



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİNDE
ÜRE NEFES TESTİ RAKAMSAL DEĞERİNİN ÖNEMİ

Dr. Gülhan KANAT ÜNLER

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Uğur YILMAZ

ANKARA - 2010

Teşekkür

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimi çağın gereklerine uygun en modern şartlarda yapmamı sağlayan ışığıyla hepimizin yolunu aydınlatan, yeri doldurulamaz bilim adamı Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a şükranlarımı sunarım. Başkent Üniversitesi dekanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Üç yıllık gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle meslek hayatımı şekillendiren, her konuda desteğini esirgemeyen Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz başta olmak üzere, Doç. Dr. Ender Serin, Doç. Dr. Birol Özer ve Doç. Dr. Haldun Selçuk en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime katkılarından dolayı Dr. Didem Akkaya'ya teşekkürü bir borç bilirim. Tezime yaptığı katkılarından ötürü Dr. Gülsüm Teke Özgür ve Dr. Savaş Göktürk'e teşekkür ederim.

Dr. Gülhan Kanat Ünler

Özet

H. pylori insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, maltoma, gastrik kanser ile ilişkisi bilinmektedir. Ancak mevcut tedavilerle eradikasyon başarısı düşmektedir (19,35) Hastaların verilen tedaviye uyumsuzluğu ve antibiyotiklere direnç gelişimi ana nedendir (36-40). Bununla birlikte çok sayıda çalışmada tedavi başarısını düşüren başka nedenler araştırılmıştır. Eradikasyonda bakteriyel yükün etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış, farklı sonuçlar bildirilmiştir (40-45).

Bizim çalışmamızda bakteriyel yükün eradikasyonda yerini değerlendirmek amacı ile polikliniğimize dispeptik şikayetlerle başvuran 201 hastaya endoskopi ve üre nefes testi yapıldı. Hastaların üre nefes testi sonuçları bilgisayar ortamında düşükten yükseğe doğru sıralandı, hasta sayıları eşit olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Hastalara önce standart üçlü tedavi, eradike olmayanlarda bizmutlu dördütlü tedavi verildi. Bu üç grup yaş, endoskopi sonuçları, cinsiyet, üçlü ve dördütlü tedavi ile tedavi başarısı açısından değerlendirildi.

Çalışmamızda diğer birçok çalışmaya benzer şekilde C₁₄ üre nefes testi yükseldikçe 14 gün verilen standart üçlü tedavi ile tedavi başarısının düştüğü izlendi.(p=0,00) Ancak eradikasyonun başarısız olduğu hastalara dördütlü tedavi verildiğinde gruplar arası fark izlenmedi (p=0,434). Verilen standart tedavi sonrası üre nefes testi pozitif kalanlarda yetersiz olmakla birlikte üre nefes testi değerinde düşme görüldü (p=0,00).Üre nefes testi değeri ile gastrik patoloji arasında ilişki görülmedi (p=0,751). Hasta grupları arasında yaş açısından fark izlenmedi (p=0,061). Ancak 1. grupta erkek sayısı biraz fazlaydı (p=0,019).

Yapılan çalışmalar ışığında bilinmektedir ki, hastaların tedaviye uyumu ve antibiyotik rezistansı tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerdir. Ancak bakteri yoğunluğunun tedaviye etkisi konusunda da farklı görüşte çalışmalar mevcuttur. Bundan sonraki çalışmalarda üre nefes testi sonuçlarına göre gruplar oluşturularak primer ve sekonder tedavilerin karşılaştırılması, farklı antibiyotiklerle yapılan tedavi

sonuçlarının bakteri yoğunluğuna göre kıyaslanması söz konusu olabilir. Diğer çalışmalarla da desteklenirse noninvaziv bir test olan üre nefes testi rakamsal değerine göre başarı şansı öngörülebilir ve bakteri yoğunluğunun yüksek olduğu grupta eradikasyon için farklı kombinasyonlar kullanılabilir. Böylece kullanımı zor ve etkisiz olabilecek bir tedaviden hastalarımızı koruyabilir ve gereksiz tedavi maliyetlerinden kaçınılabilir.

Abstract

Background/Aim: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a common worldwide infection that has been linked to the development of gastric and duodenal ulcers, gastric adenocarcinoma, and gastric lymphoma. However, antimicrobial resistance has decreased eradication rates for *H. pylori* infection worldwide. Some recent studies report the effect of bacterial load on the eradication success with different results.

Method: The study involved 201 patients that underwent upper endoscopy and urea breath test presenting with dyspeptic symptoms. The results of the urea breath test values were put in order and three groups were performed with equal patient numbers. Patients were given standard triple eradication regimen and bismuth based quadruple eradication regimen if the eradication was not successful. The three groups were compared in respect to age, endoscopic findings, sex and eradication success.

Results: Our results are consistent with previous studies indicating increasing urea breath test values are associated with treatment failure with Standard 14 days triple regimen ($p=0,00$). However, the difference between groups was not significant in patients given quadruple eradication regimen ($p=0,434$). There was no relation between urea breath test values and gastric pathologies ($p=0,751$). Age was not significant between groups ($p=0,061$) with slight male dominance in group I ($p=0,019$).

Conclusion: The compliance to the regimen and antibiotic resistance are the most important factors affecting the eradication success. However, there are contradictory results about the effect of bacterial load on eradication success. Clinical studies with more sophisticated study design with different antibiotics are required to

support the prediction of eradication success according to urea breath test values, to avoid ineffective eradication regimens and unnecessary treatment costs.

İçindekiler

| | |
|---|-----------|
| 1. Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 2 |
| 2.1. Giriş ve Epidemiyoloji | 2 |
| 2.2. Patogenez | 2 |
| 2.3. Helicobacter Pylori Tanısı | 4 |
| 2.3.1. İnvaziv Tanı Testleri | 4 |
| 2.3.1.1. Biyopsi Üreaz Testleri | 5 |
| 2.3.1.2. Histoloji | 5 |
| 2.3.1.3. Kültür | 5 |
| 2.3.1.4. PCR | 6 |
| 2.3.2. Noninvaziv Testler: | 6 |
| 2.3.2.1. Üre Nefes Testi | 6 |
| 2.3.1.2. Serolojik Testler | 6 |
| 2.3.1.3. Kanda C₁₃ Bikarbonat Ölçümü | 7 |
| 2.3.1.4. Gaitada Helicobacter Pylori Antijen Testi | 7 |
| 2.4. Tedavi | 7 |
| 3. Materyal ve Metod | 10 |

| | |
|---------------------|-----------|
| 4. Bulgular | 12 |
| 5. Tartışma | 15 |
| 6. Kaynaklar | 20 |

1. Giriş ve Amaç

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu dünyada en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyondur. Enfeksiyon çocukluk çağında alınmakta ve tedavi edilmezse hayat boyu kronik *H. pylori* enfeksiyonu olarak devam etmektedir. *H. pylorinin* kronik gastrit, peptik ülser, B hücreli gastrik lenfoma ve mide adenokanserinden sorumlu olduğu artık bilinmektedir (1, 3).

