülser

H. pylori, peptik ülser ile yakından ilişkilidir ve tüm dünyada peptik ülserlerin büyük kısmından sorumludur.(211)

Yapılan çalışmalarda h pylori ile enfekte birinin hayatı boyunca duodenal ülser veya peptik ülser geliştirme riskinin % 3 ile %25 arasında bulunmuştur. (9,211,215,216) Yine h pylori pozitif bireylerde, negatif bireylere göre peptik ülser geliştirme riski 4 -11 kat artmış saptanmıştır. (9,217,218)

H pylori'nin neden olduğu artmış bazal ve stimüle gastrik asit sekresyonu ile karakterize antral predominant gastrit, duodenal ülser oluşumunu tetikler.(9,219) NSAİ ilaç kullanımı, Zollinger Ellison sendromu gibi diğer presipite edici faktörlerin yokluğunda h pylori varlığı hemen hemen tüm duodenal ülserli hastalarda saptanır.(9,220) Totalde ise tüm dünyadaki duodenal ülserlerin % 80 kadarı h pylori ile ilişkilidir.(3)

H pylori ile gastrik ülser arasındaki ilişki biraz daha zayıftır. Düşük gastrik asit sekreyonu ve multifokal atrofi ile karakerize corpus predominant gastrit, gastrik ülser oluşumunu tetikler.(9) NSAİ ilaçların indüklemediği gastrik ülserli hastaların yaklaşık % 80 'i h pylori ile enfektedir.(9) Total olarak bakıldığında ise tüm dünyadaki gastrik ülserlerin yaklaşık % 60'ı, h. pylori ile ilişkilidir. (3)

H pylorinin CagA gen bölgesine sahip suşlar, olmayanlara göre, peptik ülser ile daha yakından ilişikilidir. Yapılan bir çalışmalarda duodenal ülserli hastaların % 85 -100 ünde Cag A + suşlar saptanırken ülseri olmayan hastaların % 30-60 ında CagA + suşlar saptanmıştır.(219,221) Yine dupA genide daha yoğun antral inflamasyona neden olan ve duodenal ülser riskini artıran spesisifik h pylori genidir.(219,222)

H pylori enfeksiyonuna sahip hastalarda sigara kullanımı ve NSAİ ilaç kullanımı gibi faktörlerde ülser gelişim riskini artırır (219,223-226)

Peptik ülser masif hemoroji, bağırsak perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. H pylori eradikasyonu, h pylori ilişkili peptik ülser gelişim oranını, ülsere bağlı kanama, perforasyon gibi komplikasyonları ve ülserin rekürrens oranını belirgin olarak düşürür. (4, 211,227) Yapılan bir meta-analizde hastaların en az 6 aylık takiplerinde duodenal ülser rekürrens yüzdesi h pylori erdaikasyonları yapılmayanlarda % 37 saptanmışken h pylori eradikasyonu yapılan hastalarda % 6 bulunmuştur.(219,228) Yine yapılan başka bir metaanalizde bu oranlar eradikasyon yapılmayanlarda %56 yapılanlarda % 20 olarak saptanmıştır.(219,229)

Yapılan bir çalışmada peptik ülser perforasyonu nedeniyle acil opere edilen 128 hastada NSAİ ilaç kullanım oranı % 53 saptanırken hastalarda h pylori pozitif saptanma oranı % 26 bulunmuştur.(4,230) Yine yapılan bir çalışmada aspirin veya diğer antiplatet ajanlarla kontinue tedavi alan h pylori negatif peptik ülserli hastalarda peptik ülser kanama riskinin aspirin ve diğer antiplatelet almayan h pylori + hastalara göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak h pylori'nin peptik ülser komplikasyonlarında riski artırmakla beraber predominant etyolojik faktör olmadığı NSAİ ilaç kullanımının major etyolojik faktör olduğu söylenebilir. İleri yaş ve kadın cinsiyette komplikasyon riskini riski artıran faktörlerdir.(4,231) Ayrıca yapılan çalışmalar h pylori enfeksiyonunun NSAİ ilaçlara bağlı oluşan GIS yan etkileri artırdığını göstermiştir.(4,232) Enfeksiyonun profilaktik eradikasyonu peptik ülser ve GIS kanama da dahil NSAİ ilaçların yan etkilerini azaltabilir. (4,233)

Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi (FD) organik sebebi olmayan, birçok nonsipesifik üst gastrointestinal sistem semptomu ile karakterize bir hastalıktır.(4) H. pylori ile fonksiyonel dispepsi arasındaki ilişki halen net olarak aydınlatılamamıştır.(9)

Fonksiyonel dispepsi hastalarında artmış H pylori prevelansı saptanmıştır. Fakat bakteriyel eradikasyonla uzun dönem hastalık semptomlarında iyileşme konusunda bir çok çalışma mevcuttur ve çalışmalar tutarsız sonuçlar bildirmektedir.(211,234,235)

Helicobacter Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms trial (HEROES) çalışmasında FD li hastalarda h pylori eradikasyonun semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çift kör randomize placebo kontrollu tek merkezli çalışmada HP eradikasyonun istatistiki olarak FD semptomlarına faydası olduğu gösterilmiştir.(4,236)

Yapılan başka bir çalışmada h pylori + FD hastalarında HP eradikasyonu ile dispepsi oranında düşüşün küçük bir iyileşme ile %5 olduğu ve bununda yaşam kalitesini etkilemediği gösterilmiştir.(9,237)

Son zamanlarda yayınlanan 195 hasta içeren randomize tek kör placebo kontrollu çalışmada postprandial şişkinlik, erken doyma, mide bulantısı, geğirme, epigastrik ağrı, epigastrik yanma gib FD belirtileri tanı konduğunda ve HP eradikasyonundan 3 ay sonra değerlendirilmiş özellikle epigastik ağrı sendromu olan FD li hastalarda anlamlı şekilde iyileşme gözlemlenirken, postprandial şişkinlik, erken doyma, mide bulantısı, geğirme, gibi şikayetlere sahip hastalarda anlamlı fayda gösterilememiştir.(4,238)

Yine yapılan 217 hasta içeren bir çalışmada FD tanısı konan hastaların endoskopi ve histolojik değerlendirilmesi yapılmış; hastalarda sonuçlar Leeds

Dyspepsia Questionnaire (LDQ) sorgulaması kullanılarak değerlendirilmiş, HP pozitif hastaların daha yüksek LDQ skoruna sahip olmadığı ancak hp ye eşlik eden mikroskopik gastrit veya duodenit varlığında hastaların daha kötü LDQ skoruna sahip olduğu gösterilmiştir.(4,239) Yapılan bir Cochrane rewiew ‘de ise ülseri olmayan FD hastalarında HP eradikasyonun hastaların % 9 unun semptomlarında iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir.(4,240)

Şu an için FD tedavisinde, h pylori taraması ve pozitif saptanması durumunda eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Mevcut Guideline ‘lar da HP ve FD nin beraber saptandığı hastalarda HP eradikasyonunu şiddetle önermektedir.(4) Yine Maastricht III Consensus Report’ da da dispepsili hastalarda ve ek olarak kronik PPI kullanan ve NSAİ ilaç kullanan hastalarda da h pylori eradikasyonu önerilmiştir.(4,238)

FD de tedavisinde için kullanılan ideal bir yöntem yoktur. Tedavi stratejileri HP eradikasyonu, prokinetik ve antisekretuar ajan kullanımını kapsamaktadır. Yapılan bir çalışmada H pylori eradikasyonun FD tedavisinde placeboya üstünlüğü %5 den az olup bu oran prokinetik ajanlar ve antisekretuar ajanların tedavide kullanılmasıyla % 15-20 seviyelerine çıktığı saptanmıştır.(4,241)

Yeni Asya Konsensus Rapor ‘ unun önerilerine göre ise dispepsisi olan HP pozitifliği olan hastalar fonsiyonal dispepsiden farklı bir hastalık katogorisinde değerlendirilmelidir. Bu nedenle HP eradikasyon tedavisi yapılmadan FD tanısı koyulmaması önerilmektedir. (4,242)

Gastroözefageal Reflü

Gastroözefageal reflü hastalığı gastroenteroloji kliniğine ayaktan başvuru yapan hastalarda en sık tanı alan GIS hastalalığıdır.(4)

H Pylori ile GÖRH komplex bir ilişki içerisindedir, halen ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.(4,9). Bu konu hakkında bir çok çalışma mevcut olup çelişkili sonuçları mevcuttur.

Reflü semptomları olmayan endoskopi, üreaz testi ve özefagus biyopsisi yapılan 594 hastalık kesitsel bir çalışmada, herhangi bir reflü belirtisi olmayan hastaların % 14,5 unda eroziv özefajit saptanmıştır. Erkek cinsiyet, h pylori pozitifliği ve hiatus hernisi asempto matik eroziv özefajit ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma ile asemptomatik eroziv özefajit sıklığının asemptomatik hastalarda nadir bir durum olmadığı ve H pylori 'nin hastalık ile ilişikili olduğu gösterilmiştir.(4,243)

Yapılan 5616 hastalık vaka kontrol çalışmasında h pylori + liğinin reflü özefajit ile ters ilişkili olduğu ve gastroözefageal reflü hastalığına karşı koruyucu rolu olabileceği gösterilmiştir.(4,244) Yapılan bir çok çalışmada h pylori + bireylerde GÖRH nın daha az olduğu ve özefajit şiddetinin daha oz olduğu gösterilmiştir Yine Barret metaplazisi ve özefageal adenokarsinom riskini de h pylori varlığının azalttığı gösterilmiştir. (245-250)

Saad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GERH semptomları olan h pylori + hastalarda eradikasyonun GÖRH semptomlarını istatiki olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.(4,251) Yine Richter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle cagA pozitif suşların GÖRH da koruyucu rolu olduğu gösterilmiştir.(9,252)

Yukarida bahsedilen çalışmaların aksine yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada h pylori eradikasyonun reflü hastalığı oluşumu ve GÖR semptomları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.(4,253) Yine yapılan çeşitli rewiev'ler ve metaanalizlerde de h pylori eradikasyonunun GÖRH hastalığı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (4,254)

Yapılan çalışmaların çelişkili sonuçları kafa karıştırmasına rağmen H pylori' nin GÖRH patogenezi, Barret's özefagus gelişimi ve özefagus displazi ve adenokarsinomasında major bir rolu olduğu düşünülmemektedir.(9,255) The Maastricht IV Consensus Report ' da da H pylori pozitif veya negatifliğinin GÖRH ' de semptom çokluğuna -şiddetine, semptom rekurrensine ve tedaviye herhangi bir etkisinin olmadığına karar verilmiştir.(256)

Gastrik Kanser

Gastrik kanser, kanser nedeniyle meydana gelen ölümerin en sık ikinci sebebidir.(211) H plyorinin gastrik kanser riskini artırdığına dair bir çok kanıt mevcuttur ve h pylori International Agency for Research on Cancer tarafından gastrik adenokarsinom için grup 1 karsinojen olarak deklare edilmiştir. (211,257,258)

Mide tümörlerinin % 90 dan fazlasını oluşturan adenokarsinomun İntestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki morfolojik tipi vardır. Mide mukozasında meydana gelen fenotipik değişikliklerin karsinogenezde oluşturduğu basamaklar dizisi intestinal tip adenokarsinomlar için model olarak öne sürülmüştür.Buna göre karsinogenezde basmaklar Süperficial gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve nihayet karsinom aşamalarından

oluşmaktadır. Benzer bir basamak model diffüz tip için tarif edilmemiştir. (257,259)

H pylori karsinogenez basamağının erken evreleri olan kronik aktif gastrit ve atrofik gastrite neden olur. H pylori ilişkili kronik diffüz gastritin ortalama 10 yıllık takip periyotlarında, gastrit kanserin prekanseröz lezyonları olan atrofik gastrit ve inteastinal metaplaziyi anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir.(9,260) Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan bir çok çalışmada HP infeksiyonu ile gastrik adenokanser ilişkisi net olarak belirlenebilmiştir. HP ile gastrik adenokanser arasındaki ilişki hem intestinal hem diffüz tipler için gösterilmiştir.(257,261-267)

Epidemiyolojik çalışmalar ile H pylori pozitifliği ile gastrik kanser riskindeki artış güçlü kanıtlar ile gösterilmiştir. 13 farklı ülkenin yer aldığı (11 Avrupa ülkesi, Japonya ve ABD) EUROGAST çalışmasında H pylori ile infekte bireylerde enfekte olmayanlara göre gastrik kanser riski 6 kat daha fazla bulunmuştur.(257,268). Yine yapılan bir vaka kontrol çalışmasında çalışmada gastrik kanserli hastalarda H pylori pozitifliği % 94 saptanırken, gastrik kanser olmayanlarda % 76 olarak bulunmutur. (257,269) Bu konuda yapılan 2 metaanalizde de h pylori seropozitifliği ile gastrik adenokanser riskinde iki kat artış saptanmıştır. Artmış risk özellikle toplumda göreceli riski düşük olan genç hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır.(257,264,265) Bu konuda yapılan en büyük prospektif çalışmada 1246 sının h pylori infeksiyonuna sahip olduğu 1526 hasta değerlendirilmiş ve hastaların ortalama 7,8 yıllık takip periyotlarında 36 sında (% 2,9) gastrik kanser gelişimi gözlenmiştir Gastrik kanser gelişen hastaların hepsinin h pylori pozitif grupta olduğu ve h pylori ile infekte olmaya hastaların hiçbirinde kanser gelişmediği gözlemlenmiştir.(257,270)

H pylorinin karsigonezdeki rolunu açıklayan bir çok hipotez vardır ancak kesin mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. H pylori ile gastrik kanser ilişkisi net olarak belirlenmesine karşın enfekte insanların sadece küçük bir bölümünde gastrik kanser gelişir. Bu gastrik karsinogenezde rol oynayan h pylori dışı bir çok mekanızmayla da ilişkilidir (257,271) Kanser gelişiminde bakteriye ait özelliklerin, konak yanıtının ve çevresel faktörlerin birlikte rolu olduğu düşünülmektedir.(257)

Konakta üretilen İL- 1 beta gastrik asit sekresyonun potent bir inhibtörüdür ve bu genin poliformizmi h pyloriye karşı düşük asit sekresyonu ve gastrikf atrofiye neden olarak nonkardia gastrik adenokarsinom gelişim riskini artırır.Yapılan 393 gastrik kanser ve 430 kontrol hastasının olduğu bir çalışmada iki spesifik polimorfizmin (IL-1B-31T ve IL-1RN2) düşük asit sekresyonu, gastrik atrofi ve gastrik kanserle ilişkisi bulunmuştur. Hpylori ilişkili gastrik kanserlerin % 38 inde bu allellerin varlığı gösterilmiştir. (257,272-277) Yine TNF alfa ve IL-10' un proinflamatuar genotip poliformizmlerinin de non kardia gastrik kanser riskini artırdığı gözlemlenmiştir.(257)

2284 hasta ve 2770 kontrol grubunu içeren 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde de bakterinin CagA proteinini kodlayan gene sahip suşlarının CagA negatif suşlara göre kanser riskini daha fazla artırdığı saptanmıştır.(278)

Tuzlu diet alışkanlığı, obezite, hba1c yüksekliği, diette ascorbik asit eksikliğinin de h pylori ilişikili kanser riskini artırdırdığına dair çeşitli yayınlar mevcuttur. (257,279-282)

Yapılan bir çalışmada ise h pylori ilişkili duodenal ülser tanısı bulunan hastalarda gastik kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir.(257, 283).Yine yapılan bir başka çalışmada duodenal ülser oluşumuna neden olabilen DupA genine sahip h

pylori ile enfekte olan bireylerdede gastrik kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir. (257,284)

Yapılan çalışmalar gastrik kanser için yüksek riskli populsyonlarda yapılacak h pylori eradikasyonu ile gastrik kanser riskinin düştüğünü göstermiştir.(257) Gastrik kanser insidansının yüksek olduğu populasyonlar üzerinde yapılan kontrol gruplu yedi çalışmanın meta analizinde helicobacter pylori eradikasyonuyla daha düşük oranda gastrik kanser geliştiği gösterilmiştir.(257,285) Yine yapılan 3365 hastalık placebo kontrollu prospektif bir çalışmada h pylori eradikasyonu ile gastrik kanser riskinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir. (257,286)

Yapılan çalışmalarda saptanan bir diğer önemli bulgu da erken mide kanseri tanısı alan h pylori + hastalarda rezeksiyon sonrası h pylori eradikasyonunun metakron rekkürrens oranını azalttığıdır. Bu hastalarda h pylori eradikasyonu önerilmektedir.Ancak bu bulgunun aksine eradikasyonun herhangi bir metakron rekkürrens oranına herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.(257,287,288)

Gastrik kanser gelişiminin azaltılması amacıyla asemptomatik hastalarda h pylori toplum taraması ve eradikasyon tedavisi konusunda tam fikir birliği olmamakla birlikte bireysel(bulunduğu populasyonda gastrik kanser sıklığı, aile öyküsü, diet alışkanlığı vs) değerlendirme, tarama ve tedavi önerilmektedir.(257) Yüksek riskli populasyonlarda tarama ve eradikasyon tedavisi Asian-Pasifik ve European guidline‘larında önerilmektedir. American College of Gastroenterology guidline’ ı ise tarama stratejilerinin tartışmalı olduğunu bildirmektedir.(257,289-291)

Gastrik Lemfoma

Primer gastrik lemfoma gastrik neoplazmların % 3 ünü ve lemfomaların % 10 unu oluşturur.(257,292) Lemfomalar lenf nodlarından veya mukozal bölgelerden kaynaklana bilirler. Mukozal bölgeden kaynaklanan lenfomaya mucosa –associated lymphoid tissue tumor (MALToma, MALT lemfoma, MALT tip lemfoma, extranodal marjinal zon B hücreli lemfoma) de denir. Mide extranodal lemfomaların en sık görüldüğü yerdir.(257)

Gastrik Lemfomalanın en sık epigastik ağrı olmak üzere kilo kaybı, bulantı, kusma, hematemez, melena gibi belirtileri olabilir. Tanı lemfoepitelyal değişiklilkler, sentrosit benzer hücrelerin görülmesi, reaktif germinal merkezlerin görülmesi gibi histolojik kriterler ve immünboyalı preparatlarıda B hücre markerlarının görülmesine dayanır. Yüksek grade lemfoma (diffüz büyük B hücreli lemfoma) düşük grade li lemfomadan büyük blast hücrlerinin sayısının % 20 den fazla olması ile ayrılır.(257,293)

Normal mide çok fazla sayıda lenfoid doku içermez.(257,294) Bununla birlikte H pylorinin indüklediği gastrit gatrik lamina propriada CD4 lenfositlerin ve B hücrelerin agregasyonunu uyarır. Antijen sunumu T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonu ile lemfoid folikül formatının oluşumuna neden olur.(257) Lemfomalar kronik gastrit sonucu oluşan bu lenfoid foliküllerin B hücre klonlarından köken alırlar.(257)

Yapılan birçok çalışma HP enfeksiyonu ile MALToma arasındaki güçlü ilişkiyi göstermiştir.(257,295-301).MALT lemfomalı hastaların %72- 98 ‘i HP ile enfektedir. (211,302,303)

H pylorinin MALT lemfomadaki rolünü kanıtlayan en önemli bulgulardan birisi de h pylori eradikasyonu ile MALToma nın remisyona girebilmesidir.(257)

Gastrik lemfomalı hastaların büyük çoğunluğu erken evre H pylori pozitif hastalar olarak saptanır.(304) Yapılan çalışmalar bu hastalarda uygulanan radyoterapi, cerrahi rezeksiyon ve HP eradikasyonu gibi tedavi seçenekleri içinden tedavide etkili bulunması ve yan etkileri azlığı nedeniyle öncelikle HP eradikasyonunu önermektedir.(304) HP eradikasyonu ile gastrik MALToma da regresyon oranı %70-80 arasındadır. Erken evre HP pozitif gastik MALToma da komplet remisyon oranı ise % 50 - % 80 arasında saptanmıştır. (211,305) Eradikasyon sonrası hastalar belli aralıklarla endoskopi ile tedavi cevabı ve rekürrens açısından değerlendirilmeli ve tedavi başarısızlıklarında ve rekürrenslerde lokal radyoterapi gibi yöntemler kullanımlalıdır.RT tedavisi ile remisyon hemen hemen tüm vakalarda sağlanır ve hastalar daha az relaps oranına sahiptir ancak, daha fazla komplikasyonu vardır ve kullanımını kısıtlar. Gastrektomini de RT ye göre daha yüksek rekürrens göstermesi ve daha fazla morbititesi mevcut olduğundan daha az tercih edilmekterdir.(304) Dikkat çekilmesi gereken önemli bir nokta tümörün t(11;18) translokasyonu içerdiği hastaların HP eradikasyon tedavisine dirençli olmasıdır. Bu hastalarda alternatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir.(304,306-319)

Gastrik kanserde olduğu gibi gastrik MALToma oluşunumunda da HP nin ürettiği CagA proteini önemli bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada MALToma'lı hastalarda bakılan CagA ya karşı oluşan serum IGG antikoru h pylori ile enfekte kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(257,320)

Kolon Kanseri

Yapılan çeşitli çalışmalarda HP enfeksiyonu ile kolorektal polipler ve kolon kanseri ilişkilendirilmiştir fakat bu konu henüz tam olarak netlik kazanmamıştır.(257,321-330)

Bu konuda yapılan iki meta-analiz sonucunda H pylori enfeksiyonu ile kolon kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır. Ancak bu meta-analizlerde değerlendirilen çalışmaların bir çok kısıtlayıcı yönü olduğu gösterilmiştir. (331-333) Bu konuda yapılan 3381 hastalık vaka kontrol çalışmasında da kolon kanserli hastalarda istatistiki olarak anlamlı daha yüksek insidansta h pylori pozitifliği olduğu ve HP pozitifliğinin sol kolon kanseri riskini artırdığı saptanmıştır.(333,334) Yine yapılan 2195 hastalık kesitsel bir çalışmada kolonoskopi uygulanan hastalardan, h pylori pozitifliği saptanan vakalarda, kolorektal adenom sayısı negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(333,335)

H pylori enfeksionun hangi mekanizmalarla kolorektal adenom ve kanser riskini artırdığına dair olası hipotezlerden bir tanesi de H pylori ile enfekte bireylerdeki yükselmiş serum gastrin seviyelerinin saptanmasıdır. Gastrin reseptörleri farklı kolon kanserlerinde tanımlanmıştır ve artmış serum gastrin seviyelerinin kolonik neoplazmlardaki artmış risk ile korele olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada h pylori enfeksiyonundaki serum gastrin seviyelerinin artmış kolorektal adenom riski ile ilişkisi olmadığını gösterilmiştir.(257,336,337)

Sonuç olarak H pylori enfeksiyonun kolorektal adenom ve kolorektal kanser geliştirme riskinde küçük bir artışa neden olduğu söylenebilir. (333)

Pankreas Kanseri

Yapılan çeşitli çalışmalarda h pylori ile pankreas kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. (257,338-341)

Pankreas kanserli 1083 hasta ve 1950 kontrol gurubunun yer aldığı bir meta-analizde h pylori ile enfeksiyonun pankreas kanseri için artmış risk oluşturduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yapılan subgrup analizinde CagA + hastalarda pankreas kanseri riskinin artmadığı saptanmıştır. (257,342) Yine 6 çalışmayı kapsayan 2335 hastanın değerlendirdildiği bir başka metaanalizde de H pylori pozitifliği ile pankreas kanseri riskinde artış saptanmıştır. Risch'in yayınladığı 7 çalışmanın değerlendirildiği bir başka rewievda h pylori kolonizasyonun pankreas kanseri için risk faktörü olduğu saptanmıştır.(67,343)

H pylori ile pankreas kanseri arasındaki ilişkiden sorumlu muhtemel mekanizma kronik hiperasidite durumunda pankreas kanseri riskinde artış oluşmasına dayanmaktadır. Bu konuda ek yeni çalışmalar ihtiyaç vardır. (257,344)

H. Pylori İle İlgili Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar

H pylori' nin çeşitli kardivasküler hastalıklar, hematolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar, hepatobilier hastalıklar, cilt hastalıkları gibi gastointestinal sistem dışı birçok hastalağın patogenezinde rol oynadığına dair yapılan bir çok çalışma mevcuttur.(67)

Kardiyovasküler Hastalıklar

H pylori'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülen extraintestinal hastalıklar içinde iskemik kalp hastalığı birinci sırada yer almaktadır (67,345,346)

Yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda anti H pylori ıgG nin daha yüksek prevelansta olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada H pylori ıgG pozitifliğinin yüksek trigliserit seviyleri ile korele olduğu da gösterilmiştir. (67,347)

Yapılan bir başka çalışmada da H pylori'nin akut myokard infarktüslü hastalarda ve unstabil anjinalı hastalarda daha yüksek prevelansta olduğu saptanmıştır.(37,348)

2029 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da h pylori pozitif olan hastalarda daha yüksek koroner arter klasifikasyon skoru olduğu saptanmıştır.(67,349)

Yukaridaki çalışmaların aksine h pylori ile koroner arter hastalığının ilişkili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.(67) Padmavati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada h pylori ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. (67,350) Yine Stefler ve arkadaşlarının yaptığı ve Schottker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da koroner kalp hastalığı nedeniyle oluşan mortalitelerin h pylori ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. (67,351,352)

Son yıllarda yayımlanan bir çalışmada iskemik stroke ile h pylori arasında ilişki saptanmazken, başka bir çalışmada da h pylori pozitifliğinin, özelliklede CagA ve VacA + susşların idiopatik disritmi ile alakalı olabileceği gösterilmiştir.(67,353,354)

İmmünolojik Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda immünolojik hastalıklarla h pylorinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (67,346)

Compunazo tarafından yayınlanan bir case reportta h pylori eradikasyonu ile alopesi areata tansı olan bir hastanın remisyona girdiği belirtilmiştir.(67) Holster ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada h pylori ile alerjik rinit, atopik dermatid, ve astım arasında ilişki saptanamamıştır (67,355) Amberbir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada h pylori ile enfeksiyonun ekzema riskini azalttığı gösterilmiştir.(67,356)

Arnold ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada h pylori'nin havayolu hipersensitivitesi ve alerjenin indüklediği pulmoner ve bronşoalveolar eozinofil ve Th2 ve Th17 infiltrasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.(67,357) Serrano ve arkadaşlarının yaptığı H pylori – alerjen ilişkisini gösteren çalışmada h pylori pozitifliğinin çocuklarda astım insidansını azalttığı gösterilmiştir.(67,358) Chen ve Blaster in yaptığı çalışmada da H pylori ile astım arasındaki ters ilişki gösterilmiştir.(67,359)

Hematolojik Hastalıklar

H pylrori enfeksiyonu demir eksikliği anemisi ve ITP olmak üzere özellikle iki hematolojik hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

H pylori enfeksiyonun demir absorbsiyonu üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. (67,360) Bu konu hakkında yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Xia ve arkadaşlarının 1037 adelosan bayan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada h pylori pozitifliği ile demir eksikliği anemisi arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki olduğu ve demir eksikliği olan h pylori pozitif hastaların oral demir replasman tedavisine daha geç yanıt verdiği gösterilmiştir.(67, 361) Malik ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da demir eksikliği anemisi olan hastalardan h pylori pozitifliği olanlardaki demir replasman tedavisinin h pylori

eradikasyonu sonrası yapılan demir replasman tedavisine göre daha az efektif olduğu gösterilmiştir. (67, 362)

Sonuç olarak demir eksikliği ile H pylori enfeksiyonu arasındaki güçlü ilişki yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. British Society of Gastroenterolog guideline' ı demir eksikliği anemisi olan hastalarda H pylori enfeksiyonu araştırılması gerektiğini ve pozitif saptanması durumunda eradike edilmesi gerektiğini önermiştir.(295,363)

Diğer taraftan H pylori enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi ilişkisinin erişkin ve çocuklukta farklı olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde yukarıda anlatıldığı gibi birçok çalışmada h pylori ile demir eksikliği arasında pozitif bir ilişki söz konusuyken çocuklarda yapılan birçok çalışmada H Pylori ile demir eksikliği arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.(67,364-368)

H pylori enfeksiyonun idiopatik trombositopenik purpura hastalığının da patogenez inde rol oynadığı düşünilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalardan Saito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ITP de plazmositoid dentritik hücre sayılarının genellikle düşük olduğunu, bu hücrelerin h pylori pozitif ITP hastalarında da düşük olduğunu ve H pylori pozitif ITP hastalarında H pylori eradikasyonu sonrası plazmositoid dentritik hücrelerin sayılarının yükseldiği gösterilmiştir.(67,369) Sato ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da mide corpusundaki atrofik gastrit gelişiminin H pylori ilişkili ITP de rolu olduğu gösterilmiştir.(67,370) Kikuchi ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada hastaların 8 yıllık takiplerinde h pylori pozitif ITP hastalarında, h pylori eradikasyonun hastaların platelet sayısını artırdığı gösterilmiştir.(67,371) Yine Russo ve arkadşalarının yaptığı bir çalışmada da çocuklarda da benzer sonuçlar

elde edilmiştir.(67,372) Hashino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ITP li hastalarda makrolid tedavisinin h pylori varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak platelet sayısını artırdığı saptanmıştır. (67,373)

Nörolojik Hastalıklar

H. Pylori' nin birçok otoimmün ve dejeneratif santral sinir sistemi hastalığında rolu olabileceği bildirilmiştir.(67)

Yapılan birçok çalışmada h pylorinin, IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi proinflamatuar sitokinkleri salarak kan beyin bariyeri ve sinir beyin bariyerine zarar verip indirekt olarak beyin ve sinir dokusunu etkilediği ve inflamatuar demiyelizan nöropatiler ve epilepsi patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir.(67,374,375)

Malaguarnera ve arkadaşlarının 30 Alzheimer hastası ve 30 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada Alzheimer Hastalarında istatistiki olarak anlamlı artmış H pylori IgA ve IgG antikoru saptanmıştır.(376)

Kountouras ve arkadaşlarının 50 alzheimer ve 30 demir eksikliği anemisi olan hasta üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada da Alzheimer hastalarında daha yüksek h pylori prevelansı saptanmıştır.(377) Yine Kountouras ve arkadaşlarının yaptığı bir başka prospektif çalışmada h pylori eradikasyonunun Alzhemier hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir.(378)

Shiota ve arkadaşlarının yaptığı 917 hastanın yer aldığı bir çalışmada ise H pylori ile Alzheimer hastalığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.(67,379) Ancak daha sonra Kountouras ve arkadaşları bu çalışmanın birçok eksik yanı olduğunu belirtmişlerdir.(380)

Endokrin ve Metabolik Hastalıklar

Yapılan birçok çalışmada Diyebetis Mellitus'lu (DM) hastalarda artmış h pylori prevelansı olduğu gösterilmesine rağmen Albeker ve arkadaşları tarafında yayınlanan review' da aksini gösteren çalışmaların da olduğu ve bu konunun halen net olmadığı rapor edilmiştir.(67,381) Yine bazı çalışmalarda CagA pozitif h pylori ile enfekte Tip 2 DM hastalarında mikroanjiopati, neuropati ve mikroalbuminüri arasında ilişki olabileceği gösterilmişse de The Freemantle Diabetes Study'de CagA pozitifliğinin Tip2 DM de kronik vasküler komplikasyonlar için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.(67,382)

