

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINDA ENDOSKOPİ VE
KOLONOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ
ENFEKSİYONU VE KOLOREKTAL POLİP SIKLIĞI VE
LOKALİZASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NERGİS BASMACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. GIYASEDDİN ŞÜKRÜ DURLU

ANKARA

AĞUSTOS 2020

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINDA ENDOSKOPİ VE
KOLONOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ
ENFEKSİYONU VE KLOREKTAL POLİP SIKLIĞI VE
LOKALİZASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NERGİS BASMACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. GIYASEDDİN ŞÜKRÜ DURLU

ANKARA

AĞUSTOS 2020

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Nergis BASMACI
Baba Adı	İsa
Doğum Yeri/Tarihi	Denizli / 22.04.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2015 / 13/2015/193036
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim dalı
İhtisas Süresi	Yıl:4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalında endoskopi ve kolonoskopi yapılan hastalarda helicobakter pilori enfeksiyonu ve kolorektal polip sıklığı ve lokalizasyonu arasındaki ilişki

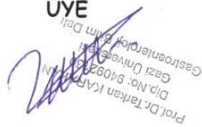
JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Nergis Basmacı'nın "Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalında endoskopi ve kolonoskopi yapılan hastalarda helicobakter pilori enfeksiyonu ve kolorektal polip sıklığı ve lokalizasyonu arasındaki ilişki" isimli tezi, jüri kararı ile başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ


BAŞKAN

Prof. Dr. G. Şenay Dumlulu
T.C. G. Ü. T. F. (Tıp) Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./GASTROENTEROLOJİSİ D.
Cep Telefonu No: 91
E-posta Adresi: 32773

ÜYE


Prof. Dr. Tarkan Karan
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Gazi Üniversitesi
Dip. No: 84092

ÜYE


Prof. Dr. Mustafa Özlü
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cep Telefonu No: 32773

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluşmasında bana yol gösteren Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı sayın tez hocam Prof Dr G. Şükrü Dumlu'ya, Uzm Dr Ali Karataş'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr İlhan Yetkin olmak üzere, Dahiliye Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri olan değerli hocalarıma;

Değerli gastroenteroloji bilim dalı öğretim üyeleri ve yan dal asistanlarına;

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Osman Alaşık'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca zorlu zamanlarda birlikte çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma

Hayatım boyunca benden desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan canım aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nergis Basmacı

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Helikobakter Pilon	3
2.1.2. Helikobakter Pilon Tarihçe	3
2.1.2. Mikrobiyoloji.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.5. Helikobakter Pilon Enfeksiyonu Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.6. Helikobakter pilori ile ilişkili hastalıklar	15
2.1.7. Helikobakter pilori tedavisi	20
2.2. Kolorektal Kanser	31
2.2.1 Epidemiyoloji	31
2.2.2. Etiyoloji	32
2.2.3. Evreleme	33

2.2.4. Genetik.....	33
2.2.5. Tanı.....	34
2.2.6. Tedavi	35
2.2.7. Korunma	36
2.3. Kolorektal Polipler	37
2.3.1. Adenomatöz polipler	37
2.3.2. Sesil serrated polip.....	39
2.3.3. Hamartomatöz polip	41
2.3.4. İnflamatuar polip	42
3. MATERYAL VE METOD	43
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların genel özellikleri	45
4.2. Helikobakter pilori enfeksiyonu ve kolorektal polip ilişkisi.....	50
4.3. Helikobakter Pilon ve kolorektal polip tipleri arasındaki ilişki.....	51
4.4. Helikobakter Pilon ve polip büyüklüğü arasındaki ilişki	54
4.5. Helikobakter Pilon enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasındaki ilişki..	55
5. TARTIŞMA.....	56
6.SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER	77
Etik Kurul Formu	77
7. ÖZGEÇMİŞ.....	79

KISALTMALAR

APC	: Antijen sunucu hücre
Bab A(Hops)	: Helikobakter spesifik dış membran proteini
Cag A	: Sitotoksik ilişkili gen
Cag-pai	: sitotoksin ilişkili gen patojenite adası
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Ailevi adenomatöz poliposis
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GIS	: Gastrointestinal sistem
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
H. Pilon	: Helikobakter pilori
IARC	: Uluslararası Kanser Aratırmaları Merkezi
IL-8	: Interlökin 8
IG-G	: Immunglobulin G
ITP	: İmmun trombositopenik purpura
KAP	: Kolonik adenomatöz polip
KRK	: Kolorektal kanser
KRP	: Kolorektal polip
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
NPD	: Negatif prediktif değeri
NSAID	: Non steroid anti-inflamatuar ajan
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPD	: Pozitif prediktif değeri
PPI	: proton pompa inhibitörü
SSP	: sesil serrated polip
TNM	: Malign tümör evreleme sistemi
Vac A	: Vakuol oluşturun sitotoksin A

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üreaz oluşma mekanizması.....	14
Şekil 2. H. pilori tedavi algoritması.....	22
Şekil 3. Tübüler adenom.....	38
Şekil 4. Sessil serrated polip	40
Şekil 5. Hiperplastik polip	40
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri	46
Şekil 7. H. Pilon enfeksiyonu ve kolorektal polip arasındaki ilişki	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.: H. Pilon tanı ve tedavi endikasyonları	9
Tablo 2. H. Pilon tanı testleri	10
Tablo 3. Polip ve H. Pilon varlığına göre yaş ortalamaları dağılımı	48
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	49
Tablo 5. H. Pilon enfeksiyonu ve kolorektal polip ilişkisi	51
Tablo 6. H. Pilon enfeksiyonu ve polip tipleri ilişkisi	52
Tablo 7. Tübülovillöz ve villöz adenom ile diğer polip tiplerinin h.p. oranlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 8. Polip büyüklüğü ve h.p. enfeksiyonu arasındaki ilişki	54

ÖZET

Kolorektal karsinom (KRK) dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Dünyada en yaygın görülen üçüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır.

Kolorektal polipler prekanseröz lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Kolorektal poliplerin kolonoskopi ile erken teşhis ve tedavisi KRK insidansını belirgin ölçüde azaltmaktadır.

Helikobakter pilori (H. Piloni) enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur. H.Piloni enfeksiyonunun klinik olarak kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomanın etiyolojisinden sorumlu olduğu bilinmektedir.

Son yapılan çalışmalarda, yüksek H. Piloni antikor seviyelerinin KRK ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların sonucu tartışmalıdır. Japonya, Kore ve Amerika’da yapılan çeşitli çalışmalarda; H.Piloni enfeksiyonun kolorektal adenomlar için tek başına bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma; mart 2015 ve mart 2019 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GÜTF) Endoskopi Ünitesi’ne başvuran endoskopi ve kolonoskopi yapılmış 4561 hastanın kayıtları elektronik arşivden taranarak retrospektif olarak yapılmıştır.

Taranan hastalardan; işlemi GIS kanama nedeniyle yapılan, işlem sonucu invaziv GIS karsinomu tanısı alan hastalar, işlemi tolere edemeyen, işleminden 2

hafta öncesine kadar proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi almış olan hastalar ve işlemiden 4 hafta öncesine kadar H.Pilori eradikasyon tedavisi almış olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 3231 hastanın 825 tanesinde kolorektal polip (KRP) görülürken, 2406 hastada polip saptanmamıştır.

KRP olan hastalarda polibi olmayanlara göre H.Pilori enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Çoklu polibi olan hastalarda, H.Pilori enfeksiyon oranının tek polibi olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,095$). Polipler büyüklüklerine göre değerlendirildiğinde ise 1 cm'den büyük poliplerde H.Pilori enfeksiyonu oranının 1 cm'den küçük poliplere göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,004$). Polip tipi açısından değerlendirildiğinde ise tübülovillöz adenom ve villöz adenomlarda, diğer polip tiplerinde göre daha yüksek H.Pilori enfeksiyon oranı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). KRP'ler lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde ise; H.Pilori enfeksiyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,341$).

Yapılan çalışmada boyutu 1 cm'nin üzerinde olan poliplerde, çoklu poliplerde ve malignite riski daha fazla olan polip tiplerinde H. Pilori enfeksiyon oranının daha fazla olduğu görülmüştür.

KRP'lerin erken saptanması, kolonoskopik yöntemlerle rezeke edilmesi KKK insidansını ve KKK'e bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca H.Pilori eradikasyon tedavisi ile polip oluşumunun azaltılması ve bu şekilde KKK insidansının azalmasına yardımcı olabilir.

Anahtar kelime; h.pilori, kolorektal polip, risk faktör

ABSTRACT

Colorectal carcinom (CRC) is the leading cause of the cancer related death. In the world, its the third most common cancer type and forth leading cause of cancer related death.

Colorectal polyps known as a precancerous lesion of the colorectal cancer. Early diagnosis of the colorectal polyps by colonoscopic examination; causes decrease of the incidance of CRC.

Helicobacter pylori (H .Pylori) infection is the most common chronic bacterial infeciton in the world. H.pylori infection clinically causes chronic gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma and (mucosa associated lymphoid tissue) MALT lymphoma.

Some last studies show that us; there is a relationship between the high H.Pylori antigen level and the frequency of the colorectal carcinoma. But the results of this studies are controversial. Studies making in Japanese, Korea and in America show that; H.Pylori infection is an independent risk factor for colonic adenomas.

For this study we search the data of 4561 patient retrospectively who underwent endoscopy and colonoscopy examination in University of Gazi Endoscopy unit on between marc 2015 on march 2019.

We excluded the patient who procedure is make because of the gastrointestinal system bleeding, patient have gastrointestinal system cancer and patient who is not tolerated the procedure and patient who take proton pump

inhibitor (PPI) treatment before 2 weeks of the procedure or take the treatment of H. Pylori eradication therapy before 4 weeks of the procedure.

After we excluded this patient, there are 3231 patient and 825 of them have colorectal polyp and 2406 of them polyp free control.

The overall rate of H. Pylori infection was higher than the polyp free control group ($p < 0,001$). The rate of the H.Pylori infection was more higher in the polyp size bigger than 1 cm ($p < 0,004$). But the rate of the H. Pylori infection between the one and multiple adenomas, is not statistically significant ($p = 0,095$). If we evaluated the type of polyp; tübülovillous and villous polyp had higher rate of H. Pylori infection ($p < 0,001$). If we evalutaed the polyps according to the localisation; there was no statistically significant result in the rate of H. Pylori infection ($p = 0,341$).

This study show that the overall rate of H. Pylori infection is higher in the multiple polyps, bigger size polyp and the tubulovillouz and villous adenom. We known that these polyp type have higher risk of malignancy.

Early diagnosis and resection of the colorectal polyps provide the decrease of the incidance and mortality of the colorectal cancer. Also eradication of the H. Pylori infection causes the decrease of the developing polyps and this way decrease the colorectal cancer incidence.

keywords; h.pylori, colorectal polyp, risk factor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Dünya çapında en yaygın görülen üçüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada gelmektedir (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalitesi artış eğilimindedir (2). KRK risk faktörleri arasında; erkek cinsiyet, kolorektal kanser aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sigara kullanımı, yoğun alkol tüketimi, fazla miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, obezite ve diyabet sayılabilir. Birinci derece akrabalarında KRK öyküsü olan, ailesinde çoklu kişide KRK tanısı olan ve akrabaları erken yaşta tanı alan hastalar daha fazla risk altındadır (1).