Birçok mide hastalığında esas nedenin enfeksiyon olduğu anlaşıldıktan sonra antibiyotik tedavileri gündeme gelmiştir. Günümüzde *H. pylori* tedavisinde iki antibiyotik (klaritromisin, amoksisilin veya metranidazol) ve bir proton pompası inhibitöründen oluşan üçlü kombinasyon birçok uzlaşma raporunda ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir. Ancak son zamanlarda bu tedavilerle başarı oranı düşmektedir ve kurtarma rejimleri gündeme gelmiştir (11, 19).

Tedaviye yanıtın düşüklüğünde ana faktörler antibiyotik direnci ve hastanın tedaviye yeterli uyum gösterememesidir. Bunun yanı sıra birçok yayında bakteriyel yükün değeri de tedavi yanıtını etkilemektedir (40 - 45).

Biz de polikliniğimize dispepsi nedeni ile başvuran hastalarda yapılan çalışmamızda C₁₄ üre nefes testi yaparak bakteriyel yükü değerlendirdik. Hastalara üre nefes testi rakamsal değerine bakmaksızın standart üçlü tedavi ve dördümlü tedavi vererek kurtarma tedavisi uyguladık. Üre nefes testinin rakamsal değerinin tedavi başarısını öngörmeye yerini bulmayı amaçladık.

2. Genel Bilgiler

2.1. Giriş ve Epidemiyoloji

Midede mikroorganizmaların varlığı 100 yıldan uzun süredir gözlemlenmesine rağmen, gastritle ilişkisi 1970 den beri bilinmektedir (1). 1983'de Warren ve Marshall tarafından kronik aktif gastritli hastaların mide biyopsilerinden izole edilen bakteriye *Campylobacter pyloridis*, daha sonra da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) adı verilmiştir (2).

H. pylori insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı *H. pylori* ile infektidir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon erken yaşlarda kazanılır ve daha sıktır. Bu ülkelerde çocukların çoğu 10 yaşından önce enfeksiyonu kazanır ve 50 yaşından önce prevalans %80'dir. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon adult yaşta alınır. 10 yaş altı nadir olup 60 yaş üstü %50'dir (8).

Ekonomik iyileşme ve hijyenik koşullarda düzelme ile enfeksiyon sıklığı azalmaktadır (8).

Bakterinin bulaşımı fekal-oral ya da oral-oral yol ile olabilmektedir. Yeterli dezenfeksiyon sağlanmamış endoskoplar da bulaşmaya neden olabilmektedir (9).

2.2. Patogenez

H. pylori; gram negatif, spiral, flagellalan ile hareketli mikroaerofilik bir bakteridir. İnvitro, kanlı agarda veya Skirrows mediada 37°C 'de %5'lik oksijende 3-7 günde kültürü yapılabilen yavaş büyüyen bir mikroorganizmadır (3). Küçük, unifer ve translüsen bakteri kolonileri gram boyama ile tipik spiral şekillidir. Kültür ortamı istenilen yeterlilikte değilse kokoid formlar da kültürde görülebilir (4). Bu kokoid formlar daha rezistan olup *H. pylori*'nin feçes ve içme suyunda hayatta kalma derecesini artırıyor olabilir.

H. pylori; üreaz, katalaz, oksidaz gibi çeşitli enzimler ve sitotoksinler açığa çıkarır. Bunlardan üreaz bakterinin yaşaması ve kolonizasyonunda hayatidir. Bakteriyel

üreez gastrik luminal alanda amonyağı üreye hidrolize eder ve oluşan alkali ortam mikroorganizmayı korur (5).

Bakterinin spiral, flagellalı yapısı ve mukolitik enzimleri gastrik yüzey epitelinde mukus tabakasına geçişini sağlar (6). *H. pylori* flagellası, üreez ve tutunma faktörleri ile kolonize olunca doku hasarı uyaran bazı faktörler salgılar. Bu faktörler;

I - Lipopolisakkaritler

II - Vacuolize edici sitotoksin (Vac A)

III - Sitotoksin ilişkili antijen (cag A)

IV - Dış membran inflamatuvar proteini (Oip A)

V - Isı şok proteinleridir (7).

H. pylori'nin ortaya çıkardığı virulans faktörlerinin yüzey epiteline etkisi ve oradan açığa çıkan sitotoksik faktörlerle mukozal inflamatuvar yanıt oluşur.

Midede akut nötrofilik gastrit gelişir. Başlangıç evresinde geçici hiperasidite oluşursa da birinci haftadan sonra asit salınımı belirgin olarak inhibe olur. Bu hipoklorhidri durumu birkaç ay sürebilir. Klinik tablo silik olabileceği gibi epigastrik ağrı, bulantı, kusma ile de birlikte olabilir. Bu arada inflamatuvar yanıt gelişir, kronik aktif yüzeyel gastrit evresine geçer. Yaklaşık 2 ay sonra mide normal asit salgılamaya başlar. Kronik yüzeyel gastriti, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve kanser izleyebilir. *H. pylori* ile infekte kişilerde genetik yapı, herediter faktörler, beslenme, alkol, sigara kullanımı, vitamin ve antioksidan yetersizliği ve bakteriye ait özellikler devreye girer (7). Gelişen inflamatuvar ve immün yanıt *H. pylori*'yi ortadan kaldıramaz ve tedavi edilmediği sürece neredeyse yaşam boyu devam eden bir birliktelik başlar. *H. pylori* ile infekte olanların %100'ünde kronik gastrit varken, %15-20'sinde peptik ülser, %1-3'ünde mide kanseri, %0.1'inde mide lenfoması gelişme riski vardır.

2.3. Helicobacter Pylori Tanısı

H. pylori tanısında kullanılan testler, endoskop kullanılıp kullanılmamasına göre invaziv ve noninvaziv testler olarak sınıflandırılır. Testin seçiminde maliyet, kullanılabilirlik, klinik durum, enfeksiyonun nüfusta yaygınlığı, antibiyotik ve PPI kullanımı önemlidir (10).