Metabolik sendrom sık görülen global sağlık problemlerinden birisidir.H pylorinin metabolik sendrom komponentleri üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. 462 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada H pylorinin lipid metabolizmasını etkileyerek ateroskleroza katkıda bulunduğu gösterilmiştir.(67,383) (H pylori' nin kan lipid profili üzerine olan etkileri ''H Pylori – Lipid Metabolizması ilişkisi'' isimli başlıkta anlatılmıştır.) Polyzos ve arkadaşlarının yayınladığı 2120 hastanın değerlendirildiği bir review 'da H pylori ile insülin rezistansı arasındaki muhtemel ilişki gösterilmiştir.(67,384). H pylori ile obezite arasındaki ilişki net değildir.(385) Yapılan bazı çalışmalarda h pylori nin ve Cag A pozitifliğinin obezite ve BMI ile ilişkisi saptanamamıştır.(385-388) Bunun aksine h pylori pozitifliğinin artmış BMI ve obezite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur.(385,389,390).H pylori eradikasyonu ile obezite arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Peptik ülserli hastalarda h pylori eradikasyonun obezite ve BMI artışını indüklediğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunun özellikle h pylori eradikasyonu ile oluşan plazma grelin seviyesinin artışı ve leptin seviyesindeki düşüşe bağlı olduğu düşünülmektedir.(385,391-395) Bunun yanı sıra h pylori

pozitif veya negatifliğinin plazma ghrelin seviyesi üzerine etkisinin olmadığını ve h pylori eradikasyonunun BMI üzerine herhangi bir etkisi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. (385,396,397)

H pylori ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki net değildir. Bazı çalışmalarda otoimmün tiroiditli hastalarda daha yüksek prevelansta h pylori pozitifliği olduğu ve h pylori pozitifliği durumunda hastalarda daha yüksek titrede antitroglobulin, antitiroidperoxidaz gibi tiroid otoantikorları olduğu gösterilmiştir. Yine kadınlarda CagA+ H pylori suşlarının otoimmün tiroid hastalığı insidansını artırdığı ve hashimato tiroiditinin patogenezinde rolu olduğu gösterilmiştir.(385,398-400) Yapılan bir çalışmada da h pylori IgG antikorları ile tiroid otoantikorlarının kolere olduğu ve h pylori eradikasyonu ile tiroid otoantikorlarının seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir.(385,401) Yine yapılan bir çalışmada h pylori pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha düşük serbest t3 ve serbest t4 seviyeleri olduğu gösterilmiştir.(385,402) Diğer taraftan h pylorinin tiroid otoimmün hastalıkları, serum tiroid hormonları seviyesi ve tiroid otoantikoru seviyeleriyle herhangi bir ilişkisi olmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.(385,403,404)

H pylori ile osteoporoz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte osteoporoza etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda vardır. Bu konu halen net değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (385,405,406)

H pylori ile hiperparatirodizm ilişkisini gösteren çok az çalışma yapılmıştır. Bu konuda Dökmetaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer hiperparatiroidzli hastalarda H pylori prevelansı topluma göre daha yüksek oranda saptanmıştır.(385,407) Bednarek ve arkadaşlarının dializ hastalarında yaptığı

çalışmada ise hiperparatirodizm ile h pylori arasında ilişki saptanamamıştır.(385,408)

Hepatobilier Hastalıklar

H pylorinin hepatobilier hastalıklarla ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlardan Silva ve arkadaşlarının 147 hasta (106 primer hepatik hastalığa sahip hasta ve 41 metastatik tümörü olan hasta) ve 20 kontrol grubu üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada karaciğer biyopsi örneklerinde karaciğer hastalığının etyolojisi, H Pylori PCR ve hastaların sitokin profilleri değerlendilmiş olup çalışmanın sonucunda Hepatit B hastaları, hepatit C hastaları ve pankreatik karsinom + karaciğer metastası olan hastaların karaciğer dokularında istatistiki olarak anlamlı H pylori DNA pozitifliği saptanmıştır. Bakteriyel DNA, alkolik siroz ve otoimmün hepatitli hiçbir hastada ise saptanmamıştır. Bakteriyel DNA pozitif olan hastalarda saptanan sitokin profili artmış İL-10, düşük IFN-c ve azalmış İL-17A seviyeleri ile karakterize saptanıştır.(67,409)

Agrawal ve arkadaşlarının 65 karaciğer sirozu tanısı alan hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise hastalarda minimal hepatik ensefalopati (MHE) araştırılmış olup MHE' nin H pylori varlığı ve hiperamonyemi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 1- MHE saptanan hastalarda istatistiki olarak anlamlı h pylori pozitifliği gösterilmiştir. 2- MHE li hastalardan h pylori pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek kan amonyak seviyeleri gösterilmiştir. 3- Çalışmanın devamında MHE saptana tüm hastalara 3 'lü eradikasyon tedavisi verilmiş ve tedavi sonrası h pylori durumundan bağımsız hastaların kan amonyak seviyesinde düzelme gözlenmiştir.(67,410)

Bulajic ve arkadaşlarının yayınladığı bir rewievde h pylori' nin, çeşitli hepatobilier sistem kaynaklı tümörler ile muhtemel korele olduğu saptanmıştır. H pylori ile primer karaciğer tümörleri, safra kesesi tümörleri arasında ilişki gösterilmiştir. (67,411)

H Pylori ile İlişkili Olabilecek Diğer Hastalıklar

Glokom tüm dünyadaki körlük sebebleri arasında ikinci sırada olan nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen tipi açık açılı glokomdur. H pylori ile açık açılı glokom arasında ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur.(67,412,413) Zavos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açık açılı glokom nedeniyle cerrahi trabekülotomi yapılan gastrik helicobakter pozitif hastalarda trabekulum ve iris histolojik preparatlarında h pylori organizmaları saptanmıştır.(67,414) Yine Zavos ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise açık açılı glokom hastalarının çoğunda gastrik h pylori pozitifliği ve artmış Ki-67, p53 ve Bcl-2 expresyonu olduğu gösterilmiştir.(67,415)

Zen ve arkadaşları ile Radic ve arkadaşları tarafından yayınlanan iki rewiev' de h pylori ile kronik inlamatuar durumların ilişkisi araştırılmış ve h pylori ile sistemik skleroz ve otoimmün pankreatid arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.(67,416,417) Ayrıca bir çok vakada, h pylori eradikasyonu ile kronik ürtikerde iyileşme gözlendiği bildirilmiştir.(67,418)

Burduk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik rinosinüzit, nazal polip ve benign larengeal hastalıklarda armış h pylori kolonizasyonu olabileceği gösterilmiştir.(67,419)

Koshiol ve arkadaşlarının yaptığı 350 akciğer adenokanseri 350 akciğer skuamöz hücreli kanseri ve 700 kontrol grubunun olduğu bir çalışmada h pylori

pozitifliği ve CagA pozitifliğinin akciğer adenokanseri ve squamöz hücreli kanser üzerine herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. (67,420)

2.8. Helicobacter Pylori Tedavisi

H pylori tedavisi için tanımlanmış bir çok tedavi rejimi vardır.Yapılan birçok randomize kontrollu çalışma olmasına rağmen optimal tedavi rejimi henüz tanımlanamamıştır. HP için antibiyotik direnç oranları ülkelere göre, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Uygulanacak tedavi rejiminin seçimi esas olarak antibiyotik rezistansı ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra tedavi rejimi seçiminde efektivite, maliyet, ilaç yan etkisi, kulla nım kolaylığı gibi durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır.(421,422)

Hangi hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği konusunda American College of Gastroenterology Guideline ' ı hastaları iki katogeriye ayırmıştır. Birinci grup tedavinin kesin önerildiği hastalar; Bu grupta aktif peptik ülseri (gastrik veya duodenal) saptanan hastalar, HP için daha önce tedavi almamış peptik ülser hastalığı öyküsü olan hastalar, düşük grade gastrik MALT lemfoma saptanan hastalar, erken mide kanseri saptanıp endoskopik rezeksiyonu yapılan hastalar ve araştırılmamış dispepsisi olan hastalar yer almaktadır. İkinci grup tedavi gerekliliği konusu kesin olmamakla birlikte tedavi verilebilecek hastalardır ;Bu grupta Nonülser dispepsisi olan hastalar, GÖRH tanısı olan hastalar, NSAİİ kullanan hastalar, Açıklanamayan demir eksikliği anemisi saptanan hastalar ve gastrik kanser riski yüksek populasyonda yaşayan hastalar yer almaktadır.(423)

H pylori eradikasyonu için uygunacak tedavi daha önce tedavi almamış hastalara uygulanan başlangıç tedavisi ve daha önce tedavi almış ancak tedavi

başarısızlığı gözlenen hastalara uygulanabilecek kurtarma tedavisi olarak iki gruba ayrılabilir.

Başlangıç Tedavisi:

Çeşitli ilaç rejimleri H pylori eradikasyonunda başlangıç tedavisi olarak önerilmiştir. Bu rejimler üçlü tedavi, dörtlü tedavi veya ardışık tedavi rejimleri şeklinde olabilir. (421) Üçlü tedavi rejimleri klaritromisin rezistansının % 15 ten düşük olduğu bölgelerde kullanılmalıdır. Klaritromisin rezisdansının % 15 ten büyük olduğu bölgelerde ise dörtlü tedavi rejimlerinin kullanılması önerilmektedir.(424-428)

Üçlü Tedavi:

H pylori tedavisinde en çok önerilen birinci basamak tedavi 7-14 gün süreyle kullanılan içerisinde bir proton pompa inhibitörü (lansoprozol 30mg 2 x 1, omeprozole 20 mg 2 x 1, pantoprozol 40 mg 2 x 1, rabeprazol 20 mg 2 x 1 veya esmoprozol 40 mg 1x1), amoksisilin (1 gr 2 x 1) ve klaritromisin (500 mg 2 x 1) içeren üçlü tedavidir.(421) Yapılan çeşitli çalışmalarda bölgelere göre değişmekle birlikte üçlü tedavi ile ortalama eradikasyon oranları %80-83 civarında bulunmuştur.(422,429,430)

Tedavi süresi 7 günden 14 güne doğru uzatıldığında h pylori eradikasyon oranının artığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu konu hala kesinlik kazanmamıştır. (421,431-433) Bu konuda yapılan bir meta-analizde PPI bazlı üçlü tedavi rejiminde tedavi süre sinin 7 günden 14 güne uzatılmasının eradikasyon oranını % 5 artırdığı gösterilmiştir. (421,433) Yapılan bir başka

çalışmada da üçlü tedavi rejimi 3gün, 5 gün ve 7 gün olarak veril diğinde eradikasyon oranları sırasıyla % 76, %89 ve %91 olarak bulunmuştur.(422,434)

Yapılan bir çalışmada daha düşük dozda ilaç verildiğinde maliyet ve yan etkiler azalmakla birlikte etkinliğin benzer şekilde devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada verilen 10 mg rabeprazol, 500 mg amoksisilin ve 250 mg klaritromisin tedavisi ile %77,2 eradikasyon oranı elde edilmişken, standart doz üçlü tedavi ile (20 mg rabeprozol, 1 gr amoksisilin, 500 mg klaritromisin) %78,9 eradikasyon oranı elde edilmiştir.(422,435)

Üçlü tedavide penisilin alerjisi olan vakalarda amoksisilin yerine metronidazol (500 mg 2 x 1) tercih edilebilir. PPI-metranidazol-klaritromisin tedavisi ile elde edilen eradikasyon oranının, PPI –amoksisilin –klaritromisin tedavisiyle elde edilen eradikasyon oranına eşit olduğu gösterilmiştir.(421,424,436)

PPI' lar antibiyotiklerin gastrik biyoyararlanımını artırılar ve bazı antibiyotiklerin (örneğin klaritromisin) stabilizasyonunu sağlarlar. Bu tedavi rejimlerinde kullanılan PPI grubuna bağlı olarak değişmekle birlikte PPI dozunu artırmanın eradikasyon oranını artırmada bir miktar etkisinin olduğu gösterilmiştir. (421,437)

Dörtlü Tedavi:

Dörtlü tedavide bizmut kullanılabilir veya kullanılmayabilir.

Bizmut bazlı dörtlü tedavi:

H pylori eradikasyonunda kullanılan bizmut bazlı dörtlü tedavi 10-14 gün süreyle kullanılan PPI, bismuth (525 mg 4 x 1) ve ek olarak iki çeşit antibiyotik

(örneğin metranidazol 250 mg 4 x 1, tetrasiklin 500 mg 4 x 1) içerir. Dörtlü tedavi klaritromisin veya metranidazol direncinin % 15 in üzerinde olduğu bölgelerde yada klaritromisinin veya metronidazolun hasta tarafından son zamanlarda veya tekrarlayan kullanım öyküsü olduğunda başlangıç tedavisi için tercih edilebilen tedavi yöntemidir.(421,438). Tetrasiklin'in bulunamadığı durumlarda yerine doksisiklin (100 mg 2x1) kullanılabilir.(421,439,440)

93 çalışmanın meta-analizinin yer aldığı bir çalışmada klaritromisin ve metronidazol direncinin olduğu toplumlarda dörtlü tedavinin üçlü tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir.(421,441)Yapılan bir başka çalışmada ise metronidazol direnci olan hastalarda 14 günlük klaritromisin tedavisinin efektif olduğu gösterilmiştir.(421 442)

United States Food and Drug Administration (FDA) içerisinde bizmut 140 mg, metronidazol 125 mg ve tetrasiklin 125 mg içeren bir kapsülün kullanımını onaylamıştır. Günde 4 kez her seferinde 3 tane olarak kullanılan bu kapsülün günde 2x1 PPI tedavisiyle kombinasyonun günde 4 kez 4-8 hapın 2x1 PPI la kullanımı ile mümkün olan standart dörtlü tedaviye göre kullanımının daha kolay olduğu ve bununda hastanın tedaviye uyumunu artırabileceği gösterilmiştir.(421) Yapılan çalışmalarda kombinasyon içeren kapsül ile yapılan eradikasyon tedavisinde klaritromisin direnci olan hastalarda dahil yüksek eradikasyon oranları sağladığı gösterilmiştir.(421,443,444)

Bizmut içermeyen dörtlü tedavi (Koncomitant tedavi):

Randomize açık uçlu yapılan prospektif bir çalışmada ilk kez h pylori tedavisi alan hastalarda 7-10 gün süreyle kullanılan levofloksasin, omeprazol, nitazoxanide ve doksisiklin içeren (LOAD) tedavi rejiminin, lansoprozol,

amoksisilin ve klaritromisin içeren (LAC) üçlü tedavi rejimine kıyasla daha yüksek eradikasyon oranı sağladığı gösterilmiştir. Eradikasyon oranları LOAD 7 günlük tedavide %88,9 LOAD 10 günlük tedavide %90 ve LAC tedavisinde 73,3 olarak gösterilmiştir.(421,445) 2000 in üzerinde hasta içeren bir başka meta-analizde ise LOAD tedavisiyle % 88 oranında eradikasyon oranı gösterilmiştir. (422,446) Bununla bir likte bu konuda daha büyük randomize kontrollu çalışmalara ihtiyaç vardır ve maliyeti daha yüksek olan bu tedavi rejimi ile ilgili maliyet – efektivite analizi yapılması gerekmektedir.(421)

Ardışık Tedavi:

Klaritromisin içeren 10 günlük ardışık tedavi rejiminde 2x1 PPI, 2x1 amoksisilin 1g beş gün boyunca kullanılır. Ardından 2x1 PPI, 2x1 500 mg klaritromisin ve 2x1 500 mg tinidazol /metronidazol tedavisi 5 gün süreyle kullanılır. Penisilin alerjisi olanlarda veya klaritromisin direncinin % 15 ten fazla olduğu toplumlarda 2x1 250 mg levofloksasin kullanılabilir.(421,447)

Yapılan birçok randomize çalışmada naif hastalarda kullanılan ardışık tedavinin konkomitant dörtlü tedaviyle benzer h pylori eradikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir. (421,448-450)

14 günlük ardışık tedavinin klaritromisin direncinin fazla olduğu ve metronidazol direncinin düşük olduğu toplumlarda üçlü tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir.(421,447,451-455) 900 hasta içeren bir çalışmada 14 günlük ardı şık tedavi ile eradikasyon oranı % 90, 10 günlük ardışık tedavi ile eradikasyon oranı % 87 ve 14 gün standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranı % 82,3 bulunmuştur.(421,456) Aksi yönde sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. 1463 hasta içeren bir çalışmada standart üçlü tedavi(14

gün lansoprozol, amoksisilin, klaritromisin) ile eradikasyon oranı % 82,2 saptanırken, 10 günlük ardışık tedavi ile (5 gün lasoprozol, amoksisilin ardından 5 gün lansoprozol, klaritromisin ve metronidazol) e radikasyon oranı %76,5, 10 günlük konkomitant tedavi (5 gün lansoprazol, amoxicillin, clarithromycin, ve metronidazol) ile eradikasyon oranı % 73,6 olarak bulunmuştur. Bu durum muhtemelen toplumlardaki farklı antibiyotik direnç oranları ile alakalıdır. (421,457)

Klaritromisin direncinin fazla olduğu bölgelerde ardışık tedavide klaritromisin yerine levofloksasin kullanımı daha cost-efektif olabilir. 375 hastanın değerlendirildiği randomize bir çalışmada 10 günlük klaritromisin içeren ardışık tedavi ile levofloksasin (250 mg veya 500 mg günde iki kez)içeren ardışık tedavi karşılaştırılmış. Eradikasyon oranları 250 mg levoflok sasin içeren grupta % 96, 500 mg levofloksasin içeren grupta % 97 ve klaritromisin içeren grupta % 81 olarak bulunmuştur. (421,458)

Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ardışık tedavi ile elde edilen eradikasyon oranlarının, PPI bazlı üçlü tedaviye oranla biraz daha efektif olduğu saptanmıştır.(459-461)

Eradikasyon Kontrolu

Eradikasyon kontrolunün tedavinin tamamlanmasından 4 hafta sonra üre nefes testi, fekal antijen testi veya üst GIS endoskopi ile yapılması önerilmektedir.(421,462) Eradikasyon kontrolu şu durumlarda yapılmalıdır; Hastada eradikasyon tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa, önceki endoskopide h pylori ilşkili ülser, MALT lemfoma veya erken gastrik kanser saptanıp rezeksiyon yaplıdıysa yapılmalıdır.(421,463) Ayrıca giderek artan

antibiyotik rezistansı ile bakteri eradikasyon oranının azalması ve tedavi değerlendirmsinde kullanılabilecek non invaziv testlerin maliyetinin de düşmesi nedeni ile guidline'lara göre değişmekle birlikte h pylori eradikasyon tedavisi alan tüm hastalara tedavi sonrası 4-6 hafta sonra h pylori için tekrar değerlendirme yapılması önerilmektedir.(146)

Kurtarma tedavisi-Tekrar Tedavi

H pylori için ilk kez eradikasyon tedavisi alan hastalarda tedavi başarısızlık oranı yaklaşık olarak % 20 dir.(429) Yapılan bir review de tekrar tedavi sonrası eradikasyon oranının üçlü tedavi ile % 70 dörtlü tedavi ile % 76 olduğu saptanmıştır.(421,464)

Yapılan çalışmalarda tekrar tedavide iki yeni antimikrobiyal kullanıldığında oluşan eradikasyon oranının tek yeni antimikrobiyal tedavi kullanıldığında oluşan eradikasyon oranına göre belirgin üstün olduğu bulunmuştur. Tedavide daha önce kullanılan ajanlardan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Tekrar tedavide optimal tedavi rejimini bulmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. (421,465)

Tekrar tedavide farklı antibiyotik kombinasyonlarının kullanıldığı 14 günlük alternatif tedavi (üçlü veya dörtlü tedavi) önerilebilir.(421,466)

Tekrar tedavide klaritromisin, bakterinin antibiyotik duyarlılığı bakılıp h pylori suşunun klartiromisine duyarlı olduğu gösterilmediği sürece kullanılmamalıdır.(421,467) 2204 hastanın yer aldığı 18 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada klaritromisin direnci % 17 olarak bulunmuştur. Batı, Güney ve Orta Avrupa'da bu oran % 20 nin üzerindeyken Kuzey Avrupa' da % 10 un altında saptanmıştır.(421,468)

Yapılan kontrollu bir çalışmada ilk tedavide başarısız olunan 100 hastaya amoksisilen, omeprozol, ve bizmuth yanı sıra verilen tetrasiklin tedavisinin (%78) verilen metronidazol tedavisine (%58) göre daha yüksek eradikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir. (421,469) Buna karşın yapılan bir başka çalışmada 14 gün kullanılan metronidazol, amoksisilin ve ppı ile yapılan ikinci basamak tedavide eradikasyon oranı % 96,4 olarak gösterilmiştir. (422,470)

Yapılan bir başka çalışmada tekrar tedavisinde 14 gün süreyle günde iki kez kullanılan dörtlü tedavi rejiminin (omeprazol 20 mg, tetrasiklin 500 mg, metronidazol 500 mg ve bizmut 20 mg) de eradikasyonda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.(421,471) Ancak bu tedavinin klasik dörtlü tedavi rejimi yerine kullanılabilmesinin önerilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.(421,472)

Önerilen bir diğer tedavi rejimi de levofloksasin 250 mg amoksisilin 1 gr ve PPI ın 2 x 1 kullanımıdır. Bu rejimin altenatif dozlarıda önerilmiştir.(421) Yapılan bir çalışmada rabeprazole –amoksisilin tedavi başarısızlığı sonrası ikinci basamak tedavide kullanılan rabeprozol 20 mg 2 x 1, levofloksasin 500 mg 2x1 ve amoksisilin 1gr 2x1 tedavisi ile % 71,8 eradikasyon oranı gösterilmiştir.(473) Yine yapılan bir çalışmada daha önce en az bir kez tedavi alıp HP eradikasyonu sağlanamayan hastalarda esmoprozol 20 mg 2 x 1, moksifloksasin 400 mg 1 x 1 ve amoksisilin 1000 mg 2 x 1 ile 14 günlük tedavide %95 7 günlük tedavide %78,9 gibi yüksek eradikasyon oranı elde edilmiştir (422,474) Ayrıca diğer grup kinolonlarla yapılan çalışmalarda sitafloxacin ve rufloxacin bazlı rejimlerde de ikinci ve üçüncü basamak tedavide denenmişlerdir.(422,475,476)

Bunlar dışında tekrar tedavisinde önerilen birçok farklı antibiyotik rejimi vardır Mesela levofloksasin veya rifabutinin, PPI ve amoksisilin ile kombinasyonu yada Moksifloksasin ve rifabutinin, PPI la kombinasyonu

kullanılabilir.Yapılan bir rewiev de rifabutin içeren rejimler ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığında % 79 eradikasyon oranı 3. Basamak tedavi olarak kullanıldığında %66 eradikasyon oranı elde edildiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada daha önce 3 kez tedavi alan ve eradike edilemeyen, 4. basamak tedavi denenen 100 hastada 10 günlük rifabutin, amoksisilin, ve PPI tedavisi ile eradikasyon oranı % 50 saptanmıştır. Bu rejimler genel olarak standart tedavi rejimleri ile en az iki kez tedavi edilen ve tedavi başarısızlığı gösterilen hastalarda uygulanmalıdır.(421,422,477-485)

Eğer bir hastada iki kez tedavi başarısızlığı saptanırsa hastalara kültür yapmak ve antibiyotik duyarlılığına bakmak önerilmektedir. Fakat klinik pratikte kültür yerine sonraki basamak anti biyotik kullanımı daha yaygındır.(421)

Eğer önceki tedavi persistan dispesi nedeniyle yapıldıysa ve tedavi sonrası hastanın semptomları devam ediyorsa ek eradikasyon rejimi uygulanması konusu net değildir. Semptomların diğer sebeblere de bağlı olabileceği düşünülmeli ve araştırılmalıdır.(421,463)

Antibiyotik Rezistansı

HP yaygın olarak kullanılan bir çok antibiyotiğe karşı (vankomisin, trimetoprim, sülfonamid gibi) doğal direnç göstermektedir.(421,486)

Yapılan çalışmalarda eradikasyon rejimlerinde kullanılan birçok antibiyotiğe karşı HP' nin primer dirençli olduğu gösterilmiştir. (421,487-490) Yapılan iki büyük çalışmada metronidazol ve klaritromisin direncinin kadınlarda daha fazla olduğu, klaritromisin direncinin coğrafi bölge,ileri yaş, inaktif ülser varlığı gibi durumlar ile yakından ilşkili olduğu gösterilmiştir.(421,491,492)

Spesifik gen mutasyonlarının klaritromisin direnci ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (421,493) Klaritomisin direnci ile ilgili 3 nokta mutasyonu (A2143G,A2142G,A2142C) gösterilmiştir. A2143G mutasyonu klaritromisin içeren rejimler kullanıldığında en düşük oranda eradikasyonun gözlemlendiği mutasyondur. Bu spesifik direnç mutasyonlarının tespiti pek yaygın değildir. Eğer klaritromisin direnci olduğu düşünülüyorsa ardışık tedavi önerilmektedir.(421,451)

Kullanılan bir rejimle oluşan eradikasyon başarısızlığı sekonder antibiyotik direncini ortaya çıkarabilir. Mesela klaritromisin içeren rejimle tedavi başarısızlığı geliştiğinde, makrolide karşıda direnç olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Daha önce kullanılan makrolid grubu antibiyotik veya metronidazol 'ünde sırasıyla klaritromisin ve metronidazol direncini artırdığı da düşünülmektedir.(494)

Antibiyotik rezistansı olan hastalarda tedavi sonucu öngörülemez fakat genellikle eradikasyon oranları düşüktür.(421) 10178 hastanın yer aldığı 93 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde üçlü tedavide klaritromisin direncinin metronidazol direncine oranla tedavi sonucuna, eradikasyon oranına daha fazla etkisi olduğu gösterilmiştir. Metronidazol direncinin metronidazol, tetrasiklin ve bizmut içeren üçlü tedavi alan hastalarda tedavi etkinliğini % 26 azalttığı ve bu tedaviye bir PPI ın da eklenmesiyle tedavi etkinliğinin % 14 azaldığı gösterilmiştir. Bu rejimle sürekli tedavinin yapıldığı hastalarda hem klaritromisin hem metronidazol içeren dörtlü tedavi rejiminin % 80 in üzerinde eradikasyon oranıyla en etkili tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Hem metronidazol hem klaritromisin direncinin sık olduğu toplumlarda direnç hasta

için aynı anda değilse hem klaritromisin hem metronidazol içeren 4 lü tedavi ile direncin üstesinden gelinilebilir.(421,441)

HP nin antibiyotik rezistansını değerlendirmek için rutin kültür ve antibiyotik duyarlılığı bakılması önerilmemektedir. Bununla birlikte refrakter tedavi direnci gösteren hastalarda antibiyotik direnç oranı genellikle yüksektir ve bu hastalara kültür ve duyarlılık testi yapılmalıdır.(421)

Türkiye'de H. Pylori Tedavisinde Son İki Yılda Yapılan Çalışmalar

Ergül ve arkadaşlarının yaptığı 97 hastalık bir çalışmada birinci basamakta bismut-lanso prazol-amoxicillin-clarithromycin ile yapılan dörtlü tedavi ile %90,7 gibi kabul edilebilir düzeyde bir eradikasyon oranı saptanmıştır.(495)

Ergül ve arkadaşalrının yaptığı 74 hastalık bir başka çalışmada da birinci basamak tedavide kullanılan Bismuth, moxifloxacin, tetracycline, lansoprazol tedavisi ile eradikasyon oranı % 82,1 olarak saptanmıştır.(496)

Uygun ve arkadaşlarının yaptığı 142 hasta içeren bir çalışmada hastalara birinci basmak tedavi olarak modifiye ardışık tedavi rejiminin uygulandığı (pantoprazole 14 gün, bismut 14 gün amoxisilin ilk 7 gün, tetrasiklin + metronidazol ikinci 7 gün) hastalarda eradikasyon oranının % 92 ile oldukça yüksek etkinlikte olduğu saptanmıştır.(497)

Seven ve arkadaşlarının yaptığı birinci basamak tedavinin değerlendirildiği 110 hasta içeren bir çalışmada Birinci gruba 10 gün süreyle levofloxasin (500 mg 1x 1), amoxicillin ve PPI içeren üçlü tedavi, ikinci gruba ise farklı olarak levofloxasin 500 mg 2 x1yine 10 gün süreyle verilmiş olup eradikasyon oranları 1. grupta % 60 ikinci grupta % 72.7 saptanmış ve birinci basamak tedavide

levofloksasin içeren üçlü tedavi rejimlerinin tedavi etkinliği için kabul edilebilir eradikasyon oranları sağlamadığı saptanmıştır.(498)

Kadayıfçı ve arkadaşlarının yaptığı birinci basamak tedavinin değerlendirildiği 200 hastalık bir çalışmada 14 gün süreyle bir gruba bismut, esomeprazol, tetrasiklin ve amoxisilin, diğer gruba esomeprazol, tetrasiklin, amoxisilin ve metronidazol verildi. Birinci grupta eradikasyon oranı % 89,7 saptanırken ikinci grupta % 80,4 saptandı. Tedavi etkinliği bizmut içeren grupta daha etkili bulundu.(499)

Kadayıfçı ve arkadaşlarının yaptığı 150 hastalık bir çalışmada birinci basamak tedavi de standart üçlü tedavi rejimi ile levofloksasin içeren ardışık tedavi karşılaştırıldı. Standart üçlü rejimde hastalara 2 hafta süreyle esomeprazol + amoxisilin+ klaritromisin verildi. Ardışık tedavide ise hastalara ilk bir hafta esomeprazole + amoxisilin sonrasında ise 1 hafta esomeprazol + levofloxacin (500 mg 4 x1) + metronidazol (500 mg 3 x 1) tedavisi verildi. Eradikasyon oranı standart üçlü tedavi ile % 57 saptanırken levofloksasin içeren ardışık tedavi ile % 90 saptandı. Sonuç olarak birinci basamak tedavide standart üçlü tedavinin Türk toplumu için yeterli eradikasyon oranlarına sahip olmadığı ve levofloksasin içeren ardışık tedavinin birinci basamak için daha iyi bir seçenek olduğu gösterildi.(500)

Toros ve arkadaşlarının 84 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada birinci basamak tedavide standart üçlü tedavi ile dörtlü tedavi karşılaştırıldı. Bir gruba iki hafta süreyle lansoprazol + amoxisilin + claritromycin verildi. Diğer gruba ise ek olarak 14 gün boyunca verildi (Kon komitant tedavi) Eradikasyon oranları sırasıyla % 63 ve % 84 olarak saptandı.Sonuç olarak konkomitant tedavi ile elde edilen eradikasyon oranları daha iyi olmasına rağmen Türkiye gibi klaritromisin

direncinin fazla olduğu bölgelerde klaritromisin içeren herhangi bir kombinasyonun uygun olmadığı gösterildi.(501)

Kadayıfçı ve arkadaşlarının 200 hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada birinci basamak tedavide farklı iki ardışık tedavi rejimi değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. 1. gruba bir hafta süreyle lansoprazol + amoxisilin sonrasında 1 hafta lansoprazol +, klaritromisin ve metronidazol verildi 2. gruba ta ise farklı olarak metronidazol yerine tetrasiklin verildi. Eradikasyon oranları sırasıyla 74.3% ve 66.5% olarak saptandı.Sonuç olarak klaritromisin ve metronidazol direncinin yüksek olarak saptandığı Türkiye' de klaritomisin + metronidazol ile eradikasyon oranları daha yüksek olmakla birlikte her iki grupta da uygulanan bu ardışık rejimlerle tedavi için kabul edilebilir eradikasyon oranlarına ulaşılamadı (502)