Kolorektal adenomatöz polipler (KAP) prekanseröz lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Hiperproliferatif epitel hücrelerin, adenomatöz polipten kolorektal kansere dönüştüğü düşünülmektedir (1, 3). KAP'lerin kolonoskopi ile erken teşhis ve tedavisi, KRK insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır (3).

Helikobakter pilori (H. Piloni) enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (4). Tahminlere göre dünya nüfusunun % 50'den fazlasının bu bakteri ile kolonize olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70-80'lere çıkmaktadır. Sık görülmesi ve sebep olduğu hastalıklar nedeniyle H. Piloni enfeksiyonu ciddi bir halk sağlığı sorunudur (4, 5).

H. Piloni spiral şekilli, gram negatif, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır (6). H. Piloni enfeksiyonun klinik olarak kronik gastrit, peptik ülser, mide

adenokarsinomu ve MALT lenfomanın etiyolojisinden sorumlu olduğu bilinmektedir (4, 5). İnsanlar H. Pilonin major rezervuarı olarak düşünölmektedir. H. Pilonin fekal/oral veya oral/oral yolla insandan insana bulaşması en muhtemel yol gibi görünmektedir (7).

Son yapılan çalışmalarda yüksek H. Piloni antikor seviyelerinin, KRK ile ilişkili olduğu görölmüştür. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların sonucu tartışmalıdır (2). Bazı metaanalizler H. Piloni enfeksiyonunun KRK riskini 1.2-1.6 kat artırdığını göstermektedir (8). Kolorektal adenomların da H. Piloni enfeksiyonu olanlarda aynı şekilde arttığı görölmüştür (9). Batıda yapılan geniş çaplı bir araştırma da H. Piloni pozitif gastrit ve kolonik neoplazmlar arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir (10). Güney Kore’de yapılan başka bir çalışma H. Piloni enfeksiyonunun için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu çalışmada H. Piloni pozitif olan hastalardaki kolonik poliplerin çoklu sayıda ve daha büyük oldukları görölmüştür (8). Japonya’da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, H. Piloni enfeksiyonun kolorektal adenomlar için bir risk faktörü olduğu görölmüştür. Bu çalışmada H. Piloni ilişkili gastritin; proksimal adenomlar için riski artırdığı, distal adenomlar için ise artırmadığı görölmüştür (11). Bu ve benzerleri gibi tüm dünyada yapılan çalışmalar; H. Piloni enfeksiyonunun kolorektal adenomlar için tek başına bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

KRK insidansının tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de artış eğiliminde olması ve ölkemizde halen H. Piloni prevalansının yüksek olması nedeniyle, bu çalışmada H. pilori enfeksiyonu sıklığının; prekanseröz lezyon kabul edilen kolonik poliplerin sıklığına, lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve sayısına olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Helikobakter Pilon

2.1.2. Helikobakter Pilon Tarihçe

Gastrik organizmalar yaklaşık 100 yıl önce gözlemlenmiştir ve bu organizmaların gastrit ile olan ilişkileri 1970'li yıllardan bu yana bilinmektedir. (12). Ancak bu mikroorganizmalar 1982 yılında, Marshall ve Warren'in gastrik bakteri olan *Campylobacter pyloridis* i tanımlayıp kültürde üretmesine kadar tam anlaşılamamıştır. Daha sonra bu mikroorganizma *helicobacter pylori* olarak yeniden tanımlanmıştır (13). Yaklaşık 15 yıl önce; 2005 yılında Marshall ve Warren bu mikroorganizmayı izole ettikleri için ve gastrik peptik ülser ve mide kanseri oluşumundaki rolünü gösterdikleri için Nobel ödülü almaya hak kazanmışlardır (14). H. Pilon enfeksiyonu DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 1994 yılında insanlarda grup 1 karsinogen olarak tanımlanmıştır (15).

2.1.2. Mikrobiyoloji

H. Pilon, gram negatif boyanan, spiral şekilli, yaklaşık 3,5 mikron uzunluğunda ve 0,5 mikron genişliğinde bir bakteridir. Kanlı agarda ve Skirrow'un 37°C'de ve %5 oksijenli seçici besiyerinde 3-7 gün inkübasyon süresi sonunda yavaş büyüyen bir bakteridir (6). Visköz çözeltilerde hareketliliğini artıran, tek kutuplu flagellaları mevcuttur. Mikroorganizma ideal olmayan ortamlarda kokoid forma dönebilir. Bu form daha dirençlidir ve organizmanın insan konağı dışında; dışkı ya da içme suyunda bulunduğu zamanlar uzun süre hayatta kalmasını sağlar (6).

Morfolojik özelliklerinin yanında organizma üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif olarak tanımlanabilir (16). Üreaz enzimi hayatta kalması ve kolonize olabilmesi için çok önemlidir ve bakterinin toplam protein ağırlığının %5 'inden fazlasını oluşturur. Mikroorganizma; üreaz enzimi ile üreyi hidrolize eder ve alkali amonyak ve korbondiyoksit (CO₂) üretir. Bu sayede gastrik asidi nötralize ederek midenin asidik ortamında hayatta kalır (17).

Flagellası, spiral şekli ve ürettiği mukolitik enzimler ile mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişi kolaylaştırır (6). Daha sonra spesifik reseptör aracılı yapışma yoluyla gastrik epitel hücrelere yapışır (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

H.pilori dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (4). H. Pilori dünya genelinde ve her yaşta bireyde saptanmıştır. Tahminlere göre dünya nüfusunun yaklaşık %50'si bu mikroorganizma ile enfektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70-80'lere ulaşmaktadır (19). Gelişmekte olan ülkelere sanayileşmiş ülkelere kıyasla enfeksiyon daha erken yaşlarda kazanılır. H. Pilori'nin serolojik kanıtı 10 yaşından önceki çocuklarda nadirdir, 18-30 yaşları arasında oran %10'a ve 50 yaş üzerinde ise %50 'ye ulaşır (20).

Çocukluk çağındaki sosyoekonomik durumlar H. Pilori enfeksiyonunun gelişmesinde önemli bir etkidir. Çok sayıda kardeş, kalabalık ev, yatak paylaşma, akan sıcak suyun yokluğu enfeksiyonun yüksek oranda görülmesinde etkilidir (21). Enfeksiyonun yaş grubundan bağımsız olarak Hispanikler ve siyahlarda, beyaz popülasyona göre görülme sıklığı daha fazladır. Bu farklılık kısmen sosyoekonomik

faktörlerle ilişkili olabilir (22). İran gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan çocukluk hijyeni uygulamalarının ve aile eğitiminin; enfeksiyonun prevalansını etkilediğini göstermektedir (23).

H. Piloni prevalansında düşüş ve ekonomik iyileşme bazı ülkelerde birbirine paralellik göstermektedir. Japonya 'da 1950 'den önce doğmuş olan erişkinlerin %70-80'i enfekte olurken, 1950-1960 yılları arasında doğanların %45'i, 1960 -1970 yılları arasında doğanların ise %25 i enfekte olmuştur. Bu azalma durumu Japonya'nın yıllar içerisinde olan ekonomik kalkınması ile ilişkili bulunmuştur(24).

Yapılan ikiz çalışmaları H. Piloni enfeksiyonunda genetik duyarlılık olduğunu göstermektedir. Ayrı evlerde yetiştirilen monozigotik ikizlerin H. Piloni enfeksiyonuna yakalanma riski, ayrı evlerde yetiştirilen dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak birlikte büyüyen ikizlerin ise ayrı büyüyen ikizlere göre daha yüksek oranda H. Piloni enfeksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum enfeksiyonda genetik faktörlerin olduğu kadar, çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (25).

H. Piloni enfeksiyonun kesin geçiş yolu bilinmemektedir (4). İnsanlar enfeksiyonun esas rezervuarı gibi görünmektedirler. Mikroorganizmanın kişiden kişiye fekal-oral veya oral-oral yol ile bulaşması en muhtemel yol gibi görünmektedir (7)

Aile içi ve toplum yaşam merkezlerinde (talebe yurtları, askeri yatakhaneler) enfeksiyon kümelenmesi de insandan insana bulaş olasılığını destekler. Enfekte olmuş bireylerin, diğer bireylere göre daha fazla enfekte olmuş eş ve çocuklara sahip olduğu görülmüştür (26, 27).

Gelişmekte olan ülkelerde kirlenmiş su kaynakları, mikroorganizma için bir kaynak olabilir. Organizma birkaç gün sularda yaşayabilir. Bu ülkelerde H. Pilon polimeraz zincir reaksiyon tetkikleri kullanılarak belediye su örneklerinde saptanabilir (28, 29). Düzenli olarak nehirlerde, havuzlarda yüzen, nehir suyu içen, çiğ sebze yiyen çocuklarda enfeksiyon daha sık görülmektedir (28).

Bakterilerin oral-oral iletimi henüz kesin olarak doğrulanamamıştır. Organizmalar dental plakta tanımlanmıştır, ancak prevalans oldukça düşük olabilir(30)

Tuzlu gıda tüketiminin de H. Pilon enfeksiyonu ihtimali artırdığı düşünülmüştür. Aynı zamanda tuzlanmış gıda tüketimi ve H. Pilon enfeksiyonunun sinerjistik etki ile mide kanseri riskini artırdığını, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31, 32).

İyatrojenik enfeksiyonun ise yeterli dezenfekte edilmemiş endoskop ve endoskopik aksesuarların kullanımıyla ilişkili olduğu belgelenmiştir (33). Gastroenterologlar ve hemşirelerde de H .Pilon riskinin artığı görülmüştür. Bu durum muhtemelen enfekte mide salgıları ile olan maruziyet sonucu gelişmiştir(34).

2.1.4. Patogenez

H. Pilon midenin asidik ortamında yaşayan nadir bir mikroorganizmadır (35). Gastrik mukozada ve gastrik metaplazi gelişmiş bölgelere tropizm göstermektedir. İntestinal metaplaziye uğramış gastrik bölgelerde H. Pilon kolonizasyonu görülmemektedir (36).

H. Piloninin sahip olduğu üreaz, mikroorganizmanın gastrik mukozada kolonize olabilmesi için hayati önem taşımaktadır (17). Bakteri üreaz enzimi ile

üreyi amonyum ve monokloramin gibi bileşiklere dönüştürür. Bu şekilde gastrik asidi nötralize ederek bakterinin mide mukozasında yaşayabilmesi için ortam hazırlar (17, 37).

H. Pilonin sahip olduğu diğler bir virölans faktörü olan katalaz enzimi ise antioksidan özellik gösterir. Bakteriyi aktif nötrofiller tarafından üretilen toksik oksijen metabolitlerinden korur, iltihaplı mide mukozasında bakterinin yaşamasını ve çoğalmasını sağlar (38).

Bakteriyel fosfolipazlar ise gastrik mukozal bariyerin fosfolipaz içeriğini değiştirir. Bu şekilde membranın yüzey geçirgenliğini değiştirebilirler (38).

Bakterinin mide yüzey epiteline bağlanması ve sitoplazma ile teması ile ilişkili olan genler cag patojenite adasında (cag-PAI) kodlanır (39). Bakteriyel bağlantı patogeneizde rolü olan 3 Hop proteini ile sağlanır. Bunlar, BabA (HopS), OipA(HopH), SabA(HopP)'dır (40). Bu proteinlerden BapA konak hücrelerde flukozillenmiş Lewis B tipi(Lewb) kan grubu antijenine bağlanmayı sağlar (41). OipA adhezin molekülü olmasının yanı sıra IL-8 ekspresyonu yaparak inflamasyonu artırır (42). SabA sialik asit içeren glukokonjugatlara bağlanmayı sağlar (43).