2007 Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) kılavuzuna göre *H. pylori* testi şu durumlarda istenmelidir;

I - Pozitif sonuç elde edildiğinde doktor tedavi planlıyorsa

II - Aktif peptik ülser ya da anamnezinde peptik ülser geçirdiği tespit edilmiş ve gastrik MALT lenfomalı hastalar

III - 55 yaşın altında alarm semptomu (kanama, anemi, erken doyma, kilo kaybı, rekürren kusma, ailede GİS malignite anamnezi, disfaji) olmayan araştırılmamış dispepsili hastalar (11).

2.3.1. İnvaziv Tanı Testleri

Endoskopi ile yapılan testlerle *H. pylori* tanısı endoskopi kullanılarak dört şekilde konabilir:

I - Üreaz testi

II - Histoloji

III - Bakteriyel kültür

IV – PCR

2.3.1.1. Biyopsi Üreaz Testleri

Bu testte 1 ya da 2 antral doku parçası üre ve pH reaktifi içeren agara yerleştirilir. *H. pylori* varlığında mevcut olan üreaz üreyi amonyağa parçalar, oluşan bikarbonat ve amonyak pH ve dolayısı ile renk değişikliğine yol açar. Sarı olan kitin rengi kırmızıya döner.

İşlemden 1 saat sonra sonuç okunabilir, ancak negatif sonuç alınırsa 24 saate kadar bekletilip tekrar yorumlanır. Her ne kadar ticari kitleri ucuz olsa da endoskopi gerektirdiği için maliyeti yükselir (11).

Testin sensitivitesi yaklaşık %90-95, spesifitesi %95-100'dür. Yanlış pozitiflik çok nadirdir, yanlış negatiflik ise kanama esnasında örnek alınması, antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve bizmutlu ilaçların kullanımında görülebilir. Daha önce eradikasyon yapılmış ya da ilaç kullanılmışsa bakteri proximal mideye göçeceği için korpus ve fundustan örnek alınması duyarlılığı artırabilir. İntestinal metaplazi ve atrofik gastrit alanlarında *H. pylori* yoğunluğu azalacağı için bu bölgelerden örnek almamaya dikkat edilmelidir (12).

2.3.1.2. Histoloji

H. pylori tanısı için antrum ve korpustan en az 4 örnek alınmalıdır. Biyopsi örnekleri Hematoksilen - Eozin, Warthin Starry gümüş boyası, Gram, Akridin Oranj veya modifiye Giemsa ile boyanır. Sıklıkla Hematoksilen - Eosin kullanılır. Sensitivite %90-99, spesivite %90-99'dur. Antisekretuar tedavi ile duyarlılık azalabilir. *H. pylori* tanısında altın standart kabul edilir (13).

2.3.1.3. Kültür

H. pylori tanısında en özgül yöntemdir, fakat uygun şartlarda taşınması, hemen laboratuara ulaştırılması gerektiğinden duyarlılığı diğer testlere göre biraz daha düşüktür. Sensitivite %77-95, spesivite %100'dür.

Günümüzde fazla merkezde yapılamamakla birlikte eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu durumlarda antibiyotik direncini belirlemek için kullanılmaktadır (14).

2.3.1.4. PCR

H. pylori DNA'sını saptamada çok duyarlı bir testtir. Sensivitesi %96, spesivitesi %100'dür, ancak pahalıdır (8).

2.3.2. Noninvaziv Testler

2.3.2.1. Üre Nefes Testi

Bu test C¹³ veya C¹⁴ İşaretli ürenin oral alımından sonra expiryum havasında işaretlenmiş karbon taşıyan CO₂'nin sintigrafik olarak tespit edilmesine dayanır. C¹³ nonradyoaktif olması nedeni ile çocuk ve gebelerde tercih edilebilir. Sensitivitesi %90-100, spesifitesi %95-100'dür. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için antibiyotikler en az 4 hafta, proton pompa inhibitörleri de 1-2 hafta öncesinden bırakılmış olmalıdır (15).

Oral yoldan verilen işaretli karbonlu üre midede üreaz varsa amonyak ve bikarbonata hidrolize olur. İşaretli bikarbonat absorbe olur ve CO₂'ye çevrilir. İşaretli CO₂ solunum havasında ölçülür. C₁₃ üre substratından önce meyve suyu, sitrik asit gibi içeceklerin içirilmesi testin duyarlılığını artırır. Opere midede testin duyarlılığı yeterli mukozal temas sağlanamaması nedeni ile testin duyarlılığı azalır (9).

2.3.1.2. Serolojik Testler

H. pylori'ye karşı oluşan IgG natüründeki antikorların varlığını göstermeye dayanır. Kronik enfeksiyonun varlığını gösterir. Ancak *H. pylori* tedavi edildikten 12-18 ay sonrasına kadar pozitif kalabileceği için tedavi başarısını takipte kullanılamaz. Akut enfeksiyonda henüz antikor gelişimi yeterli olmadığından yanlış negatif sonuç verebilir.

Campylobacter ve E. coli gibi bakterilerle çapraz reaksiyon gösterebilir. Sensitivitesi %90-100, spesifitesi %89-95'dir (16).

2.3.1.3. Kanda C₁₃ Bikarbonat Ölçümü

C₁₃ üre içeren yemek yedirilmesinden sonraki 60. dakikada alınan kanda C₁₃ bikarbonat ölçümüne dayanır. FDA tarafından onaylanmıştır. Sensitivitesi %91, spesivitesi %86'dır (17).

2.3.1.4. Gaitada Helicobacter Pylori Antijen Testi

İnfekte hastalarda gaitada *H. pylori* varlığından yola çıkılarak geliştirilmiştir. Sensitivitesi %94, spesifitesi %95'tir. Antibiyotik, bizmut ve proton pompası inhibitörü kullanımı yanlış negatifliğe yol açabilir. Monoklonal testlerin kullanımı ile sensitivite artmaktadır (18).

2.4. Tedavi

Avrupa *H. pylori* çalışma grubunun 2005 yılında yayınladığı konsensus raporuna göre tedavi endikasyonları;

I - Peptik ülser hastalığı

II - Maltoma

III - Atrofik gastrit

IV - Gastrik kanser cerrahisi sonrası

V - Mide kanseri hastalarının 1.derece yakınları

VI - Kendisi eradikasyon isteyen hastalar (19)

Burada fonksiyonel dispepsi de eradikasyon verilebilecek gruplar arasında sayılmış ancak mutlak eradikasyon önerilmemiştir (19). Ayrıca extraintestinal hastalıklardan açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve kronik İTP olgularında ve uzun süre PPI alacak hastalarda tedavi önerilmektedir (19).