Sapmaz ve arkadaşlarının yaptığı birinci basamak tedavi etkinliğinin değerlendirildiği 160 hastalık bir çalışmada hastalar 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba standard 14 günlük dörtlü tedavi verildi. (Rabeprazol, bismuth, tetrasiklin, metro nidazol) Diğer gruplara ise modifiye ardışık tedavi rabeprazol ve amoxisisilin, ilk beş gün takiben rabeprazol, bismuth, tetrasiklin, metronidazole ikinci gruba 4 gün üçüncü gruba 7 gün ve dördüncü gruba 9 gün verildi.Eradikasyon oranları birinci grupta 76.5%, ikinci grupta 71.4%, üçüncü grupta 82.4% ve dördüncü grupta 83.3% saptandı. Sonuç olarak bu çalışmayla modifiye ardışık tedavi ile eradikasyon oranının standart 14 günlük üçlü tedavi rejimine göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(503)

Köksal ve arkadaşlarının yaptığı 90 hastalık bir çalışmada birinci basmakta standart ve yarı dozda dörtlü tedavi etkinliği değerlendirilmiş olup birinci gruba 14 gün süreyle yarı doz dörtlü tedavi (bismuth 2 x 600 mg, omeprazol 2 x 20 mg,

metronidazol 2 x 500 mg, tetracycline 2 x 500 mg), ikinci gruba ise 14 gün standart doz dörtlü tedavi. (Bismuth 2 x 600 mg, omeprazol 2 x 20 mg, metronidazol 3 x 500 mg, tetrasiklin 4 x 500 mg) verilmiştir. Birinci grupta eradikasyon oranı %86,8 ikinci grupta ise eradikasyon oranı % 90,1 olarak saptanmış olup düşük doz dörtlü tedavi ile standart doz dörtlü tedavi arasında istatiksel olarak anlamlı etkinlik farkı olmadığı ve yarı doz ile hastalarda daha az yan etki geliştiği gösterilmiştir. (504)

Sezikli ve arkadaşlarının 110 hasta üzerinde yaptığı çalışmada daha önce tedavi almamış hastalar grup A ve B, standart üçlü tedaviyi bir kez tedavi almış ve tedavi başarısızlığı saptanan hastalar grup C olmak üzere gruplara ayrıldı. Grup A' ya (n=40) lansoprazol, amoxisilin ve klaritromisin 14 gün boyunca verildi Grup B (n=40) ve C' ye ise (n=30) lansoprazol, amoxicillin ve tetrasiklin 14 gün boyunca verildi. Grup A da eradikasyon oranı % 45 Grup B de %37,5 ve Grup C de %46,6 olarak saptandı Her üç gruptada istatiksel olarak eradikasyon oranlarında önemli bir farklılık yoktu. Sonuç olarak Türkiye'de tetrasiklin e karşı düşük direnç oranları gösterilmiş olsada ppı ve amoksisilin kombinasyonuyla klaritromisin yerine tetrasiklin kullanımının efektif olmadığı gösterilmiş oldu. (505)

Ermiş ve arkadaşlarının 91 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalara birinci basamak olarak 14 gün süreyle klasik üçlü tedavi (lansoprazol, amoxicilin, clarithromyci -LAC-) verildi daha sonra eradikasyon kontrolu yapıldı tedavi başarısızlığı olan 37 hastaya ikinci basamak tedavi olarak omeprazol, levofloxacin, amoxicillin (OLA) 7 gün süreyle uygulandı. Klasik LAC tedavisiyle eradikasyon oranı 57.14 olarak saptanırken. Eradikasyon başarısızlığı olan

hastalarda uygulanan ikinci basamak tedavi ile de sadece % 40 eradikasyon başarısı saptandı.(506)

Calhan ve arkadaşlarının klasik üçlü tedavi ile tedavi başarısızlığı olan 148 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ikinci basamak tedavi olarak. Bir gruba beş gün süreyle pantoprazol, amoxicilin takiben 7 gün süreyle pantoprazol, metronidazol, levofloxasin verildi. Diğer gruba ise pantoprazol, tetrasiklin, bismuth ve levofloxasin 500 mg 10 gün süreyle verildi eradikasyon oranları birinci grupta 85,7 ikinci grupta % 93,1 saptandı. Erakikasyon oranları ve yan etiler açısından iki gruptada anlamlı fark saptanmadı. Böylelikle bu çalışmayla ikinci basamak tedavide levofloksasin içeren dörtlü tedavinin oldukça yüksek etkinlikte olduğu gösterilmiştir.(507)

Adjuvan Tedavi

Yapılan bir çalışmada üçlü h pylori eradikasyon tedavisine adjuvan statin tedavisi eklendiğinde eradikasyon oranlarının artığı gösterilmiştir.(421,508)

Yine yapılan bazı çalışmalarda adjuvan olarak probiyotik tedavisi verildiğinde özelikle ishal olmak üzere tedavi yan etkilerini azalttığı tedavi tölaribitesini artırdığı ve eradikasyon oranını artırdığı gösterilmiştir.Bunun yanı sıra eradikasyon oranının etkilenmediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. (421,509-511)

Yapılan bir başka çalışmada antioksidan C ve E vitamini verildiğinde HP eradikasyon oranlarının artığı gösterilsede herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren bir meta-analizde yayınlanmıştır.(422,512,513)

Gebelikte Tedavi

Eğer bir gebede H. pylori saptanırsa, tedavi genellikle doğum sonrasına kadar ertelenir. Bununla birlikte, H. pylorinin gebelikte hiperemezis gravidarum de dahil olmak üzere, şiddetli bulantı / kusmaya neden olabildiğine dair bazı çalışmalar vardır.Bu nedenle gebelikte de eradikasyon tedavisi verilmesi düşünülebilir. H. pylori eradikasyonunda kullanılan ilaçlardan klaritromisin, amoksisilin ve muhtemelen metronidazolun, özellikle 14. gebelik haftasından sonra, düşük teratojenite riski vardır kullanılabilirler. Bizmut ve tetrasiklinin teratojenite riskinden dolayı kullanılması önerilmemektedir.(421,514,515)

H. Plyori Eradikasyonunda Tedavi Yan Etkileri

Üçlü tedavi rejimi alan hastaların % 50 sinden kadarında tedavi yan etkisi bildirilmiştir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve hastaların % 10 dan azı bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırırlar.(421)

En çok görülen yan etki metronidazol veya klaritromisine bağlı olarak gelişen ağızda metalik tat hissidir.(421)

Metronidazol özellikle alkol alan hastalarda perfieral nöropati, nöbetler ve disulfram benzeri reaksiyona neden olabilir.(421) Klaritromisin tat değişiklikleri, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nadiren ekg de QT uzamasına neden olabilir.(421) Doksisiklin ve tetrasiklin bazı vakalarda fotosensitiviteyi indükleyebilir. Bu ilaçlar ayrıca hamile kadınlarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.(421) Amoksisilin diyare ve cilt döküntüsünün gözlendiği allerjik reaksiyona neden olabilir.(421) Levofloksasin anoreksi, bulantı, kusma ve abdominal rahatsızlık hissine neden olabilir. Yine florokinolon kullanımının ile Clostridyum Difficile ilişkili ishal riskini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca levofloksasin hafif bir başağrısı,

baş dönmesi başta olmak üzere uykusuzluk, duygu durum değişikliği gibi santral sinir sistemi bulgularına da neden olabilir. Diğer yan etkileri arasında rash gelişimi ve diğer alerjik reaksiyonlar, tendinit, tendon rüptürü QT uzaması, hipoglisemi ve hiperglisemi ve hematolojik toksisite gibi bulgular yer alır.(421)

Bizmut'un yan etkilerine çok sık rastlanmaz ancak anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı konuşmada bozukluk, mental depresyon, gaytada siyahlaşma,dilde renk değişikliği, muskuler spazm, kas güçsüzlüğü, duyma kaybı ve tinnittus gibi yan etkiler görülebilir.(516)

PPI yan etkilerine özellikle uzun kullanımda rastlanabilir. PPI'ların uzun süreli kullanımıyla oluşabilecek yan etkiler ile ilgili olarak uzamış hipoklorhidri, hipergastrinemi ve gastrik atrofiye bağlı olmak üzere üç mekanizma üzerinde durulmaktadır.Yapılan çalışmalarda uzun süreli PPI kullanımı ile artmış C. difficile enfeksiyon riski arasındaki ilişki gösterilmiştir.(517-520) Bu konuyla alakalı olarak United States Food and Drug Administration da PPI kullanan kronik ishalli hastalarda C difficile ilişkili ishal durumunun göz önünüde bulundurulması gerektiğini bildirmiştir.(517,521) Yapılan çalışmalarda özellikle son 30 gün içerisinde başlanan PPI tedavisinin toplum kökenli pnömoni riskini artırdığı da gösterilmiştir.(517,522-524) Yine yapılan çalışmalarda uzun süreli PPI kullanımının (özellikle bir yıldan fazla kullananlarda) malabsorbsiyonuna bağlı olarak demir ve B12 eksikliği, calsiyum ve magnezyum eksikliğine neden olabileceğini göstermiştir.Yapılan çalışmalarda uzun süreli PPI kullanımının kemik fraktür riskini artırdığına dair yayınlar mevcut olduğu gibi osteoporoz ve artmış kemik fraktür riski ile ilişkili olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur FDA uzun süre PPI kullanımının kalsiyum ve magnezyum eksikliğne bağlı kalça,

el bileği ve omurga da artmış kırık riski potansiyeli olduğunu bildirmiştir.(517,525-531)

H2 reseptör blokorleri güvenilir ilaçlardır ve yan etki görülmesi nadirdir. Simetidinin jinekomasti ve impotans gibi yan etkileri bildirilmiştir. H2 reseptör blokorlerinin diğer nadir yan etkileri arasında miyelosupresyona bağlı trombositopeni, nötropeni,anemi, hemolitik anemi, polimiyozit, interstisyel nefrit, B12 eksikliği,huzursuzluk, uyku hali, ajitasyon,baş ağrısı, baş dönmesi, apne, kcft yüksekliği, akut hepatit, hafif kreatinin yüksekliği gibi bulgular yer alır.Ayrıca transplantasyon yapılan hastalarda rejeksiyon oranını artırdığı söylenmektedir. Bu yan etkilerin çoğu ilacın kesilmesiyle geri dönüşlüdür.(532)

2.9. Helicobacter Pylori İçin Aşılama Çalışmaları

HP ile ilgili aşılama çalışmaları son 20 yıla dayanmaktadır. H pylori ye karşı oluşan mukozal immün yanıt doku hasarlanmasına neden olurken, öte yandan aşılama stratejileri için anahtar rol görevini üstlenmektedir.(533-536) Bu noktada sorulacak bir soru HP ye karşı efektif aşılamanın mümkün olup olmadığıdır.(533,537) Bununla birlikte ön çalışmalar koruyucu aşılamanın mümkün olabileceğini göstermiştir.(533) Bakteri ürünleri ve son zamanlarda kullanılan üreazın ile katalazın rekombinant subürünleri ile yapılan immünizasyonun hayvanları h plyori kolonizayonundan koruyabileceği gösterilmiştir. İnsan çalışmaları henüz klinik test aşamasındadır.(533,538-544) Devam eden bir problem bakteri antijenleri konağa iletecek uygun ve efektif adjuvanın geliştirilememsidir. Kolera toksini hayvan çalışmaları için uygun bir aşı adjuvanı olarak bulunmuştur fakat insanlar için kullanımı pratik değildir.(533,545)

2011 ylında Moss ve arkadaşları tarafından h pylori aşılaması ile ilgili olarak umut verici bir çalışma yapılmıştır. Geliştirilen aşı h pylori pozitif olan farelerde IFNg üretimiyle sonuçlanan geniş bir immün yanıt oluşturmuş ve 32 hafta sonra 19 farenin 5 inde sterilize edici immünizasyon oluşturulması başarılmıştır. (546,547)

Bu konuda yapılmış bir başka çalışmada 2011 yılında Lankov ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Lankov ve arkadaşları h pylori nötrofil aktive edici protein (NAP) kodlayan kızamık virüsü ile aşılama yapıp aşılama sonrası 9. ayda tüm hayvanlarda artmış NAP üretimi sonucu güçlü bir humoral immün yanıt ve aynı zamanda hücresel immün yanıt oluşturmayı başarmışlardır. (546,548)

Chen ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada farelerde h pylori Oip a, İL-2 ve E. coli heat labil toxin genini kodlayan aşı ürünü kullanılmış ve immün cevap Th2 yönünden, çok büyük bir bakteri sayısı azalması ile sonuçlanan Th1' e kaydırılabilinmişitir. (546,549) Benzer bir çalışma h plyori CagA, VacA ve ÜreB expresyonu yapan salmonella ürünü aracılığı ile yapıımış ve farelerde artmış Th1, serum IgG ve mukozal IgA yanıtı ile h pylori kolonizasyonunda azalma gözlemlenmiştir.(546,550)

Guo ve arkadaşlarının yaptığı kolera toksin B subünitesi ve h pylori üreaz enziminin üre A epitopunu içeren aşılama ile oldukça güzel immünojenik yanıtlar ve spesifik nötralize antikor yanıtı elde edilmiştir. Fakat aşıların bu etkinliğini göstermek için sterilitize immünizasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.(546,551) Yine Chen, Yang ve arkadaşlarının yaptıkları aşılama çalışmaları Üre B genleri

üzerinden yapılmıştır ve bu iki çalışma ile ile h pylori için farklı aşı geliştirme stratejisi oluşturulmuştur.(546,552,553)

DeLyria ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İL-17A ve IL-17A reseptörü çıkarılmış fareler H pylori ve kolera toksini ile immünüze edilmiştir. İlginç bir şekilde daha önce immün yanıtta rolu olduğu gösterilen IL-17 antikorunun veya reseptörünün komplet yokluğunun h pyloriye karşı koruyucu immün yanıt sonucunda önemli bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir.(546,554,555)

Aşı ile ilgili çalışmalar terapötik bağışıklama alanında da geliştirilmeye çalışılmıştır. Burada hedef, doğal bağışıklık tepkisini artırmak, spontan bakteriyel yok edilmesini kolaylaştırmak ve antibiyotik rejimlerinin etkinliğini artırmaktır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (533,545,556)

Sonuç olarak, son yıllarda aşı geliştirilme çalışmalarında ilerlemeler kaydedilmiştir. T hücresi epitopları, IL-2 geni kodlayan ürünlerin de içinde bulunduğu yeni yaklaşımlar kazanılmıştır. H pylorinin üreaz, NAP,OipA gibi virulans faktörlerini içeren aşılar fare modellerinde etkili gibi görünmektedir. Şaşırtıcı bir şekilde IL-17 nin h plyori ye karşı koruyucu immüntede rol oynamadığı gösterilmiştir. Konak İmmün yanıtının çözümlenmesi ve koruyucu aşıların geliştirilmesi konularında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (533,546,557)

2.10. Lipid Metabolizması

Lipidler temelde karbon ve hidrojen atomlarından oluşan suda çözünmeyen ancak eter, kloroform ve asetonda çözünebilen biyolojik moleküllerdir.(558) Kolesterol organizmada bir çok yerde kullanılmaktadır. Hücre membranlarının ve miyelinin önemli bir bileşeni olan kolesterol, kortizol,

estrodiol, testesteron gibi steroid hormonları sentezi için, sindirimde fonksiyonları olan safra asitlerinin sentezi için ve D vitamini (kolekalsiferol) sentezi için gerekli öncül moleküldür. Trigliseridler ise esas olarak başta kas dokusu olmak üzere çeşitli dokular tarafından kullanılan ve özellikle açlık durumunda önemli bir enerji kaynağı olan yağ asitlerini taşıma işlevi görürler.(558,559)

Lipidler kanda çözünmediklerinden ötürü proteinlerle birlikte taşınırlar. En basit kompleksleri albumin ve serbest yağ asitlerinden oluşanlarıdır ve serbest yağ asitlerinin periferik adipositlerden diğer doklulara taşınmasını sağlarlar. Lipidlerin büyük kısmı ise ise kanda çekirdeğinde lipidlerin olduğu lipoprotein kompleksleri ile taşınırlar.(560)

Lipoproteinler

Lipoproteinler santral bir çekirdek ile trigliseridlerden oluşurlar, yüzeylerinde ise serbest kolesterol, fosfolipidler ve apoproteinler bulunur. Santral çekirdeği kolesterol esterlerinden meydana gelmiştir. Kolesterol esteri kolesterol molekülü ile bir yağ asiti arasındaki reaksiyon ürünüdür.(559)

İnsan serumunda lipoproteinler ultrafiltrasyonla ayırımlarına göre ; Yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), ara dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL),şilomikron, lipoprotein a (Lpa) olmak üzere 6 gruba ayrılırlar. Trigliseridler, barsaktan yeni emilen lipidleri taşıyan şilomikronların çekirdeğinde ve karaciğer kaynaklı VLDL de çoğunluktadır. Kolesterol esterleri ise LDL ve HDL de çoğunluktadır.(558,560)

Şilomikronlar: Dansiteleri çok düşük, büyük ve hafif olan lipoproteinleridir.(559) Taşıdıkları başlıca apoproteinler apoB48 (sadece

şilomikronların yapısında bulunur), apoA-1, apoA-2 ve apoA-4 tür. Yaklaşık % 80 kadarı trigliseritlerden oluşur. Esas kaynaklarını diet ile alınan yağların gastrointestinal sistemden absorbsiyonu oluşturur.(561) Yemek sonrası bağısakta kalış süreleri dakikalarla ölçülür ve kısadır.(559) Esas görevleri beslenme yoluyla alınan trigliseritleri yağ, kalp ve kas dokusuna taşımaktır. Bu dokulardaki kılcal damarlarda bulunan lipoprotein lipaz enzimi tarafından parçalanırlar.(561)

VLDL kolesterol: Karaciğerde sentezlenirler. Başlıca Apo B-100, apoC-1,apoC-2,apoC3 ve apoE apoproteinlerini içerirler. Görevleri KC de sentezlenmiş kolesterolleri, trigliseritleri, taşımaktır. Taşıdıkları trigliseritler vucutta çeşitli dokularda LPL aracılığı hidrolize edilirerek IDL ve LDL ye dönüşürler.(558,561)

IDL kolesterol: Ara dansiteli lipoproteindir. Başlıca ApoB-100 ve Apo-E içerir. VLDL kolesterolden oluşurlar. LDL kolesterolun prekürsörüdürler.(561)

LDL kolesterol: Kötü kolesterol olarak bilinirler. VLDL ve IDL nin metobolizması sonucu oluşur. ApoB-100 içerirler. Başlıca görevleri kolesterol ve trigliseritleri üreten hücre ve dokulardan alıp bunları gereksinimi olan hücre ve dokulara taşımaktır. Vucuttaki toplam kolesterolun % 70 i LDL de bulunmaktadır. Kanda yüksek düzeyde olması artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir.(559,561) Diğer lipoproteinlerinin çoğunun aksine(şilomikronların yarı ömrü 5-20 dk, VLDL nin 0,5-1 saat) LDL nin plazma yarı ömrü 2-5 gün olup uzundur.(559)

HDL kolesterol: İyi kolesterol olarak bilinirler. Yüksek oranda protein içermelerinden dolayı yoğundurlar, yüksek dansitelidirler ve lipoproteinlerin en küçükleridirler. Başlıca apoA-1, apoA-2 ve apoE proteinlerini içerirler.(561) Kanda trigliseridden zengin lipoproteinlerin metobolizması ve periferik dokulardan yan ürün olarak oluşurlar.(559) Arterlerde oluşan aterom plaklarındaki

kolesterolu alıp vucuttan atılmak üzere karaciğere taşırlar.(561) Kandaki düzeyleri ile ateroskleroz gelişim riski ters orantılıdır.(562)

Lp(a): Karaciğerde sentezlenirler. Apo(a) ve apoB-100 içerirler. LDL kolesterole benzer yapıdadırlar.(561,563) Yüksek düzeyleri ateroskleroz ve koroner arter hastalığı oluşumu için risk oluşturur.(Normal değeri 0-30 mg/dl, >30 olması KAH için risk faktörüdür) (561,564)

Apoproteinler: Hem lipoprotein çekirdekteki lipidler, hem de plazmadaki sulu ortamla etkileşebilen amfipatik yapıda lipoproteinlerin protein kısmını oluşturan biyolojik moleküllerdir. Lipoprotein partiküllerinin yapısında yer alarak lipidlerin spesifik yerlere götürülmesi, kabulü ve modifikasyonunda görev yaparlar.(558,559) Her lipoproteinde çekirdeği çecreleyen tek katlı fosfolipidler ve serbest kolesteroller vardır. Apoproteinlerde bu tek katlı yüzeyde nonkovalent bağlarla bağlanırlar. (560) Çeşitli lipoproteinlerin yapısında farklı apoprotein yapıları vardır.(ApoA, ApoB, ApoC ve alt tipleri) (560)

Apoproteinlerin serumda ölçülmesi bazen klinik kullanımda yer bulur.(559) Örneğin ApoB-100 ve Apo(a) düzeyinde artış ile ApoA-1 ve apoE düzeyinde azalma koroner arter hastalığı gelişimi için risk faktörüdür.(561) ApoE-4 de artmış koroner arter hastalığı ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir.(560)

B apoproteinleri: Çok yüksek molekül ağırlıklı büyük yapıda olup küçük apoproteinlerin aksine bir lipoprotein partikülünden diğerine göç etmezler.(560) Karaciğerde sentezle nirler.(558) ApoB-100 ve ApoB-48 olmak üzere iki tipi vardır. Apo B-100 aterojenik lipoproteinlerin (VLDL,IDL,LDL)'in yapısında yer alır.(559) VLDL salgılanmasını sağlar.(559) Ayrıca LDL reseptörünün bağlanması için bir liganda sahiptir ve karaciğerde VLDL kalıntılarından LDL

oluşumunu devam ettirir.(560) Artmış düzeyleri ateroskleroz ile ilişkilidir.(559) Apo B-48 ise barsaktan şilomikron salgılanmasını sağlar.(559)

C apoproteinleri: Daha düşük molekül ağırlıklı apoproteinleridir.(560) C-1,C-2,C-3 ve C-4 olmak üzere dört tpi vardır. Apo C-2 ve Apo C-1 lipoprotein lipaz ve LCAT'ın aktivatörüdür. (558-560) Apo C-3 ise LPL nin inhibitörüdür.(558)

E apoproteinleri: Apo E-2, E-3 ve E-4 olmak üzere üç tipi vardır. (560) Trigliseridden zengin moleküllerin LDL reseptörü ve LRP ye bağlanması için ligand fonksiyonu görürler. (559) Alzheimer hastalığı ve nöronal yaralanmada rolleri olduğu düşünülmektedir.(559,565)

A apoproteinleri: Apo A-1, A-2, A-4 ve A-5 gibi izoformları vardır. Apo A-1 HDL nin major apoproteinidir. İnsan serumunda en çok bulunan apoproteindir. Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) aktivasyonu yaparlar.(558,560) Artmış düzeyleri vasküler hastalıktan korunma ile ilişkilidir.(559) Apo A-2 LCAT inhibasyonu yapar ve ailesel kombine hiperlipidemi ile de ilişkilidir.(558,559) Apo A-4 ün ise besin alımını düzenlemede potansiyel rolu vardır.(559)

Apo(a) apoproteini: Apo B-100 ile kovalent bağlanarak Lp(a) yı oluşturur ve partikülü LDL reseptörü tarafından alınmaya dirençli hale getirir.(559) Çeşitli çalışmalarda Lipoprotein a ile beraber kardivasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.(563)

Eksojen Lipid Metobolizması

İnsanlar tarafından hayvansal gıdalardan alınan lipidlerin sindirimi midede başlar. Midede çok az sindirime uğrayan lipidler esas olarak safta tuzları,

pankreas enzimlerinin etkisiyle bağırsakta serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır.Serbest kolesterol ve yağ asitleri hücre membranı üzerinden enterositlere taşınırlar. Burada tekrar esterleştirilerek kolesterol esteri ve trigliseritlere dönüştürülürler daha sonra apoB-48, apo A -1 ve apoA -2 eklenir ve immatür şilomikronu oluştururlar. Oluşan bu yeni şilomikron daha sonra HDL den apo-C ve apo E alıp fosfolipidlerini kaybeder ve matür şilomikronları oluştururlar. Bunlarda barsak lenfatikleri ve torasik kanal ile taşınıp plazmaya aktarılırlar. Adipoz, kalp, kas doku gibi dokulardaki kapillerin endotelyumunda yer alan lipoprotein lipaz enzimi ile şilomikronların trigliseridlerinden yağ asitleri hidrolize olur ve serbestleşerek adipoz doku ve kas dokusuna transfer edilir. Trigliseridlerin hızlı şekilde hidrolizi ile şilomikronlar kolesterol esterleri bakımından zengin şilomikron kalıntılarına dönüşür ve bu şilomikron kalıntıları ise karaciğer tarafından tekrar alınarak plazmadan uzaklaştırılırlar.(558-560)

Şilomikronlar büyük moleküllerdir ve ateroskleroza katkı yapmaları olasılıkları düşüktür. Şilomikron kalıntılarının ise küçük ve kolesterol esterlerinden zengin olması nedeniyle aterojenik olma potansiyelleri, daha yüksektir. Post prandial şilomikron düzeylerinin artması, aterosklerotik lezyonların postprandiyel halde progresyon gösterebileceği fikrini oluşturmaktadır. Bu etkinin ateroskleroza katkısı incelenmektedir. Açlık serumunda şilomikronların tespit edilmesi ise pankreatid ve şilomikronemi sendromu riskini gösterebilir. (559)

Endojen Lipid Metobolizması

Karaciğerde lipid metabolizmasının bir çok yolağı vardır. Karaciğere gelen lipidler burada birleşik lipid türlerine metobolize edilebilir, kolesterol esterleri ve

trigiliseridler olarak tekrar esterleştirilebilir, hepatositlerde depolanabilir ya da lipoproteinler olarak plazmaya salınabilirler.(559)

Karaciğerde trigliseritler, kolesterol esterleri ve apo-B100 birleştirilerek VLDL sentezlenir. Bu yeni oluşmuş VLDL karaciğerden plazmaya salınır ve burada apoE, apoC2 ve apo C3 kazanır. İlgili dokularda VLDL üzerindeki trigliseridlerden LPL yoluyla hidroliz edilen yağ asitleri kapiller ile dokulara taşınırlar. Hidrolizin devam etmesi ve hem fosfolipidlerin hem de apolipoproteinlerin HDL ye transferiyle VLDL IDL ye dönüşür. Çoğu VLDL partikülleri büyüktür ve vasküler hastalık riskini artırmadıkları düşünülmektedir. Ancak bazı VLDL molekülleri küçüktür ve IDL, LDL gibi aterojenik etkileri olabileceği düşünülmektedir. IDL kolesterol esterlerinden zengin bir moleküldür. IDL'lerin yüksek aterojenik potansiyellerinin olduğu düşünülmektedir. IDL ApoE yardımıyla karaciğer tarafından alınmakta veya HTGL yardımı ile LDL ye dönüştürülmektedir. LDL nin % 75 kadarı karaciğerde % 7 si extragepatik, % 20 si makrofajlarda olmak üzere, apoB100 ve apo E ye bağlanarak LDL reseptörü yardımıyla plazmadan uzaklaştırılır. LDL nin alınması LDL nin lizozomlara göç etmesine neden olur. Burada kolesterol hücre tipine bağlı olarak plazma membran lokalizasyonu, steroid hormon sentezi, safra asiti sentezi, D vitamini sentezi gibi fonksiyonlarda kullanılır. LDL nin küçük bir kısmı vasküler duvarın subendotelyal boşluğuna girer burada bir takım modifikasyona uğrayarak, aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar tarafından alınmasını artırır ve ateroskleroza katkıda bulunur.(558,559) LDL de çeşitli boyutlarda bulunabilir. Küçük yoğun LDL'nin daha büyük boyutlu LDL ye göre aterojenik potansiyelinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.(559)

HDL lipoproteinlerin metabolizması sırasında açığa çıkan ve de hücrelerden atılan bileşenler için önemli bir rezervuar görevi görmektedir.(559) Olgunlaşmamış ApoA-1 ve ApoA2 içeren HDL karaciğer ve bağırsak tarafından oluşturulur, daha sonra esterleşmemiş kolesterol ve hücreden atılan fosfolipidleri yapısına katar. Bu esterleşmemiş kolesterol daha sonra LCAT etkisiyle kolesterol esterine dönüştürlür ve diskin merkezinde depolanarak diskin küresel bir yapı kazanmasını sağlar. Kolesterol ester transfer proteini (CETP) HDL deki bir molekül kolesterol esteri ile VLDL gibi apoB içeren partiküllerdeki bir molekül trigliseridi değiştirir. VLDL nin triglliseridleri metobolize olurken arta kalan fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterol gibi yüzey lipidleri ile apoC2, apoC3 ve apoE gibi fazla apolipoproteinler HDL ye transfer edilirler. LCAT bu gelen kolesterolleri tekrar esterleştirip diskin merkezinde depolayarak HDL deki kolesterol esteri miktarını artırır.(559)

Ters kolesterol taşınması büyüyen bir aterosklerotik lezyondaki köpük hücre gibi periferik hücrede bulunan kolesterolun tekrar karaciğere itrah edilmek üzere taşınmasıdır ve ateroskleroz progresyonu önleyici, faydalı bir süreçtir. HDL bunu ya kolersterolü periferik hücrelerden alıp LCAT enzimi ile esterleştirdikten sonra karaciğerde expresse edilen, HDL bağlayan çöpçü reseptör yardımıyla direkt hepatositlere nakletmesiyle veya kolesterol esterini CETP yoluyla VLDL gibi apo B-100 içeren lipoproteinlere nakledip VLDL-IDL-LDL dönüşümüyle LDL nin karaciğerde LDL reseptörü ile alınması ile indirek olarak gerçekleştirebilir.İkinci yolun etkisi net değildir LDL karaciğer tarafından alınmadan önce aterosklerotik plaklardaki köpük hücreleri tarafından alınabilir ve böylece ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir.(559)

2.11. Lipid Metabolizması Bozuklukları

Lipid metobolizması bozuklukları, lipoproteinlerin aterogenezdeki önemli rolu, dolayısıyla koroner arter hastalığı, iskemik inme, periferik arter hastalığı gibi hastalıklara yol açabilmesi nedeniyle çok büyük bir klinik öneme sahiptir. Ayrıca bozulmuş lipid metoboliz ması nonalkolik steatohepatit (NASH) ve artmış pankreatit riski ile de ilişkilidir.(560) Dislipideminin karakterinin saptanması ve nedeninin saptanması uygun tedavi seçimi için önemlidir ve altta yatan klinik bozukluklar için ipucu sağlayabilir.(560)

Hiperlipidemili hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. ATP –III 20 yaşın üzerindeki bireylerin tümünde açlık venöz kanında total kolesterol, LDL, HDL ile birlikte trigliserid düzeylerinin ölçülmesini önermektedir.Lipid profilinin normal bulunması halinde ölçümlerin her beş yıl arayla tekrarlanması önerilmektedir.(561,566)

Kan lipid seviyelerinin tespiti için 10-12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örnek lerinde HDL kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeyi ölçümleri yapılmalıdır.Özellikle şilo mikronlar yemekten sonraki ilk on saatte plazma trigliserit düzeylerini ek olarak 600 mg /dl kadar yükseltebildiği için ve de yemekle birlikte alkol alınması da plazma trigliserit düzeylerini artırdığından en az 10 saat açlık sonrası lipid düzeyleri ölçümü önerilmektedir. (561)