Vakuol oluşturunu sitotoksin A (VacA) gastrik epitelin üre için geçirgenliğini artırır, üre taşıyıcısı vazifesi yapar, böylece H. Pilonin enfektivitesine katkı sağlar (44). Farklı VacA allellerine sahip olan şuşların enfektivitesi de farklıdır (45). Sitotoksin ilişkili gen (CagA) antijeniktir, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak VacA ekspresyonunda rol aldığı düşünülmektedir (46). VacA ve CagA üreten şuşların daha yoğun inflamasyona yol açtığı; CagA pozitif olan şuşların duedonal

ülser, prekanseröz lezyonlar ve mide kanseri ile daha fazla ilişkili olduğu görülmüştür (47, 48).

2.1.5. Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Tanı Yöntemleri

Aktif peptik ülser hastalığı, daha önce dökümanite edilmiş olan peptik ülser hastalığı ve gastrik MALT lenfoma ile takipli olan hastalarda; H. Piloni enfeksiyonu varlığını değerlendirmek için test yapılması endikedir (49).

Yirmi dört randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde H .piloni eradikasyon tedavisi verilen ve verilmeyen peptik ülser hastaları karşılaştırılmış ve 12 ay sonra hastalar değerlendirildiğinde; eradikasyon tedavisi alan hastaların peptik ülser remisyon oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (50).

Bu durumların yanısıra; 55 yaşın altında, araştırılmamış dispepsisi olan ancak alarm semptomları (açıklanamayan kilo kaybı, anemi, erken doyma, GİS kanaması, tekrarlayan dirençli kusmalar, ilerleyen disfaji, odinofaji, GİS kanser aile öyküsü) göstermeyen hastalarda H. Piloni test ve tedavisinin etkinliği tartışmalı da olsa kanıtlanmıştır (49). Kronik non-steroid antiinflatuar ajan (NSAID) kullanımı olan veya düşük doz aspirin kullanım öyküsü olan hastalar, açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan hastalar ve immün trombositopenisi olan yetişkinlerde de tartışmalı da olsa H. Piloni test endikasyonu mevcuttur. Az sayıda kanıt, immün trombositopenik purpura (ITP) ile takipli olan hastalarda H. Piloni eradikasyonu sonrası trombosit sayısının yükseldiğini göstermektedir (51, 52). H. Piloni için tanı ve tedavi endikasyonları tablo-1’de gösterilmiştir (49).

Tablo 1.: H. Pilon tanı ve tedavi endikasyonları

<i>Standart</i> • Aktif peptik ülser hastalığı(gastrik ve duodenal ülser) • Daha önce H.Pilon tedavisi almamış peptik ülser hastalığı öyküsü • Gastrik MALT lenfoma (düşük dereceli) • Erken evre mide kanserinde endoskopik rezeksiyon sonrası • Araştırılmamış dispepsi
<i>Tartışmalı</i> • Peptik ülser olmayan dispepsi • Gastroözefagial dispepsi hastalığı • NSAID kullanımı • Açıklanamayan demir eksikliği anemisi • Mide kanseri açısından yüksek riskli popülasyonda yaşayanlar

H. Pilon enfeksiyonu tedavisinin gastrik adenokarsinom gelişim riskini azalttığı henüz net bilinmemektedir (53). Leung ve arkadaşlarının 435 H.Pilon enfekte hastada yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada kronik H. Pilon enfeksiyonun intestinal metaplazi progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (54). Yüksek riskli popülasyonda, prekanseröz lezyonu olmayan H. Pilon ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada da; H. Pilon eradikasyon tedavisinin plaseboya oranla gastrik kanser gelişim riskini azalttığı görülmüştür (55).

H. Pilon tanı testleri, pozitif sonuç görüldüğü zaman tedavi planlanacak olan hastalara yapılmalıdır. Hangi testin yapılacağına; endoskopi yapıp yapılmayacağına ve uygulanacak testin doğruluk gücüne , maliyetine göre karar verilir (49).

Testler kabaca endoskopi gerektiren (invaziv) ve yapımında endoskopi gerektirmeyen (non–invaziv) testler olarak değerlendirilebilir (49). Bu yöntemler ile H. Pilon enfeksiyonu direkt (kültür, histoloji, dışkı antijen testi) ve indirekt (üreaz

testi ya da seroloji) olarak saptanabilir (56). H. Pilon tanısında herhangi bir testi altın standart test olarak değerlendirmek doğru bir yaklaşımdır. Herhangi bir durumda uygulanacak olan test enfeksiyon riskine, klinik duruma, maliyete göre değişir. H. Pilon tanısında uygulanacak olan testler tablo-2 'de gösterilmiştir (49).

Tablo 2. H. Pilon tanı testleri

<i>Endoskopik testler</i>	<i>Avantajları</i>	<i>Dezavantajları</i>
1.Histoloji	Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.	Pahalıdır ve uygulanması eğitimli personel gerektirir.
2. Hızlı üreaz testi	Pahalı değildir ve hızlı sonuç verir. Doğru uygulanan hastalarda yüksek sensitive ve spesifiteye sahiptir	Tedavi sonrası spesifitesi belirgin oranda düşer.
3.Kültür	Yüksek sensitiviteye sahiptir. Antibiyotik duyarlılığını belirlemeye de olanak sağlar.	Pahalıdır, uygulama güçlüğü mevcuttur. Teste ulaşım zordur.
4.PCR	Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Antibiyotik duyarlılığını da verir.	Geniş kullanım alanına sahip değildir. Çalışan laboratuvarlar arasında standardizasyonu yoktur.
<i>Endoskopik olmayan testler</i>	<i>Avantajları</i>	<i>Dezavantajları</i>
Antikor testi	Pahalı değildir. Geniş kullanım alanına sahiptir. NPD yüksektir.	PPD H. Pilon prevalansına bağlıdır. Eradikasyon tedavisi sonrası kullanılmaz.
Üre nefes testi	Aktif enfeksiyonu gösterir. NPD ve PPD yüksektir. Tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilir.	Testin erişilebilirliği değişkendir.
Dışkıda antijen testi	Aktif enfeksiyonu gösterir. NPD ve PPD yüksektir. Tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilir.	Monoklonal testler antibiyotik tedavisi sonrası kullanılabilir. Poliklonal testler üre nefes testine göre daha değerlidir.

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer.

2.1.5.1 Endoskopik Tanı Testleri

Endoskopik tanı testleri biyopsi, hızlı üreaz testi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) içermektedir. Son 1-2 haftadır PPI, son 4 haftadır antibiyotik ve bizmut tedavisi almamış olan hastalarda hızlı üreaz testi kullanılabilir. Hızlı üreaz testi, bu hastalar için hem uygun maliyetlidir hem de doğru sonuç vermektedir. Ancak son 2 hafta içinde PPI, son 4 hafta içinde antibiyotik veya bizmut tedavisi almış olan hastalarda ise mide korpus veya antrumdan biyopsi materyali alınarak patolojik ve sitolojik yöntemlerle değerlendirilmesi daha uygun olur (49). Düzenli PPI kullanan hastalarda mikroorganizmanın midedeki yoğunluğu değişkenlik gösterebilir. Bu şekilde yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (56). PCR ve kültür testlerinde ise temel amaç antibiyotik duyarlılığın belirlenmesidir. Bu testler rutinde önerilmez (49).

Hızlı üreaz testi: Bakterinin üreaz aktivitesine dayanır. Gastrik biyopsi materyali, üre ve ph indikatörü içeren agar jele koyulur. Mikroorganizma üreyi, üreaz enzimi sayesinde amonyak ve bikarbonata metabolize eder. Bu şekilde ortam ph'sını alkaliye çevirir. Ph indikatöründeki renk değişikliği aktif enfeksiyonu gösterir (49, 56). Testin sensitivitesi yaklaşık %90-95; spesifitesi yaklaşık %95-100'dür (56, 57). PPI, antibiyotikler, bizmut içeren ajanlar üreaz aktivitesini azaltarak testin sensitivitesini azaltır (58). Akut ülser kanaması da testin sensitivitesini ve negatif prediktif değerini (NPD) azaltır (59). Hızlı üreaz testi kolaylığı düşük maliyeti ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile H. Piloni tanısında pratik bir yöntemdir. Ancak PPI tedavisinin yaygın kullanımı testin kullanımını kısıtlamaktadır (49).

Histoloji: Bu yöntemin avantajı, H. Pilon enfeksiyonu ile mide mukozasında olan inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi, displazi, MALT lenfoması gibi patolojik değışiklikleri değlendirebilmektir (60). PPI, bizmut içeren bileşikler ve antibiyotikler nedeniyle midenin çeşitli bölümlerinde H. Pilon içeriğinin değışmesi nedeniyle tanının doğruluğı için çoklu biyopsi alınması önerilir (61). Angulardan, antrum ve korpus büyük kurvatularından olmak üzere en az üç adet biyopsi alınması önerilmektedir (62). Giemza gibi özel boyalar ile histolojik testin doğruluğı artırılabilir (61). Histolojik testin duyarlılığı %95, özgüllüğü %98'dir (49, 63)

Kültür: Sadece enfeksiyonu tanımlamakla kalmaz, aynı zamanda antimikrobiyal duyarlılığın saptanmasına da olanak sağlar (64). Kültür hızlı üreaz testi ve histoloji kadar duyarlı değildir. H. Pilon, yavaş ve zor üremesi nedeniyle kültürde zor üretilen bir bakteridir (65). H. Pilon için kültür tekniklerinin maliyetli olması ve sadece kısıtlı klinik laboratuvarlarda bulunması nedeniyle, bu teknikler rutinde çok kullanılmamaktadır (49).

Polimeraz zincir reaksiyonu: Düşük mikroorganizma yükünü hızlı bir şekilde çoklu kopya yaparak enfeksiyonun tanımlanmasını sağlayan bir DNA amplifikasyon tekniğidir (49). Diğer biyopsi tekniklerinde göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Yapılan çalışmalarda; histolojide enfeksiyon saptanmayan kronik gastritli hastalarda, PCR yöntemi ile H. Pilon varlığı saptanmıştır (66). Bu teknik aynı zamanda antibiyotik direnci ile ilişkili mutasyonların saptanmasında da kullanılabilir. Ancak yüksek maliyetli olması kullanımı kısıtlamıştır (67).

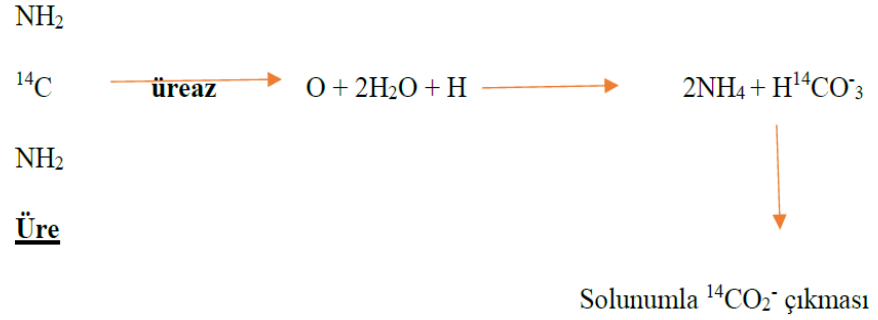
2.1.5.2. Nonendoskopik Tanı Testleri

Non-invaziv testler üre nefes testi, seroloji (antikor testi), dışkıda antijen tesitini içerir. Dışkıda antijen testi ve üre-nefes testi aktif H. Piloni enfeksiyonu gösterir. Antikor testi enfeksiyona olan immünolojik reaksiyonu tanımlar. Antikor testi aktif veya önceden var olan enfeksiyonu gösterebilir (49).