H. pylori tedavisinde amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Bir kez *H. pylori* eradike edildiğinde reenfeksiyon oldukça nadirdir. Eradikasyonda kullanılan tedavi ile en az %80 olguda eradikasyon sağlanmalıdır. Çünkü uygun olmayan tedavi rejimleri *H. pylori*'nin rezistans kazanmasına yol açar. Yalnız antibiyotik kullanımı ile arzu edilen oranda eradikasyon sağlamak mümkün değildir. Beraberinde asit inhibe eden ilaçlar kullanıldığında antibiyotiklerin etkisi artmaktadır (20).

H. pylori invitro olarak birçok antibiyotiğe karşı oldukça hassastır, ancak organizmanın mide mukus tabakası altına yerleşmesi, midenin asidik ortamında antibiyotik stabilitesinin bozulması ve tedavi sırasında hızla direnç gelişimi invivo eradikasyonu zorlaştırmaktadır (21).

Günümüzde tedavide ilk seçenek iki antibiyotik ve bir proton pompa inhibitöründen oluşan üçlü tedavidir. Antibiyotik olarak klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 veya metronidazol 3x500 gr verilebilir. Klaritromisin rezistansının yüksek olduğu ülkelerde dörtlü tedavi ile başlanabilir. Proton pompa inhibitörleri arasında eradikasyonu artırma açısından fark görülmemiştir (lansoprazol 30 mg 2x1, pantoprazol 40 mg 2x1, omeprazol 20 mg 2x1, rabeprazol 20 mg 2x1, esomeprazol 40 mg 1x1). Tedavi 7-14 gün verilebilir, 14 güne uzatıldığında %5-9'luk eradikasyon artışı görülmüştür (22, 23). Bu üçlü standart rejimle tedavi başarısı ülkemizde 1995-2000 yılları arasında %80 civarında iken artan antibiyotik direnciyle beraber bugün %50-60 arasında bildirilmektedir (24, 25).

Standart tedavi ile eradikasyon sağlanamayan hastalara 2. seçenek olarak bizmut tuzu, proton pompa inhibitörü ve iki antibiyotikle yapılan dörtlü tedavi verilebilir. Süre 7 – 14 gün olabilir. Eradikasyon başarısı yaklaşık %80'dir (26).

Dörtlü tedavi ile başarısızlık durumunda antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.

Gündemde olan diğer seçenekler 3 antibiyotik kullanarak yapılan ardışık tedavidir (Amoksisilin ve proton pompası inhibitörü 5-7 gün; klaritromisin, metranidazol ve proton pompası inhibitörü 5-7 gün). Böylece bakteri önce suprese edilmekte daha sonra eradikasyon kolaylaştırılmaktadır (27). Levofloksasin, oflaksasin, rifabutın ile eradikasyon araştırılmakla birlikte henüz rutin kullanımı önerecek yeterli veri yoktur.

Antimikrobiyal direnç tedavi başarısızlığında en önemli nedendir. *H. pylori* vankomisin, trimetoprim ve sülfonamid gibi sık kullanılan bazı antibiyotiklere doğal dirençlidir (primer rezistans) (28). Sekonder direnç de sık olup bakteri antimikrobiyal ajana daha önce duyarlı iken antibiyotik ile temasa geçince direnç görülmesidir.

Amerika'da 1993-1999 arasında 3400 *H. pylori* izolatu değerlendirilmiş ve metronidazol rezistansı %22-39, klaritromisin rezistansı %11-12 bulunmuş; amoksisilin ve tetrasiklin rezistansının nadir olduğu görülmüştür (29).

Eradikasyonda kullanılan ilaçlardan amoksisilin *invivo* bakterisidal etkilidir, hücre duvar sentezi inhibitörüdür. Asite dayanıklı bir antibiyotiktir. Amoksisiline karşı direnç penisilin bağlayan proteinlerdeki mutasyonel değişikliğe bağlı oluşmaktadır (30).

Makrolid grubu antibiyotiklerden klaritromisin bakteriyostatik bir ilaçtır, asit stabildir. Klaritromisin direnci 239 rRNA geninde nokta mutasyonu ile oluşur (31).

Metronidazol 5 nitroimidazol grubundan bakterisidal, hedef hücre tarafından aktive edilen bir ön ilaçtır. Asit stabil zayıf bir bazdır, direnç *H. pylori* deki nitroredüktaz ve/veya oksidoredüktazın inaktivasyonu ile oluşmaktadır (32).

Tetrasiklin protein sentezi ve bakteri üremesini durduran bakteriyostatik bir ajandır. Tetrasikline direnç 16 S rRNA daki mutasyonlara bağlıdır (33).

H. pylori ye karşı aşı geliştirme çalışmaları devam etmekte ve farelerde geliştirilen bazı modeller oldukça ümit vericidir. İmmünizasyonun mevcut enfeksiyonu da iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar bildirilmektedir (34).

3. Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Mart 2009 - Ağustos 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ardışık 380 hasta ile başlandı. Tüm hastalara panendoskopi ve C₁₄ üre nefes testi yapıldı. *H. pylori* pozitif bulunan 237 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Endoskopileri tek endoskopist tarafından yapıldı. Endoskopi sırasında pilor çevresindeki 2 cm'lik antrum mukozasından *H. pylori* varlığını test etmek için biyopsi alındı, CLO test ile test edildi. Endoskopi öncesinde hastaların son 1 aydır antibiyotik almamış ve son 2 haftadır proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör antagonisti ilaçlar almamış olması şartı sağlandı. Gebe olanlar, aspirin ve nonsteroid antienflamatuar tedavi alanlar, mide operasyonu anamnezi olanlar ve daha önce *H. pylori* tedavisi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Endoskopi sonrası üreaz testi pozitif olan hastalara C₁₄ üre nefes testi yapıldı. 1 milicuri radyoaktif madde ile işaretli C₁₄ içeren üre kapsülü (HeliCap) aç olan hastalara 150 ml su ile yutturuldu. 20 dakika sonra nefes örnekleri özel kartuşa toplandı. Kartuş üzerindeki indikatör membranın rengi portakal renginden sarı renge dönene kadar kartuşa üfleyen hastadan alındı. Kartuş sayaca yerleştirildi. Sonuçlar 250. sn'de cihaz tarafından dakikada sayı olarak okundu (CPM). 25 CPM altı negatif, 25-50 CPM arası şüpheli, 50 CPM üzeri enfekte olarak değerlendirildi.