LDL kolesterol seviyesi Freidwald formülü kullanılarak thesaplanabilir. LDL kolesterol (mg/dl): Total kolesterol –(HDL kolesterol + Trigliserid)/5 tir. Plazma trigliserit seviyesi 400 mg/dl nin üzerinde ise LDL'nin bu yöntemle hesplanması doğru sonuç vermez.(561)

The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP- ATP III) kılavuzuna göre istenilen kan kolesterol değerleri ; Plazma total

kolesterol değeri < 200 mg/dl, trigliserid < 150 mg/dl, LDL < 100 mg/dl ve HDL > 45 mg/dl olmasıdır.(561,566)

Yapılan çalışmalarda en aterojenik lipoprotein olan LDL kolesterol düzeyindeki yüksekliğe paralel olarak ateroskleroz riskinin arttığı bu nedenle primer tedavi hedefi olarak LDL kolesterol düzeylerinin esas alınması gerektiği bildirilmektedir.(561,566)

ATP-III trigliserid seviyelerinde sınırları aşağı çekmiş ve trigliserid düzeyi 200 mg/dl üzerinde olanlarda ‘‘non-HDL kolesterol’’ düzeylerinin LDL kolesterol düzeylerinden sonra hiperlipidemi tedavisinde sekonder hedef olduğunu belirtmiştir. Non HDL kolesterol seviyeleri total kolesterol değerinden HDL kolesterol değeri çıkarılarak hesaplanır. Non HDL kolesterolun kardiyovasküler riskin hesplanmasında LDL kolesterol kadar değerli olduğu ileri sürülmektedir. Non HDL kolesterol için hedeflenen değer LDL kolesterolden 30 mg /dl daha yüksek olabilir. (561,566,567) Ayrıca bazı durumlarda non HDL kolesterol seviyesinin açlıktan daha az etkilenmesi nedeniyle trigliseride göre daha hassas bir gösterge olabileceği bilinmelidir.(561)

Hiperlipidemili Hastaya Yaklaşım

Anamnez: Hastaya aile öyküsü, daha önceden saptanan hiperlipidemi varlığının olup olmadığı, sekonder hiperlipidemi yapan hastalıklara sahip olup olmadığı, kullandığı ilaçlar sigara yada alkol kullanımı sorgulanmalıdır.Ayrıca daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, akut pankreatit veya safra kesesi taşına ait belirtilerin olup olmadığı, angina pektoris, kladikasyo intermittent ve serebral iskemi bulgularının varlığı sorulanmalıdır.(561)

Fizik Muayene : Rutin sistemik fizik muayeneye ek olarak obezite için boy, kilo, beden kitle indexi (BMI), bel ve kalça ölçümü değerlendirilmelidir. Hasta ksantoma, ksantolezma hepatosplenomegali yönünden değerlendirilmeli, periferik arter hastalığı açısından periferik arterler muayene edilmelidir.(561)

Labaratuar teknikleri :10-12 saatlik açlığı takiben sabah alınan kan örneğinde total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlendirimi muhakkak yapılmalıdır. Bunların yanı sıra koroner kalp hastalığı riskinin göstergesi olan ApoA-1 ve ApoB bakılması ve yine son yıllarda lipoproteinleri yapısal elemanları ile koagülasyon sisteminin elemanlarının kombinasyonu olan, proaterojenik ve protrombinojenik bir faktör olduğu düşünülen, artışı koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu kanıtlanmış Lp(a) düzeyi bakılması önerilebilir.(561)

Sabah aç karnına alınan kan örneğinin santifirüj edilip, buzdolabında + 4 derecede 24 saat bekletildikten sonra ailesel hiperlipidemiler açısından serumun bulanıklığı ve berraklığı değerlendirilebilir. Tip I de üstte bulanık krema tabakanın bulunuşu ve alt tarafın berrak oluşu i Tip V te ise serumun tamamen bulanık ve üstte krema tabakanın oluşu tanıda yardımcıdır. (561)

Hiperlipidemi araştırılmasında önerilen basamaklar

Birinci basamak ATP III sınıflaması önerileri doğrultusunda hastanın lipoprotein düzeylerine göre risk grubunun belirlenmesini içerir.(561) ATP III sınıflamasına göre lipid düzeyleri;

LDL Kolesterol için (mg/dl), LDL < 100 olması ideal, 100-129 olması ideale yakın, 130-159 olması sınırda yüksek, 160-189 olması yüksek, > 190 olması çok yüksek olarak belirlenmiştir.(561,566)

Total Kolesterol için (mg/dl), Total kolesterol < 200 olması istenilen, 200-239 olması sınırda yüksek, >240 yüksek olarak belirlenmiştir.(561,566)

Trigliserid için (mg/dl), Trigliserit <150 olması istenilen, 150-199 olması sınırda yüksek, 200-499 olması yüksek, > 500 olması çok yüksek olarak belirlenmiştir.(561,566)

HDL kolesterol için (mg/dl), HDL <40 ise düşük, > 60 ise yüksek olarak belirlenmiştir. (561,566)

İkinci basamak hastada koroner arter hastalığı ve eşdeğeri durumların varolup –olmadığının değerlendirilmesidir.(561) Bu durumlar; Klinik olarak belirlenmiş KKH öyküsünün bulunması, Diyabetis mellitus bulunması, Semptomatik karotis arter darlığı olması, Periferik arter darlığı olması, Abdominal aort anevrizması olması, 10 yıl içinde hastalarda KKH gelişme riskinin % 20 den fazla olduğu multipl risk faktörlerini bulunması ve Kronik böbrek yetmezliği olması (Serum kreatinin > 1,5 mg /dl veya GFR < 60 ml/ dk) olarak belirlenmiştir.(561,566)

Üçüncü basamak LDL kolesterol dışındaki major KKH risk faktörlerinin belirlenmesidir.(561) Bu risk faktörleri; Sigara kullanımı, Hipertansiyon olması (Kan basıncının >140/90 olması veya antihipertansif kullanıyor olmak), HDL kolesterolun < 40 mg / dl olması, Ailede birinci derecede yakınlarında erken yaşta KKH öyküsü (erkek<55 yaş, kadın < 65 yaş) olması ve hastanın yaş durumudur. (erkek >45, kadın >55 yaş olması) (561,566)

Dördüncü basamak KKH veya KKH eşdeğeri durum bulunmasa bile 10 yıl içinde KKH gelişme riskinin belirlenmesidir.(561) Bu riski Framingham skorlamasına göre üç grubta toplamak mümkündür. 1. Grup 10 yıl içinde KKH gelişme riski % 20 den büyük hastalar : Bu grup ikinci basmakta anlatılan KKH

riski eşdeğeri hastalığı olan hastalardır. Bu hastalarda üçüncü basmakta anlatılan risk faktörleri varlığına bakılmaksızın 10 yıl içinde KKH gelişme riski % 20 nin üzerindedir. 2. grup 10 yıl içinde KKH gelişme riski %10-20 arasında olan hastalardır ve bunlar üçüncü basamakta anlatılan risk faktörlerinin 2 veya daha fazlasına sahip olan hastalardır. 3. Grup ise 10 yıl içinde KKH gelişme riski <% 10 olan hastalardır. Bunlar üçüncü basamakta anlatılan risk faktörlerinin hiç birine sahip olmayan veya yalnız bir tanesine sahip olan hastalardır.(561,566,568,569).

Beşinci basamak risk sınıfının belirlenmesi, LDL kolesterol düzeyi için hedef değerin ne olacağı, ne zaman yaşam tarzı ve diet değişikliği ne zaman ilaç tedavisine başlanması gerektiğine karar vermektir.(561)

Altıncı basamak serum LDL düzeyi hedef değerin üstünde ise hastalara tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliklerin başlatılması gerekmektedir.(561)

Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde hastalara düzenli egzersiz yapması, uygun diet uygulaması ve kilo kontrolünü içerir. Dietteki doymuş yağ oranı günlük toplam kalorinin < % 7 si, poliansatüre yağ oranı günlük toplam kalorinin % 10 u, monoansatüre yağ oranı günlük toplam kalorinin % 20 si, toplam yağ oranı günlük toplam kalorinin % 25-35 i, karbonhidrat oranı günlük toplam kalorinin % 50-60 ı, protein oranı toplam kalorinin % 15 i, günlük kolesterol alımı < 200 mg /gün olması, dietteki günlük çözünür lifin 20-30 gr/gün olması, günlük alınan bitkisel sterollerin 2 gr/gün olması, alınan toplam kalorinin kilo aldırmayacak eğer obezite varsa kilo verdirecek düzeyde olması önerilmektedir. (561,566)

Yedinci basamak hastanın koroner hastalığı risk durumuna göre medikal tedaviye başlamaktır.(561)

Tedavi önerileri aşagıdaki gibidir ;

Eğer hastada 10 yıllık KKH geliştirme riski > %20 den fazla ise (Hastada KKH veya KKH eşdeğeri hastalık varsa) hedeflenen LDL kolesterol düzeyi < 100 mg /dl ve çok yüksek riskli hastalarda <70 mg /dl dir, Yaşam tarzı değişikliği önerilen düzey 100-129 mg/dl, Yaşam tarzı + İlaç tedavisi önerilen LDL kolesterol düzeyi ise LDL >130 mg/dl olduğundadır.Yine yaşam değişikliğine rağmen LDL >100 ise ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir.(559,561,566)

Eğer hastada10 yıllık KKH geliştirme riski %10-20 arasındaysa (üçüncü basamakta tariflenen risk faktörlerinin 2 veya daha fazlası mevcutsa) hedeflenen LDL düzeyinin <130 mg/dl olmasıdır. Hastada LDL değeri > 130 mg/dl ise hastaya yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir, LDL >160 ise yaşam tarzı değişikliği + ilaç tedavisi önerilmektedir. Yine yaşam tarzı değişikliğine rağmen LDL > 130 ise ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir. (559,561,566)

Eğer hastada 10 yıllık KKH geliştirme riski < % 10 ise (üçüncü basamakta tariflenen risk faktörlerinin bir tanesi varsa veya hiç biri yoksa) hedeflenen LDL kolesterol düzeyi <160 mg /dl dir. LDL kolesterol düzeyi > 160 ise hastaya yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. LDL düzeyi > 190 ise yaşam tarzı değişikliği + ilaç tedavisi önerilmektedir. Yine Yaşam tarzı değişikliğine rağmen LDL > 160 ise ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir. İlaç tedavisi opsiyonel olarak LDL düzeyi > 160 olduğunda da direkt başlanabilir.(559,561,566)

KKH ve eşdeğeri hastalarda LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl ‘ nin üzerinde ise yaşam tarzı değişikliği ile birlikte statin grubu ilaçlara başlanılması, hedef değeri sağlamak için LDL kolesterol düzeyine göre 4-8 haftalık aralarla ilaç dozunun titre edilmesi önerilmektedir. Tek başına statin tedavisiyle hedef LDL kolesterol değeri sağlanmamışsa ikinci lipid düşürücü ilaca başlanmalıdır. Statin

tedavisini tolere edemeyen veya yan etki gelişen olgularda başka bir lipid düşürücü ilacın başlanmalıdır.(561,566)

Akut miyokard infarktüsü geçiren olgular infarktüs öncesi statin tedavisi kullanmamışlarsa, statin tedavisine hemen başlanılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Akut koroner sendromu nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda ilaç tedavisine doz titrasyonu yapılmaksızın yüksek dozda başlanılması ve olası yan etkiler açısından takiplerinin yapılması önerilirmektedir.(561)

KKH hastalığı için çok yüksek riskli diğer hastalarda LDL kolesterol düzeyinin <100 mg /dl olması için statin tedavisine düşük dozda başlanılması 4-8 hafta arayla doz titrasyonunun yapılması gerekir.(561) NCEP kılavuzuna göre KKH için çok yüksek risk tanımlanması; Tespit edilmiş koroner kalp hastalığı yanı sıra; Diyabet başta olmak üzere multipl major risk faktörlerinin bulunması veya sigara içimi gibi kötü kontrollü risk faktörlerinin varlığı veya Hastada metabolik sendroma ilişkin dislipideminin bulunması (Serum TGL >200 mg/dl + Non HDL kolesterol > 130 mg /dl + HDL kolesterol < 40 mg /dl) veya akut koroner sendromun varlığı olarak tanımlanmıştır.(561,566)

Koroner arter hastalığının oluşumunda bozulmuş açlık glukozu, sedanter yaşam, obezite, hCRP, homosistein, PAI-I gibi parametrelerinde önemli rolleri vardır. Ancak bu paramterlerle alakalı yeterli kanıtın olmaması nedeniyle hiperkolesterolemi tedavi klavuzlarında bu paramterlerin değerlendirlmesine yer verilmemiştir. Bununla birlikte tedavi kararı vermede göz önünde bulundurulmasının yararlı olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur.(561)

Hiperlipidemi - Ateroskleroz ilişkisi

Ateroskleroz dünyada en önde gelen ölüm nedenlerindendir. Aterosklerozda etkisi olduğu düşünülen pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabetis mellitus, fiziksel inaktivite, düşük HDL kolesterol düzeyleri, hiperhomosisteinemi ve hiperkoagulabilite durumları gibi faktörler yer alır.(558,560,568)

Ateromlar hücresel elemanlar, kollejen ve lipidler içeren karmaşık yapıda lezyonlardır. Lezyonun ilerlemesi başlıca içeriğindeki kolesterollerle alakalıdır. Aterom içindeki kolesterolun kaynağı dolaşımdaki lipoproteinlerdir. Aterojenik lipoproteinler hepside ApoB-100 apoproteini içeren LDL, IDL, VLDL ve Lp(a) dır. Bu lipoproteinler dokularda ve ateromda oksidasyona maruz kalırlar. Okside lipoproteinler endotel disfonksiyonu yaparlar, monositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri uyarılarak mediadan intima tabakasına doğru göçerler ve köpük hücrelerinin oluşumuna yol açarlar. Aktive makrofajlar inflamatuar sitokinleri ve metalloproteinazları salgılarlar. Metalloproteinazlar ateroma etki ederek zayıflatır ve böylece ateromda çatlak ve yırtılmalar oluşabilir.Bu yırtılmaların etkisiyle kanın subintimal kollejene ve doku faktörüne maruz kalması trombogenezi uyarır ve buda akut koroner olayları hızlandırır. HDL düzeyleri ile aterogenez arasındaki ters ilişiki HDL kolesterolun kolesterolu köpük hücrelerden geri alması ve HDL etkisi ile lipoproteinlerin oksidasyona karşı korunması nedeni ile olabilir.(558-560)

Daha önce koroner hastalık öyküsü olmayan hiperlipidemili kişilerde (primer önleme) ve önceden hastalığı olanlarda (sekonder önleme) yeni koroner olay insidansında lipid düşürücü tedavi ile belirgin azalmalar olduğunu kanıtlamıştır. Böylece hiperlipidemili hastalarda zamanında yapılan uygun

tedavi,ateroskleroz dolayısı ile koroner hastalık insidansını, anjioplasti, stent ve bypass cerrahisi gereksinimini azaltır. Bu nedenle bu hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir.(560,568)

Hiperlipidemilerin Sınıflandırılması

Lipid metabolizması bozuklukları değişik şekillerde sınırlandırılabilir. Fredrickson ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamada hiperlipidemiler 5 farklı fenotipte toplanmıştır. Halen bu sınıflama hipoalfalipoproteinemi, hipo veya abetalipoproteinemi, tip III hiperlipoproteinemi ve disbetalipoproteinemi tanımı için kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütü Fredrickson ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflamada Tip II hiperlipidemileri iki alt gruba tip IIa ve tipII b olmak üzere ayırmıştır. (561)

Bir başka sınıflamaya göre plazma kolesterol (hiperkolesterolemi), trigliserid. (hipertrigliseridemi) veya her ikisinin yükselmesine (mikst hiperlipidemi) göre yapılan sınıflamadır. Bu sınıflama hastanın tedavi planı için en sık kullanılan sınıflamadır.(561) Hiperlipidemi ailesel ise primer hiperlipidemi, bir başka hastalığa bağlı olarak geliştiyse sekonder hiperlipidemi denir.

2.12. Lipid Metabolizma Bozuklukarı İle İlgili Hastalıklar

Primer Lipid Metabolizması Bozuklukları

Primer Hipertrigliseridemiler

İnsanlarda plazma trigliserid yüksekliklerinin aterogenez dolayısıyla koroner arter hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve akut pankreatit ile ilişkili olduğu bilinmektedir.(560)

VLDL ve kalıntılarının aterojen olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. İnsanlarda aterosklerotik plaklarda saptanmışlardır. LCAT reaksiyonundan kolesterol esterlerinin alımı için VLDL nin bozulmuş kapasitesi, kolesterolun merkeze doğru taşınmasını engelleyerek aterogeneze katkıda bulunabilir, ayrıca kolesterol tarafından zengin bu lipoprotein kalıntılarının makrofajlar tarafından alınması ve makrofajlarda aşırı kolesterol birikimi, makrofajların köpük hücrelere dönüşümüne neden olarak aterogeneze katkıda bulunabilir.(558,560)

Plazmadaki yüksek trigliserid düzeylerinin akut pankreatit riskini artırdığı bilinmektedir. Miktarı çok fazla artan trigliseritlerden vasküler endotel ve pankreasın asiner hücresine zarar veren serbest yağ asitleri salınır. Pankreatik kapiller yatakta serbest yağ asitlerinin ve lizolesitinin lipoprotein sustratlardan lokal olarak salınması ile bu lipidlerinin albumine bağlanma kapasitesi aşıldığında pankreas parankimal hücrelerin membranlarını parçalaması sonucu kimyasal pankreatit oluşumu gerçekleşir. Hipertrigliseridemili pek çok hastada aralıklı olarak epigastrik ağrı olur ve bu dönemde serum amilaz düzeyleri normal olabilir. Bu epizodların tekrarları ile pankreatik inflamasyon ilerler ve amilaz deviyelerinin de yükseldiği klasik pankreatit tablosu oluşur. Pankreatit gelişen hastalarda yağ alımının kısıtlanması ile trigliserid seviyeleri düşer ve pankreatitin ilerlemesi önlenebilir. Bazı hastalarda kısa süreli oral alım kesilerek parenteral beslenme gerekebilir. Pankreatitli vakalarda trigliseridden zengin lipoproteinlerin yüksek düzeyi serumdaki amilaz aktivitesini inhibe ederek yanlış negatif sonuç verebilileceğinden lipemik örnekler bu enzimin ölçümü için dilüe edilmelidir.(558,560)

Serum trigliserid düzeyleri 3000-4000 mg /dl yi geçtiği zaman retinanın venöz vasküler yatağında beyazımsı görünüme neden olan lipemia retinalis

görülebilir. Düzeyleri artmış VLDL veye şilomikronlar kümeler halinde 2-5 mm çaplı sarı morbiliform erüpsiyonlar şeklinde dirsekler, dizler, kalçalar gibi ekstensor yüzeylerde oluşabilen erüptif kutanöz ksantomlar ile ilişkili olabilir. Bu lezyonlar geri dönüşlüdür ve trigliserid düzeyleri düştüğünde kaybolurlar.(560)

Lipoprotein Lipaz veya Kofaktörünün eksikliği (Ailesel tip- I hiperlipoproteinemi-hiperşilomikronemi)

Otozomal resesif geçiş gösterir. Genelde bebeklikte bazen orta yaşlarda ortaya çıkabilen tekrarlayan epigastirk ağrı ve pankreatid atakları vardır. Hepatomegali, splenomegali (lipidle yüklü makrofajlar nedeniyle), hipersplenizm bulguları (aneni, trombositopeni), dalak infarktı, extansör yüzde ksantom, lipemia retinalis görülebilir.Kanda trigliserid seviyeleri çok yüksektir (2000-25000). Şilokimkron ve VLDL yüksek, LDL VE HDL de düşük saptanır. Tanıda gece buzdolabında bekletilen serumun alt tararı berrak üst tarafında şilomikron hakimiyeti vardır, diyetle trigliserid seviyesinin 600 mg ye düşmesi tanıya yardımcıdır, serumda LPL tayini, elektroforezde ApoCII kofaktör yokluğunun tayini yapılabilir. Tedavi esas olarak diyetin (yağların günlük toplam kalorinin %10'u, 15/30 gram olacak şekilde kısıtlanması+ Yağda eriyen vitamin ve omega 3 takviyesi) düzenlenmesidir. Ciddi hipertrigliseridemide gemfibrozil klofibrat verilebilir genelde etkisizdir.(560,561)

Ailesel Hipertrigliseridemi (Tip IV-V)

Otozomal dominant geçişlidir. Tip V, endojen hipertrigliseridemi olarak ta isimlendirilir. Kanda trigliserid (200-500) ve VLDL seviyeleri yüksek, HDL düşük, diğer kolesterol seviyeleri normaldir. Hipertrigliseridemi genelde erken

yaşta ortaya çıkar. Tekrarlayan epigastrik ağrı ve akut pankreatit görülebilir. Santral obezite, insülin direnci hiperglisemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, hiperürisemi,erütif ksantomlar, lipemia retinalis görülebilir.Ateroskleroz riskinin arttığına dair çalışmalar vardır. VLDL düzeyindeki artış plazmanın bir gece buzdolabında tutulması ile bulanık görünümün ortaya çıkışı ile saptanabilir. Esas tedavi diyetin düzenlenmesidir.(günlük yağ alımı toplam kalronin %7 si olacak şekilde ayrıca kilo verme, alkol ve östrojen kullanıyorsa terk etmesi önerilir.TG yeteri kadar düşmezse fibrat, nikotinik asit verilir.(560,561)

Ailesel Kombine Hiperlipidemi (Tip IIa-IIb-IV)

Ailesel hiperlipidemilerin en yaygın (nüfusun %1 inde) formudurlar. Bazı hastalarda sadece VLDL bazılarında sadece LDL bazılarında ise her ikisi artış gösterebilmektedir.Obezite varsa trigliseridde artabilir. Hiperlipidemi genelde 30 yaştan sonra ortaya çıkar.KAH riski ciddi biçinde artmıştır. Ksantelezmalar görülebilir.Hastalar diet ve ilaç (statin) tedavisi ile sıkı şekilde tedavi edilmelidir.(560,561)

Ailesel Disbetalipoproteinemi (Tip III Hiperlipoproteinemi)

Apo E de mutasyon sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoprotein kalıntılarının hepatik emiliminde bozukluk meydana gelir. Serum kolesterol (300-400) ve trigliserid düzeyleri (300-400), VLDL ve şilomikron düzeyleri artmıştır.LDL düzeyi ise düşüktür.Genelde 20 yaşından sonra klinik belirti verirler. Özellikle Palmar ksantom varlığında bu hastalık akla gelmelidir. Obezite, glukoz inroleransıgörülebilir. Ateroskleroz riski artmıştır. Tedavi diette yağ kısıtlaması yapılır. Yetersiz gelirse fibratlar, niasin, statin verilebilir.(560,561)

Ailesel ApoC-II eksikliği

Otozomal dominanttır. Plazmada artmış şilomikron ve VLDL düzeyleri görülür. Plazma trigliserid seviyeleri çoğu kez 1000 mg / dl nin üzerindedir. Şilomikronların artışı Tip I, VLDL nin artışı Tip IV, hem VLDL hem Şilomikronların artışı Tip V fenotipine neden olur. Sık tekrarlayan karın ağrısı ve pankreatit atakları ile birlikte döküntülü ksantomlar, lipemia retinalis ile karakterizedir. Tedavide dietteki yağın azlatılması (günlük 20 -25 gr yağ veya günlük toplam kalorinin % 10 undan azı olacak şekilde) önerilir.Plazma transfüzyonu yapılaibilir.Etkisi az olmakla birlikte niasin, klofibrat, gemfibrozil verilebilir.(560,561)

Primer Hiperkolesterolemiler

Ailesel Hiperkolesterolemi (hiperbetalipoproteinemi)

Otozomal dominant geçişlidir.LDL reseptör defektine bağlı olarak LDL kolesterolun plazmada aşırı artması ile karakterizedir..Homozigot formunda doğumdan itibaren başlayan hiperkolesterolemi, planar tüberoz ve tendon ksantomları, genç yaşta KAH (ilk on yılda) ve ölümler görülebilir. Artmış plazma kolesterol düzeyi (> 500 mg/dl) saptanan her çocukta homozigot ailesel hiperkolesterolemiden şüphe edilmelidir. Heterozigot form ise daha hafiftir. Plazma total kolesterol seviyesi 300 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyi 250 mg/dl nin üzerindedir. Prematür KAH 40’ lı yaşlardan sonra görülür. Tedavisi diyette yağın azaltılması ve statin verilmesidir. Kolesterol aferezi,niasin,ezetinip eklenebilir.Bir hastada ailesel hiperkolesterolemi saptandığında diğer aile üyeleride hastalık açısından taranmalıdır.(560,561)

Poligenik Hiperkolesterolemi

Ilımlı hiperkolesterolemi, LDL kolesterol yüksekliği vardır. Erken yaşta koroner arter hastalığı gelişebilir. Ksantomlar genelde gözlenmez. Tedavide hedef LDL kolesterol değerini düşürmek ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır. Statin kullanılabilir.(561,570)

Ailesel Apo B100 defekti

ApoB100 ile ilgili mutaston vardır ve LDL reseptörüne bağlanamaz.(3) Plazma kolesterol ve LDL seviyeleri hafif veya orta derecede artar. Hastalık ateroskleroz ve prematür KAH için risk teşkil eder.Tedavide statinler kullanılabilir.Çoğu hasta tedaviye direnç gösterir.(560,571)

Lp(a) Hiperlipoproteinemi

Ailesel olarak bazı bireylerde Lp(a) yüksekliği bulunabilir ve plazma seviyleri 500 mg/dl ye kadar yüksek değerlerde gözlenebilir. Yapılan birçok çalışmada ateroskleroz ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tedavide niasin tek vaya statinle kombine verilir.(560,561,564,572)

Kolesterol 7a-Hidroksilaz Eksikliği

Kolesterolun katabolizasyonunda azalma ve hepatositlerde birikmesi söz konusudur. Plazma LDL düzeyleri artar VLDL düzeyleride artabilir Kolesterol taşlarına bağlı safra kesesi hastalığı gelişebilir. Tedavide statinler ve niasin kullanılabilir.(560,573)

Primer Hipolipidemiler

Tangier Hastalığı

Otozomal resesif geçişlidir. Hastalarda HDL eksikliği vardır. Serum kolesterol düzeyleri genellikle 120 mg/dl altındadır. Serum trigliserid düzeyleri hafif artmıştır. Çocukluk dönemlerinde belirtiler ortaya çıkabilir. Klinik bulgular arasında tekrarlayan motor zayıflığın ön planda olduğu periferik nöropati, büyük, turuncu renkli yağla dolu tonsiller, farengeal ve rektal mukozada karotenoid pigmentler, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve korneal infiltrasyon yer alır. Hastalarda ayrıca erken ateroskleroz ve KAH görülebilir. Tedavide diyetle alınan yağ miktarının kısıtlanması önerilir. (560,561)

Ailesel Hipoalfalipoproteinemi

Diğerlerine göre sık görülen primer hipolipidemilerdendir. Hastalarda düşük HDL düzeyleri saptanır. Hastalarda artmış ateroskleroz ve koroner arter riski vardır.Tedavide hedef HDL düzeyini artırmaktır. Spor,kilo kontrolu, sigara bıraktırılması HDL düzeyini artırır.Medikal tedavide Niasin, Statinler ve fibrik asit türevleri kullanılabilir.(560)

Lesitin-Kolesterol Açiltransferaz Eksikliği

Otozomal resesif geçişlidir. Homozigot hastalarda düşük serum HDL düzeyleri, çoğu hastada plazma trigliserid düzeyi yüksekliği (200-1000 mg /dl) saptanır. Serum koesterol düzeyleri normal veya yüksek olabilir.Korneal opaklık çocuklarda görülebilmesine karşın tanı genellikle yetişkinlikte konur.Anemi, hiperbilirubinemi, periferik nöropati, proteinüri ve böbrek yetersizliği görülebilir. Tedavide diyette yağ kısıtlaması önerilir.(560)

Resesif Abetalipoproteinemi

ApoB ile ilgili çok sayıda farklı mutasyon vardır. Homozigotlarda apo B bulunmaz. Plazmada hiç şilomikron, VLDL, LDL bulunmaz, sadece HDL bulunur. Plazma trigliseridleri genellikle 10 mg /dl den az, total kolesterol ise 90 mg/dl den daha azdır. Hastalarda bebeklik döneminde büyüme geriliği ve steatore ortaya çıkar. Çocukluk evresinde ise nöromuskuler bozukluklar, ataksi, görme keskinliğinde azalma, nistagmus, kardiyomyopati ve aritmiler ortaya çıkar. Nörolojik defektler E vitamini eksikliğine bağlı olarak meydana gelir. Tedavide diyetle alınan yağ kısıtlanır.Yağda eriyen vitaminler ve esansiyel yağ asitleri verilir.(560)

Ailesel Hipobetalipoproteinemi

ApoB meydana gelen defektler sonucu oluşur. Heterozigotlarda plazmada LDL normal düzeylerinin yarısı kadardır. Homozigotlarda eğer ApoB nin tamamen olmaması ile karakterize bir mutant alel söz konusu ise klinik resesif abetalipoproteinemi ile aynıdır.Hastaların bir kısmı ise düşük düzeyde LDL üretebilir ve daha hafif klinik gösterebilirler.Tedavi önerileri resesif abetalipoproteinemide olduğu gibidir.(560)

Şilomikron retansiyon hastalığı

Yenidoğanlarda ortaya çıkar. Ciddi trigliserid malarbsorbsiyonu o ve steatore gelişir. LDL ve VLDL düzeyleri normalin yarısı kadardır.Evitamini eksikliğine bağlı nörolojik bulgular görülebilir.Tedavide diyette yağ kısıtlaması ve yağda eriyen vitaminler verilir.(560)

Sekonder Lipid Metabolizması Bozuklukları

Birçok hastalık, medikasyon ve alışkanlık lipid metabolizmasını sekonder olarak etkileyerek dislipidemiye neden olabilir. Obezite, diyabetis mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, aktif hepatit, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, çölyak hastalığı, SLE, cushing hastalığı, akromegali, hipopituitarizm, immünglobulin-lipoprotein kompleksi bozuklukları sigara kullanımı, alkol kullanımı, eksojen östrojen tedavisi, diüretik, beta blökor, antipsikotik, antidepresan grubu ilaç kullanımı, steroid kullanımı sekonder hiperlipidemi için risk teşkil eden durumlardır.(559-561)

Diyabetes Mellitus (DM)

En sık sekonder lipid metabolizması bozukluğu oluşturan hastalıklardan birisidir. Diyabe tik hastalarda en sık rastlanılan lipid metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyi düşüklüğüdür. VLDL ve şilomikron düzeyleri de artmıştır. LDL ve IDL kolesterol düzeyi normal veya hafif artmış olabilir. Ancak aterojenik olan küçük ve yoğun LDL (tip B) partikülleri artmıştır. Hastalarda kan şeker profili kötüleştikçe kan lipid profilide kötüleşir.(560,561)