Antikor testi: Enfeksiyon, sistemik bir immün yanıt başlatır. ELISA, lateks aglütinasyon gibi yöntemlerle idrarda, kan serumunda bakteriye karşı gelişmiş olan immunglobulin G (IgG) antikorları saptanabilir. IgG antikorları eradikasyondan sonra uzun süre pozitif kalabilir (49, 68). Serolojik testler düşük maliyetli, hızlı sonuç veren, yaygın kullanılan testlerdir. Sensitivite ve spesifiteleri %85 ve % 79 'a varır. H. Piloni prevalansının düşük olduğu bölgelerde bu testin negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir. Aynı zamanda bu testler lokal validasyon gerektirmektedir. Bu durum da pratik kullanımını kısıtlamaktadır (49).

Üre nefes testi: Endoskopik yapılan hızlı üre testi gibi bu test de, bakterinin üreaz aktivitesine dayanır. Aktif enfeksiyonu tanımlar ve tedavi sonrası da kullanılabilir (49). Test sırasında hastaya nonradyoaktif C^{13} ve radyoaktif C^{14} izotopları ile işaretlenmiş üre, ağız yoluyla verilir. Bakteriyel üreaz enzimi sayesinde üre hidrolize edilir ve işaretli karbondioksit hastanın nefesinde saptanır (56, 57) (şekil-1). Testin duyarlılığı % 88-95, özgüllüğü ile %95-100'lere ulaşmaktadır (69). PPI, antibiyotikler, bizmut içeren ilaçlar gibi üreaz aktivitesini azaltan ilaçlar testin sensitivitesini azaltabilir. Bu nedenle antibiyotiklerin ve bizmut içeren bileşiklerin ve testten en az 4 hafta önce; PPI tedavisinin ise testin uygulanmasından en az 7-14 gün

önce kesilmiş olması gerekmektedir (70, 71). Bu test diğer noninvaziv testlere göre daha maliyetlidir ve maliyetli ekipman gerektirir (72).



Şekil 1. Üreaz oluşma mekanizması

Dışkıda antijen testi: Poliklonal H. Piloni antikorları ile gaytada H. Piloni antijenlerinin tespitine dayanır. Monoklonal antikorlar da test kullanımı için değerlendirilmiştir. Her iki test çeşidi de hem devam eden enfeksiyonda hem de tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesi için kullanılır (73). Yapılan çalışmalarda eradikasyon tedavisinden yaklaşık 14 gün sonra testin etkin olduğu görülmüştür. Tedaviden yaklaşık 8 hafta sonraya kadar test uygulanabilir (73, 74).

Hızlı üre testinde olduğu gibi; GİS kanama, antibiyotikler, bizmut içeren ajanlar ve PPI tedavisi dışkıda antijen testinin de sensitivitesini etkilemektedir (75).

2.1.6. Helikobakter pilori ile ilişkili hastalıklar

H. Pilonin kronik aktif gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, gastrik MALT lenfoma ve gastrik adenokanser etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünölmektedir (5).

2.1.6.1. Gastrit

H. Piloni konakçıda sadece mide epitelini kolonize edebilmektedir. Mide dışında gastrointestinal sistemde mide metaplazisi gelişen bölgelerde de kolonize olabilir (76). H. Piloni akut enfeksiyonu semptomsuz veya akut semptomlarla seyredebilir. Mikroorganizma ilk başta mide mukozasının yüzeysel katmanlarını etkileyen gastrite yol açar Akut enfeksiyon tedavi edilmediğinde kronik gastrite neden olur. Kronik H. Piloni gastriti dünya nüfusunun yarısından fazlasında görölmektedir (77). Histopatolojik olarak nötrofil infiltrasyonu içerir. Mukoza zedelenmesinden nötrofiller ve bakterinin kendisi sorumludur. Kronik gastritin klinik önemi, peptik ülser, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, gastrik adenokanser ve gastrik MALT lenfoma gibi komplikasyonlara sebep olmasından kaynaklanır (77).

Gastrit; antral predominant, korpus predominant veya antrum ve korpusu birlikte etkileyerek pangastrit şeklinde görölebilir (78). H. Pilonin mide içerisindeki bu dağılımı gastritin neden olacağı komplikasyonlar açısından önemlidir. Antral – predominant gastritte, normal-yüksek gastrin seviyelerinin; gastrik asidi artırarak, gastrik metaplaziye ve duodenumda H.Piloni kolonizasyonuna ve sonuçta duodenal ülsere yol açtığı düşünölmektedir (78, 79). Korpus predominant gastritlerde ise,

aklorhidri ve hipoklorhidri sonucunda atrofik gastrik oluşur ve bu da intestinal metaplazi ve mide kanserine sebep olur (76, 78, 80).

2.1.6.2. Peptik ülser

Duedonal ülserli hastaların yaklaşık % 80-95'inde H. Piloni saptanmıştır (81). H. Piloni eradikasyonu sonrasında duodenal ülserde kalıcı iyileşme sağlanması, H. Piloni ve duodenal ülser ilişkisini kanıtlar niteliktedir (82). Ancak bunun yanında genetik, çevresel faktörler, mukozal direncin azalması, NSAID, sigara gibi birçok faktör de duodenal ülser etiyolojisinde rol oynayabilir (83). Yukarıda da anlatıldığı gibi somatostatinin supresyonu ile hipergastrinemi ve bunun sonucunda hiperasidite gelişmesi duodenumda gastrik metaplaziye ortam hazırlar. Gastrik metaplazi oluşması ile duodenum H. Piloni ile enfekte olur ve duodenal ülser gelişir (78, 79).

Gastrik ülserli hastaların ise yaklaşık % 65-95'inde etiyoloji H. Piloni gibi görünmektedir. H. Piloninin gastrik ülserle nasıl yol açtığıнын mekanizması tam anlaşılamasa da, pangastrit veya korpus-dominant gastritin atrofik gastrite yol açmasıyla gastrik ülserle zemin hazırlandığı düşünölmektedir (84)

Yeni dönemde özellikle batı ölkelerinde NSAID-ilişkili peptik ülser ve H. Piloni negatif, non-NSAID peptik ülser prevalansının arttığı görölmektedir. Bu durum batı popöasyonlarında H. Piloni prevalansının azaldığına bir kanıt niteliğı taşımaktadır (85).

2.1.6.3. Gastrik MALT Lenfoma

Lenfoid doku, normal sağlıklı gastrik mukozada bulunmaz. Mide mukozasında pre-lenfoid dokunun H. Piloni enfeksiyonu sonucu kazanılmış olduğu düşünölmektedir. Gastrik MALT lenfomanın H. Piloni enfeksiyonu ile ilişkisine yönelik ilk kanıtlar, gastrik mukozal örneklerin endoskopik olarak değeriendirildiğı geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Bu örneklerde lenfoid foliküllerin varlığı, H. Piloni kolonizasyonu ile yakın ilişkilidir (86). Bu ilişkiye yönelik diğeri bir önemli kanıt ise, çeşitli çalışmalarda incelenen gastrik MALT lenfoma hastalarında; H. Piloni eradikasyon tedavisi sonrası regresyon görölmesidir. H. Piloni eradikasyonu, düşük dereceli MALT lenfomada standart tedavi haline gelmiştir (78).

MALT lenfomada H. Piloni virulans faktörlerinin rolünü belirlemek için yapılan bazı çalışmalarda CagA pozitifliği ve MALT lenfoma arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (87). Ancak; CagA pozitif suşların, düşük dereceli lenfomaya göre yüksek dereceli MALT lenfomada daha sık göröldükleri belirlenmiştir (88). Bunu yanı sıra bazı çalışmalarda ise; CagA'ya karşı serum ıgG antikorunun, MALToma hastalarında, H. Piloni ile enfekte kontrol grubuna göre daha yüksek olduğı görölmüştür (89).

2.1.6.4. Gastrik kanser

Gastrik kanser tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Midede ortaya çıkan tümörlerin çoğunu oluşturan adenokarsinomlar, intestinal ve diffüz tip olarak ikiye ayrılırlar. İntestinal tip adenokarsinomların karsinogenezi; yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom olarak açıklanmaktadır (90). H Piloni intestinal metaplazi ve atrofik gastrite yol açarak gastrik kanser etiyolojisinde rol oynayabilir (91). Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan pek çok çalışma ve pek çok epidemiyolojik çalışma, H. Piloni ve gastrik kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. 13 farklı ülkeden 17 farklı populasyon ile yapılan EUROGAST çalışması H. Piloni ile enfekte olmuş populasyonda , enfekte olmayanlara göre 6 kat artmış gastrik kanser riski olduğunu ortaya koymuştur (92) . Başka bir metaanalizde ise H. Piloni enfeksiyonunun gastrik kanser riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir (93). 1994 Yılında H. Piloni enfeksiyonu IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından sınıf 1 karsinogenez olarak kabul edilmiştir (15). H. Piloni herhangi bir yardımcı patojene ihtiyaç duymadan gastrik adenokarsinomaoya sebep olabilir. Ancak beslenme ile ilişkili karsinojenler gibi diğer faktörlerle sinerjizm oluşturarak da gastrik neoplaziye sebep olabilirler (94, 95).

16 çalışma ile yapılan bir metaanalizde h.piloni enfeksiyonunun gastrik kanser riskini 2,2 kat artırdığı , CagA pozitif şuşların ise bu riski 2.6 kat artırdığı görülmüştür (48). CagA pozitifliğinin gastrik kanser açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir. Ancak H .Piloni enfeksiyonu ve CagA pozitifliğinin kardiya

kanserlerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (48). Karsinogeneze sebep olan konakçı faktörleri arasında IL1 beta gibi sitokin polimorfizmleri sayılabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda H. Piloni eradikasyonunun gastrik kanser korunmasında etkili olduğu görölmüştür. Birinci derece yakınlarında gastrik kanser öyküsü olan hastaların, H. Piloni açısından taranması ve eradikasyon tedavisi uygulanmasının koruma stratejisinde önemli olduğu gösterilmiştir (82).

2.1.6.5. Sindirim sistemi dışı hastalıklar

H. Piloninin mide dışındaki hastalıklara yol açmasındaki tetikleyicinin, gastrik mukozadaki inflamatuvar durumun sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olması olduğu düşünülmektedir (96). H. Piloninin mide dışındaki potansiyel etkileri kardiyovasküler, nörodejenaratif ve metabolik durumlar; hepatobiliyer, pankreatik ve kolorektal hastalıklar olarak düşünülebilir (97). Bazı çalışmar h. pilori enfeksiyonun ürtiker gibi cilt hastalıkları ve bazı romatolojik hastalıklar için bir tetikleyici olduğunu göstermektedir (98). Fakat tüm bu ilişkiliyi destekleyecek olan bilgiler çelişkili ve yetersizdir (82).

ITP, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve vitamin B12 eksikliğinin ise H. Piloni enfeksiyonu ile ilişkisi daha güçlü kanıtlara dayanmaktadır. Ancak yine de bu durumların varlığında da ilk önce olası diğer etiyolojiler dışlanmalıdır. Örneğin açıklanamayan demir eksikliği anemisinde, kronik kan kaybına neden olacak bir GİS lezyonu veya çölyak hastalığı dışlanmalıdır (99).