Her iki yöntemle de *H. pylori* pozitifliği tespit edilen 237 hastaya klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1, lansoprazol 30 mgr 2x1 den oluşan üçlü tedavi 14 gün verildi. Tedavi başlangıcından 45 gün sonra son 1 aydır antibiyotik ve son 1 haftadır proton pompası inhibitörü almamış koşulu sağlanarak C₁₄ üre nefes testi yapıldı.

Üre nefes testi hala pozitif olan hastalara tetrasiklin 500 mg 4x1, metronidazol 500 mg 4x1, lansoprazol 30 mg 2x1, bizmut subsitrat 300 mg 4x1 verildi. Tedaviden 45 gün sonra ilki ile aynı şartlar sağlanarak C₁₄ üre nefes testi tekrar yapıldı. 23 hastanın tedaviyi yarım bırakması ve 13 hastada ilaç yan etkisi (10 hastada ishal, 3 hastada baş dönmesi, ağızda metalik tat) nedeni ile 201 hastada çalışma tamamlandı.

Çalışma yapılan 201 hastanın başlangıç üre nefes testi sonuçları bilgisayar ortamında düşükten yükseğe doğru sıralandı. Hasta sayıları eşit olacak şekilde 3 grup oluşturuldu; üre nefes testi değeri 50-100 CPM arası olan 1. grup, 100-135 CPM arası olan 2. grup, 135 CPM ve üzeri 3. grup olmak üzere gruplandırıldı. Bu üç grup yaş, endoskopi sonuçları, cinsiyet, üçlü ve dördü tedavi ile tedavi başarısı açısından değerlendirildi.

Çalışmanın verileri SPSS 17.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD; kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden sunuldu. Hastanın üre nefes testi sonuçlarına göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında ki-kare analizi, yaş ortalamasının karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi “P < 0,05” olarak kabul edildi.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

4. Bulgular

Çalışma Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve belirlenen şartlara uygun 201 hastada yapıldı. Hastalar başlangıç üre nefes testi değerine göre hasta sayıları her birinde eşit sayıda olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Gruplara sırası ile bakıldığında 100 CPM ve altı üre nefes testi değerine sahip 1. gruptaki hastaların yaşları 17 ile 72 arasında değişmekteydi. 1.gruptaki ortalama yaş $42,1 \pm 12$ 'ydi. Üre nefes testi 100-135 CPM olan 2. gruptaki hastaların yaşları 18 ile 72 arasında değişmekte ve ortalama yaş 44 ± 12 'ydi. Üre nefes testi değeri 135 CPM ve üstü olan 3. grupta hasta yaşları 17-62 arasında, ortalama yaş $39 \pm 11,4$ 'tü. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P=0,061$).

Bu üç grupta cinsiyet açısından bakıldığında 1. grupta erkek sayısı 29 (%43,3), kadın sayısı 38 (%56,7)'ydi. 2. grupta erkek sayısı 20 (%29,9), kadın sayısı 47 (%70,1) ve 3. grupta erkek sayısı 14 (%20,9), kadın sayısı 53 (%79,1)'di. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde 1. grupta erkek sayısı daha fazlaydı ($P=0,019$) (Tablo – 1).

Tablo – 1: Hastaların demografik verileri

| Üre nefes testi değeri | Hasta yaşları | Ortalama yaş | E/K Sayısı |
|------------------------|---------------|---------------|------------|
| 100 CPM altı | 17 – 72 | $42,1 \pm 12$ | 29/38 |
| 100 – 135 CPM | 18 – 72 | 44 ± 12 | 20/47 |
| 135 CPM üstü | 17 – 62 | $39 \pm 11,4$ | 14/53 |

Hastaların endoskopilerine bakıldığında 1. gruptaki hastalarda 46 hastada pangastrit, 8 hastada eroziv gastrit, 9 hastada bulbusta ülser, 4 hastada gastrik ülser mevcuttu. 2. grupta 40 hastada pangastrit, 11 hastada eroziv gastrit, 11 hastada bulbus ülseri, 5 hastada gastrik ülser görüldü. 3. grupta ise 48 hastada pangastrit, 5 hastada eroziv gastrit, 9 hastada bulbusta ülser, 5 hastada gastrik ülser mevcuttu. Gruplara göre bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($P=0,751$) (Tablo – 2).

Tablo – 2: Endoskopi bulguları

| Üre nefes testi değeri | Pangastrit | Eroziv gastrit | Duodenal ülser | Gastrik ülser |
|------------------------|------------|----------------|----------------|---------------|
| 100 CPM altı | 46 | 8 | 9 | 4 |
| 100 – 135 CPM | 40 | 11 | 11 | 5 |
| 135 CPM üstü | 48 | 5 | 9 | 5 |

Üre nefes testi değeri düşük olan 1. grupta üçlü tedavi sonrası 67 hastanın 53'ünde (%79,1) tedavi başarılı bulundu. 2. grupta üçlü tedavi sonrası 67 hastanın 31'inde (%46,3) üre nefes testi negatifleşti. 3. grupta ise 67 hastanın 25'inde (%37,3) tedavi başarılı oldu. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde üçlü tedavi sonrası gruplar arasında fark mevcuttu, üre nefes testi değeri yükseldikçe tedavi başarısının azaldığı görüldü ($P=0,00$).

Üçlü tedavinin başarısız olduğu 1. grupta 14, 2. grupta 36, 3. grupta 42 hastaya dördü tedavi verildi. Tedavi sonucu değerlendirildiğinde 1. grupta 9 hastada (%64,3), 2. grupta 28 hastada (%77,8), 3. grupta 34 hastada (%81) tedavi başarılıydı. Başlangıç

üre nefes testi değerine göre gruplar incelendiğinde dörtlü tedavinin sonucu açısından gruplar arasında fark yoktu (P=0,434) (Tablo – 3).

Tablo – 3: Tedavi başarı yüzdeleri

| Üre nefes testi değeri | 3'lü tedavi başarı oranı | 4'lü tedavi başarı oranı |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 100 CPM altı | %79,1 | %64,3 |
| 100 – 135 CPM | %46,3 | %77,8 |
| 135 CPM üstü | %37,3 | %81 |
| | P = 0,00 | P = 0,404 |

Üçlü tedavi sonrası başarısız olan 92 hastanın üre nefes testi ortalaması, başlangıç üre nefes testi ortalamaları ile kıyaslanırsa üre nefes testi ortalamasında düşme izlendi (Tedavi öncesi ortalama üre nefes testi 140 ± 48 CPM, tedavi sonrasında 118 ± 44 CPM (P=0,00)).