Diyabetik hastalıklarda kardiyovasküler hastalık riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler hastalıklar morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer almak tadır.Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2009 yılı önerilerine göre ; Kardivasküler hastalığı bulunmayan diyabetiklerde primer hedef LDL kolesterol düzeyinin < 100 mg/dl olmasıdır. Kardivasküler hastalığı bulunan veya KAH için çoklu risk faktörü bulunan diyabetik hasta larda ise, LDL kolesterol düzeyinin < 70 mg /dl olması, Trigliserid

< 150 mg /dl, HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde > 40 kadınlarda > 50 olması önerilmektedir. Diyebetik dislipi demi tanısı konur konmaz tedavi başlanmalıdır. Tip 2 diyabetiklerde etkin lipid düşürücü teda vi ile koroner arter hastalığı riskinde azalma sağlanabilir. Tedavide kan şekeri regulasyonu, kilo kontrolu, uygun diyet, egzersiz ve medikal tedavi yer alır.Medikal tedavide statinler ve fibratlar kullanılabilir.Niasin kan şekeri regulasyonunu bozduğundan önerilmemektedir. (560,561,574)

Hipotirodizm

Hipotiroidi sekonder hiperlipidemi nedenleri arasındadır. Hipotroididekı gözlenen sekonder dislipidemi hafif derecededir.Plazma LDL düzeyi artar. Hipertrigliseridemi nadiren özellikle miksödem durumunda görülebilir. Tedavide hipotiroidinin düzeltilmesi ile lipid profilide düzelir.(561,575)

Nefrotik sendrom

Refrakter nefrotik sendrom özellikle fokal segmental glomerulosklerozda olmak üzere sekonder dislipidemiye sebeb olabilir. Plazma LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri artar. Total kolesterol / HDL kolesterol oranında artış var. Kroner arter hastalığı riski artar.(561,576)

Üremi

Üremi sekonder dislipidemi nedenlerindendir. Renal yetmezliği olan hastalarda ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitenin önemli sebeblerindendir. Diyaliz hastalarında LDL, trigliserid ve Lp(a) düzeylerinde artış, HDL düzeylerinde azalma görülebilir.(560,577)

İnsan İmmün Yetmezlik (HIV) Virüsü

Hipertrigliseridemi görülebilir.HDL düzeylerini de değiştirebilir. Antiviral tedaviye bağlı olarak da hiperlipidemi gelişebilir(560,578)

Eksojen Östrojenler

VLDL artışı ve hipertrigliseridemi yapar.Trigliserid düzeyleri % 15 kadar artabilir. Plazma trigliserid düzeyi >300 mg/dl olan hastalarda kullanılmamalı,150-300 mg/dl olan hastalarda yakın takiple kullanılmalıdır. Diğer taraftan östrojenler LDL düzeyini azaltır ve HDL düzeyini artırarak faydalı etki gösterebilirler.(560,561,579)

Alkol Alımı

Sürekli yüksek miktarda alkol alımı hipertrigliseridemi, VLDL artışına neden olabilirken, az miktarda alkol alımının plazma HDL kolesterol düzeyini artırıcı etkisi vardır. (561,580)

Nonalkolik Steatohepatit

Hepatik steatoz ile karakterizedir. Hipertrigliseridemiye neden olabilirler.(560)

2.13. Lipid Metobolizması Bozukluklarında Tedavi

Lipid metabolizması bozukluklarında tedaviyi yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi olarak iki gruba ayrılır. Çalışmalarda sekonder lipid düşürücü tedavinin kardiyak olayları ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir.(581)

Yaşam Tarzı Değişklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde hastaların düzenli egzersiz yapması, uygun diet düzenlemesi ve kilo kontrolünü içerir. Dietteki doymuş yağ oranının günlük toplam kalorinin < % 7 si, poliansatüre yağ oranının günlük toplam kalorinin % 10 u, monoansatüre yağ oranının günlük toplam kalorinin % 20 si total yağ oranının günlük toplam kalorinin % 25-35 i olması önerilmektedir. Karbonhidrat oranının günlük toplam kalorinin % 50-60 ı olması ve bunlarında ağırlıklı olarak komplex karbonhidratlar olması, protein oranının günlük toplam kalorinin % 15 i, günlük kolesterol alımının < 200 mg /gün olması, dietteki günlük çözünür lifin 20-30 gr/gün olması, günlük alınan bitkisel sterollerin 2 gr/gün olması, alınan toplam kalorinin kilo aldırmayacak eğer obezite varsa kilo verdirecek düzeyde olması önerilmektedir. Sigara ve alkol kullanımı varsa terk edilmelidir.(559-561)

Medikal Tedavi

HMG-COA Redüktaz İnhibitörleri

'Statin grubu' ilaçlar olarakta bilinirler. Hiperkolesterolemi tedavisinde ilk seçenek ve en etkili ilaçlardır. Kolesterol sentez inde önemli bir enzim olan HMG-COA redüktazın kompetetif inhibitörleridirler. Genellikle hiperkolesterolemi ve mixhiperlipidemide kullanılırlar.(560,561,582)

Bu ilaçlar LDL düzeyini düşürürler, LDL yi en potent şekilde düşüren ilaçlardır. HDL yi orta derecede artırır ve VLDL ve trigliserid düzeyini ise az miktarda düşürürler.(560,582)

Ayrıca kolesterol düzeyinden bağımsız etki ile aterosklerotik lezyonların stabilitesinin artırılması, oksidatif stres ve vasküler inflamasyonda azalma

meydana getirilmesi ve endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi gibi etkileri vardır. Bu nedenle akut koroner sendromlu tüm hastalarda kolesterol düzeyine bakılmaksızın redüktaz inhibitörleri tedavide verilmelidir. Koroner arter hastalığının primer önlenmesi ve sekonder korunmasını sağlarlar. Koroner arter hastalığına bağlı ölümleri azaltırlar.(560,583)

Bu grup ilaçlar içerisinde lovastatin (10-80 mg), pravastatin (10-80 mg), simvasatin (5-80 mg), fluvastatin (20-80 mg), atorvastatin (10-80 mg), rosuvastatin (5-40 mg), ve bazı ülkelerde pitavastatin kullanılmaktadır. En potentleri rosuvastatindir sonra ise atorvastain gelir.(560,582)

Yan etkileri sıklıkla geçicidir. İleri yaşlarda daha sık görülürler. Sık olarak barsak fonksiyonlarında değişiklik, karın ağrısı, özellikle de kabızlık yapabilirler. Önemli iki yan etkisi toksik hepatit ve myopatidir. Hastalar'ın %5' inde normalin üç katına kadar çıkabilen aminotransferaz yüksekliği yapabilirler. Bu durum genelde tedavinin ilk üç ayında gerçekleşir ve doz bağımlıdır. Hastalar asemtptomatik ise ve 1-2 aylık aralarla takip edilen aminotransferaz düzeyleri stabil syrediyorsa i tedaviye devam edilebilir. Hastaların % 3 kadar hastada ise özellikle 3-16 ay sürekli tedavi alan hastalarda aminotransferaz aktivitesi normal sınırın üç katından daha yüksek olabilir ve ciddi bir hepatotoksisiteye ilerleyebilir. Bu durum saptandığında ilaç hemen kesilmelidir. Statinler ayrıca myalji (%2-11) ve myopati (%0,5) yapabilirler. Plazma kreatinin kinaz (CK) düzeylerini artırabilirler. CK düzeylerinde artış ile seyreden miyopati seyrektir ve nadiren rabdomyolize(%0,1) ilerler. Statin myopatisi insidansı %1,4-5 civarındadır. Myopati yapıcı etkisi en az olan atorvastatindir. Myopati tedavinin kesilmesi ile düzelme gösterir. Statin başlanacak hastalarda tedavi öncesinde CK düzeyi bakılmalı ve belirli aralıklarla takip edilmelidir. CK düzeyi normalin 10 katı kadar

yükselirse tedavi kesilmelidir. Ayrıca CK yüksekliği olmadan da statin ilişkili myalji ve myopati görülebileceği akılda tutlmalıdır. Statinler ayrıca cilt döküntüsü ve uyuma bozukluğu, kan şekeri yüksekliği, proteinüri ve periferal nöropati de yapabilirler. (559-561,581-583)

Çeşitli endikasyonlarda kombinasyon tedavisi şeklinde verilebilirler. Niasin, safra asiti bağlatıcı reçineler, ezetimib, rosuvastatin ve pravastatin ile kombine edilebilirler.(560)

Büyük cerrahi operasyon yapılacak hastalarda perioperatif, geçici süre kesilmelidirler. (1) Bu ilaçlar aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir ve karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelelik ve laktosyonda kullanılmamalıdırlar. (559-561)

Fibrik Asit Deriveleri

Bu grup ilaçlar Peroksisome Proliferatör Activated Reseptör Alfa (PPAR) aktivasyonu yaparak etkilerini gösterirler. Hipertrigliseridemi ve kombine hiperlipidemide kullanılabilirler Bu grup ilaçlardan kullanılanlar gemfibrozil ve fenofibratdır. Trigliseritleri % 35-50 oranında azaltırlar. LDL de de genelde bir miktar azalma olur ancak bazı hastalarda VLDL düzeyindeki azalmaya LDL düzeyinde artış eşlik eder. HDL düzeylerinde ise %5-20 kadar artışa neden olurlar.(560,561,584)

Serum aminotranstferaz düzeylerinde artış, cilt döküntüsü, gastrointestinal semptomlar, kas semptomları, kan diskrazileri, pankreatit yapabilirler. Bu ilaçlarında kas toksisitesi etkisi vardır. Rosuvastatin ve pravastatin hariç diğer statin grubu ilaçlarla birlikte kullanılırlarsa miyopati riskleri artar. Statinler ile

kombinasyonu planlanıyorsa gemfibrozil yerine fenofibrat tercih edilmelidir. (560,584)

Gebelikte, laktosyonda, hepatik ve renal hastalıklarda kullanılmamalıdır.(560)

Safra Asit Bağlayıcıları

Kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam barsak lümeninde safra asidlerini bağlayarak feçesle atılımını sağlayan reçinelerdir. Barsaktan emilmezler ve safra asitlerinin emilmesini %90 onanında engelleyerek gaytada atılımını 10 kata kadar artırırlar. LDL düzeyini % 15-30 oranında düşürebilirler. Trigliseridlerde artış meydana getirebilirler. HDL düzeyini %3-5 oranında artırırlar.(560,561,579)

İlaçlar GIS'ten emilmedikleri için sistemik yan etkileri minimaldir ancak GIS yan etkilerine neden olabilirler. Sıklıkla konstipasyon, şişkinlik, kramp tarzında karın ağrısı yaparlar. GIS yan etkilerini en aza indirmek için tedavi yarı doz şeklinde başlanmalı ilaçlara psilyum eklenmelidir. Özellkle obez kişilerde kolelitiazis riskini artırabilirler ama çok nadirdir. Daha önceden barsak hastalığı veya kolestazı olan hastalarda yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu ve buna bağlı bulgular gelişebilir.GIS ten diğer ilaçların emilimini ihnibe edebilirler.(560,561,579)

Nisain (Nikotinik asit)

Trigliseridi belirgin şekilde, LDL yi ılımlı şekilde azaltır, HDL'yi (özellikle HDL2) %30-35 oranında artırırlar. Küçük yoğun LDL kolesterolu daha az aterojen olan büyük çaplı partiküllere çevirirler, karaciğerde VLDL sentezi ve

sekresyonunu da önlerler. Hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemide kullanılabilirler.(559,560,579)

Hastalarda ilaç alımıyla beraber özellikle yüzde cilt kızarıklığı oluşabilir, geçicidir, zamanla azalır. Başlangıçta düşük doz olarak başlanılarak, öncesinde aspirin veya ibuprofen kullanılarak ve sıcak içeceklerden kaçınılarak cilt kızarıklığı azaltılabilir. Bazen hastalarda geri dönüşümlü GGT ve ALP yükseklikleri normalin 3 katı kadar olabilir ancak bazen aminotransferaz enzimlerinin yüksekliği ile seyreden tedavinin kesilmesini gerektirecek toksik heaptite neden olabilir. Tedavi ile orta derecede kan şekeri yüksekliği, hiperürisemi, hiperhomosisteinemi, kardiyak aritmi, ve makular dejenerasyon gelişebilir. Bazı hastalarda gastrik irritasyona bağlı yan etkiler görülebilir.(559,560,579)

Niasin statinler, fibrat, safra bağlayıcı reçineler ve ezetinib ile kombine edilebilir. Peptik ülser hastalığı olan hastalar ve karaciğer hastalığı olanlarda niasin kullanımından kaçınılmalıdır.(559,560)

Kolesterol Emilim İnhibitörleri

Bu sınıfın ilk ilacı olan ezetimib diyet ve safra kolesterolunun enterositler tarafından emilimini önler. LDL yi % 17 oranında, trigliserid düzeylerini de az miktarda azaltırlar. HDL düzeylerine etkileri çok azdır.(560,561,579)

Statinler ile kombine edilebilirler ve statin doz ihtiyacını düşürebilir veya sadece statinlerin yetersiz olduğu tedavilerde ek LDL düşüşü yapabilirler. (579)

Yan etkisi çok azdır nadiren myopati yapabilir. Statinler ile kullanıldığında karaciğer enzimlerinde yükseklik geliştirme riskini artabilirler.

Gebelik, laktasyon dönemlerinde ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdırlar.(560,561)

Probukol

LDL katabolizmasını artırarak etki gösteriler. LDL yi ılımlı olrak azaltırken HDL‘ yi potent olarak azaltırlar. Lipolizi arttırıcı ve antioksidan etkileri vardır. Vaskuler hastalıklarda klinik faydası gösterilememiştir. EKG de QT uzaması yapabilirler.(561,579)

Neomisin

LDL ve Lp(a) düzeylerini % 25’e kadar varan oranlarda azaltabilirler. Ailesel hiperkolesterolimi olgularda kombine tedavi olarak kullanılabilirler. Nefrotoksisite ve ototoksisite yan etkileri oldukça seyrektir.(579)

Kombine İlaç Seçenekleri

Kolesterol düzeylerini düşürmek için bazen tek çeşit tedavi ajanı yeterli olmayabilir ve kombine tedavi gerekebilir. Kombine tedavi ayrıca LDL ve VLDL kolesterolün ikisinin birlikte yüksek olduğu durumlarda, ailesel hiperkolesterolemi veya ailesel kombine hiperlipdemi olgularında kullanılabilir.(560,561)

Belirgin LDL kolesterol yüksekliğinde statin ve safra asiti sekestranlarının kombinasyonu veya statin ile nikotinik asit kombinasyonu veya nikotinik asit ile safra asiti sekestranların kombinasyonu verilebilir. Statin ve nikotinik asit kombinasyonu ayrıca komplex hiperlipideminin tedavisinde, LDL düzeyini düşürmede statinler, trigliserid düzeyini düşürmede ve HDL düzeyini artırmada

niasin etkili olduğundan etkilidir. Yine kombine hiperlipidemili olgularda fibratların, statinlerden rosuvastatin veya pravastatin ile kombinasyonu etkilidir. Belirgin hipertrigliseridemili olgularda fibrat ve nikotinik asit kombinasyonu kullanılabilir.(561,579)

2.14. Helicobacter Pylori Kan Lipid Profili İlişkisi

Dislipidemi H pylori'nin rok oynadığı extraintestinal hastalıklar içerisinde yerini almıştır. Yapılan biçok çalışmalarda HP enfeksiyonu varlığının ve tedavisin kan lipid profili üzerine etkisi incelenmiş, dislipidemi dolayısıyla ateroskleroz ve ilişkili olarak koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık serebrovasküler hastalık gibi hastalıklar için risk faktörü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuş olup bu konular halen netlik kazanmamıştır.(585-589,590-593,594-600)

Yapılan bazı çalışmalarda HP pozitifliğinin serum total kolesterolunu, LDL kolesterolu, Lp(a) yı, ApoB yi ve trigliserid konsantrasyonu artırdığı ve HDL ve ApoA -1 konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir. HP nin kan lipid profilini, akut ve kronik inflamasyonu uyararak, IL-1, IL-6, interferon alfa, tümör nekrozis faktör alfa gibi proinflamatuar sitokinleri artırarak,total oxidatif statusu artırarak, artmış oxidatif stres indexi oluşturarak, ateroskleroz için risk faktörü olacak şekilde değiştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. H pylorinin neden olduğu inlamasyon ile uyarılan bu sitokinlerin lipid metabolizmasını adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivasyonu, hepatik yağ asit sentesi stimülasyonu, lipolizi etkilemesi gibi farklı yollarla etkileyebileceği bildirilmiştir. Dolayısıyla h pylori varlığının bu çalışmaslarda vasküler aterosklerozla ilişkili koroner arter

hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(585-589,590-595,601,602)

Literatürde ayrıca yukarıda belirtilen çalışmaların aksine helicobacter pylorinin kan lipid profili, ateroskleroz ve aterosiklerozla ilgili hastalıklar üzerine etkisi olmadığını veyahut h pylori varlığının aksine eradikasyonunun serum total kolesterol ve trigliseridi artırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.(597,599,600,603)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif olarak tasarlanmış ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışma için 09/2013-05/2014 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvurup dispepsi, reflü vs gibi nedenlerle üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonu konarak, endoskopi planı yapılan hastalardan çalışma hakkında bilgilendirilerek onay verilen hastaların yaş, boy, kilo, sigara, alkol, kullandığı ilaç bilgileri, spor yapma sıklıkları, ek hastalık durumları, primer hiperlipidemi öyküleri sorgulandı. Son 6 ay içerisinde Hpylori eradikasyon öyküsü olmayan, primer hiperlipidemi öyküsü olmayan, mesleği profosyonel sporcu olmayan, vejeteryan olmayan ve sekonder hiperlipidemi için obezite, diyabetis mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, aktif hepatit, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, çölyak hastalığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, eksojen östrojen –progesteron tedavisi, diüretik, beta blökor, antipsikotik, antidepresan grubu ilaç kullanımı öyküleri gibi risk faktörleri bulunmayan, başvuru sırasında kronik hastalık alevlenmesi göstermeyen ve aktif enfeksiyon bulgusu tariflemeyen hastaların endoskopi öncesi en fazla son 3 aydaki dönemde, en az 10 saat açlık sonrası tam kan sayımı açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve kan lipid profili gibi labaratuar sonuçlarına bakıldı. BMI' sı < 30 olan, TSH değerleri normal olan (0,35 - 4,94 uIU/mL) ve açlık kan şekeri değeri 100≤ mg/dl olan hastalar çalışmaya alındı. Polikliniğe başvurusunda proton pompa inhibitörü,

h2 reseptör blokörü ve antiasit gibi ilaç kullanan hastaların endoskopi işlemi öncesi 3 hafta süreyle aldığı ilaçları kesildi. Hastalara Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'nde endoskopi işlemi yapıldı. Hastalarda H pylori varlığının tespiti, yapılan endoskopik biyopsiden üreaz testi vapılması veya endoskopik biyopsi örneğinin patoloji anabilim dalında histopatolojik incelemesi yapılarak değerlendirildi. H. Pylori pozitif saptanan hastalar çalışma grubuna, H. Pylori negatif saptanan hastalar kontrol grubuna alındı. Çalışma ve kontrol gruplarının endoskopi sonuçları, yapıldı ise endoskopik biyopside bakılan üreaz testi sonuçları ve yapıldı ise endoskopik biyopsinin histopatolojik olarak incelenme sonuçları ile hastaların total kolesterol VLDL, TG, HDL,LDL kolesterol düzeyleri ve diğer labaratuar sonuçları kaydedildi. Helicobacter Pylori varlığının ve üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularının kan lipid profili ve diğer labaratuar bulguları üzerine (kan şekeri, tiroid sitümüle edici hormon vs) etkisinin istatiksel anlamlılığı olup olmadığına bakıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

Gastroenteroloji polikliniğine başvurup, çalışma için uygun kriterleri taşıyıp, çalışma onayı alan hastaların anamnezleri hasta ile birebir görüşülerek temin edildi. Hastaların labaratuar testleri (lipid profili, tsh glukoz ve diğerleri) Gazi Üniversitesi Hastanesi Hematoloji ve Biyokimya Labaraturlarında yapıldı. Hastaların Endoskopi işlemleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'nde yapıldı. Hastaların yapıldı ise endoskopik biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Patoloji Bilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Hastaların labaratuar testi sonuçları,

endoskopi sonuçları, yapıldı ise üreaz testi ve endoskopik biyopsi histopatolojik sonuçları Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Hastanesi Hastane Bilgi Kayıt Sistemi kullanılarak temin edildi.

3.3. Verilerin İstatistiki Değerlendirmesi

Çalışmadaki verilerin değerlendirmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 16.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumlarında ortalama ve standart sapma, Parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi, kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Chi-Square (ki-kare/X2) testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya uygun kriterleri sağlayan toplam 173 hasta alındı. Hastaların 120 tanesi (% 69,4) kadın, 53 tanesi (%30,6) erkekti. Hastaların yaş aralığı 18-74 olup ortalama yaş 35.4 ± 13 yıl idi. Hastaların ortalama BMI ları 23,5 ± 3,5 (kg/m2) idi.(Tablo 1)

Hastaların 148 inde (% 85,5) ek hastalık yoktu. Bunun yanı sıra 3 hastada astım (%1,7), 3 hastada migren (%1,7), 2 hastada anemi (%1,2) 2 hastada ankilozan spodilit (%1,2), 2 hastada hemoroid (%1,2) 2 hastada nefrolitiazis (%1,2), 2 hastada lumbal disk hernisi (% 1,2),2 hastada hepatit b taşıyıcılığı (%1,2) 1 hastada dermatitis herpetiformis (%0,6), 1 hastada epilepsi (%0,6), 1 hastada herediter sferositoz (%0,6), 1 hastada panik atak (%0,6), 1 hastada sağ dal bloğu (%0,6), 1 hastada sjogren sendromu (%0,6), 1 hastada talasemi taşıyıcılığı (%0,6) vardı.

134 hastada (% 77,5) poliklinik başvurusu sırasında ppı, h2 reseptör blokörü ve antiasit kullanımı öyküsü yoktu. Sadece ppı kullanan 24 hasta (%13,9), sadece h2 reseptör blokörü kullanan 5 hasta (%2,9), sadece antiasit kullanan 4 hasta (%2,3), ppı + antiasit kullanan 5 hasta (%2,9) ppı+ h2 reseptör bloköri kullanan 1 hasta (%0,6) vardı.

Hastaların spor yapma alışkanlıkları sıklıklarına göre değerlendirildiğinde hastaların 114 ü (%65,9) haftada 1 seferden daha az sıklıkla, 26 sı (%15) haftada 1 -2 kez ve 33 tanesi (%19,1) haftada 3 veya daha fazla spor yapmaktaydı.(Tablo 1)

Hastaların ortalama total kolesterol değeri 182,7 ±42,2 mg /dl (n:173), ldl 110,6 ±30 mg/dl (n:173), tg 104± 56,5 mg/dl (n:173), vldl 21±11,4 mg/dl (n:173), hdl 49,2±11,5 mg/dl (n:173) idi. Hemoglobin değerleri 13,7 ± 1,5 g/dl (n:171), beyaz küre sayısı (WBC) 6,624±1,610 x10.e3/uL (n:171) nötrofil sayısı

3,838 ±1,218 x10.e3/uL (n:171) plt sayısı 269,100±71,920 x10.e3/uL (n:171), sedim 16,5± 10,5 mm/saat (n:65), ast değeri 21,1±5,2 U/L (n:168) alt değeri 21±23,8 U/L (n:172) kreatinin değeri 0,66±0,14 mg/dl (n:170) alb değeri 4,5±0,27 g/dl (n:153),total protein değeri 7,4±0,4 g/dl (n:64) glukoz değeri 88,6±7,3 mg/dl (n:173), tsh değeri 1,62 ± 0,85 uIU/mL (n:173) st3 değeri 3,04 ± 0,32 ng/dl (n:17) st4 değeri 1,14±0,14 ng/dl (n:23) idi.(Tablo1)

H pylori varlığı açısından hastaların 111 tanesi (%64,2) endoskopik biyopsiden yapılan hızlı üreaz testi ile, 62 tanesi (35,8) endoskopik biyopsi mateyalinin histopatolojik incelenmesi ile değerlendirildi. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların Demografik ve laboratuar verileri

Yaş (yıl)	35.4 ± 13
Cinsiyet Kadın Erkek	120 (%69,4) 53(%30,6)
BMI (kg/m2)	23,5 ± 3,5
Spor Yapma sıklığı Haftada≥3 Haftada 1-2 Haftada 1 den az	 33 (%19,1) 26(%15) 114 (%65,9)
H Pylori Tanı Yöntemi Hızlı Üreaz Testi Histopatolojik inc.	 111 (%64,2) 62 (%35,8)
Hemoglobin (g/dl)	13,7 ± 1,5
Beyaz Küre Sayısı (WBC) (x10.e3/uL)	6,624±1,610
PLT (x10.e3/uL)	269,100±71,920
Nötrofil (x10.e3/uL)	3,838 ±1,218
Sedimentasyon (mm/saat)	16,5± 10,5
Total Kolesterol (mg/dl)	182,7 ±42,2
LDL (mg/dl)	110,6 ±30
TG (mg/dl)	104± 56,5
VLDL (mg/dl)	21±11,4
HDL (mg/dl)	49,2±11,5
AST (U/L)	21,1±5,2
ALT (U/L)	21±23,8
Kreatinin (mg/dl)	0,66±0,14
Total protein (g/dl)	7,4±0,4
Albumin (g/dl)	4,5±0,27
TSH (uIU/mL)	1,62 ± 0,85
ST3 (ng/dL)	3,04 ± 0,32
ST4 (ng/dL)	1,14±0,14
Gkukoz (mg/dl)	88,6±7,3

Tüm hastaların 99 tanesinde (%57,2) h pylori negatif, 74 tanesinde (%42,8) h pylori pozitif olarak saptandı. H pylori negatifliğinin 63 tanesi (%36,4) üreaz testi ile 36 tanesi (%20,8) histopatolojik inceleme ile belirlendi. H pylori pozitifliğinin 48 tanesi (%27,7) üreaz testi ile 26 tanesi (%15) histopatolojik inceleme ile belirlendi.

H pylori negatif grupta 71 kadın 28 erkek, H pylori pozitif grupta 49 kadın 25 erkek vardı. H pylori pozitif ve negatif gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı farklılık yoktu.(p:0,437). H pylori pozitif grubun ortalama yaşı 35,59 ± 13,24, h pylori negatif grubun ortlama yaşı 35,26 ±12,93 yıl idi. H plyori pozitif ve negatif gruplar arasında yaş dağılımları açısından anlamlı farklılık yoktu. (p:0,869) H pylori pozitif grupta ortalama BMI 23,85±3,57 H pylori negatif grupta ortalama BMI 23,34±3,55 (kg/m2) idi. H pylori pozitif ve negatif gruplar arasında BMI 'lar açısından anlamlı fark yoktu (p:0,350) H pylori pozitif grupta haftada ≥ 3 kez sıklıkta spor yapan hasta sayısı 16, haftada 1 -2 kez sıklıkta spor yapan hasta sayısı 9, haftada 1 den az sıklıkta spor yapan hasta sayısı 49 idi. H pylori negatif grupta haftada ≥ 3 kez sıklıkta spor yapan hasta sayısı 17, haftada 1 -2 kez sıklıkta spor yapan hasta sayısı 17, haftada 1 den az sıklıkta spor yapan hasta sayısı idi 65 idi. H pylori pozitif ve negatif gruplar arasında hastaların spor yapma sıklıkları açısından anlamlı farklılık yoktu.(p:0,563) (Tablo 2)

H pylori pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında H pylori pozitif ve negatif gruplar arasında hb (p:0,860), wbc (p:0,808), plt(p:0,159), nötrofil (p:0,808), total protein (p:0,560), albumin (p:0,865), ast (p:0,137), alt(p:0,287), kreatinin(p:0,575), açlık kan şekeri(p:0,501), tsh(p:0,518), sedim (p:0,451), st3(p:0,724) ve st4(p:0,194) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 2)

H pylori pozitif ve negatif grupların kan lipid profilleri karşılatırıldığında, h pylori pozitif grupta ortalama total kolesterol düzeyi 183,1, ldl: 109,9, vldl :22,0, tg: 110,2, hdl :47,0 mg /dl idi. H pylori negatif grupta total kolesterol düzeyi 182,5, ldl : 111,1, vldl: 20,2, tg: 100,5, hdl:50,8 mg/dl idi. Her iki grubun total kolesterol (p:0,931) ldl (p:0,793), vldl (p:0,323), tg (p:0,262) düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamalı farklılık saptanmazken, hdl düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık sağlandı. H pylori pozitif grupta HDL değeri negatif olan gruba göre istatistiki olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (p: 0,036). (Tablo 2)

Tablo 2. H pylori pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması

	H pylori (+)	H pylori (-)	P
Yaş	35,59±13,24	35,26±12,93	0,869
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	49/25	71/28	0.437
BMI	23,8±3,57	23,34±3,55	0,350
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	16/9/49	17/17/65	0,563
Hemoglobin (g/dl)	13,75±1,58	13,71±1,58	0,860
WBC (x10.e3/uL)	6,58±1,71	6,65±1,53	0,808
PLT (x10.e3/uL)	260,01±58,01	275,71±80,38	0,159
Nötrofil (x10.e3/uL)	3,81±1,33	3,85±1,13	0,808
Sedimentasyon (mm/saat)	15,48±8,42	17,48±12,29	0,451
Total Kolesterol (mg/dl)	183,11±47,30	182,55±38,19	0,931
LDL (mg/dl)	109,92±27,97	111,14±31,71	0,793
TG (mg/dl)	110,27±62,03	100,51±51,93	0,262
VLDL (mg/dl)	22,02±12,41	20,27±10,71	0,323
HDL (mg/dl)	47,09±11,26	50,81±11,63	**0,036**
AST (U/L)	20,47±4,67	21,69±5,66	0,137
ALT (U/L)	23,30±32,64	19,37±14,19	0,287
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,14	0,66±0,14	0,575
Total Protein (g/dl)	7,42±0,36	7,48±0,45	0,560
Albumin(g/dl)	4,51±0,27	4,52±0,26	0,865
TSH (uIU/mL)	1,57±0,87	1,66±0,84	0,518
ST3 (ng/dL)	3,00±0,36	3,06±0,30	0,724
ST4 (ng/dL)	1,19±0,19	1,11±0,09	0,194
Glukoz (mg/dl)	89,06±7,18	88,30±7,51	0,501

Hastalar daha sonra BMI lerine göre 2 alt gruba ayrıldı. BMI sı < 25 olanlar grup1, BMI sı 25-29,99 olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1 hiperlipidemi için hiçbir risk faktör taşımayan hastalar, Grup 2 ise hiperlipidemi için sadece bir risk faktörü -fazla kilo- taşıyan hastalardı.