Son yapılan çalışmalarda kolorektal neoplazi gelişimi açısından H. Pilon enfeksiyonun zayıf bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmaktadır (10). Ancak bu alanda elde edilecek sağlıklı bir kanıt için daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.1.7. Helikobakter pilori tedavisi

H. Pilon enfeksiyonu tedavisi, antimikrobal ve antisekretuar etkenlerin kombinasyonuna dayanır. Antimikrobal etkenlerin bakterisidal etkilerinin görülmesi için, antisekretuar ajanlarla gastrik ph'nın yükseltilmesi gerekmektedir. Tüm bunların yanı sıra mekanizmaları ve faydaları henüz tam anlaşılamamış olsa da bazı bitkisel ilaçlar ve probiyotikler de H. Pilon eradikasyon tedavisinde kullanılmaktadır (100).

H. Pilon için kullanılan antibiyotikler klaritromisin, levofloksasin, amoksisilin, metronidazol olarak sayılabilir. Klaritromisin, levofloksasin, metronidazolün etkileri konsantrasyon bağımlıdır. Amoksisilin bakterisidal etkisi ise zaman bağımlıdır (57, 101).

Tedavi için birçok antibiyotik rejimi olmasına rağmen, günümüzde hala %100 başarılı olabilen bir tedavi rejimi geliştirilmemiştir. Veriler dünya genelinde H. Pilon antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (99). H. Piloniye karşı antibiyotik direnç oranları hakkında tedavi planına kaynak olması açısından kısıtlı veri mevcuttur. Tedavi rejimi kararlaştırılırken, eğer biliniyorsa yerel bölgedeki antibiyotik direnç paterni, antibiyotiğin daha önce kullanılıp

kullanılmadığı, antibiyotiğe karşı alerji, antibiyotiğin yan etkileri, maliyeti, gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

İlk olarak 1997 Yılında Maastricht I konferasında klaritromisin içeren üçlü tedavi (PPI+ klaritromisin+amoksisilin veya metronidazol) evrensel hale gelmiştir. Ancak zaman içinde etkinliği önemli ölçüde azalmıştır. Konferans raporu önerilen tedavinin eradikasyon oranının en az %80 olması gerektiğini söylemektedir (102).

2.1.7.1. Başlangıç antibiyotik tedavi seçimi

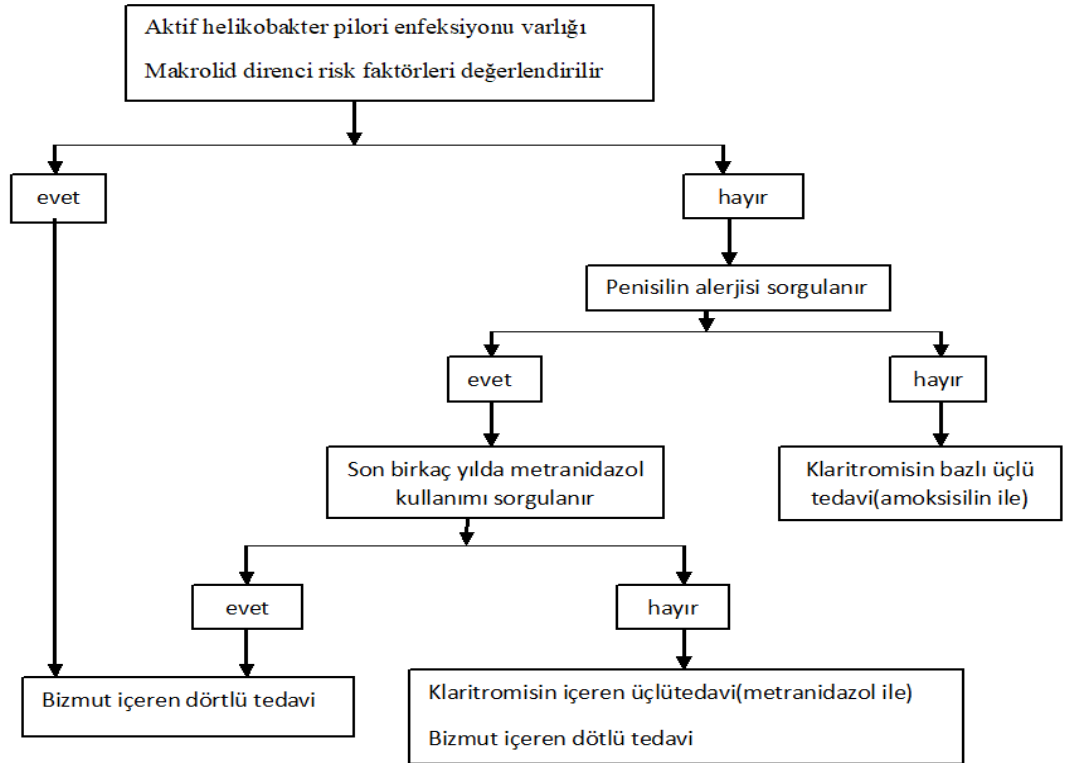
Tedavi için PPI ve antimikrobial etkenlerin kombinasyonu ile oluşturulan çeşitli rejimler mevcuttur (100). Kaynaklar coğrafik bölgelere göre tedavi için birinci basamak, ikinci basamak ve hatta üçüncü basamak tedavi rejimleri açıklamışlardır. Birinci basamak tedaviler; üçlü tedavi, bizmut içeren dördütlü tedavi, ardışık tedavi, eş zamanlı tedavi (bizmut içermeyen dördütlü tedavi) olarak sayılabilir (100). Hibrit tedavi ise karmaşıklığı nedeniyle birinci basamak tedavide evrensel olarak desteklenmemiştir.

Başlangıç tedavi rejimi planlanırken, makrolid direnci için risk faktörleri ve penisilin alerjisi varlığı önemlidir (49). Makrolid direnci için bir veya daha fazla risk faktörü bulunuyorsa klaritromisin bazlı tedavilerden kaçınılmalıdır. Makrolid direnci için risk faktörleri; makrolid tedavisine daha önceden herhangi bir nedenle maruz kalmak , %15 ten fazla klaritromisin direnç oranı ve klaritromisin üçlü tedavi ile %85'ten daha az eradikasyon oranı olarak sayılabilir.

Makrolid direnci, klaritromisin bazı rejimlerde başarısızlıkla ilişkilidir. Bu nedenle makrolid direnci için risk faktörüne sahip olan hastalarda bizmut içeren dörtlü tedavi rejimleri tercih edilmektedir (103).

Makrolid direnci için risk faktörü olmayan hastalarda ise klaritromisin içeren üçlü tedaviler kullanılabilir. Bizmut içeren dörtlü tedavi ve klaritromisin içeren eş zamanlı tedavi de makrolid direnci olmayan hastalarda diğer birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer alır.

Penisilin alerjisi olan hastalarda ise üçlü tedavide amoksisilin yerine metronidazol kullanılabilir. Son birkaç yıl içerisinde metronidazol maruziyeti olan hastalarda ise bizmut dörtlü tedavi tercih edilir (şekil 2).



Şekil 2. H. pilori tedavi algoritması

2.1.7.2. Birinci basamak tedavi

Klaritromisin içeren üçlü tedavi

Kaynaklara göre PPI, klaritromisin, amoksisilin veya metronidazolden oluşan klasik üçlü klaritromisin tedavisi standart birinci basamak tedavi rejimidir (99). Uzun süreli tedavinin kür sağlamada daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bu rejim ile 14 günlük tedavi önerilir (103). Penisilin alerjisi olan kişilerde; metronidazol, amoksisilin yerine kullanılabilir (99). Bu rejim standart tedavi olarak görülmesine rağmen, son veriler eradikasyon hızının bazı bölgelerde % 80'in altına düştüğünü göstermektedir. Tedavinin klaritromisin duyarlı H. Piloni suşlarında kullanılmasıyla eradikasyon oranı %92'lere ulaşmaktadır. Yapılan bir meta-analizde; klaritromisin bazlı üçlü tedavi ile H. Piloni duyarlı ve dirençli suşların eradikasyon oranları sırasıyla %90 ve % 22 'dir (104). Bu durum tedavi başarısızlığında temel nedenin klaritromisin direnci olduğunu göstermektedir.

Maastricht IV/Florance Konsensus Raporu'na göre klaritromisin direncinin %15-20'yi aştığı bölgelerde, bizmut içeren dörtlü tedavi standart tedavi olarak kullanılabilir. Ancak çoğu ülkede yan etki profili nedeniyle bizmut bulunmamaktadır. Bu bölgelerde sıralı tedavi ve bizmut içermeyen dörtlü tedavi (eş zamanlı tedavi) birinci basamak tedavi rejimi olarak kullanılmaktadır.

Bizmut içeren dörtlü tedavi

Bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklin ve PPI'dan oluşmaktadır. Bizmut, metronidazol ve tetrasiklin içeren kombinasyon kapsülü "Pylora", FDA

tarafından onaylanmıştır. Tetrasiklin mevcut değilse, doksisisiklin tedavide kullanılabilir (105, 106). Kuzey Amerika’da yapılan çalışmalarda, bizmut dörtlü rejim ile yapılan 10 günlük tedavi sonucunda eradikasyon oranı % 91 olarak görülmüştür (107). Metronidazol direncinin; bizmut dörtlü tedavinin eradikasyon oranına etkisinin kısıtlı olduğu, tedavi dozu, süresi ve sıklığının artırılarak bu durumun üstesinden gelineceği düşünülmektedir (108).

Eş zamanlı terapi

Klaritromisin, amoksisilin, bir nitroimidazol (tinidazol veya metronidazol) ve bir PPI’den oluşur. Eş zamanlı terapi rejimi kullanılıyorsa tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır. Avrupa, Asya ve Latin Amerika’dan 19 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde; eş zamanlı terapinin, klaritromisin içeren üçlü tedaviye kıyasla daha yüksek eradikasyon oranına sahip olduğu görülmüştür (109).

Ardışık tedavi

Ardışık tedavi rejimi; 5 gün amoksisilin ve PPI tedavisi ve ardından 5 gün boyunca klaritromisin, nitroimidazol ve PPI tedavisinden oluşur (100). Yapılan bazı çalışmalarda 10 günlük ardışık terapi sonrası eradikasyon oranının %98 olduğu görülmüştür. Ayrıca 7 günlük klaritromisin içeren standart tedavi ile karşılaştırıldığında, ardışık tedavinin daha yüksek eradikasyon oranlarına sahip olduğu görülmektedir (110, 111). Yaklaşık 3000 hastanın olduğu 10 randomize çalışma ile yapılan bir metaanalizde, ardışık terapinin eradikasyon oranı %91 iken; standart üçlü tedavinin eradikasyon oranının %75,7 olduğu görülmüştür.

Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda ise 14 günlük klaritromisin içeren tedavinin ardışık rejime göre daha yüksek eradikasyon oranına sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle ardışık tedavinin birinci basamak tedavi olarak kabul görmesi için, belli bölgelerde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (100, 112).