Hem üçlü, hem de dörtlü tedavi almasına rağmen başarısız olan 20 hastada da üre nefes testi ortalamalarında anlamlı düşme görüldü (Tedavi öncesi üre nefes testi ortalaması 117 ± 35 CPM, tedavi sonrası ortalama 98 ± 33 CPM (P=0,02)).

5. Tartışma

Helicobacter pylori ilk kez 1893 yılında Bizzozero tarafından köpeğin midesinde tespit edilen ve 1983 yılında kültürü yapılan gram negatif, mikroaerofilik bir bakteridir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır. Tanımlanmasından beri birçok gastrik ve çeşitli extragastrik hastalıkların patogeneğinde sorumlu tutulmaktadır. Üzerinde birçok çalışma yapılan bu mikroorganizmanın gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, peptik ülser, maltoma ve mide kanserinde rol aldığı gösterilmiştir. Peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, maltoma, gastrik kanser cerrahisi sonrası ve mide kanserli hastaların 1. derece yakınlarında mutlaka tedavi edilmelidir (2, 19, 35).

2005 mart ayında yapılan Maastrich III konsensus raporuna göre *H. pylori* tedavisinde proton pompası inhibitörü, klaritromisin, amoksisilin veya metronidazolden oluşan 7-14 günlük tedavi primer tedavidir. Ancak klaritromisin rezistansının yüksek olduğu ülkelerde tetrasiklin, metronidazol, proton pompa inhibitörü ve bizmuttan oluşan dörtlü tedavi de ilk seçenek olabilir. Ülkemizde ve tüm dünyada standart üçlü tedavinin başarı oranı düşmektedir. Artan bakteriyel direnç gelişimi nedeni ile daha önce %90'lar seviyesinde olan eradikasyon başarıları %60'lara kadar inmiştir. Bu nedenle ardışık tedavi, levofloksasin, rifabutin ve furazolidon gibi antibiyotiklerle oluşturulan yeni tedavi alternatifleri geliştirilmiştir (19, 36, 37).

Eradikasyon başarısızlığının nedenleri birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur. Hastaların verilen tedaviye yeterli uyum gösterememesi nedeni ile ilaçların uygun süre ve dozda alınmaması önemli bir başarısızlık nedenidir. Çok sayıda ilacın bir arada kullanımı ve yaşam kalitesini düşüren yan etkiler (ağızda metalik tat, bulantı, kusma, ishal gibi) ve uzun süreli tedavi verilmesi nedeni ile hastanın tedaviye uyumu azalabilir (52).

Kullanılan antibiyotiklere direnç gelişimi ikinci ana nedendir. Metronidazol ve klaritromisin rezistansı oranı yükselmektedir. Direnç gelişimi ülkeden ülkeye hatta bölgesel olarak değişmektedir. Klaritromisin direnç oranının %20'nin üzerinde olduğu ülkelerde kullanılmaması ya da antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre kullanılması önerilmektedir (36, 37, 40).

Bununla birlikte çok sayıda çalışmada tedavi başarısını düşüren birçok neden araştırılmıştır. Cinsiyet, sigara içimi, bakteriyel yük, dispeptik semptomların varlığı, gastrik patolojinin önemi tetkik edilmiştir (55). Bu faktörlerden bizim çalışmamızda da araştırma konusu olan eradikasyonda bakteriyel yükün etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gastrik *H. pylori* yoğunluğu 1992'den beri birçok ülkede araştırma konusudur. *H. pylori* dansitesi çalışmalarda histopatolojik olarak ve üre nefes testi kullanılarak değerlendirilmiştir (40-45).

Histopatolojik değerlendirme için hastalara endoskopi yapıp korpus ve antrumdan çok sayıda biyopsiler alınmıştır. Bu biyopsilerde gastritin derecesi Sydney klasifikasyonuna göre belirlenmiştir. Aynı hasta gruplarında birçok çalışmada C₁₃ veya C₁₄ üre nefes testi yapılmış ve üre nefes testi sonucunun sayısal değeri ile gastritin histopatolojisinin korele olduğu görülmüştür. Ancak yalnız antrumdan biyopsi alındığında belirgin korelasyon izlenmemiştir (46-50).

Bu iki tetkik karşılaştırıldığında histopatolojik değerlendirmede invaziv bir tetkik olan endoskopi yapıp korpus ve antrumdan çok sayıda biyopsi alınması gereklidir. Yetersiz biyopsi sayısı bakteriyel yükü gösteremeyebilir, üstelik patolojik değerlendirmede gözlemciler arası fark olabilir. Üre nefes testinde de bazı şüpheler mevcuttur. Opere midede hızlı boşalma nedeni ile yanlış negatiflik görülebilir. Verilen test gereği standardizasyonu güçlüğü ve üre substratı verildikten sonra nefes örneği toplanmasında uygun sürenin belirlenmesi önemlidir. Ancak bu koşullar sağlandığında kolay, noninvaziv, sensitivitesi yüksek bir testtir (9). Biz de çalışmamızda maliyet etkinliğini sağlamak ve daha önce çok sayıda çalışmada bakteri yoğunluğunu göstermede yeterli olduğu gösterildiği için C₁₄ üre nefes testi yaparak midedeki *H. pylori* dansitesini belirledik. Hastaların üre nefes testi rakamsal değerlerini düşükten yükseğe doğru sıraladık.

Devam eden çalışmalarda hastalarda *H. pylori* yoğunluğunun farklı derecelerde olduğu anlaşıldıktan sonra bu değerlerin tedavi başarısı üzerine etkisi çalışılmıştır. 1995'te Moscowitz ve arkadaşları tarafından 132 hasta çalışmaya alınmıştır, tedavi öncesi C₁₃ üre nefes testi yapılarak üre nefes testi sayısal değerlerine göre gruplanan hastalara bizmut subsitrat, amoksisilin ve metronidazolden oluşan tedavi verilmiştir. Üre nefes

testi yüksek olan grupta tedavi başarısı %37,5, düşük olan grupta %87,8 bulunmuştur (51).

1998'de Perri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada klaritromisin, amoksisilin ve omeprazol'dan oluşan üçlü tedavi bir hafta verildiğinde üre nefes testi yükseldikçe eradikasyon başarısının düştüğü görülmüştür (sırasıyla %82, %56, %17) (52). 1997 de yapılan bir diğer çalışmada amoksisilin 500 mg 3x1, metronidazol 500 mg 3x1, bizmut subsitrat 120 mg 4x1 verilmiştir, 136 *H. pylori* pozitif duodenal ülser kanamalı hasta alınmış, ilk endoskopide bakteriyel yük histopatolojik olarak derecelendirilmiştir. Eradikasyon oranı %76,4 bulunmuş, eradikasyon başarısız olan grupta histopatolojik bakteri yoğunluğu yüksek tespit edilmiştir (58). 2001'de Maconi ve arkadaşlarının çalışmasında da diğer çalışmalara benzer şekilde yüksek intragastrik yükün tedavi başarısını düşürdüğü tespit edilmiş. Bu özellikle bir hafta verilen tedavide istatistiksel anlamlı olup, tedavi süresi iki hafta olduğunda bakteri yoğunluğu fazla olan grupta başarı kısmen düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40).