Grup 1 de h pylori negatif 65, h pylori pozitif 44 toplam 109 hasta vardı. Grup 2 de h pylori negatif 34 hasta, h pylori pozitif 30 toplam 64 hasta vardı. (tablo 3)

Tablo 3. BMI' ya Göre Ayrılan Grupların H Pylori Durumlarına Göre Hasta Sayıları

	H Pylori (+)	H pylori (-)
Grup 1 (BMI<25)	44	65
Grup 2 (25≤BMI<30)	30	34

Grup 1 ve grup 2 deki h pylori pozitif ve negatif hastalar arasında yaş dağılımları açısından anlamlı farkılık yoktu. (grup 1 için p: 0,974 grup 2 için p :0,676) Grup 1 ve grup 2 deki h pylori pozitif ve negatif hastalar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark yoktu. (grup 1 için p :0,964, grup 2 için p :0,355). Grup 1 ve grup 2 deki h pylori pozitif ve negatif hastalar arasında spor yapma sıklıkları açısından anlamlı farklılık yoktu. (grup 1 için p : 0,601, grup 2 için p :0,660) (tablo 4-5)

Grup 1 de h pylori pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında hastaların total kolesterol (p:0,301) ldl (p:0,446), vldl (p:0,626), tg (p:0,661), hdl (p:0,368) düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamalı farklılık saptanmadı.(tablo4)

Tablo 4. Grup 1 (BMI <25) olan hastaların H pylori pozitif olan ve olmayanların karşılaştırılması

	H pylori (+)	H pylori (-)	P
Yaş (yıl)	30,84±11,9	30,77±10,79	0,974
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	33/11	49/16	0,964
BMI (kg/m2)	*21,47±2,37*	21,25±2,3	0,624
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	10/6/28	10/11/44	0,601
Total Kolesterol (mg/dl)	169,34±34,31	176,83±38,5	0,301
LDL (mg/dl)	102,30±26,03	106,81±32,69	0,446
TG (mg/dl)	84,20±49,20	88,16±44,08	0,661
VLDL (mg/dl)	16,80±9,85	17,69±8,82	0,626
HDL (mg/dl)	50,20±11,86	52,30±11,96	0,368

Grup 2 de h pylori pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında hastaların total kolesterol (p:0,402), ldl (p:0,811), vldl (p:0,147), tg (p:0,102) düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamalı farklılık saptanmazken hdl düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamalı farklılık saptandı. H pylori pozitif grupta HDL değeri (mean 42,5 ± 8,6 mg/dl) negatif olan gruba göre (mean 47,9 ±10,5 mg/dl)istatistiki olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (p: 0,029).(tablo5)

Tablo 5. Grup 2 (25 ≤BMI <30) olan hastaların H pylori pozitif olan ve olmayanların karşılaştırılması

	H pylori (+)	H pylori (-)	P
Yaş(yıl)	42,57±11,97	43,85±12,44	0,676
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/14	22/12	0,355
BMI(kg/m2)	*27,35±1,61*	27,34±1,47	0,988
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	6/3/21	7/6/21	0,660
Total Kolesterol (mg/dl)	203,30±56,37	193,47±35,56	0,402
LDL (mg/dl)	121,09±27,34	119,41±28,37	0,811
TG (mg/dl)	148,50±59,61	124,09±58,02	0,102
VLDL (mg/dl)	29,66±11,91	25,20±12,31	0,147
HDL (mg/dl)	42,53±8,63	47,94±10,55	**0,029**

Hastaların endoskopi bulguları incelendiğinde 133 tanesinde (%76,9) antral gastrit, 40 tanesinde (%23,1) pangastrit, 18 tanesinde (%10,4) peptik ülser (9 tane hastada gastrik ülser, 9 tane hastada duodenal ülser) vardı.

Tablo-6. Hastaların endoskopi bulguları

Antral Gastrit	133 (%76,9)
Pangastrit	40 (%23,1)
Peptik Ülser	18 (10,4)

Antral gastrit saptanan ve saptanmayan hastaların lipid profilleri karşılatırıldığında total kolesterol (p:0,860), ldl (p 0,469) vldl (p:718), tg (p:0,772), hdl (p:0,804) değerleri arasında anlamlı istatistiki fark saptanmadı. (Tablo-7)

Tablo 7. Antral gastrit saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

	Antral Gastrit (+)	Antral Gastrit (-)	P
Yaş(yıl)	34,72±12,47	37,68±14,64	0,210
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	96/37	24/16	0,143
BMI(kg/m2)	*23,47*±3,66	23,85±3,22	0,557
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	25/21/87	8/5/27	0,876
Total Kolesterol (mg/dl)	182,47±44,53	183,82±33,78	0,860
LDL (mg/dl)	109,70±30,70	113,65±28,10	0,469
TG (mg/dl)	105,37±56,02	102,40±58,76	0,772
VLDL (mg/dl)	21,19±11,44	20,44±11,68	0,718
HDL (mg/dl)	49,10±11,86	49,62±10,77	0,804

Pangastrit saptanan ve saptanmayan hastaların lipid profilleri karşılatırıldığında total kolesterol (p:0,860), ldl (p 0,469) vldl (p:718), tg (p:0,772), hdl (p:0,804) değerleri arasında anlamlı istatistiki fark saptanmadı. (Tablo-8)

Tablo 8. Pangastrit saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

	Pangastrit (+)	Pangastrit (-)	P
Yaş(yıl)	37,68±14,64	34,72±12,47	0,210
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	24/16	96/37	0,143
BMI(kg/m2)	23,85±3,22	23,47±3,66	0,557
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	8/5/27	25/27/87	0,876
Total Kolesterol (mg/dl)	183,82±33,78	182,47±44,53	0,860
LDL (mg/dl)	113,62±28,10	109,70±30,70	0,469
TG (mg/dl)	102,40±58,76	105,37±56,02	0,772
VLDL (mg/dl)	20,44±11,68	21,19±11,44	0,718
HDL (mg/dl)	49,62±10,77	49,10±11,86	0,804

Peptik Ülseri (Duodenal ve/veya gastrik ülser) olan (n: 17) ve olmayan (n:156) hastaların karşılaştırılmasında total kolesterol (p:0,506), ldl (p:0,693), vldl (p:0,343), tg (p:0,217) ve hdl (p:745) düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo- 9)

Tablo 9. Peptik ülser (Duodenal ve/veya gastrik ülser) saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

	Ülser (+)	Ülser (-)	P
Yaş(yıl)	31,06±11,23	35,88±13,15	0,148
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	11/6	109/47	0,661
BMI(kg/m2)	*23,11* ±3,51	23,61±3,57	0,587
Spor (≥3/hf,1-2/hf,<1/hf)	2/2/13	31/24/101	0,612
Total Kolesterol (mg/dl)	176,29±30,19	183,49±43,32	0,506
LDL (mg/dl)	107,87±24,72	110,92±30,67	0,693
TG (mg/dl)	88,58±46,46	106,44±57,35	0,217
VLDL (mg/dl)	18,50±11,60	21,29 ±11,45	0,343
HDL (mg/dl)	48,35 ±10,36	49,32±11,74	0,745

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

H. Pylori' nin gastroenterolojik sistemde yaptığı kronik gastrit, gastrik ülser, primer gastrik malt lemfoma gibi birçok hastalığın yanı sıra, koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyebetis mellitus, otoimmün tiroidit, İTP vb gibi bir çok extraintestinal hastalıklarda da rolu olduğu düşünülmektedir.(1-6)

Dislipidemi H pylori'nin rok oynadığı extraintestinal hastalıklar içerisinde yerini almıştır. Yapılan biçok çalışmalarda HP enfeksiyonu varlığının ve tedavisin kan lipid profili üzerine etkisi incelenmiş, dislipidemi dolayısıyla ateroskleroz ve ilişkili olarak koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık serebrovasküler hastalık gibi hastalıklar için risk faktörü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuş olup bu konular halen netlik kazanmamıştır.(585-589,590-593,594-600)

Yapılan bazı çalışmalarda HP pozitifliğinin serum total kolesterolunu, LDL kolesterolu, Lp(a) yı, ApoB yi ve trigliserid konsantrasyonu artırdığı ve HDL ve ApoA -1 konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir. HP nin kan lipid profilini, akut ve kronik inflamasyonu uyararak, IL-1, IL-6, interferon alfa, tümör nekrozis faktör alfa gibi proinflamatuar sitokinleri artırarak, total oxidatif statusu artırarak, artmış oxidatif stres indexi oluşturarak, ateroskleroz için risk faktörü olacak şekilde değiştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. H pylorinin neden olduğu inlamasyon ile uyarılan bu sitokinlerin lipid metabolizmasını adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivasyonu, hepatik yağ asit sentesi stimülasyonu, lipolizi etkilemesi gibi farklı yollarla etkileyebileceği bildirilmiştir. Dolayısıyla h pylori varlığının bu çalışmaslarda vasküler aterosklerozla ilişkili koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(585-589,590-595,601,602)

Bu konuda yapılmış çalışmalardan Laurila ve arkadaşlarının 880 hasta üzerinde yaptığı çalışmalarında, h pylori tanısının serum IgG ve serum IgA ile değerleririlmiş olup serum total kolesterol ve trigliserid seviyesi h pylori pozitif saptanan vakalarda negatif olanlara göre istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptayarak h pylorinin ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar için risk teşkil ettiğini bildirmişleridir.(588)

Hoffmeister ve arkadaşlarının yaptığı 638 kişi içeren h pylori tanısının üre nefes testi kullanılarak yapıldığı çalışmada HDL ve HDL kolesterol/ total kolesterol oranı ve apoA1 düzeyi, H pylori + bireylerde istatistiki olarka anlamlı şekilde düşük apoB1 düzeyi ise yüksek bulunmuş ve h pylori enfeksiyonun ateroskleroz için risk faktörü olduğu saptanmıştır.(589)

Chimienti ve arkadaşalrının yaptığı h pylori varlığının üre nefes testi ile değerlendirildiği 211 hasta içeren çalışmada total kolesterol, LDL, total kolesterol /HDL değerlerinin h pylori pozitif olgularda yüksek olduğu saptanmıştır, Lipoprotein a seviyesinin hp pozitif cag a negatif grupta en düşük, hp negatif olgularda daha yüksek ve hp pozitif cag a pozitif bireylerde en yüksek olduğu gösterilmiştir, CagA pozitifliğinin bu hastalarda dislipideminin patojenitesine rolu olmadığını göstermişlerdir.(587) Literatürde de h pylorinin ateroskleroza olan etkisinde Cag A suşlarının daha riskli olduğuna dair yayınlarda mevcuttur.(594,595,602)

Danesh ve arkadaşlarının yayyınladığıu 18 çalışmayı 10000 hastayı kapsayan bir reviewde h pylori pozitif vakalarda HDL düzeyinin istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük, BMI nın yüksek olduğununun saptanmasına karşın h plyori ile total kolesterol, trigliserid, fibrinojen, CRP ve diğer vasküler risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki gösterilememiştir.(591)

Majka ve arkadaşlarının yaptığı 160 kişiyi kaplayan çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda h pylori pozitifliği kontrol grubuna göre yüksek saptandığı ve aynı zamanda h pylori pozitiflerde total kolesterol, LDL kolesterol, İL-8 ve fibrinojen düzeyleri negatif olan gruplara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.(586)

Scharnagl ve arkadaşlarının yaptığı duodenal ülserli 87 hastalık bir çalışmada h pylori eradikasyonu ile kan HDL düzeyinin artırıldığı gösterilmiştir.(604)

Literatürde ayrıca yukarıda belirtilen çalışmaların aksine helicobacter pylorinin kan lipid profili, ateroskleroz ve aterosiklerozla ilgili hastalıklar üzerine etkisi olmadığını veyahut h pylori varlığının aksine eradikasyonunun serum total kolesterol ve trigliseridi artırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.(597,599,600,603)

Elizalde J ve arkadaşlarının yaptığı 830 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada h pylori varlığının serum lipid profili ve fibrinojen düzeylerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.(603)

Kamada ve arkadaşlarının yaptığı 150 kişi üzerinde yapılan çalışmada h pylori eradikasyonunun obeziteyi artırdığı ve lipid profilini total kolesterol ve triglisedi artırmak suretiyle kötüleştirdiği gösterilmiştir.(600)

Ando ve arkadaşlarının yaptığı gastrik veya duodenal ülserli 159 hastalık bir çalışmada h pylori erdaikasyonu ile BMI ve trigliserid ve HDL düzeyinin arttığı, total kolesterol, interlökin -6, interlökin 8 düzeylerinin etkilenmediği, CRP, fibrinojen ve LDL düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir.(605)

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmalardan çelişkili sonuçlar çıktığını ve halen h pylori varlığı veya eradikasyonunun kan lipid profili üzerine etkisi ve etki mekanızması konusunun netlik kazanmadığı söylenebilir.

Ayrıca bu çalışmaların çoğunda H pylori tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü invaziv testlere göre daha düşük olan noninvaziv (serum antikoru değerlendirimi, üre nefes testi, gaytada h pylori antijeni) yöntemler kullanılmıştır. Endoskopi ile invaziv olarak h pylori tanısı konan az sayıda çalışma vardır.(597,600,604,605)

Ayrıca bu çalışmaların çoğunda hastalar değerlendirilirken toplumda kısmen sık görülen sekonder hiperlipidemi nedenleri olan DM ve Hipotiroidi ekartasyonunda kontrollu labaratuar değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Yine bu çalışmaların çoğunda h pylori' li hastalarda hiperlipidemi değerlendirilirken, diğer sekonder hiperlipidemi yapacak faktörlerin özellikle toplumda daha az olarak görülen yada şüpheli risk faktörlerinin net olarak ekarte edilmediği ve risk faktörü olan hastalar değerlendirilirmesinde subgrup analizlerinin yetersiz olduğu gözlenmektedir. Mesela hiperlipidemi için bağımsız bir risk faktörü olan DM tanılı hastalarda lipid profilinin DM den etkilenme oranının hastaların şeker profili veya hba1c değerine göre subgrublara ayrılarak analizinin yapılmadığı gözlenmiştir.

Birçok risk faktöründen etkilenen kan lipid profiline h pylorinin etkisinin net bir şekilde değerlendirilmesi için tüm bu faktörler göz önünde tutulmalıdır.Bu nedenle yaptığımız çalışmada kaynaklarda bulabildiğimiz hiperlipidemi için diğer tüm risk faktörlerini gözden geçirerek çalışmayı planladık,Hastalarda diyebetis mellitus ve hipotiroidiyi ekarte etmek için hastaların akş ve tsh kontrollerini gördük ve çalışmaya katılma kriterlerini oldukça sınırladık (ayrıntılı liste için

materyal – metot kısmına bakınız).Ayrıca bu çalışmada endoskopik bulguların (antal gastrit, pangastrit, ülser gibi.) kan lipid profili ile olan ilişkisini de değerlendirdik.

Çaışmamızda tüm hasta gruplarını değerlendirdiğimizde h pylori pozitif hasta grubunda negatif olanlara göre ldl, vldl, tg, total kolesterol seviyelerinde fark saptanmazken hdl düzylerinde istatistiki olarak anlamlı şekilde düşüklük saptandı. Subgrup analizinde hiperlipidemi için diğer hiçbir risk faktörü taşımayan grupta yer alan (grup 1, BMI<25) hastalarda h pylori pozitif ile negatif olan hastalar arasında kan lipid profilleri (total kolesterol, vldl, tg, ldl, hdl) arasında istatistiki bir farklılık saptanmadı. Sekonder hiperlipidemi için sadece bir risk faktörü (''fazla kilolu'' sınıfındaki hastalar, 25 ≤ BMI<30) taşıyan grupta ise (grup 2) h pylori pozitif ve negatif gruplar arasında ldl, total kolesterol, vldl, tg seviyelerinde anlamlı farkılık saptanmazken hdl h pylori pozitif grupta anlamı derecede düşük saptandı.

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde her iki grubun yer aldığı tüm hasta gruplarını içeren istatistik analizinde h pylori pozitif bireylerde negatif bireylere göre saptanan hdl düşüklüğünün grup 2 deki hastaların etkisinden kaynaklandığı söylenebilir.

Çalışamamızda grup1 hastaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde h pylorinin sekonder hiperlipidemi için diğer hiçbir risk faktörü taşımayan hastalarda kan lipid profiline herhangi bir etkisi olmadığı göstermiş olduk. Literatürde bu sonuçla uyumlu olan az sayıda çalışma saptadık. (83,88). Bu sonuç h pylorinin kan lipid profiline bağımsız bir etkisinin olduğunu gösteren literatürdeki pek çok çalışma sonucuyla uyumsuzdu. Bu uyumsuzluğun bu çalışmalarda yukarıda bahsedilen (diğer sekonder hiperlipidemi yapacak

faktörlerin özellikle toplumda daha az olarak görülen yada şüpheli risk faktörlerinin net olarak ekarte edilmemesi, risk faktörü olan hastalar değerlendirilirmesinde subgrup analizlerinin yetersiz yapılması vs.) nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.Ayrıca H pylori ile ateroskleroz dolayısıyla koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay gibi hastalıkların ilişkisinin h pylori'nin kan lipid profili üzerine etkisinden başka mekanızmalarla da olabileceği akılda tutulmalıdır.

Grup 2 hastaların (fazla kilolu, 25 ≤ BMI<30) sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise bu hasta grubunda h pylori pozitifliğinin HDL düzeyini azaltmak suretiyle kan lipid profilini olumsuz yönde etkilediğini saptadık.Bilebildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde bu alt grub analizinin yapılıp, değerlendi rildiği ilk çalışmadır.Grup 2 hastalarda (25 ≤ BMI<30) elde ettiğimiz bu sonuç h pylori – ghrelin ilişkisinden kaynaklanabilir.Ghrelin ağırlıklı olarak mide fundus enteroendokrpin hücrlerinden salgılanan,growth hormonun endojen ligandı olan 28 aminoasitlik peptit hormondur.(606,607) Plazma Ghrelin seviyelerinin vucut ağrılığı, vucut kitle indexi, serum leptin seviyeleri ile negatif korelesayon gösterdiği,HDL-C ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.(607,608)Yine h pylori pozitif bireylerde de negatif bireylere göre ghrelin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.(606) BMI sı yüksek hastalarda daha düşük düzeylerde saptanan serum ghrelin düzeyinin ek faktör olarak h pylori ile daha da düşmesi ve bununda HDL düzeyini etkileyerek düşürmesi bizim çalışmamızda grup 2 hastalardaki HDL düzeyi düşüklüğünü açıklayan bir mekanizma olabilir. Bu konu net değildir ve fazla kilolu hasta grubunda h pylori pozitifliğinin HDL düşüklüğü için ek bir risk faktörü teşkil etmesinin başka sebep ve mekanizmaları da olabilir.

Çalışmamızda ayrıca gastroenteristin saptadığı endoskopik bulgular ile kan lipid profili arasında ilişki olup olmadğını değerlendirdik. Pangastrit, antral gastrit ve gastrik ve/veya duodenal ülseri olan ile olmayan hastalar arasında kan lipid profili açısından anlamlı farkılık saptamadık. Bilebildiğimiz kadarıyla bu çalışma literatürde endoskopi sonuçları ile kan lipid profili arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda net olarak sekonder hiperlipidemi nedenleri ekarte edilen grupta h pylorinin kan lipid profiline etkisinin olmadığını, ancak ‘‘fazla kilo’’ lu olan grupta ise HDL yi anlamlı olarak düşürerek ateroskleroz ve onunla ilişikili hastalıklar için risk faktörü olabileceğini gösterdik.Bu riskli grupta h pylori varlığı sekonder dislipidemi yapan nedenler açısından akılda tutulmalı ve tedavi edilmelidir.Bu hastalardaki saptadığımız dislipidemi mekanızmasının aydınlatılması ve sekonder hiperlipidemi için diğer risk faktörü taşıyan dm, obezite gibi hasta gruplarında helicobater pylorinin dislipidemiye ek katkısının olup olmadığını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu grupta h pylori’nin neden olduğu dislipideminin mortalite ve morbitite üzerine etkisi olup olmadığı araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneriler:

Helicobacter Pylori’ nin sekonder hiperlipidemi için başka risk faktörü taşımayan hastalarda kan lipid profili üzerine etkisi yoktur.

Helicobacter Pylori’ nin sekonder hiperlipidemi için başka risk faktörü taşımayan hastalarda hiperlipidemiden bağımsız meknızmalarla ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olabilir.Olası diğer mekanızmalar ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Helicobacter Pylori ‘Fazla Kilo’ lu grupta ise HDL düşüşüne neden olarak sekonder dislipidemi dolayısıyla ateroskleroz, ve buna bağlı koroner arter hastalığı, iskemik serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilebilir.

Helicobacter Pylorinin ‘Fazla Kilo’ lu grupta HDL düşüşüne neden olarak sekonder dislipidemi yapması, helicobacter pylorinin neden olduğu plazma ghrelin düşüklüğü ile alakalı olabilir veya bilinmeyen başka mekanızmalarıda olabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Helicobacter pylorinin varlığının ‘fazla kilo’ lu grupta sekonder hiperlipidemi için risk faktörü olduğu akılda tutulmalı ve böyle hastalarda h pylori pozitifliği saptandığında tedavi edilmelidir.

Helicobacter pylorinin sekonder hiperlipidemi için risk faktörü teşkil ettiği ‘fazla kilo’ lu grupta yaptığı dislipideminin mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyacı vardır.

Helicobacter pylorinin sekonder hiperlipidemi için diğer risk faktörü taşıyan dm, obezite gibi hasta gruplarında dislipidemiye ek katkısının olup olmadığını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- 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.

2- Dunn BE, Cohen H&Blaser MJ,1997 Helicobacter pylori. ClinMicrobiol Rev 10:720–741.

3- Dan L.Longo,Dennis L.Kasper,J.Larry Jameson, Anthony S.Fauci,Stephen L.Hauser, Joseph Loscalzo,Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition,

4- Haim Shmuely, Miroslava Katicic, Tajana Filipec Kanizaj and Yaron Niv,Helicobacter pylori and Nonmalignant Diseases, Helicobacter 2012 Sep;17 Suppl 1:1-8.

5- Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A.,Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55.,

6- Sheila E Crowe,, Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health.

7- Goodwin CS, Worsley BW, Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1):5.

8- Sheila E Crowe, Pathophysiology of and immune response to Helicobacter pylori infection. www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health.

9- R. J. Owen,Topley and Wilson’s Microbiology and Microbial Infections,10th Edition, Helicobacter

10- Logan RP. Adherence of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:3.

11- Pamela J Jensen, Mark Feldman, Acute and chronic gastritis due to Helicobacter pylori, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Healty

12- Pounder RE,The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries.Ng D Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:33

13- David G Gardner, Dolores Shoback, Metin Özata, Greenspan's temel ve klinik endokrinoloji kitabı, 2009

14- Aino Laurila et al, Aini Bloigu, Simo Nayha, Juhani Hassi, Maija Leinonen, Pekka Saikku, Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis. 1999 Jan;142(1):207-10.

15- Jolanta Majkaa, Teresa Róga, Peter C. Kontureke, Stanislaw J. Kontureke, Władysław Bielanski1ad, Marek Kowalskyb, Influence of chronic Helicobacter pylori infection on ischemic cerebral stroke risk factors. Med Sci Monit. 2002 Oct;8(10):CR675-84.

16- R K Singh, A D McMahon, H Patel, C J Packard, B J Rathbone, N J Samani, Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease, the West of Scotland Coronary Prevention Group, Heart. 2002 Jul;88(1):43-6.

17- J. I. Elizalde, J. M. Pıquea, V. Moreno, J. D. Morillasà, I. Elizalde, L. Bujanda, C. M. De Argıla, A. Cosme, Influence of Helicobacter pylori infection and eradication on blood lipids and fibrinogen, Aliment Pharmacol Ther. 2002 Mar;16(3):577-86.

18- Konstantinos X Papamichael, Garyphallia Papaioannou, Helen Karga, Anastasios Roussos, Gerassimos J Mantzaris, Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link? World J Gastroenterol. 2009 Jun 14;15(22):2701-7.

19- Bottcher G, Dorpater Med Z 1875;184.

20- Kidd, Mark; Irvin M. Modlin "A century of Helicobacter pylori".Digestion 59 (1): 1–15. doi:10.1159/000007461. PMID 9468093.

21- Marshall BJ. A history of the discovery of Campylobacter pylori. Chapter in Blaser MJ, ed.,Campylobacter pylori gastritis and peptic ulcer disease, New York, Igaku-Shoin, 1989:7-23

22- Bizzozero G: Sulle ghiandole tubulari del tube gastroenterico e sui rapporti del loro coll' epitelio de rivestimento della mucosa. Atti d. R. Accad. delle Sci. di Torino 28:233-251,1892-1893.

23- Salomon H: Ueber das Spirillum des Saugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. Centralbl Bakt 19 : 433-442, 1896

24- Jaworski W. Podrecznik chorób zoladka (Handbook of Gastric Diseases). Wydawnictwa Dziel Lekarskich Polskich, 1899, pp. 30-47.

25- J.W.Konturek, Discovery By Jaworski Of Helicobacter Pylori And Its Pathogenetic Role in Peptic Ulcer, Gastritis And Gastric Cancer J Physiol Pharmacol. 2003 Dec;54 Suppl 3:23-41.

26- Kreinitz W. Ueber das Auftraten von Spirochaetne vershiegner Form in Magen-inhalt bei Carcinoma ventriculi. Dtsch Med Wschr 1905; 32: 772

27- Doenges JL: Spirochaetes in gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. Proc Soc Exp Biol Med 38:536-538,1938

28- Freedberg AS, Barron LE:The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. Am J Dig Dis 38: 443-445, 1940

29- Lieber CS, LeFevre A : Ammonia as a source of hypoaciditiy in patients with uramemia.J Clin Invest 38:1271-1277, 1959

30- Steer HW, Colin-Jones DG:Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 16: 590-597,1975

31- Steer HW, Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its reationship to bacteria. J Clin Pathol 28: 639-646, 1975

32- Whitehead R,Truelove SC, Gear MWL : The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol 25 : 1-11, 1972

33- Marshall BJ, Warren JR : Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet i :1311-1315, 1984.

34- R J Owen, Helicobacter - species classification and identification Laboratory of Enteric Pathogens, Central Public Health Laboratory, London, UK, Br Med Bull. 1998;54(1):17-30.

35- Slcirrow MB. Report on the session: taxonomy and biotyping. In: Pearson DA, Skirrow MB, Rowe B, Davies J, Jones DM. eds. Campylobacter II. Proceedings of the Second International Workshop on Campylobacter Infections. London: Public Health Laboratory Service, 1983;

36- Marshall BJ, Goodwin CS: Revised nomenclature of C. Pyloridis. Int J Systemic Bacteriol 37:68, 1987

37- Goodwın CS, Armstrong JA, Chılvers T, Peters M, Collıns MD, Sly L, Mcconnell W and Harper WES: Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int. J. Syst. Bacteriol., 1989; 39, 397-405.

38- Logan RP. Adherence of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:3.

39- Noach LA, Rolf TM, Tytgat GN. Electron microscopic study of association between Helicobacter pylori and gastric and duodenal mucosa. J Clin Pathol 1994; 47:699.

40- Falk P, Roth KA, Borén T, et al. An in vitro adherence assay reveals that Helicobacter pylori exhibits cell lineage-specific tropism in the human gastric epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90:2035.

41- Amieva MR, El-Omar EM, Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2008;134(1):306.

42- Mobley HL, Defining Helicobacter pylori as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. Am J Med. 1996;100(5A):2S.

43- Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, Fukuda MN, Fukuda M, Katsuyama T, Nakayama Natural antibiotic function of a human gastric mucin against Helicobacter pylori infection. J Science. 2004;305(5686):1003.

44- Logan RP, Adherence of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:3.

45- Wadström T, Hirmo S, Borén T, Biochemical aspects of Helicobacter pylori colonization of the human gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:17.

46- Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. Sachs Science. 2000;287(5452):482.

47- Cave DR, Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. Am J Med. 1996;100(5A):12S.

48- Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, Tapia-Conyer R, Muñoz O, A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. J Infect Dis. 1998;178(4):1089

49- A.N.Ozaydin,A.S.Turkyılmaz,S.Cali, Helicobacter pylori prevalence in Turkey: A population-based, cross-sectional, screening with the 13C-urea breath test, 2009

50- Ozaydın ANG, Calı S, Turkyılmaz AS, Hancioglu A ‘‘Turkey Helicobacter Pillory Prevalence Survey’’Marmara University, Department of Public Health, 2003-2004.

51- İ.Şimşek, Ö.Burçak Binicier, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 13-26 Helicobacter pylori

52- Hunt RH, Sumanac K, Huang, Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori? JQ Aliment Pharmacol Ther. 2001;15 Suppl 1:51.

53- Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, Forman D, Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. BMJ. 1994;308(6931):750.

54- Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y, Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. Epidemiol Infect. 2005;133(4):645.

55- Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii H, Amini S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of Helicobacter pylori infection in Iran. Helicobacter. 2009;14(1):40.

56- Zajacova A, Dowd JB, Aiello AE, Socioeconomic and race/ethnic patterns in persistent infection burden among U.S. adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(2):272.

57- Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, Watanabe S, Sugano K, Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. Jpn J Cancer Res. 1994;85(5):474.

58- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC, High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. Cancer Res. 1999;59(19):4823.

59- Mégraud F, Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:85.

60- Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T, Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. JAMA. 1999;282(23):2240.

61- Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, Parsonnet J Gastroenteritis and transmission of Helicobacter pylori infection in households. Emerg Infect Dis. 2006;12(11):1701.

62- Bamford KB, Bickley J, Collins JS, Johnston BT, Potts S, Boston V, Owen RJ, Sloan JM Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. Gut. 1993;34(10):1348.

63- Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MO, Lecomte-Houcke M, Turck D, Leclerc High prevalence of Helicobacter pylori infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. H Gut. 1994;35(3):313.

64- Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, Lynch DA, West AP, Mapstone NP, Quirke P, Chalmers DM, Kowolik MJ, Axon AT Helicobacter pylori infection and dental care. Gut. 1995;37(1):44.

65-. Kignel S, de Almeida Pina F, AndréEA, Alves Mayer MP, Birman EG, Occurrence of Helicobacter pylori in dental plaque and saliva of dyspeptic patients Oral Dis. 2005;11(1):17.

66- Bago I, Bago J, Plecˇko V, Aurer A, Majstorovic´ K, Budimir A. The effectiveness of systemic eradication therapy against oral Helicobacter pylori. J Oral Pathol Med 2011 ;40: 428–32.

67- Marko Banic, Fran cesco Franceschi, Zarko Babic´ and Antonio Gasbarrini Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection Helicobacter ISSN 1523-5378

68- Axon AT, Review article: is Helicobacter pylori transmitted by the gastro-oral route? Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(6):585.

69- Tytgat GN, Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:105.

70- Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ, Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori? Aliment Pharmacol Ther. 2001;15 Suppl 1:51.

71- Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, Rozmiarek H, Rufo R, Stalis IH, Helicobacter pylori isola,ted from the domestic cat: public health implications. Infect Immun. 1994;62(6):2367.

72- Fox JG, Non-human reservoirs of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:93.

73- Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, Nieddu AM, Realdi G, Graham DY, Isolation of Helicobacter pylori from sheep-implications for transmission to humans. Am J Gastroenterol. 2001;96(5):1396.

74- Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, Evans DG, Engstrand L, Graham DY, El-Zaatari FA, Helicobacter pylori in the drinking water in Peru. Gastroenterology. 1996;110(4):1031.

75- Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG, A conceptual model of water's role as a reservoir in Helicobacter pylori transmission: a review of the evidence. Epidemiol Infect. 2006;134(3):439.

76- Goodman KJ, Correa P, TenganáAux HJ, Ramírez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, López Quiñones M, Collazos Parra T, Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. Am J Epidemiol. 1996;144(3):290.

77- Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY, Helicobacter pylori infection: genetic and environmental influences. A study of twins. Ann Intern Med. 1994;120(12):982.

78- Riccardi VM, Rotter JI, Familial Helicobacter pylori infection. Societal factors, human genetics, and bacterial genetics. Ann Intern Med. 1994;120(12):1043.

79- Cullen TW, Giles DK, Wolf LN, et al. Helicobacter pylori versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa. PLoS Pathog 2011; 7:e1002454.

80- Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:65.

81- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19:449.

82- Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science 1998; 279:373.

83- Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97:7533.

84- Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science 2002; 297:573.

85- Noach LA, Rolf TM, Tytgat GN. Electron microscopic study of association between Helicobacter pylori and gastric and duodenal mucosa. J Clin Pathol 1994; 47:699.

86- Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:14648.

87- Moran AP. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:39.

88- Wang G, Ge Z, Rasko DA, Taylor DE. Lewis antigens in Helicobacter pylori: biosynthesis and phase variation. Mol Microbiol 2000; 36:1187.

89- Fan X, Crowe SE, Behar S, et al. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of Helicobacter pylori and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. J Exp Med 1998; 187:1659.

90- Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. Helicobacter pylori urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. J Immunol 2000; 165:1918.

91- Mobley HL. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:57.

92- Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Am J Gastroenterol 1989; 84:1273.

93- Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of Helicobacter pylori. In: Helicobacter pylori 1990, Menge H, Gregor M, Tytgat GN, et al (Eds), Springer Verlag, Berlin 1991.

94- Mobley HL. Defining Helicobacter pylori as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. Am J Med 1996; 100:2S.

95- Blaser MJ. Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:73.

96- Figura N. Helicobacter pylori exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:79.

97- Spechler SJ, Fischbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in Helicobacter pylori. JAMA 2000; 283:1264.

98- Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The Helicobacter pylori VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. J Clin Invest 2001; 108:929.

99- Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori. Nat Genet 2003; 33:375.

100- Letley DP, Rhead JL, Twells RJ, et al. Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen Helicobacter pylori. J Biol Chem 2003; 278:26734.

101- Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. Gastroenterology 1996; 110:1744.

102- Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90:5791.

103- Jenks PJ, Kusters JG. Pathogenesis and virulence factors of Helicobacter pylori. Curr Opin Gastroenterol 2000; 16:s11.

104- Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. Science 2002; 295:683.

105- Naumann M. Pathogenicity island-dependent effects of Helicobacter pylori on intracellular signal transduction in epithelial cells. Int J Med Microbiol 2005; 295:335.

106- Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis. FEBS J 2011; 278:1190.

107- Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains. Gut 1997; 41:442.

108- Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and Helicobacter pylori-related diseases. J Infect Dis 1996; 173:1171.

109- Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003; 125:1636.

110- Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology 2008; 135:91.

111- Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. Mol Microbiol 1995; 18:867.

112- Covacci A, Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. J Exp Med 2000; 191:587.

113- Day AS, Jones NL, Lynett JT, et al. cagE is a virulence factor associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulceration in children. J Infect Dis 2000; 181:1370.

114- Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, et al. Association of Helicobacter pylori genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. Am J Gastroenterol 2000; 95:659.

115- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1998; 115:58.

116- Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome. Proc Assoc Am Physicians 1998; 110:531.

117- Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, et al. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. Am J Pathol 2001; 158:647.

118- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, et al. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:12778.

119- Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, et al. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. Gastroenterology 2002; 123:414.

120- Yamaoka Y, Kikuchi S et al. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastrik inflammation, and mucosal interleukin 8 production. Gastroenterology, 2002

121- Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 Suppl 1:29.

122- Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 205:22.

123- Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes. Clin Sci (Lond) 2006; 110:305.

124- Robinson K, Kenefeck R, Pidgeon EL, et al. Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. Gut 2008; 57:1375.

125- Allison CC, Ferrand J, McLeod L, et al. Nucleotide oligomerization domain 1 enhances IFN-γ signaling in gastric epithelial cells during Helicobacter pylori infection and exacerbates disease severity. J Immunol 2013; 190:3706.

126- Di Tommaso A, Xiang Z, Bugnoli M, et al. Helicobacter pylori-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. Infect Immun 1995; 63:1102.

127- Fan XG, Chua A, Fan XJ, Keeling PW. Increased gastric production of interleukin-8 and tumour necrosis factor in patients with Helicobacter pylori infection. J Clin Pathol 1995; 48:133.

128- Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, et al. Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after Helicobacter pylori infection in vitro. Gastroenterology 1995; 108:65.

129- Das S, Suarez G, Beswick EJ, et al. Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during Helicobacter pylori infection. J Immunol 2006; 176:3000.

130-Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in Helicobacter pylori 2001: Molecular inflammation. Curr Opin Gastroenterol Suppl 2001; 17:S12.

131- Wang J, Brooks EG, Bamford KB, et al. Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion. J Immunol 2001; 167:926.

132- Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. Helicobacter pylori infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. Gastroenterology 1997; 113:1099.

133- Moss SF, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in Helicobacter pylori associated antral gastritis. Gut 1994; 35:1567.

134- Kabir S. The role of interleukin-17 in the Helicobacter pylori induced infection and immunity. Helicobacter 2011; 16:1.

135- Mitchell HM, Hazell SL, Kolesnikow T, et al. Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with a cagA-positive strain of Helicobacter pylori. Infect Immun 1996; 64:1166.

136- Blecker U, Lanciers S, Hauser B, et al. The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:979.

137- Kosunen TU. Antibody titres in Helicobacter pylori infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. Ann Med 1995; 27:605.

138- Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with cagA+ Helicobacter pylori strains. J Clin Microbiol 1995; 33:1496.

139- Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JI, et al. Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in Helicobacter pylori infection. Scand J Immunol 1993; 37:65.

140- Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al. Helicobacter pylori infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. Gastroenterology 1991; 101:437.

141- Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. Helicobacter 1997; 2 Suppl 1:S13.

142- Greiner A, Marx A, Heesemann J, et al. Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B cells in Helicobacter pylori associated chronic gastritis. Lab Invest 1994; 70:572.

143- Elizalde JI, Gómez J, Panés J, et al. Platelet activation In mice and human Helicobacter pylori infection. J Clin Invest 1997; 100:996.

144- Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. Gastroenterology 2003; 124:1846.

145- Handin RI. A hitchhiker's guide to the galaxy--an H. pylori travel guide. Gastroenterology 2003; 124:1983.

146- Sheila E Crowe, Mark Feldman,, Shilpa Grover, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health, Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection

147- NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994; 272:65.

148- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772.

149- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808.

150- Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348:150.

151- Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. Ann Oncol 2004; 15:1425.

152- Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter 2000; 5:206.

153- Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:639.

154- Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000; 46:615.

155- Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. Am J Hematol 2008; 83:376.

156- DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. Am J Gastroenterol 2005; 100:453.

157- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646.

158- Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. New noninvasive tests for Helicobacter pylori gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. Dig Dis Sci 1996; 41:740.

159- Han, S.W., Flamm, R., et al. 1995. Transport and storage of Helicobacter pylori from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 14, 349–52.

160- Soltesz, V., Zeeberg, B. and Wadstrom, T. 1992. Optimal survival of Helicobacter pylori under various transport conditions. J Clin Microbiol, 30, 1453–6.

161- Huang MS, Wang WM, Wu DC, et al. Utility of brushing cytology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Acta Cytol 1996; 40:714.

162- Mostaghni AA, Afarid M, Eghbali S, Kumar P. Evaluation of brushing cytology in the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis. Acta Cytol 2008; 52:597.

163- Trebesius, K., Panthel, K., et al. 2000. Rapid and specific detection of Helicobacter pylori macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridisation. Gut, 46, 608–14.

164- Laine L, Estrada R, Lewin DN, Cohen H. The influence of warming on rapid urease test results: a prospective evaluation. Gastrointest Endosc 1996; 44:429.

165- Leodolter, A., Walle, K. and Malfertheiner,P. 2001.Current standards in the diagnosis of Helicobacter pylori infections. Dig Dis, 19, 116–22.

166- Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. Am J Gastroenterol 1997; 92:1310.

167- Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of Helicobacter pylori. Gastrointest Endosc 1996; 44:523.

168- Yousfi MM, el-Zimaity HM, Genta RM, Graham DY. Evaluation of a new reagent strip rapid urease test for detection of Helicobacter pylori infection. Gastrointest Endosc 1996; 44:519.

169- Young EL, Sharma TK, Cutler AF. Prospective evaluation of a new urea-membrane test for the detection of Helicobacter pylori in gastric antral tissue. Gastrointest Endosc 1996; 44:527.

170- Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of Helicobacter pylori, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. Gastrointest Endosc 2000; 51:164.

171- Vaira, D. and Vakil, N. 2001. Blood, urine, stool, breath, money and Helicobacter pylori. Gut, 48, 287–9.

172- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998; 93:2330.

173- Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2004; 99:823.

174- Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. Ann Intern Med 1998; 129:547.

175- Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14C-urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 91:89.

176- Logan, R.P., Gummett, P.A., et al. 1994. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole. Gut, 35, 323–6.

177- Rathbone, B.J., Wyatt, J.I., et al. 1986. Systemic and local antibody responses to gastric Campylobacter pyloridis in nonulcer dyspepsia. Gut, 27, 642–7.

178- Leodolter, A., Walle, K. and Malfertheiner, P. 2001. Current standards in the diagnosis of Helicobacter pylori infections. Dig Dis, 19, 116–22.

179- Loy, C.T., Irwig, L.M., et al. 1996. Do commercial serological kits for Helicobacter pylori infection differ in accuracy? A meta-analysis. Am J Gastroenterol, 91, 1138–44.

180- Goossens, H., Glupczynski, Y., et al. 1992. Evaluation of a commercially available second-generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori infection. J Clin Microbiol, 30, 176–80.

181- Megraud, F., Brassens Rabbe, M.P., et al. 1989. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J Clin Microbiol, 27, 1870–3.

182- Sobala, G.M., Crabtree, J.E., et al. 1991b. Screening dyspepsia by serology to Helicobacter pylori. Lancet, 338, 94–6.

183- Kosunen, T.U., Seppala, K., et al. 1992. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of Helicobacter pylori. Lancet, 339, 893–5.

184- Glupczynski, Y., Burette, A., et al. 1992. Effect of antimicrobial therapy on specific serologic response to Helicobacter pylori infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 11, 583–8.

185- Gisbert, J.P. and Pajares, J.M. 2001. Diagnosis of Helicobacter infection by stool antigen determination: a systematic review. Am J Gastroenterol, 96, 2829–38.

186- Makristathis, A., Barousch, W., et al. 2000. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of Helicobacter pylori in stool specimens from paediatric patients before and after eradication therapy. J Clin Microbiol, 38, 3710–14.

187- Leodolter, A., Vaira, D., et al. 2003. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for detection of antibody to H. pylori:urine-based ELISA and rapid urine test. Aliment Pharmacol Ther, 18, 927–31.

188- Odaka, T., Yamaguchi, T., et al. 2002. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test for monitoring eradication therapy. Am J Gastroenterol, 97, 594–9.

189- Vaira, D., Vakil, N., et al. 2002. The stool antigen test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy. Ann Intern Med, 136, 280–7.

190- Wu DC, Wu IC, Wang SW, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting Helicobacter pylori antigens before and after eradication. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56:373.

191- Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection before and after eradication therapy. World J Gastroenterol 2005; 11:7340.

192- Leodolter, A., Vaira, D., et al. 2003. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for detection of antibody to H. pylori:urine-based ELISA and rapid urine test. Aliment Pharmacol Ther,18, 927–31.

193- Luzza, F., Imeneo, M., et al. 2000. Evaluation of a commercial serological kit for detection of salivary immunoglobulin G to Helicobacter pylori: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol, 12, 1117–20.

194- Kato, M., Asaka, M., et al. 2000. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunoabsorbent assay for detction of antibody to Helicobacter pylori: a collaborative study in nine medical institutions in Japan. Helicobacter, 5, 109–19.

195- Romero-Lopez, C., Owen, R.J., et al. 1993. Comparison of urease gene primer sequences for PCR-based amplification assays in identifying the gastric pathogen Helicobacter pylori. Mol Cell Probe, 7, 439–46.

196- Chisholm, S.A. and Owen, R.J. 2003. Development and application of a novel screening PCR assay for direct detection of Helicobacter heilmannii-like organisms in human gastric biopsies in Southeast England. Diag Micro Infect Dis, 46, 1–7.

197- Bell, S.J., Chisholm, S.A., et al. 2003. Evaluation of Helicobacter species in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 18, 5, 481–6.

198- Kabir, S. 2001. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. J Med Microbiol, 50, 1021–1029.

199- Williams, M.P., Sercombe, J.C., et al. 2000. The effect of omeprazole dosing on the isolation of Helicobacter pylori from gastric aspirates. Aliment Pharmacol Ther, 13, 1161–9.

200- Perri F, Manes G, Neri M, et al. Helicobacter pylori antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. Am J Gastroenterol 2002; 97:2756.

201- Gledhill T, Leicester RJ, Addis B, Lightfoot N, Barnard J, Viney N, Darkin D, Hunt RH.Epidemic hypochlorhydria. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 May 11;290(6479):1383-6.

202- Epidemic gastritis with hypochlorhydria. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, Jackson JJ, Murphy FK, Read NW, Taylor KB, Trier JS, Fordtran JS. Gastroenterology. 1979

203- Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter.Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Med J Aust. 1985 Apr 15;142(8):436-9.

204- Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Morris A, Nicholson G. Am J Gastroenterol. 1987 Mar;82(3):192-9

205- Salmeron M, Desplaces N, Lavergne A, Houdart R. Campylobacter-like organisms and acute purulent gastritis. Lancet 1986; 2:975.

206- Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of Campylobacter pylori gastritis. Am J Gastroenterol 1988; 83:1168.

207- Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Helicobacter pylori acute gastritis: histological, endoscopical, clinical, and therapeutic features. Am J Gastroenterol 1991; 86:1592.

208- Odze RD, Goldblum JR. Inflammatory disorders of the stomach. In: Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas, Lash RH, Lauwers GY, et al. (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.285.

209- Karttunen T, Niemelä S, Lehtola J, et al. Campylobacter-like organisms and gastritis: histopathology, bile reflux, and gastric fluid composition. Scand J Gastroenterol 1987; 22:478.

210- Paull G, Yardley JH. Pathology of C pylori-associated gastric and esophageal lesions. In: Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.73.

211- Suerbaum, S. and Michetti, P. 2002. Helicobacter pylori infection. N Engl, J Med, 347, 1175–86.

212- Graham DY, Opekun A, Lew GM, et al. Helicobacter pylori-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. Gastroenterology 1991; 100:1571.

213- Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:885.

214- Gutierrez O, Kim JG, Akamatsu T, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol 2001; 96:666.

215- Feldman RA. Epidemiologic observations and open questions about disease and infection caused by Helicobacter pylori. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:29-51.

216- Schlemper RJ, van der Werf SD, Biemond I, Lamers CB. Seroepidemiology of gastritis in Japanese and Dutch male employees with and without ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:33-9.

217- Sipponen, P,Varis, K., et al. 1990. Cumulative 10-year risk ofsymptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis – a clinical follow-up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol, 25, 966–73.

218- Nomura, A., Stemmermann, G.N., et al. 1994. Helicobacter pyloriinfection and the risk for duodenal and gastric ulceration. Ann Intern Med, 120, 977–81.

219- Sheila E Crowe, Mark Feldman, Shilpa Grover Association between Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer www.uptodate.com, Wolters Kluwer Health,

220- Nensey, Y.M., Schubert, T.T., et al. 1991. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. Am J Med, 91, 15–18.

221- Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, Tytgat GN, van der Ende A, The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and Helicobacter pylori-related diseases. J Infect Dis. 1996;173(5):1171.

222- Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori. Y Gastroenterology. 2005;128(4):833.

223- Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H, Shepherd V, Logan RF, Hawkey CJ, Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 1997;41(4):459.

224- Isenberg J, McQuaid K, Laine L, Walsh J. Acid-Peptic Disorders. In: Textbook of Gastroenterology, 2nd ed, Yamada T (Ed), JP Lippincott, Philadelphia 1995. p.1347.

225- Martin DF, Montgomery E, Dobek AS, Patrissi GA, Peura D,Campylobacter pylori, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. A, Am J Gastroenterol. 1989;84(10):1268.

226- Hawkey CJ, Risk of ulcer bleeding in patients infected with Helicobacter pylori taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 2000;46(3):310.

227- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blindtrial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet 1988;2:1437-42.

228- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA, Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review.,Gastroenterology. 1996;110(4):1244.

229- 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(9):1409.

230- Katicic M, Filipec Kanizaj T, Mrzljak A, Skurla B, Prskalo M, Sobocan N, et al. The decline in prevalence of H. pylori infection in Croatia affect significantly the incidence of esofago-gastro- duodenal (EGD) endoscopic findings. Helicobacter 2011;16 (Suppl 1):105.

231- Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. Scand J Gastroenterol 2011;46:1295–301.

232- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728–38.

233- Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411–8.

234- McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869-74.

235- Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1875-81.

236- Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;28: 1929–36.

237- Moayyedi, P., Feitbower, R., et al. 2000. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Lancet, 355, 1665–9.

238- Lan L, Yu J, Chen YL, Zhong YL, Zhang H, Jia CH, et al. Symptom- based tendencies of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2011;21:3242–7.

239- Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SM, Hoseini V. Impact of Helicobacter pylori infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2012;57:967–72.

240- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD002096.

241- Kachintorn U. Epidemiology, approach and management of functional dyspepsia in Thailand. J Gastroenterol Hepatol2011;3:32–4.

242- Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, Gonlachanvit S, Gwee KA, Ang TL, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:626–41.

243- Wang PC, Hsu CS, Tseng TC, Hsieh TC, Chen CH, Su WC, et al. Male sex, hiatus hernia, and Helicobacter pylori infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:586–91.

244- Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ, et al. Helicobacter pylori serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in Helicobacter pylori endemic area: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. J Neurogastroenterol Motil 2011;17:267–73.

245- John E Pandolfino, Peter J Kahrilas,Mark Feldman,Wolters Kluwer Health, Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease www.uptodate.com

246- Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. Helicobacter pylori prevalence in reflux esophagitis: A case control study (abstract). Gastroenterology 1997; 112:A137.

247- Shirota T, Kusano M, Kawamura O, et al. Helicobacter pylori infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. J Gastroenterol 1999; 34:553.

248- Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. Helicobacter pylori Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in Helicobacter pylori Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17:267.

249- Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; 104:492.

250- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1413.

251- Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2012;47:129–35.

252- Richter, J.E. 2001. H. pylori: the bug is not all bad. Gut, 49, 319–21. Robert, M.E. and Weinstein, W.M. 1993. Helicobacter pylori-associated gastric pathology. Gastroenterol Clin N Am, 22, 59–72.

253- Kim N, Lee SW, Kim JI, Baik GH, Kim SJ, Seo GS, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study. Gut Liver 2011;5:437–46.

254- Qian B, Shijie M, Shang L, Qian J, Zhang G. Effect of H. pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2011;16:255–65.

255- Sharma, P. 2001. Helicobacter pylori: a debated factor in gastroesophageal reflux disease. Digest Dis, 19, 127–33.

256- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–64.

257- Sheila E Crowe Mark Feldman Shilpa Grover, Wolters Kluwer Health, Association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal malignancy, www.Uptodate.com

258- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1.

259- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52:6735.

260- Kuipers, E.J., Uyterlinde, A.M., et al. 1995. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet, 345, 1525–8.

261- Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. Scand J Gastroenterol 1966; 1:40.

262- Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. Gastroenterology 1972; 63:584.

263- Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998; 115:642.

264- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114:1169.

265- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999; 94:2373.

266- Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. H. pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? PLoS One 2011; 6:e17404.

267- Hansson LR, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995; 109:885.

268- The Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341:1359.

269- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991; 325:1132.

270- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784.

271- Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21:32.

272- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398.

273- El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology 2003; 124:1193.

274- Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. Int J Cancer 2005; 114:237.

275- Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. Gastroenterology 2002; 123:92.

276- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. Nature 2001; 412:99.

277- Lu W, Pan K, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. Carcinogenesis 2005; 26:631.

278- Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer.Gastroenterology 2003; 125:1636.

279- Nozaki K, Shimizu N, Inada K, et al. Synergistic promoting effects of Helicobacter pylori infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Jpn J Cancer Res 2002; 93:1083.

280- You WC, Zhang L, Gail MH, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1607.

281- Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. Gastroenterology 2009; 136:1234.

282- Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009; 45:2867.

283- Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996; 335:242.

284- Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2005; 128:833.

285- Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009; 151:121.

286- Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst 2012; 104:488.

287- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:639.

288- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic

resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:392.

289- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646.

290- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808.

291- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29:252.

292- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29:252.

293- Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. In: Neoplastic Haematolpathology, Knowles DM (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore 1992. p.953.

294- Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. Nature 1994; 367:425.

295- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338:1175.

296- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267.

297- Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. Gastroenterology 1997; 112:1482.

298- Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of a Helicobacter pylori protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. Gastroenterology 1999; 117:82.

299- Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al. BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. J Clin Invest 1999; 104:R49.

300- Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. Scand J Gastroenterol 1997; 32:28.

301- Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Res 2010; 70:5740.

302- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-71.

303- Wotherspoon AC. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. Br Med Bull 1998;54:79-85.

304- Arnold S Freedman, Andrew Lister, Wolters Kluwer Health,Management of gastrointestinal lymphomas, www.Uptodate.com

305- Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. Lancet 1995;345:1591-4.

306- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342:575.

307- Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122:767.

308- Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. 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.

309- Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999; 131:88.

310- Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1345.

311- Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. Blood 2002; 99:2541.

312- Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol 2005; 23:8018.

313- Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009; 20:1086.

314- Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut 2012; 61:507.

315- Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of Helicobacter pylori infection. Blood 2000; 95:4014.

316- Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. Blood 2003; 101:2547.

317- Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood 2001; 98:1182.

318- Kuo SH, Chen LT, Yeh KH, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B predicts Helicobacter pylori-independent status of early-stage, high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. J Clin Oncol 2004; 22:3491.

319- Yeh KH, Kuo SH, Chen LT, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict Helicobacter pylori-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t(11;18)(q21;q21). Blood 2005; 106:1037.

320- Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. Gastroenterology 1997; 112:1482.

321- Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, et al. Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. Digestion 1999; 60:210.

322- Aydin A, Karasu Z, Zeytinoglu A, et al. Colorectal adenomateous polyps and Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1999; 94:1121.

323- Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. J Clin Gastroenterol 1997; 25:605.

324- Shmuely H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2001; 96:3406.

325- Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. Am J Gastroenterol 2013; 108:208.

326- Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Helicobacter pylori seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. J Natl Cancer Inst 1995; 87:762.

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

328- Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, et al. Gastrin, Helicobacter pylori, and colorectal adenomas. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:163.

329- Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. Am J Epidemiol 2012; 175:441.

330- Hong SN, Lee SM, Kim JH, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. Dig Dis Sci 2012; 57:2184.

331- Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter 2006;11:75–80.

332- Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008;23:875–82.

333- Helicobacter pylori: Gastric Cancer and Extragastric Intestinal Malignancies, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00980.x Michael Selgrad,*1 Jan Bornschein,*1 Theodore Rokkas† and Peter Malfertheiner*

334- Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a

large population-based case-control study in Germany. Am J Epidemiol 2012;175:441–50.

335- Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. Dig Dis Sci 2012; in press.

336- Aydin A, Karasu Z, Zeytinoglu A, et al. Colorectal adenomateous polyps and Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1999; 94:1121.

337- Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, et al. Gastrin, Helicobacter pylori, and colorectal adenomas. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:163.

338- Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:937.

339- Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. Oncology 1998; 55:16.

340- Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2010; 102:502.

341- Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. JOP 2011; 12:26.

342- Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between Helicobacter pylori Infection and Pancreatic Cancer Development: A Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8:e75559.

343- Risch HA. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-nitrosamine exposures and ABO blood group. Mol Carcinog 2012;51:109–18.

344- Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. J Natl Cancer Inst 2003; 95:948.

345- Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, Giupponi B, De Marco G, Merra G, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori. Coron Artery Dis 2010;21:217–21.

346- Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2011;16(Suppl 1):65–9.

347- Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. Pak J Pharm Sci 2011;24:95–101.

348- Jafarzadeh A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P, Rezayati MT, Sayadi AR. The association between infection burden in Iranian patients with acute myocardial infarction and unstable angina. Acta Med Indones 2011;43:105–11.

349- Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, et al. Association between Helicobacter pylori Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. Gut Liver 2011;5:321–7.

350- Padmavati S, Gupta U, Agarwal HK. Chronic infections & coronary artery disease with special reference to Chlamydia pneumoniae. Indian J Med Res 2012;135:228–32.

351- Scho¨ ttker B, Adamu MA, Weck MN, Mu¨ ller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. Atherosclerosis 2012;220:569–74.

352- Stefler D, Bhopal R, Fischbacher CM. Might infection explain the higher risk of coronary heart disease in South Asians? Systematic review

comparing prevalence rates with white populations in developed countries. Public Health 2012;126:397– 409.

353- Yang X, Gao Y, Zhao X, Tang Y, Su Y. Chronic Helicobacter pylori infection and ischemic stroke subtypes. Neurol Res 2011;33: 467–72.

354- Franceschi F, Brisinda D, Buccelletti F, Ruggieri MP, Gasbarrini A, Sorbo A, et al. Prevalence of virulent Helicobacter pylori strains in patients affected byidiopathic dysrhythmias. Intern Emerg Med 2011; May 12. [Epub ahead of print].

355- Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. The impact of Helicobacter pylori on atopic disorders in childhood. Helicobacter 2012;17:232–7.

356- Amberbir A, Medhin G, Erku W, Alem A, Simms R, Robinson K, et al. Effects of Helicobacter pylori, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. Clin Exp Allergy 2011;41:1422–30.

357- Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. J Clin Invest 2011;121:3088–93.

358- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrla¨nder C, et al.; GABRIELA Transregio 22 Study Group Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364:701–9.

359- Chen Y, Blaser MJ. Letter in response to the article Farm microbiome and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364:1972–3.

360- Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. Minerva Gastroenterol Dietol 2011;57:369–77.

361- Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. Br J Nutr 2011;18:1–6.

362- Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. Indian J Med Res 2011;134:224–31.

363- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309–16.

364- Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, et al. Helicobacter pylori eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:326–32.

365- Vendt N, Kool P, Teesalu K, Lillema¨e K, Maaroos HI, Oona M. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in children. Acta Paediatr 2011;100:1239–43.

366- Zamani A, Shariat M, Yazdi ZO, Bahremand S, Asbagh PA, Dejakam A. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum ferritin level in primary school children of Tehran- Iran. J Pak Med Assoc 2011;61:658–61.

367- Shak JR, Sodikoff JB, Speckman RA, Rollin FG, Chery MP, Cole CR, et al. Anemia and Helicobacter pylori seroreactivity in a rural Haitian population. Am J Trop Med Hyg 2011;85:913–8.

368- Zamani A, Shariat M, Oloomi Yazdi Z, Bahremand S, Akbari Asbagh P, Dejakam A. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum ferritin level in primary school children in Tehran-Iran. Acta Med Iran 2011;49:314–8.

369- Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. Eur J Haematol 2012;88: 340–9.

370- Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with Helicobacter pylori-related idiopathic thrombocytopenic purpura. J Gastroenterol 2011;46:991–7.

371- Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to H. pylori infection. Platelets 2011;22:59–62.

372- Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, et al.; AIEOP-ITP Study Group Effect of eradication of Helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. Pediatr Blood Cancer 2011;56:273–8.

373- Ohe M, Hashino S. Successful treatment with erythromycin for idiopathic thrombocytopenic purpura. Korean J Hematol2011;46:139–42.

374- Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Gavalas E, Polyzos S, Vardaka E, et al. Helicobacter pylori may play an important role in both axonal type Guillain – Barre syndrome and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clin Neurol Neurosurg 2011;113:520.

375- Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy. Med Hypotheses 2011;76:184–6.

376- Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G (2004) Helicobacter pylori and Alzheimer's disease: a possible link. Eur J Intern Med 15:381–386

377- Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, Chatzopoulos D, Venizelos I (2006) Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease. Neurology 66:938–940

378- Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Tzilves D, Katsinelos P, Tsolaki M, Chatzopoulos D, Venizelos I (2009) Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. J Neurol 256:758–767

379- Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol 2011;258:1460–3.

380- Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas A, Kyriakou P, Deretzi G. Association between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol 2011;258:2086.

381- Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: is it a myth or a fact? Saudi J Gastroenterol 2011;17:165–9.

382- Schimke K, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene – A antibodies do not predict complications o death in type 2 diabetes: the Freemantle Diabetes Study. Atherosclerosis 2010;212:321–6.

383- Kim HL, Jeon HH, Park IY, Choi JM, Kang JS, Min KW. Helicobacter pylori infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans. J Korean Med Sci 2011;26:654–8.

384- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter 2011;16:79–88.

385- Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link? Konstantinos X Papamichael, Garyphallia Papaioannou, Helen Karga,

Anastasios Roussos, Gerassimos J Mantzaris World J Gastroenterol 2009 June 14; 15(22): 2701-2707

386- Kyriazanos ID, Sfiniadakis I, Gizaris V, Hountis P, Hatziveis K, Dafnopoulou A, Datsakis K. The incidence of Helicobacter pylori infection is not increased among obese young individuals in Greece. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 541-546

387- Ioannou GN, Weiss NS, Kearney DJ. Is Helicobacter pylori seropositivity related to body mass index in the United States? Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 765-772

388- Cho I, Blaser MJ, Francois F, Mathew JP, Ye XY, Goldberg JD, Bini EJ. Helicobacter pylori and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2005; 162:

389- Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. New Microbiol 1996; 19: 149-154

390- Wu MS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT. A casecontrol study of association of Helicobacter pylori infection with morbid obesity in Taiwan. Arch Intern Med 2005; 165: 1552-1555

391- Fujiwara Y, Higuchi K, Arafa UA, Uchida T, Tominaga K,Watanabe T, Arakawa T. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on quality of life, body mass index, andnewly developed diseases in Japanese patients with peptic ulcer disease. Hepatogastr oenterology 2002; 49: 1298-1302

392- Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, KawamuraY, Chayama K, Haruma K. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis 2005; 37: 39-43

393- Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. Gut 2003; 52: 637-640

394- Konturek PC, Cześnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Konturek SJ. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. J Physiol Pharmacol 2006; 57 Suppl 5: 67-81

395- Loffeld RJ. Helicobacter pylori, obesity and gastrooesophageal reflux disease. Is there a relation? A personal view. Neth J Med 2005; 63: 344-347

396- Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Wen CY, Nakazato M, Kohno S. Impact of Helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. World J Gastroenterol 2005; 11: 1644-1648

397- Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, Guvener N. Helicobacter pylori has no effect on plasma ghrelin levels. Eur J Endocrinol 2003; 148: 423-426

398- De Luis DA, Varela C, de La Calle H, Canton R, de Argila CM, San Roman AL, Boixeda D. Helicobacter pylori infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. J Clin Gastroenterol 1998; 259-263

399- Figura N, Di Cairano G, Lore F, Guarino E, Gragnoli A, Cataldo D, Giannace R, Vaira D, Bianciardi L, Kristodhullu S,

400- Triantafillidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, Merikas E, Peros G, Sofroniadou K, Cheracakis P, Sklavaina M, Tzanidis G, Konstantellou E. Relation between Helicobacter pylori infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. Hepatogastroenterology 2003; 50

401- Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanesi B, Favret M, Manca N, Negrini R. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 650-652

402- Triantafillidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, Merikas E, Peros G, Sofroniadou K, Cheracakis P, Sklavaina M, Tzanidis G, Konstantellou E. Relation between Helicobacter pylori infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. Hepatogastroenterology. 2003 Dec;50

403- Franceschi F, Satta MA, Mentella MC, Penland R, Candelli M, Grillo RL, Leo D, Fini L, Nista EC, Cazzato IA, Lupascu A, Pola P, Pontecorvi A, Gasbarrini G, Genta RM, Gasbarrini A. Helicobacter pylori infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. Helicobacter 2004; 9: 369

404- Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G, Sanciu F, Realdi G, Delitala G. Is there anything to the reported association between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroiditis? Dig Dis Sci 2005; 50: 385-388

405- Ozdem S, Akcam M, Yilmaz A, Gultekin M, Artan R. Biochemical markers of bone metabolism in children with Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci 2007; 52: 967-972

406- Figura N, Gennari L, Merlotti D, Lenzi C, Campagna S, Franci B, Lucani B, Trabalzini L, Bianciardi L, Gonnelli C, Santucci A, Nut A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in male patients with osteoporosis and controls. Dig Dis Sci 2005; 50: 847-852

407- Dokmetas HS, Turkay C, Aydin C, Arici S. Prevalence o f Helicobac te r pylori in pa tients with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 2001; 19: 373-377

408- Bednarek-Skublewska A, Schabowski J, Majdan M, Baranowicz-Gaszczyk I, Ksiazek A. Relationships between hyperparathyroidism and Helicobacter pylori infection in long-term hemodialysis patients Pol Arch Med Wewn 2001; 105: 191-196

409- Silva LD, Rocha AM, Rocha GA, de Moura SB, Rocha MM, Dani R, et al. The presence of Helicobacter pylori in the liver depends on the Th1, Th17

and Treg cytokine profile of the patient. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011;106:748–54.