Hibrit tedavi

Hibrit tedavisi 7 gün boyunca amoksisilin ve PPI tedavisinin ardından 7 günlük klaritromisin, nitraimidazol ve PPI tedavisinden oluşur. Hibrit tedavi, klaritromisin içeren üçlü tedaviye bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Ancak tedavinin karmaşıklığı birinci basamak tedavi olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Hibrit tedavisinin üçlü klaritromisin tedavisi ile birebir karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Klaritromisin direnci, revers hibrit tedavisi ile tedavi edilen hastalarda, klaritromisin üçlü tedavi kullanılan hastalarda olduğu kadar önemli oranda sorun oluşturmamaktadır. Hibrit tedavinin ardışık ve eş zamanlı tedavi ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, hibrit tedavinin eradikasyon oranının %89 olduğu görülmüştür (113).

Levofloksasin içeren tedavi rejimleri

Levofloksasin içeren tedavi rejimleri daha çok, birinci basamak tedavi rejimleri ile başarısız olduğunda, kurtarma tedavisi olarak kullanılır (100). Levofloksasin direnci, bu rejimlerin eradikasyon başarı oranını %20 ila %40 oranında azaltır (103).

Levofloksasin içeren üçlü tedavi: Levofloksasin, amoksisilin ve PPI tedavisinin 10-14 gün verilmesiyle uygulanır. Penisilin direnci olan hastalarda amoksisilin yerine, metronidazol kullanılabilir. Yapılan meta-analizlerde, 10-14 günlük levofloksasin üçlü tedavisinin eradikasyon oranının; 7 günlük standart klaritromisin tedavisine göre daha yüksek olduğu görülmüştür (114).

Levofloksasin içeren dördümlü tedavi: Levofloksasin, omeprazol, nitazoksanid ve doksisiklin tedavisinden oluşur.

Levofloksasin ardışık tedavi: Amoksisilin ve PPI tedavisinin 5-7 gün boyunca kullanılmasının ardından; levofloksasin, amoksisilin, nitroimidazol ve PPI tedavisinin 5-7 gün boyunca kullanılmasını içerir.

Başlangıçta 7 günlük levofloksasin içeren üçlü tedavinin etkinliği birinci basamak tedavi olarak değerlendirilmiştir ve %90-92'ye varan yüksek eradikasyon oranları görülmüştür (115). Ancak bu tedavi rejimi birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında, klaritromisin içeren tedavi rejimine göre daha düşük eradikasyon oranına sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında ise klaritromisin içeren tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranlarına sahiptir. Ayrıca klaritromisin üçlü tedavi sonrası uygulanan levofloksasin üçlü tedavisi ile sağlanan eradikasyon oranı, ters sıralı tedavi ile uygulanan eradikasyon oranına göre daha yüksek bulunmuştur (%93 vs %85,3 p=0.01) (116).

2.1.7.3. Kurtarma tedavisi

Kurtarma rejimlerinde genellikle ilk basamakta kullanılan antibiyotiklerden kaçınılmalıdır (117). Ancak amoksisilin direnci nadir geliştiği için, amoksisilin kurtarma rejimlerinde tekrar kullanılabilir. Birinci basamak tedaviler ile başarısızlık sonrası antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması kurtarma rejimini belirlemek için yol gösterici olabilir.

Bizmut dörtlü tedavi, birinci basamak tedavi sonrası kurtarma rejimi olarak kullanılabilir. Kurtarma rejimi olarak kullanıldığında tedavi 14 gün planlanmalıdır.

Klaritromisin üçlü tedavi ve bizmut dörtlü tedavi sonrası başarısız olunan olgularda, levofloksasin üçlü tedavi kurtarma rejimi olarak kullanılabilir. Yapılan analizlerde bu tedaviler sonrası kurtarma tedavisi olarak kullanılan levofloksasin üçlü tedavinin eradikasyon oranı %73 olarak görülmüştür (118).

Klaritromisin, metronidazol ve levofloksasin direnci olan hastalarda, yüksek doz ikili tedavi de kurtarma rejimi olarak kullanılabilir. Yüksek doz ikili tedavide PPI'leri standardın aksine günde 3-4 doz verilir. PPI ve 750 mg amoksisilin tedavisinin 14 gün boyunca kullanılması ile rejim uygulanır (100). Düşük amoksisilin direnç oranına rağmen yüksek doz ikili tedavinin eradikasyon oranları çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. ABD ve Kore'de yapılan çalışmalarda yüksek doz ikili terapinin birinci basamak olarak kullanılmasıyla elde edilen eradikasyon oranları düşük bulunmuştur (%72 ve %79) (119). Ancak Çin'de tedavi almamış 232 hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek doz ikili tedavi ve bizmut dörtlü tedavi arasında eradikasyon oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (120).

Klaritromisin içeren rejimlerden ise klaritromisin içeren eş zamanlı tedavi kurtarma rejimi olarak kullanılabilir. Ancak bu tedavinin makrolid direnci açısından risk faktörü olmayan hasta gruplarında kullanılması önerilir (121).

Kurtarma rejimi olarak kullanılan diğer bir tedavi protokolü ise; rifabutin, amoksisilin ve günde 2 doz PPI tedavisinin 10 gün boyunca kullanıldığı rifabutin üçlü tedavi protokolüdür. Ancak bu tedavi pahalıdır ve geri dönüşümlü myelotoksisiteye yol açabilir.

2.1.7.4. Tedaviyi etkileyen faktörler

H. Piloni tedavisinde, hasta uyumsuzluğu dışında pek çok faktör tedavi başarısını etkilemektedir. Antibiyotik dirençleri, CYP2C19 ve IL1 β polimorfizmleri, intragastrik pH bunlar arasında sayılabilir (100).

İntragastrik pH'nın artmasıyla H. Piloni replikatif faza geçer. Böylece antibiyotik tedavisinin etkinliği artar (122). İntragastrik pH'yı etkileyen faktörler; CYP2C19 polimorfizmi, IL1 β genotipi ve PPI dozunun sıklığıdır (100).

Yapılan çalışma yoğun PPI metabolizörlerinin daha düşük eradikasyon oranına sahip olduğunu göstermektedir. Tek doz 40 mg rabeproazol verilerek yapılan bir çalışmada CYP2C19 yoğun metabolizörlerinde intragastrik pH'nın 4.3, orta dereceli metabolizörlerde intragastrik pH'nın 4.7, zayıf metabolizörlerde ise pH'nın 5.9 olduğu görülmüştür (123). Rabeproazol ve esomoprozolün CYP2C19 polimorfizminden omeprozol ve lansoprozol içeren rejimlere göre daha az etkilendiği görülmüştür (99). Maastricht V konferansında yoğun metabolizör oranlarının fazla

olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa gibi toplumlarda, CYP2C19 polimorfizminden daha az etkilenen rabeprozol ve esomoprozolün kullanılması önerilmiştir (99). Aynı zamanda CYP2C19 genotipinden bağımsız olarak; rabeprozolün 10 mg, günde 4 kez verilmesi ile intragastrik pH'nın 6,5'in üzerinde olduğu görülmüştür. Bu şekilde günde 4 kez verilen PPI tedavisinin yeterli asit sekresyonunu sağladığı görülmüştür (123) .

IL1 β genotipi de tedavi yanıtını etkilemektedir. IL1 β -511 T/T genotipine sahip olan hastalarda gastrik mukozada daha yüksek IL1 β bulunur. IL1 β ise gastrik asit sekresyonunu baskılar ve intragastrik pH'yı artırır. Bu nedenle IL1 β -511 T/T genotipine sahip hastalar daha yüksek tedavi yanıtına sahiptir (124, 125).

Etkin tedavi için tedavide kullanılan konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerin (klaritromisin, metronidazol, levofloksasin) kabul edilebilir düzeylerde en yüksek doza ulaşması gerekirken; zaman bağımlı antibiyotiklerin ise (amoksisilin) MIC değeriinin üzerinde bir doza ulaşması yeterli etkiyi göstermesi için gereklidir (100).

Maastricht V konferansında, kullanılan tedavi rejimlerinin süresinin de tedavi etkinliğinde önemli olduğu bildirilmiştir. Yapılan metaanalizlerde klaritromisin içeren üçlü tedavinin süresinin 14 güne uzatılmasının iyileşme oranlarını artırdığı ancak yan etki oranlarında herhangi bir fark yaratmadığını gösterilmiştir (99). Aynı şekilde Maastricht V konferansı, bizmut içeren dörtlü tedavinin süresinin 14 güne uzatılmasını önermiştir. Fischbach ve arkadaşlarının bizmut içeren dörtlü tedavinin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirdiği bir çalışmada, 10-14 günlük tedaviye göre; 3, 4 ve 7 günlük tedavilerin etkinliklerinin daha az olduğu görülmüştür (99).

Tüm bunların yanında, antibiyotiklere H. Piloni direnci terapötik rejimlerin etkinliğinde önemli bir faktör oluşturmaktadır. Kullanılan antibiyotiklerin direnç oranları coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Klaritromisinin çoğu tedavi rejiminde anahtar rol oynaması nedeniyle, klaritromisin direnci antimikrobiyal dirençleri arasında en önemlisi olarak görülmektedir (100). Klaritromisin direnci oranlarının İtalya ve Japonya'da %30'a, Türkiye'de %40'a, Çin'de ise %50'ye ulaştığı görülmüştür (126). Yapılan bir metaanaliz, klaritromisin direncinin klaritromisin içeren üçlü tedavinin eradikasyon oranını %66 azalttığını göstermiştir (108).

Klaritromisin direncine ek olarak, metronidazol direnci de tedavi yanıtında önem arz etmektedir. Metronidazol direnci çeşitli coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde parazitik enfeksiyonlar nedeniyle metronidazolün fazla kullanılması nedeniyle direnç oranı daha fazladır (127). Afrika'da %92.4, Amerika'da %44, Asya'da %37.1 ve Avrupa'da %17 oranında direnç görülmektedir (128). Klaritromisin içeren üçlü rejim ile tedavi edilen metronidazol duyarlı suşların eradikasyon oranı %97 iken; metronidazol dirençli suşlarda eradikasyon oranının % 72.6 olduğu görülmüştür (108). Klaritromisinin aksine metronidazol direncinde metronidazol tedavisinin dozu, süresi ve sıklığı artırılarak direncin üstesinden gelinebilir (108).

Klaritromisin ve metronidazol direncinin aksine amoksisilin direnci prevalansının % 1'den az olduğu görülmektedir (129). Bu nedenle, amoksisiline daha önceden maruz kalmış olan hastalarda da amoksisilin içeren kurtarma rejimleri

kullanılabilir. Amoksisilin direncinin tedaviye olan etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (100).

2.1.7.5. H. pilori enfeksiyonunda alternatif tedaviler ve yenilikler

Mevcut tedavi rejimleri dışında birtakım potansiyel ajanlar denenmiştir. Ancak bu ajanların etkinliklerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Saccharomyces boulardii (S. Boulardii) ve *Lactobacillus* suşları gibi probiyotik ajanlar antibiyotiklerle birlikte enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılır (130, 131). Standart tedavilere eklenen probiyotiklerin eradikasyon oranına direkt etkisi gösterilememiştir. Ancak bu probiyotiklerin antibiyotik ilişkili diareyi azalttıkları ve bunun sonucunda tedaviye uyumu artırdıkları, böylece tedavi etkinliğine katkıda bulundukları düşünülmektedir (130, 131).

Klasik üçlü tedaviye ek olarak statin eklenmesinin; mikroorganizma kaynaklı inflamasyonu azaltmada etkili olduğu görülmüştür ve bu durum eradikasyon oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir (132).