Kawai ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı 119 hastalık çalışmada hastalara endoskopi, üre nefes testi, *H. pylori* kültür ve antibiyogramı yapılmış. Yüksek üre nefes testi grubunda değer yükseldikçe tedavi başarısının düştüğü izlenmiş ve yüksek üre nefes testi olan grupta eradikasyon başarısının düşük olması klaritromisin rezistansına bağlanmıştır (53). Ancak Perri ve arkadaşlarının 162 hasta ile yaptığı bir çalışmada üre nefes testi değeri yüksek ve düşük grupta klaritromisin rezistansı benzer bulunmuştur (54). 2008'de Zullo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlar arasında üre nefes testi değeri açısından fark görülmemiştir (55).

Bu çalışmanın yanı sıra üre nefes testi değerinin eradikasyonu belirlemede etkisiz olduğunu gösteren bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Zullo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 günlük standart tedavinin başarısını göstermede üre nefes testi değeri anlamlı bulunmamıştır (55). Gispert ve arkadaşları tarafından 2006'da yapılan bir diğer çalışmada primer ve kurtarma tedavisinin başarısı ile üre nefes testi değeri arasında ilişki görülmemiştir. Klaritromisin rezistansının başarısızlığını belirlemede ana neden olduğu bildirilmiştir (56).

Ancak Őu da dűŐnűlmelidir ki; antimikrobiyal sensitivite genellikle nűtral pH'da invitro olarak yapılmaktadır. İlaç etkileri invivo űnemi deęiŐiklik gűsterebilir. Őstelik sensitivite deęerlendirilmesi tek antibiyotikle yapılmakta ve antibiyotiklerin sinerjistik etkisi űlçűlememektedir.

Bizim alıŐmamızda da C₁₄ űre nefes testi yűkseldike 14 gűn verilen standart tedavi ile tedavi baŐarisının dűŐtűđű izlendi (p=0,00). Ancak eradikasyonun baŐarisız olduęu hastalara dűrtlű tedavi verildięinde gruplar arası fark izlenmedi (p=0,434). Verilen standart tedavi sonrası űre nefes testi pozitif kalanlarda yetersiz olmakla birlikte ŐNT deęerinde dűŐme izlendi (p=0,00).

ÇalıŐmamızda amaçlanan űre nefes testi yapılan poliklinik hastalarımızın sonuçlarına bakarak tedavi deęiŐiklięini űngűrebilmekti. Antibiyotik rezistansı bakarak direncin olduęu vakalara aynı antibiyotikle tedavi vermek etik olmayacaktı. Bu nedenle hastalara kűltűr yapılmadı.

űre nefes testi deęeri ile patoloji arasındaki iliŐki olup olmadıęı da araŐtırılmıŐtır. Alam ve arkadaşlarının 1992'de yaptıęı çalıŐmada bakteri yoęunluęu artıŐının akut ve kr inflamasyonu ve duodenal űlser geliŐimi artırdıęı bildirilmiŐtir (58). Ancak 2005'te Tseng ve arkadaşlarının yaptıęı 564 hastalık çalıŐmada űre nefes testi yűkseklięi ile gastrik kanser, peptik űlser, gastrit iliŐkisiz bulunmuŐtur (57). Bizim alıŐmamızda da űre nefes testi deęeri ile gastrik patoloji arasında iliŐki gűrűlmedi.

Labenz ve arkadaşlarının yaptığı çalıŐmada da bakteri yoğunluğunun yaŐ ve cinsiyetle iliŐkisinin olmadığı bildirilmiŐ, bizim çalıŐmamızda da yaŐ ortalamaları ű grupta benzerdi, ancak 1. grupta erkek cinsiyeti biraz fazlaydı.

Tűm bu çalıŐmaların ıŐıęında hastaların tedaviye uyumu ve antibiyotik direncinin olup olmaması tedavi baŐarisını belirlemede çok űnemlidir. Ancak tedaviye yanıtta baŐka faktűrlerin de rol oynayabileceęi bildirilmektedir. Bakteri yoęunluęunun tedaviye etkisi űzerinde durulması gereken bir konudur. Bizim alıŐmamızda olduęu gibi birçok çalıŐmada artan bakteriyel yűk tedavi baŐarisını dűŐűrmektedir. Őlkemizde bu tűr çalıŐmaların yapılmasının konuya katkıda bulunacaęı kanaatindeyiz. Bundan sonraki çalıŐmalarda űre nefes testi sonuçlarına gűre gruplar oluŐturularak primer ve

sekonder tedavilerin karşılaştırılması, farklı antibiyotiklerle yapılan tedavi sonuçlarının bakteri yoğunluğuna göre kıyaslanması söz konusu olabilir. Diğer çalışmalarla da desteklenirse noninvaziv bir test olan üre nefes testi rakamsal değerine göre başarı şansı öngörülebilir ve bakteri yoğunluğunun yüksek olduğu grupta eradikasyon için farklı kombinasyonlar kullanılabilir. Böylece kullanımı zor ve etkisiz bir tedaviden hastalarımızı koruyabilir ve gereksiz tedavi maliyetlerinden kaçınabiliriz.