410- Agrawal A, Gupta A, Chandra M, Koowar S. Role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication. Indian J Gastroenterol 2011;30:29–32.

411- Bulajic M, Panic N, Stimec B, Isaksson B, Schneider-Brachert W, Lo¨ hr JM. PCR in Helicobacter spp. diagnostic in extragastric malignancies of digestive system. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:117–25.

412- Tsolaki F, Gogaki E, Sakkias F, Skatharoudi C, Lopatatzidi C, Tsoulopoulos V, Lampoura S, Topouzis F, Tsolaki M, Kountouras J. Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma: is there a connection? Clin Ophtalmol 2012;6:45–7.

413- Zavos C, Kountouras J. Further data on association between Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma. Clin Ophtalmol 2012;6:243–5.

414- Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, Venizelos I, Deretzi G, Arapoglou S. Histological presence of Helicobacter pylori bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. Ophtalmic Res 2012;47:150–6.

415- Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, Venizelos I, Arapoglou S, Polyzos SA, et al. Oncogenes' expression in Greek patients with primary open-angle glaucoma in association with Helicobacter pylori status. Immunogastroenterology 2012;1:00. DOI:10.7178/ ig.1.1.1. In press.

416- Radic´ M, Kaliterna DM, Radic´ J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis – is there a link? Joint Bone Spine 2011;78:337–40.

417- Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23:114–8.

418- Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. Helicobacter pylori associated with chronic urticaria. J Infect Dev Ctries 2011;5:596–8.

419- Burduk PK, Kaczmarek A, Budzynska A, Kazmierczak W, Gospodarek E. Detection of Helicobacter pylori and CagA gene in nasal polyps and benign laryngeal diseases. Arch Med Res 2011;42:686–9.

420- Koshiol J, Flores R, Lam TK, Taylor PR, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Helicobacter pylori seropositivity and risk of lung cancer. PLoS ONE 2012;7:e32106. Epub 2012 Feb. 24. doi:10.1371/ journal.pone.0032106.

421- Sheila E Crowe, Mark Feldman, Shilpa Grover, Treatment regimens for Helicobacter pylori, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

422- Bojan Tepes, Anthony O'Connor, Javier P. Gisbert and Colm O'Morain,Treatment of Helicobacter pylori infection 2012 Helicobacter, Rewiev article

423- William D Chey MD, FACG, AGAF, FACP and Benjamin CY Wong MD, American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection The American Journal of Gastroenterology (2007) 102, 1808–1825; doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01393, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

424- Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1255.

425- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646.

426- Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for Helicobacter pylori Infection? Gastroenterology 2012; 143:10.

427- Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. Helicobacter 2012; 17 Suppl 1:36.

428- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in children. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:534.

429- Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of Standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1255–68.

430- Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J, et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan. J Gastroenterol 2012;47:276–83.

431- Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of Helicobacter pylori treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. Int J Epidemiol 2002; 31:128.

432- Vakil N, Connor J. Helicobacter pylori eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. Am J Gastroenterol 2005; 100:1702.

433- Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Ann Intern Med 2007; 147:553.

434- Dai WQ, Zhou YQ, Xu L, Wang BF, Fan XM, Wu JY, et al. The eradicating Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients by three short-term triple therapies in China: a multicenter clinical comparative study. Hepatogastroenterology 2012;59:296–9.

435- Mansour NM, Hashash JG, El-Halabi M, Ghaith O, Maasri K, Sukkarieh I, et al. A randomized trial of standard-dose versus half-dose rabeprazole, clarithromycin, and amoxicillin in the treatment of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:865–70.

436- Gisbert JP, González L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1319.

437- Vakil N. Helicobacter pylori: factors affecting eradication and recurrence. Am J Gastroenterol 2005; 100:2393.

438- McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010; 362:1597.

439- Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of Helicobacter pylori: an open-label control study in Chinese patients. Singapore Med J 2012; 53:273.

440- Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, et al. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for Helicobacter pylori eradication. Eur J Intern Med 2009; 20:53.

441- Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:343.

442- Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2010; 15:233.

443- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. Am J Gastroenterol 2003; 98:562.

444- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus

clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:905.

445- Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2011; 106:1970.

446- Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:23–34.

447- Moayyedi P, Malfertheiner P. Editorial: Sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori: a new guiding light or a false dawn? Am J Gastroenterol 2009; 104:3081.

448- Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2012; 143:55.

449- Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:36.

450- McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. Gut 2013.

451- Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. Gut 2007; 56:1353.

452- 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.

453- Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:556.

454- Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori in Korea. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1098.

455- Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. 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.

456- Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet 2013; 381:205.

457- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. Lancet 2011; 378:507.

458- Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial. Gut 2010; 59:1465.

459- Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. 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.

460- Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. J Pediatr 2011; 159:45.

461- Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53:646.

462- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808.

463- McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010; 362:1597.

464- Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 2001; 36:690.

465- Kearney DJ. Retreatment of Helicobacter pylori infection after initial treatment failure. Am J Gastroenterol 2001; 96:1335.

466- Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of Helicobacter pylori-associated ulcer disease through eradication. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14:119.

467- Lamouliatte H, Mégraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate Helicobacter pylori: a randomized trial comparing four treatment strategies. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:791.

468- Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013; 62:34.

469- Chi CH, Lin CY, Sheu BS, et al. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:347.

470- Hori K, Miwa H, Matsumoto T. Efficacy of 2-week, second-line Helicobacter pylori eradication therapy using rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole for the Japanese population. Helicobacter 2011;16:234–40.

471- Dore MP, Marras L, Maragkoudakis E, et al. Salvage therapy after two or more prior Helicobacter pylori treatment failures: the super salvage regimen. Helicobacter 2003; 8:307.

472- Vakil N, Connor J. Helicobacter pylori eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. Am J Gastroenterol 2005; 100:1702.

473- Goh KL, Manikam J, Qua CS. High-dose rabeprazole-amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for Helicobacter pylori treatment failures. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1097–102.

474- Miehlke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, Kuhlisch E, Berning M, Madisch A, et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin and amoxicillin for second-line or rescue treatment of Helicobacter pylori infectionHelicobacter 2011;16:420–6.

475- Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, Sakitani K, Hayakawa Y, Yoshida S, et al. Sitafloxacin resistance in Helicobacter pylori isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. Int J Antimicrob Agents 2012;39:352–5.

476- Gu LY, Lin WW, Lu H, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Quadruple therapy with medications containing either rufloxacin or furazolidone as a rescue regimen in the treatment of Helicobacter pylori-infected dyspepsia patients: a randomized pilot study. Helicobacter 2011;16:284–8.

477- Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant Helicobacter pylori infection: a controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:997.

478- Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101:488.

479- Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. Am J Gastroenterol 2006; 101:243.

480- Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. Am J Gastroenterol 2008; 103:71.

481- Jodlowski TZ, Lam S, Ashby CR Jr. Emerging therapies for the treatment of Helicobacter pylori infections. Ann Pharmacother 2008; 42:1621.

482- Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for Helicobacter pylori-infected patients after failure of standard triple therapies. Am J Gastroenterol 2001; 96:58.

483-Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three Helicobacter pylori eradication failures. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:941.

484- Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. Helicobacter 2008; 13:69.

485- Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:209–21.

486- Van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. Helicobacter 1996; 1:6.

487- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102:493.

488- Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, et al. Impact of metronidazole resistance on the eradication of Helicobacter pylori. Scand J Infect Dis 1994; 26:321.

489- Lind T, Mégraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116:248.

490- Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in the United States. Am J Gastroenterol 1998; 93:1432.

491- Osato MS, Reddy R, Reddy SG, et al. Pattern of primary resistance of Helicobacter pylori to metronidazole or clarithromycin in the United States. Arch Intern Med 2001; 161:1217.

492- Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. Ann Intern Med 2002; 136:13.

493- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori. Ann Intern Med 2006; 144:94.

494- McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for Helicobacter pylori infections. Ann Intern Med 2003; 139:463.

495- Ergül B, Doğan Z, Sarikaya M, Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin onHelicobacter pylori eradication: a prospective study. Helicobacter. 2013

496- Bilal Ergül, Erdem Kocak, Adnan Tas, Levent Filik, Seyfettin Köklü, Bismuth, moxifloxacin, tetracycline, lansoprazole quadruple first line therapy for eradication of H. pylori : A prospective study Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2013) 37, 527—529

497- Uygun A, Ozel AM, Sivri B, Polat Z, Genç H, Sakin YS, Çelebi G, Uygur-Bayramiçli O, Erçin CN, Kadayifçi A, Emer O, Gunal A, Bagci S. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicateHelicobacter pylori in a Turkish population. Helicobacter. 2012 Dec;17(6):486-90. Epub 2012 Aug 26.

498- Seven G, Cinar K, Yakut M, Idılman R, Ozden A. Assessment of Helicobacter pylori eradication rate of triple combination therapy containing levofloxacin, Turk J Gastroenterol. 2011 Dec;22(6):582-6.

499- Kadayifci A, Uygun A, Polat Z, Kantarcioğlu M, Kılcıler G, Başer O, Ozcan A, Emer O. Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option forHelicobacter pylori Turk J Gastroenterol. 2012 Feb;23(1):8-13..

500- Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and Standard triple therapies for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J Intern Med 2012;23:165–8.

501- Toros AB, Ince AT, Kesici B, Saglam M, Polat Z, Uygun A. A new modified concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkey. Helicobacter 2011;16:225–8.

502- Kadayifci A, Uygun A, Kilciler G, Kantarcioglu M, Kara M, Ozcan A, et al. Low efficacy of clarithromycin including sequential regimens for Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2012;17:121–6.

503- Sapmaz F, Kalkan IH, Güliter S, Atasoy P, Comparison of Helicobacter pylori eradication rates of standard 14-day quadruple treatment and novel

modified 10-day, 12-day and 14-day sequential treatments.. Eur J Intern Med. 2013 Nov 20.

504- Köksal AS, Onder FO, Torun S, Parlak E, Sayilir A, Tayfur O, Yildiz H, Ozbalci GS, Kayaçetin E Twice a day quadruple therapy for the firstline treatment of Helicobacter pylori in an area with a high prevalence of background antibiotic resistance. Acta Gastroenterol Belg. 2013 Mar;76(1):34-7.

505- Sezikli M, Cetinkaya ZA, Gu¨ zelbulut F, Yes¸il A, Alt No¨ z ME, Ulu N, et al. Efficacy of the combination of tetracycline, amoxicillin, and lansoprazole in the eradication of Helicobacter pylori in treatment-naı¨ve patients and in patients who are not responsive to clarithromycin-based regimens: A Pilot Study. Gut Liver 2012;6:41–4.

506- Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, Kurt R, Pinarbasi B, Nazik H, et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer. South Med J 2011;104:579–83.

507- Calhan T, Kahraman R, Sahin A, Senates E, Doganay HL, Kanat E, Ozdil K, Sokmen HMEfficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for Helicobacter pylori: a pilot study. Helicobacter. 2013

508- Nseir W, Diab H, Mahamid M, Abu-Elheja O, Samara M, Abid A, Mograbi J, Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the Helicobacter pylori eradication rate--a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(3):231.

509- Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, et al. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-Helicobacter pylori therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter 2007; 12:309.

510- Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter 2010; 15:206.

511- Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:1069.

512- Sezikli M, Cetinkaya ZA, Gu¨ zelbulut F, Sezikli H, O¨ zkara S, Cos¸gun S, et al. Efficacy of vitamins supplementation to therapy on Helicobacter pylori eradication in patients with low antioxidant capacity. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:745–9.

513- Li G, Li L, Yu C, Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Br J Nutr 2011;106:1632–7. Epub 2011 Aug 3. PubMed PMID: 21810287.

514- Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. Obstet Gynecol 2007; 110:695.

515- Mansour GM, Nashaat EH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet 2011; 284:843.

516- Bismuth:Drug information Lexicomp ;www.Uptodate.com,Wolters Kluwer Health,

517- M Michael Wolfe, Mark Feldman, Shilpa Grover, Health Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders,www.Uptodate.com, Wolters Kluwer,

518- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102:2047.

519- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107:1011.

520- Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107:1001.

521- FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm (Accessed on February 08, 2012).

522- Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2007; 167:950.

523- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292:1955.

524- Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2008; 149:391.

525-www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation /SafetyAlertsforHumanMedical Products /ucm245275.htm (Accessed on March 02, 2011).

526- Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. N Engl J Med 1985; 313:70.

527- www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ SafetyAlertsforHumanMedical Products /ucm213321.htm (Accessed on June 02, 2010).

528- Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). Ann Intern Med 1994; 120:211.

529- Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut 2007; 56:1291.

530- Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; 138:896.

531- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011; 124:519.

532- Andrew H Soll, Nimish B Vakil, Mark Feldman,. G Shilpa Grover,H., Wolters Kluwer Health, Pharmacology of antiulcer medications, www.Uptodate.com

533- Sheila E Crowe, Mark Feldman, Shilpa Grover, Pathophysiology of and immune response to Helicobacter pylori infection www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

534- Kabir S. The role of interleukin-17 in the Helicobacter pylori induced infection and immunity. Helicobacter 2011; 16:1.

535- Sutton P, Lee A. Review article: Helicobacter pylori vaccines-the current status. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1107.

536- Blanchard TG, Czinn SJ. Immunology of Helicobacter pylori and prospects for vaccine. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:671.

537- Crabtree JE. Eradication of chronic Helicobacter pylori infection by therapeutic vaccination. Gut 1998; 43:7.

538- Lee A, Chen M. Successful immunization against gastric infection with Helicobacter species: use of a cholera toxin B-subunit-whole-cell vaccine. Infect Immun 1994; 62:3594.

539- Marchetti M, Aricò B, Burroni D, et al. Development of a mouse model of Helicobacter pylori infection that mimics human disease. Science 1995; 267:1655.

540- Ferrero RL, Thiberge JM, Huerre M, Labigne A. Recombinant antigens prepared from the urease subunits of Helicobacter spp.: evidence of protection in a mouse model of gastric infection. Infect Immun 1994; 62:4981.

541- Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL, et al. Oral immunization with urease and Escherichia coli heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in Helicobacter pylori-infected adults. Gastroenterology 1999; 116:804.

542- Radcliff FJ, Hazell SL, Kolesnikow T, et al. Catalase, a novel antigen for Helicobacter pylori vaccination. Infect Immun 1997; 65:4668.

543- Kreiss C, Buclin T, Cosma M, et al. Safety of oral immunisation with recombinant urease in patients with Helicobacter pylori infection. Lancet 1996; 347:1630.

544- Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular Helicobacter pylori vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. Gastroenterology 2008; 135:787.

545- Crabtree JE. Eradication of chronic Helicobacter pylori infection by therapeutic vaccination. Gut 1998; 43:7.

546- Alojz Ihan, Irina V. Pinchuk and Ellen J. Beswick, Inflammation, Immunity, and Vaccines for Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378

547- Moss SF, Moise L, Lee DS, Kim W, Zhang S, Lee J, et al. HelicoVax: epitope-based therapeutic Helicobacter pylori vaccination in a mouse model. Vaccine 2011;29:2085–91.

548- Iankov ID, Haralambieva IH, Galanis E. Immunogenicity of attenuated measles virus engineered to express Helicobacter pylori neutrophil-activating protein. Vaccine 2011;29:1710–20.

549- Chen J, Lin L, Li N, She F. Enhancement of Helicobacter pylori outer inflammatory protein DNA vaccine efficacy by co-delivery of interleukin-2 and B subunit heat-labile toxin gene encoded plasmids. Microbiol Immunol 2012;56:85–92.

550- Liu KY, Shi Y, Luo P, Yu S, Chen L, Zhao Z, et al. Therapeutic efficacy of oral immunization with attenuated Salmonella typhimurium expressing Helicobacter pylori CagA, VacA and UreB fusion proteins in mice model. Vaccine 2011;29:6679–85.

551- Guo L, Li X, Tang F, He Y, Xing Y, Deng X, et al. Immunological features and the ability of inhibitory effects on enzymatic activity of an epitope vaccine composed of cholera toxin B subunit and B cell epitope from Helicobacter pylori urease A subunit. Appl Microbiol Biotechnol 2012;93:1937–45.

552- Chen S, Zhang R, Duan G, Shi J. Food-grade expression of Helicobacter pylori ureB subunit in Lactococcus lactis and its immunoreactivity. Curr Microbiol 2011;62:1726–31.

553- Yang CY, Chen SY, Duan GC. Transgenic peanut (Arachis hypogaea L.) expressing the urease subunit B gene of Helicobacter pylori. Curr Microbiol 2011;63:387–91.

554- DeLyria ES, Nedrud JG, Ernst PB, Alam MS, Redline RW, Ding H, et al. Vaccine-induced immunity against Helicobacter pylori in the absence of IL-17A. Helicobacter 2011;16:169–78.

555- Velin D, Favre L, Bernasconi E, Bachmann D, Pythoud C, Saiji E, et al. Interleukin-17 is a critical mediator of vaccine-induced reduction of Helicobacter infection in the mouse model. Gastroenterology 2009;136:2237–46.

556- Corthésy-Theulaz I, Porta N, Glauser M, et al. Oral immunization with Helicobacter pylori urease B subunit as a treatment against Helicobacter infection in mice. Gastroenterology 1995; 109:115.

557- Czinn SJ, Blanchard T. Vaccinating against Helicobacter pylori infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8:133.

558- Taner Onat, Kaya Emerk, Eser Y. Sözmen İnsan Biyokimyası Kitabı. 2. Baskı Palme Yayıncılık

559- Lee Goldman, Denis Ausiello, Serhat Ünal Cecil medicine, Elsevier & Saunders,23. Baskı 2011

560- David G Gardner, Dolores Shoback, Metin Özata, Greenspan's temel ve klinik endokrinoloji 2009

561- Metin Özata, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 2 baskı 2011

562-. Feitosa at al, Genetic analysis of long-lived families reveals novel variants influencing high denity-lipoprotein cholesterol. Front Gent.2014 Jun

563- Malaquarnera M et al, Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases..Biomed Res Int.

564- Jayasinghe R et al, Lipoprotein (A) in clinical practice J Pak Med Assoc. 2014 Apr.

565- Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE –related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease Reinvang et al Neurosci Biobehav Rev 2013

566- Execurive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of

high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001;285:2486-2497

567- Bajnok L, HDL, or non-HDL: that is the question. Possibilities of pharmacological treatment in residüel dyslipidemia Orv Hetil 2014 Jan

568- D'Agostino, R.B.; Sr., Vasan, R.S., Pencina, M.J., Wolf, P.A., Cobain, M., Massaro, J.M., Kannel, W.B. (22 January 2008). "General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study". Circulation 117 (6): 743–753. Retrieved 7 May 2013.

569- Sadi Güleç, Global risk and objectives in cardiovascular diseases, Arch Turk Soc Cardiol 2009;37 Suppl 2:1-1,0

570- Stein EA, Raal FJ., Polygenic familial hypercholesterolaemia: does it matter? Lancet. 2013 Apr

571- Ceska R. Familial apolipoprotein B-100 defect, a newly discovered lipid metabolism disorder Cas Lek Cesk. 1994 Nov 21;133(22):686-9.

572- Nordestgaard BG et al.Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010 Dec

573- Xie Y et al, Decreased expression of cholesterol 7alpha-hydroxylase and altered bile acid metabolism in Apobec-1-/- mice lead to increased gallstone susceptibility.. J Biol Chem. 2009 Jun

574- ADA Clinical Practice Recommendations. Sttandarts of medikal care, Diabetes Care. 2009 ;770-795

575- Sampaolo G et al, Relationship between hypothyroidism and cholesterol out of the records of 1756 patients Recenti Prog Med. 2014 Feb

576- Eri Muso,Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome Clin Exp Nephrol. 2014; Feb

577- Prichard SS, Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease.. J Am Soc Nephrol. 2003 Sep

578- Calvo M, Martinez E,Update on metabolic issues in HIV patients.. Curr Opin HIV AIDS. 2014 Jul

579- Robert S Rosenson, David M Rind, Mason W Freeman ,Lipid lowering with drugs other than statins and fibrates, www. Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

580- Klop B, do Rego AT, Cabezas MC,Alcohol and plasma triglycerides. Curr Opin Lipidol. 2013 Aug

581- Robert S Rosenson, David M Rind, Mason W Freeman ,Treatment of dyslipidemia in the older adult, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

582- Robert S Rosenson, David M Rind, Mason W Freeman ,Statins: Actions, side effects, and administration, www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

583- Zoungas Sophia et al Statins in the elderly: an answered question? Current Opinion in Cardiology July 2014

584- Robert S Rosenson, David M Rind, Mason W Freeman , Lipid lowering with fibric acid derivatives www.Uptodate.com, Wolters Kluwer Health

585- Konstantinos X Papamichael, Garyphallia Papaioannou, Helen Karga, Anastasios Roussos, Gerassimos J Mantzaris Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link?, World J Gastroenterol 2009 June 14; 15(22): 2701-2707

586- Majka J, Rog T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Kowalsky M, Szczudlik A. Influence of chronic Helicobacter pylori infection on ischemic cerebral stroke risk factors. Med Sci Monit 2002; 8: CR675-CR684

587- Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Messa C, Di Leo A, Correale M, Giannuzzi V, Pepe G. Helicobacter pylori is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a). Clin Biochem 2003; 36: 359-365

588- Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis 1999; 142: 207-210 2706 ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R World J Gastroenterol June 14, 2009 Volume 15 Number 22

589- Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, Marz W, Nauck MA, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Current nfection with Helicobacter pylori, but not seropositivity to Chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 427-432

590- Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? Heart 1996; 75: 573-575

591- Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. BMJ 1998; 316: 1130-1132

592- Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MA, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2002; 7: 86-90

593- Ando T, Minami M, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Mizuno T, Fujita T, Takahashi H, Noshiro M, Goto H. Changes in biochemical parameters related to atherosclerosis after Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 Suppl 4: 58-64

594- Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ. Association of Helicobacter pylori infection with coronary heart disease. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 743-751

595- Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori

specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. J Physiol Pharmacol 2001; 52: 3-31

596- Fraser AG, Scragg RK, Cox B, Jackson RT. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction. Intern Med J 2003; 33: 267-272

597- Al-Nozha MM, Khalil MZ, Al-Mofleh IA, Al-Ghamdi AS. Lack of association of coronary artery disease with H.pylori infection. Saudi Med J 2003; 24: 1370-1373

598- Adiloglu AK, Can R, Kinay O, Aridogan BC. Infection with Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori is related to elevated apolipoprotein B levels. Acta Cardiol 2005; 60: 599-604

599- Mostaza JM et al, C-reactive protein levels and prevalence of chronic infections in subjects with hypoalphalipoproteinemia..Metabolism 2005 Jan.

600- Kamada et el, Eradication f heliobacter pylori increases the incidence of hyperlipidemia and obesity in peptic ulcer patients Dig Liver Dis 2005 Jan

601- Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. Diabetes 1992; 41 Suppl 2: 97-101

602- Sebahat Başyiğit, The assessment of carotid intima-media thickness, ipid profiles and oxidative stress markers in Helicobacter pylori-positive subjects,The Turkish Journal of Gastroenterolgy

603- J. I. Elizalde,, Infuence of Helicobacter pylori infection and eradication on blood lipids and fibrinogen, Aliment Pharmacol Ther 2002;

604- Scharnagl H, Effect of Helicobacter pylori eradication on high-density lipoprotein cholesterol., Am J Cardiol. 2004 Jan 15;93(2):219-20.

605- T. Ando, Changes in biochemical parameters related to atherosclerosis after Helicobacter pylori eradication

606- Penny L et al. Endocrine impact of Helicobacter pylori : Focus on ghrelin and ghrelin o –acyltransferase World J Gastroenterol 2011 March

607- Tschöp M Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity,Diabetes. 2001 Apr;50(4):707-9.

608- Wei Sheng Yan Jiu. Relationships between serum ghrelin and lipid profile and serum leptin, adiponectin, and insulin among children in Beijing, China, 2013 Mar;42(2):252-6, 262.

ÖZET

Helicobacter Pylori'nin Kan Lipid Profili Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: H pylori bir çok gastroenterojik ve extraintestinal hastalıkta rolu olduğu düşünülen dünya genelinde en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerinden biridir. Dislipidemi ve onunla ilişkili ateroskleroz h pylori ile ilişkili olabileceği düşünülen extraintestinal hastalıklardan birisidir. Bu çalışmanın primer amacı prospektif olarak tüm sekonder hipirlepidemi nedenleri değerlendirilerek h pylori nin kan lipid profili üzerine etkisi ve hiperlipidemi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını net olarak belirlemektir. İkincil amaç olarakta endoskopi sonuçları ile kan lipid profili arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Uygun kriterleri sağlayan 173 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümüne endoskopi yapıldı 12 saat açlık sonrası total kolesterol ldl, vldl, hdl, trigliserid, glukoz, tsh ve diğer rutin labaratuar test sonuçları değerlendirildi. H pylori varlığı endoskopik biyopsiden yapılan üreaz testi veya endoskopik biyopsinin histopatolojik incelemesi ile araştırıldı. Hastalar BMI göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 sekonder hiperlipidemi için hiçbir risk faktörü olmayan grup idi (BMI<25, n:109). Grup 2 ise sekonder hiperlipidemi için sadece ‘‘fazla kilo’’ lu olma risk fakörünü taşıyan grup idi. (25≤BMI<30, n:64)

Bulgular: Hastaların %42,8’ inde h pylori pozitif saptandı.Tüm hastalar değerlendirldiğinde h pylori pozitifliği ile total kolesterol ldl, vldl,, trigliserid düzeyleri arasında ikişki saptanmazken, hdl, h pylori pozitif grupta anlamlı derecede düşük saptandı. Grup 1 de h pylori pozitifliği ile total kolesterol ldl, vldl, hdl, trigliserid düzeyleri arasında ikişki saptanmadı. Grup 2 de h pylori pozitifliği ile total kolesterol ldl, vldl,, trigliserid düzeyleri arasında ikişki saptanmazken hdl,

h pylori pozitif grupta anlamlı derecede düşük saptandı. H pylori den bağımsız endoskopi sonuçları ile kan lipid profili arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Helicobacter pylori varlığı ile kan lipid profili ve ateroskleroz arasındaki ilişki halen net değildir.Biz bu çalışmamızda net olarak sekonder hiperlipidemi nedenleri ekarte edilen grupta (grup1) h pylorinin kan lipid profiline etkisinin olmadığını ancak ‘‘fazla kilo’’ lu olan grupta ise (grup2) HDL yi anlamlı olarak düşürdüğünü gösterdik Dolayısıysla h pylorinin ‘fazla kilo ‘ lu hasta grubunda ateroskleroz ve onunla ilişikili hastalıklar için risk faktörü olabileceğini gösterdik.Bu sonuç ghrelin ile ilişkili olabilir ancak mekanizma net değildir. Bu grupta h pylori varlığı sekonder dislipidemi yapan nedenler açısından akılda tutulmalı ve tedavi edilmelidir.

Anahtar sözcükler: H pylori, dislipidemi, ateroskleroz

SUMMARY

The effect of helicobacter pylori on blood lipid profile

Introduction and aims: H pylori is one of the most cammon infectious agent around the world and considered to have a role in many gastrointestinal tract and extraintestinal diseases. Dyslipidemia and dyslipidemia-associated atherosclerosis are the extraintestinal diseases that thought to be associated with h pylori. The primary aim of this study is to determine the effect of helicobacter pylori on blood lipid profile clearly, after evaluating all secondary causes of dyslipidemia, prospectively.The seconder aim is to determine relationship between endoscopy results and blood lipid profile.

Materials and Methods: Providing appropriate criteria of 173 patients were enrolled for the study. Endoscopy with biopsy was performed in all patients and blood samples for lipids, tsh, glucose and other routine tests were taken after 12 h fasting.To determine the presence of h pylori infection, endoscopic biopsies were eveluated with histopathology or ureaz test.Then the patient divided to two group. The ‘group 1’ was the group that has not any risk factor for the secondary hiperlipidemia (BMI<25, n:109). The ‘group 2’ was the group that has only one risk factor ‘overweihgt’ for the secondary hiperlipidemia (25<BMI<30, n:64)

Results: 42.8% of all patients were positive for h pylori. İn all patient, there was no association between h pylori and blood LDL,TG,LDL, Total cholesterol levels but HDL cholesterol was significantly lower in the h pylori positive patients. In group 1 patients there was no association between h pylori and blood LDL,TG,LDL,HDL and Total cholesterol levels. In group 2 patients there was no association between h pylori and blood LDL,TG,LDL, Total cholesterol levels but HDL cholesterol was significantly lower in the h pylori

positive patients. There was no association between endoscopy results and blood lipid profile.

Discussion and Conclution: The relationship between Helicobacter pylori infection, blood lipid profile and atherosclerosis is still unclear. In our study we clearly showed that, In the group of which has the all secondary causes of hyperlipidemia were excluded (group 1), there was no association between h pylori and blood lipid profile, but in the overweight group (group 2) h pylori positive patients had significantly lower HDL cholesterol levels. This may be releated with ghrelin but the mechanism is unclear. İn this group h pylori should be kept in mind as a secondary risk factor for dyslipidemia and should be treated.

Key words: H pylori, dyslipidemia, atherosclerosis

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-soyadı: HAYRETDİN KÖKLÜ

Doğum tarihi ve yeri: 20/08/1985 Kahramanmaraş

Görevi: Asistan Dr.

Yazışma adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Telefon: 05055867214

E-mail: hayretdink@gmail.com

Yabancı dil:İngilizce

Medeni Hali: Evli

2. EĞİTİM

1999-2003 Kahramanmaraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi

2003-2009 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Doktor.

3. KATILDIĞI BİLİMSEL ETKİNLİKLER VE BİLİMSEL YAYINLARI

Eylül 2009 6. HepatoGastroenteroloji Kongresi

Mart 2010 VII. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

Mart 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

Eylül 2011 8.HepatoGastroenteroloji Kongresi

Mart 2013 IX. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

Mart 2014 X. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

Isolated primary lymphomatoid granulomatosis of central nervous system. Cetin B, Benekli M, Akyurek N, Senturk S, Koklu H, Karakus E, Coskun U, Buyukberber S.

Indian J Hematol Blood Transfus. 2013 Mar;29(1):39-42.

A giant intra-abdominal mass in a 68-year-old woman. Akbal E, Taş A, Köklü S, Biyikoğlu I, Köklü H. J Am Geriatr Soc. 2010 Oct;58(10):2038-9.