2.2. Kolorektal Kanser

2.2.1 Epidemiyoloji

KRK dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada, en sık ölüme yol açan kanserler arasında ise dördüncü sıradadır. Her yıl yaklaşık 1.1 milyon

hastaya KKK tanısı konulmaktadır (1).Yaklaşık 600.000 hasta KKK nedeniyle ölmektedir. Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı yaşı 70'tir. KKK insidansı giderek artmaktadır ve bu durumda batı tipi beslenme tarzının etkili olduğu düşünülmektedir (133). Ancak bazı yüksek gelirli ülkelerde hastalığın insidansı yavaş yavaş düşme eğilimine girmiştir. Sigmoidoskopi ve kolonoskopi işlemlerinin kullanımının artışı ve polipektominin ise bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir (134).

Yüksek gelirli ülkelerde kolorektal kanserin 5 yıllık yaşam süresi %65' e ulaşırken; düşük gelirli ülkelerde halen %50'nin altında bulunmaktadır (133). Tanı anındaki evre en önemli prognostik faktördür. Lokalize evrelerde 5 yıllık sağkalım %90'lara ulaşırken, uzak yayılımı olan hastalarda %11.7 olarak görülmüştür (133).

2.2.2. Etiyoloji

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi; KKK etiyojisinde de birden çok faktör rol oynamaktadır. Yaş, erkek cinsiyet, KKK aile öyküsü, sigara, yoğun alkol tüketimi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, fazla miktarda kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, obezite ve diyabet etiyojide rol oynayan faktörler olarak sayılabilir (1). Birinci derece akrabalarında KKK öyküsü olan, birden fazla akrabasında hastalık öyküsü olan ve genç yaşta tanı alan akrabaları olan hastalarda risk daha fazladır (1). Son yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar H. Piloni, *fusobacterium spp.* ve diğer potansiyel enfeksiyöz etkenlerin KKK risk artışıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Hormon replasman tedavisi ve aspirin kullanımı, statin kullanımı, meyve, sebze, baklagiller, balık ve lifli besinlerden zengin bir diyetin, fiziksel aktivite gibi faktörlerin kolorektal kanser için koruyucu olduğu düşünülmektedir. Endoskopi ile prekanseröz lezyonun çıkarılmasının en yüksek koruyucu etkinliğe sahip olduğu raporlanmıştır (1).

2.2.3. Evreleme

KRK'ler lokal invazyon derinliğine (T evresi), lenf nodlarına yayılım (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) göre sınıflandırılır. TNM evresi, bize hastalığın prognozu ve tedavi kararı açısından değerli bir kaynak oluşturur (135).

2.2.4. Genetik

Kolorektal kanserler yaklaşık 10 yıl içerisinde gelişirler ve displastik adenomlar en yaygın görülen premalign prekürsör lezyonlardır (136). Hiperproliferatif epitel hücreler önce adenomatöz evreye ve sonrasında KRK'e dönüşürler. KRP'lerin erken tanısı ve tedavisi KRK insidansını belirgin ölçüde azaltmaktadır (3). APC gen mutasyonu, KRAS onkogeninde aktivasyon ve p53 tümör supresyon geninde mutasyon olması kolorektal adenomların kanser formasyonunda etkilidir (137, 138). Sesil serrated adenomlardan kanser gelişiminde ise MLH1 gen promotör metilasyonu ve yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite (MSI-H) rol oynamaktadır (1).

Hereditör kolorektal kanserlerin en yaygın görülen 2 formu, hereditör non-poliposis kolorektal kanser (Lynch sendromu) ve ailevi adenomatöz poliposis kolidir.

Her iki sendrom da otozomal dominant kalıtılmaktadır. Lynch sendromu ilişkili kanserlerde “yanlış eşleşme tamiri (mismatch repair) eksikliği” görülür. Yanlış eşleşme tamiri eksikliği olan KRK’ler genellikle proksimal kolonda yerleşmişlerdir. Genellikle herediter formları 50 yaşın altında, sporadik formları ise yaşlı hastalarda görülür. Eş zamanlı olarak başka tümörlerle birlikte bulunabilirler (1). DNA yanlış eşleşme tamiri genlerinin aktivasyonunun, KRK’i başlatmaktan ziyade, kanser gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir. MSI-H fenotipinin klinik önemi, Lynch sendromlu hastaların ve ailelerin tanınmasını sağlamasından ileri gelmektedir. BRAF mutasyonu ise sporadik ve Lynch sendromu ilişkili MSI-H kolorektal kanserlerinin ayrılmasını sağlar. BRAF onkogen mutasyonu sporadik MSI-H tipinde görülür (138). MSI-H fenotipi kemoterapiye cevabın öngörülmesinde yararlıdır. MSI-H kolorektal kanserler, fluorourasil ile olan adjuvan kemoterapiden fayda sağlamazlar ancak irinotekan bazlı terapiye iyi cevap verirler (139).

2.2.5. Tanı

Hastalık tanısı endoskopi ile alınan biyopsi ile yapılır. Senkron tümör araştırılması açısından total kolonoskopi mutlaka yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %2-4’ünde senkron tümör görülmektedir (139). Rektal kanserlerde T-evrelemesi endoskopik ultrasonografi ile yapılır. Non-invaziv ve invaziv tümörler bu şekilde yüksek doğruluk oranı ile birbirinden ayrılır. Rektum ve kolon kanserlerinde mutlaka uzak metastaz varlığı değerlendirilmektedir. Yeni tanı alan kolorektal kanser olgularının yaklaşık %20’sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Uzak metastaz en sık karaciğerde görülür ve bu nedenle mutlaka karaciğer görüntülemesi

yapılmalıdır. MR'ın 10 mm 'nin altındaki lezyonlarda BT'ye göre sensitivitesi daha fazladır (140). Fransa'da yapılan bir çalışmada KRK'de; tanı anında %2.1 oranında akciğer metastazı bulunmuştur (141). Evreleme açısından akciğer grafisi de çekilmesi önerilmektedir (1).

2.2.6. Tedavi

KRK tedavisine cerrah, onkolog, gastroenterolog, radyolog, patologdan oluşan multidisipliner bir takım ile yaklaşım önerilir. Rektum kanserlerinde standart cerrahi prosedür total mezorektal eksizyondur. Kolon kanser cerrahisinde, tümör ve bağlı olduğu lenf nodları birlikte çıkarılır. Temiz cerrahi sınıra ulaşmak önemlidir (1). Evre 1 hastalarda lokal nüksün az olmasından dolayı cerrahiye ek bir tedaviye gerek yoktur. Bu hastalarda neoadjuvan tedavinin yararı çok düşüktür. Evre 3 hastalıkta neoadjuvan tedavi yararlı bulunmuşken, evre 2 ile ilgili veriler çelişkilidir. Evre 4 ve mezorektal fasyayı infiltre eden ileri T₃ tümörlerde ise neoadjuvan tedavi yararlı bulunmuştur (142).

Evre 3 kolon kanserlerinin %15-50 arasında rekürrens riski mevcuttur. Adjuvan kemoterapi evre 3 kolon kanserli hastalarda cerrahi sonrası önerilir (1). Fluorourasil içeren rejimler rekürrens oranını yaklaşık %17 oranında azaltır. Kapesitabin de oral fluorourasil ön ilaç formu olarak alternatif olarak kullanılabilir (143). Hastalıksız yaşam süresini uzatmak için fluorourasil ve kapesitabin, oksaliptatin eklenebilir. Oksaliptatinin eklenmesi 5 yıllık hastalıksız yaşam süresini %6.2 ile %7.5 oranında artırmaktadır (144). Evre 2 kolon kanserinde ise

yüksek relaps riski varlığında adjuvan kemoterapi önerilir. T4 tümörler, perfore tümörler, bağırsak obstrüksiyonu varlığı yüksek risk olarak kabul edilir (1).

Rezekte edilemeyecek uzak metastazı olan hastalarda palyatif kemoterapi tercih edilir. Bazı akciğer ve karaciğer metastazlarında rezeksiyon yapılabilir. Kemotöropatik olarak VEGF'yi inhibe eden bevasizumab, aflibercept; EGRF inhibitörleri olan setuksimab, panitumumab ve kinaz inhibitörü regorafenib kullanılabilir (1).

2.2.7. Korunma

Hastalık risk faktörlerini azaltarak ve yaşam tarzını değiştirerek KRK için primer koruma sağlanabilir. Alkol, sigara kullanımını azaltmak ve obezite ile mücadele etmek bunlar arasında sayılabilir. Sekonder koruma ise kanserin erken tanısına yönelik taramalardan oluşur (1). Bunun için gaytada gizli kan testi ve fleksibl sigmoidoskopi kullanılabilir. Genellikle yıllık gaytada gizli kan, 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi ve 10 yılda bir kolonoskopi ile tarama yapılır. Son zamanlarda BT kolonografi ve kapsül endoskopi gibi yöntemler de taramada alternatif yöntemler olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin maliyet etkinliği ile ilgili elimizde yeterli veri bulunmamaktadır (145). Taramalara normal popülasyonda 50 yaşından sonra başlanması önerilir. Kolonoskopi ve sigmoidoskopide polip görüldüğü takdirde lezyonun tam rezeksiyonu önerilir. Çıkan materyalin karakteristiğine göre surveyans endoskopi zamanı belirlenir. Birinci derece yakınlarından KRK olan hastaların ve ailevi adenomatöz poliposis (FAP),

herediter non poliposis kolon kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile takipli olan hastaların ise daha erken yaşlarda taramaya alınması önerilir (1).

2.3. Kolorektal Polipler

KRP'ler genellikle asemptomatiklerdir. Fakat kanama, ülserasyon, tenezm, intestinal obstrüksiyon gibi semptomlara da yol açabilirler. Kabaca neoplastik ve nonneoplastik polipler olarak ayrılabilirler. KRK'e ilerleme riskleri nedeniyle klinik önemleri mevcuttur.

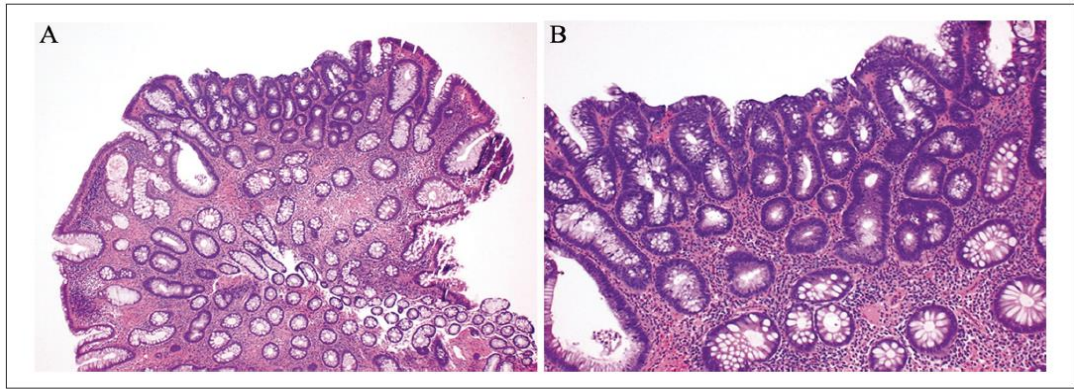
2.3.1. Adenomatöz polipler

Kolorektal adenomlar, kolorektal epitelin klonal proliferasyonu sonucu oluşmuştur. Kolon poliplerinin yaklaşık üçte ikisi adenomdur. Adenomlar, KRK için öncül lezyonlardır. Kolondaki en yaygın neoplastik poliplerdir (146). İleri yaş, erkek cinsiyet, obezite, Afrikan-Amerikan ırk; adenomatöz polip gelişimi için risk faktörü sayılmaktadır.