6. Kaynaklar

- 1- Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In: *Camplobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser, MJ(Ed), Igaku-Shain, Newyork 1989
- 2- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; I: 1311
- 3- Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Ed by ; Feldman M, Friedman LS. 7 th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 39): 732-746
- 4- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5
- 5- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Review article. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-1048
- 6- Rain JC, Selig L, De Reuse H. et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter Pylori*. *Nature* 2001; 409: 211
- 7- Özden A. : Mikrop ve Mide Hastalıkları. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, 2004; 148-155
- 8- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:33
- 9- Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 105
- 10- Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, et al. Management strategies for *Helicobacter Pylori*-seropositive patients with dyspepsia: Clinical and economic consequences. *Ann Intern Med* 1997; 126: 280

- 11- Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection Am J Gastroenterol 2007; 102: 1808
- 12- Weston AP, Campbell DR, Hassarein RES, et al. Prospective multivariate evaluation of CLO test performance. Am J Gastroenterol 1997; 92:1310
- 13- Faigel DO, Childs M, Furth EE et al. New noninvasive tests for Helicobacter Pylori gastritis. Comparison with tissue-based gold standart. Dig Dis Sci 1996; 41: 740
- 14- Harris Aw, Misiewicz JJ. Eradication of Helicobacter pylori. Baillieres Clin Gastroenterol 1995; 9: 583
- 15- Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 91: 89
- 16- Feldman M, Cryer D, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of HP infection. JAMA 1998; 280,363-365
- 17- Kim MJ, Michener R, Triadafilopaulos G. Serum 13 C-bicarbonate assay for the diagnosis of Helicobacter infection and response to treatment .Gastroenterology 1997; 113: 31
- 18- Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. Gastroenterology 1994; 107: 1671
- 19- Malfertheier P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report, Gut 2007; 56: 772-81
- 20- Özden A: Mikrop ve Mide Hastalıkları Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, 2004; 176-185

- 21- Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 2006; 35: 229-47
- 22- Gispert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs ranitidin bismuth citrate plus two antibiotics in HP eradication. Helicobacter 2005; 10:157
- 23- Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Am Intern Med 2007 ; 147: 553-62
- 24- Kadayifci A, Simsek H, Tatar G. Helicobacter Pylori eradikasyonunda etkili ve ekonomik bir yaklaşım: omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonu. Turk J Gastroenterol 1996; 7: 228: 232
- 25- Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: on epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006 Nov; 28: 1960-6
- 26- Laine L, Hunt R et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth bis-calcitrate, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicilin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. Am J Gastroenterol 2003; 98: 562-7
- 27- Vaira D, Zullo A, Vakil N ,et al. Sequential therapy versus standart triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 556-563
- 28- Van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. Helicobacter 1996; 1: 6-19
- 29- Osato MS, Reddy R, Reddy SG et al. Pattern of primary resistance of Helicobacter pylori to metronidazole and clarithromycin in the United States. Arch Intern Med 2001; 161: 1217-20

- 30- Dore MP, Osato MS, Realdi G, Mura I, Graham DY. Amoksisilin tolerance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 47-54
- 31- Owen RJ. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002; 50: 285-289
- 32- Garnits MM, Van Vliet AH, Kulpers EJ, Huster JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(11): 699-709
- 33- Trieber CA, Taylor DE. Mutations in the 16 S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *J Bacteriol* 2002; 184(8): 2131-2140
- 34- Hoffelner H, Rieder G, Haos R. *Helicobacter pylori* vaccine development: optimisation of strategies and importance of challenging strain and animal model. *Int J Med Microbiol*. 2008; 298:151-9
- 35- Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 : 73 – 88
- 36- Katelaris P. *Helicobacter pylori*: Antibiotic resistance and treatment options. *J of gastroenterology and hepatology* 2009;24:1230-35
- 37- Engin D , Ercis S, Özaslan E. Antibiotic susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains isolated in Turkey. *Int J of Med Microbiol* , 2001, 291
- 38- Graham DY, Lew GM, Malothly HM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992 ; 102:493-6
- 39- Logan RPH, Gummett PA A one week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991;338: 1249-52
- 40- Maconi G , Parente F. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor - based triple eradication therapy ? *Am J Gastroenterol* 2001; 96-359-366

- 41- Bazzoli F, Zagori RM, Pozzato P. C₁₃ urea breath test to quantify H pylori colonization of gastric mucoza and association with severity of inflammation. *Gastroenterology* 1994;106: A 48
- 42- Hilker E, Stoll R. Quantitative assessment of Helicobacter pylori colonization of the gastric mucosa by C-urea breath test. *Gastroenterology* 1994; 106: A 93
- 43- Khulusi S, Mendall MA, Patel P, Levy J. Quantitative study of Helicobacter pylori infection density, urease activity and pathogenicity. *Gut* 1993; 34: 949
- 44- Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for Helicobacter pylori . *Gut* 1994; 35:723-725
- 45- Chang YW, Min SK, Kim KJ. C₁₃ urea breath test value is a useful indicator for Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003. Jun; 18(6): 726-31
- 46- Hilker E, Domschke W . C₁₃ urea breath test for detection of Helicobacter pylori and its correlation with endoscopic and histologic findings *J Physiol Pharmacol* 1996 Mart; 47(1):79-90
- 47- Perri F, Clemente R, Pastore M. The C₁₃ urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of Helicobacter pylori gastritis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998, Feb: 58(1) 19-27
- 48- Rocco Maurizio Zagari , Paolo Pozzato, Cristina Martuzzi . C₁₃ urea breath test to assess Helicobacter pylori bacterial load. *Helicobacter* Volume 10, number 6, 615-619
- 49- Graham DY, Klein PD ,Evans DT Jr. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13 C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-7

- 50- Aurorux J, Lamorque D, Tankovic J. Comparison of quantifying *Helicobacter pylori* gastric infection by culture, histology and C₁₃ urea breath test. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(4):407-12
- 51- Moschkowitz M, Konikoff FM, Peled Y. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut*. 1995; 36: 845-7
- 52- Perri F, Clemente R, Festa V. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 Apr; 30(2) 146-50
- 53- Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, Itoi T. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility, C₁₃ urea breath test values *Hepatogastroenterology* 2008 Mar-Apr; 55(82-83): 786-90
- 54- Perri F, Villani MR, Predictors of failure of HP eradication with the standard Maastricht triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1023-29
- 55- Zullo A, Perno F, Ricci C, Hassan C. C₁₃ urea breath test values and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig. Dis Sci*, 2008 Feb; 53 (2) : 370-4
- 56- Gisbert JP, Olivares D, Jimenez I, Pajeres JM. Is there any correlation between C₁₃ urea breath test values and response to first line and rescue *Helicobacter pylori* eradication therapies? *Dig. Liver Dis*. 2006 Apr;38 (4) : 254-9
- 57- Tseng CA, Wu JY, Pan YS. Comparison of C₁₃ urea breath test values in gastric cancer, peptic ulcer and gastritis. *Hepatogastroenterology* 2005 Sep-Oct; 52 (65): 1636-40
- 58- Perri F, Festa V, Clemente R, Andriulli A. Bacterial density of *Helicobacter Pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; 46(3):287
- 59- Alam K, Schubert TT, Bologna SD, Ma CK. Increased density of *Helicobacter pylori* on antral biopsy is associated with severity of acute and chronic

inflammation and likelihood of duodenal ulceration. Am j Gastroenterol 1992 April;
87/4: 424-8