Adenomatöz poliplerin %5'inden azı 7-10 yıl içerisinde kansere dönüşür. İleri adenomlarda (villöz adenom, 1 cm'den büyük ve yüksek derece displazi içeren adenomlar) malignite riski daha fazladır (147).

Endoskopik görünümüne göre adenomlar; sesil, pediküle, düz, çökmüş olarak tanımlanabilir. Histolojik yapılarına göre ise adenomlar tübüler, tübüovillöz ve villöz adenom olarak ayrılır (146). Adenomatöz poliplerin %80'den fazlası

tübüler adenomdur. Tübüler adenomlar pedinküllü poliplerdir ve polibin en az %75'i tübüler yapıda olmalıdır (şekil 3) (146). Villöz adenomlar ise tüm adenomatöz poliplerin % 5-15'ini oluşturur. Glandlardan oluşmuştur ve daha yüzeye yayılmış, sesil görünüşleri mevcuttur (146).



Şekil 3. Tübüler adenom

A, küçük, pedinküle polip. B, yüzeyde kalabalık, hipersellüler, displastik kolumnar epitel. Uzunmuş nükleuslar, hiperkromazi ve psodostratifikasyon görülür.

Tübülovillöz adenomlar ise tüm adenomatöz poliplerin % 5 ila 15'ini oluştururlar. İçerilerinde %20 ila 75 oranında villöz yapı içerirler.

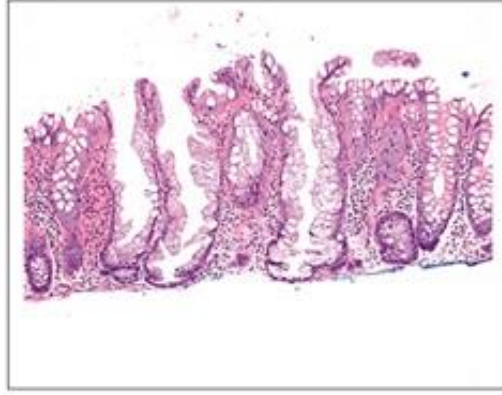
Adenomlar genellikle çevrelerindeki mukozadan daha kırmızı bir görünüme sahiptir. Mikroskopik olarak yüzeylerinde kalabalık, hipersellüler, displastik epitel hücreler bulunur (146). Adenomlar içerdikleri displazi derecelerine göre, düşük ve yüksek dereceli displazi olarak ayrılırlar. Belirgin nükleer pleomorfizm ve kompleks yapının varlığı, polaritenin kaybolması; yüksek dereceli displaziyi gösterir. Yüksek dereceli displazi (intraepitelyal karsinom) epitel tabakaya sınırlıdır. Bazal

membrandan lamina propriaya invazyon yapmamıştır. Karsinoma in-situ (intramukozal adenokarsinom) ise tümör hücrelerinin lamina propriayı invaze ettiği fakat muskularis mukozayı invaze edemediği durumdur (148) (149).

2.3.2. Sesil serrated polip

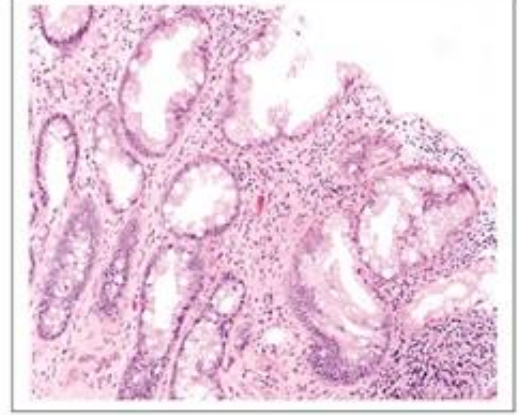
Bu polip tipi tüm kolonik lezyonların %2 -10'unu oluşturular. Sesil serrated lezyonlar çeşitli malignite potansiyellerine sahip olan heterojen bir gruptur. Hiperplastik polip, geleneksel serrated adenom ve sesil serrated polip bu lezyonlar arasında sayılabilir (150). Genellikle kolonun sağ tarafında bulunurlar ve bu poliplerin mikrosatellat instabil kolorektal karsinomlar için öncü lezyon olduğu düşünülmektedir (146). Genellikle geniş, 1 cm'den büyük, sapsız lezyonlardır. Malign potansiyelleri olmasına rağmen, diğer adenomlarla karşılaştırıldığında displastik sitolojik değişiklikler fazla bulunmaz (şekil 4) (146).

Hiperplastik polipler: Kolonda en sık görülen non neoplastik poliplerdir. Asemptomatikler ve genelde 50 yaşın üzerinde rutin kolonoskopik taramada bulunurlar. Genellikle küçük, 5 cm'nin altında, geniş, sapsız ve çoğunlukla rektosigmoid bölgede görülürler (146). Bu polipler displazi içermezler ve normal hücresel yapıya sahiptirler. Epitel hücrelerin yapım-yıkımının azalmasından kaynaklandıkları düşünülür. Uzamış glandlara ve poliplere sahiptirler. Mukozalarının üst 1/3 kısmında testere dişi görünümü mevcuttur (şekil 5) (146).



Sesil serrated polip

Sapsız, geniş ve muskularis mukoza boyunca yukarıya doğru dallanan bezler. Bezler, kriptlerin bazaline doğru genişlemiş.



Hiperplastik polip

Genişlemiş bezler, kriptler. Mukozanın üst 1/3'ünde testere dişi görünümü

Şekil 4. Sesil serrated polip

Şekil 5. Hiperplastik polip

Hiperplastik polipler non neoplastik olarak kabul edilir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, distal hiperplastik polip ile takipli olan hastaların %21 -25'inde proksimal kanser görüldüğü bildirilmiştir (151).

Küçük ve sol kolon kaynaklı hiperplastik polipler, non neoplastik olarak kabul edilse de; adenomatöz poliplerden ayıramadıkları için eksizyonları önerilir.

Sesil serrated polip (SSP) ve geleneksel sesil serrated adenom: SSP'ler proksimal kolonda daha yaygın bulunur. Düzgün yüzeyli, sapsız ve üzeri mukusla örtülüdürler. Geleneksel sesil serrated adenom ise daha çok rektosigmoid bölgede bulunur. Saplı veya sapsız olabilirler. Bu lezyonlar sporadik MSI-H kolon kanserleri için öncül lezyonlardır. MLH 1 geni, BRAF onkogen mutasyonu ve CpG adası

hipermetilasyonu ile karakterize olan DNA tamir genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilidirler (146).

2.3.3. Hamartomatöz polip

Hamartomatöz polipler, normal doku elementlerinden oluşan ancak disorganize bir şekilde büyüyerek kitle oluşumuna neden olan poliplerdir.

Juvenil polipler (Retansiyon polibi): 5 yaşın altındaki çocuklarda en yaygın görülen kolon polibidir. Sporadik veya juvenil poliposis sendromları ile ilişkili olabilir. Sporadik olanlar daha çok rektosigmoid kolonda görülürler. Juvenil poliposis sendromu ise otozomal dominant kalıtılır. Bu sendromda artmış kolorektal ve gastrik kanser riski mevcuttur (146).

Peutz–Jeghers polipleri: Peutz jegher sendromu otozomal dominant kalıtılır, benign hamartomatöz poliplerden oluşur. Dudaklar, oral mukoza ve genital bölgelerde mukozal pigmentasyon mevcuttur. Özefagus dışında bağırsaklarda geniş, pedinküle, lobüle polipler mevcuttur. Bu hastalarda intestinal ve ekstraintestinal malignite görülme riski artmıştır. STK11/LKB1 mutasyonu mevcuttur (146)

Cronkhite Kanada Sendromu: Bu sendrom nadir görülen, GİS'te çoklu hamartomatöz poliplerden oluşan, alopesi, onikodistrofi, hiperpigmentasyon ve protein kaybettiren enteropati ile karakterize bir hastalıktır. Burada bulunan polipler genellikle malign potansiyel içermezler ve buradaki polipler Ig G₄ pozitif boyanabilir. İmmünesupresif tedaviye de cevap vermesi bu hastalığın immün kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (146, 152).

PTEN hamartoma tümör sendromu: PTEN mutasyonu ile ilişkili olan bu hastalıklar Cowden Sendromu ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olarak tanımlanmıştır. Cowden sendromunda görülen hamartomatöz lezyonların prekanseröz olmadığı düşünülmektedir. Oral mukozal papillomlar, akral keratoz gibi benign deri tümörleri de Cowden sendromunda görülebilir. Meme kanseri, tiroid kanseri ve nadiren GİS kanserleri ile birlikte görülebilirler (146).

2.3.4. İnflamatuar polip

Bu polipler ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. Non neoplastik, normal epitel hücre komponentleri ve inflamatuvar hücreler içeren poliplerdir. Tek veya çoklu, düz veya saplı olabilirler. Bu lezyonlar neoplastik transformasyona uğramazlar. Tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir ve eksizyon gerektirmezler (146).

3. MATERİYAL VE METOD

Yapılan çalışma tek merkezli, tanımlayıcı ve retrospektif bir çalışmadır. Araştırma katılımcıları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde Mart 2015 ve Mart 2019 tarihleri arasında endoskopi ve kolonoskopi yapılmış hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya başlamadan önce, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 07/10/2019 tarihli 34 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya GÜTF Endoskopi Ünitesi'nde belirtilen tarihlerde endoskopi ve kolonoskopi yapılmış, kolonoskopik biyopsi örnekleri alınmış, H. Piloni varlığı endoskopik biyopsi veya gayta serolojisi ile değerlendirilmiş, elektronik arşiv kayıtlarına eksiksiz olarak ulaşılabilmiş 18 yaşın üzerindeki hastalar alınmıştır.

Endoskopi, kolonoskopi işleminden önce uygun yapılmamış bağırsak temizliği olan, işlemi tolere edemeyen hastalar, biyopsi sonucu GİS kanseri tanısı alan, GİS kanaması nedeniyle işlem yapılan hastalar, işlemden 2 hafta öncesinde PPI tedavisi kesilmemiş veya 4 haftadan kısa süre önce H. Piloni eradikasyon tedavisi almış olan hastalar ise çalışmadan dışlanmıştır.

Endoskopi ve kolonoskopi yapılan hastalardan, kolonoskopik biyopsilerinde polip görülen ve görülmeyen hastalar gruplandırılarak; bu hastaların endoskopik biyopsilerindeki H. Piloni enfeksiyonu sıklığı değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı

kullanılmıştır. Tüm çalışma grubunda tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Daha sonra çalışma grubu kolonoskopik biyopside polip olanlar ve olmayanlar; endoskopik biyopside H. Pilon enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmiştir. Bu gruplar arası karşılaştırmalar için sayısal verilerde (parametrik olmasına veya parametrik olmamasına bakılarak) Student T testi veya Mann – Whitney U testi, kategorik verilerde ise Ki - kare testi kullanılmıştır. Polipi ve H. Pilon enfeksiyonu olan hastalarda çok değişkenli analiz (lojistik regresyon) yapılarak kolonik polip ve H. Pilon enfeksiyonu arasındaki ilişkinin; adenomun tipi, yeri, sayısı ve büyüklüğü ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Tüm istatistiklerin değerlendirilmesinde istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kullanılmıştır.

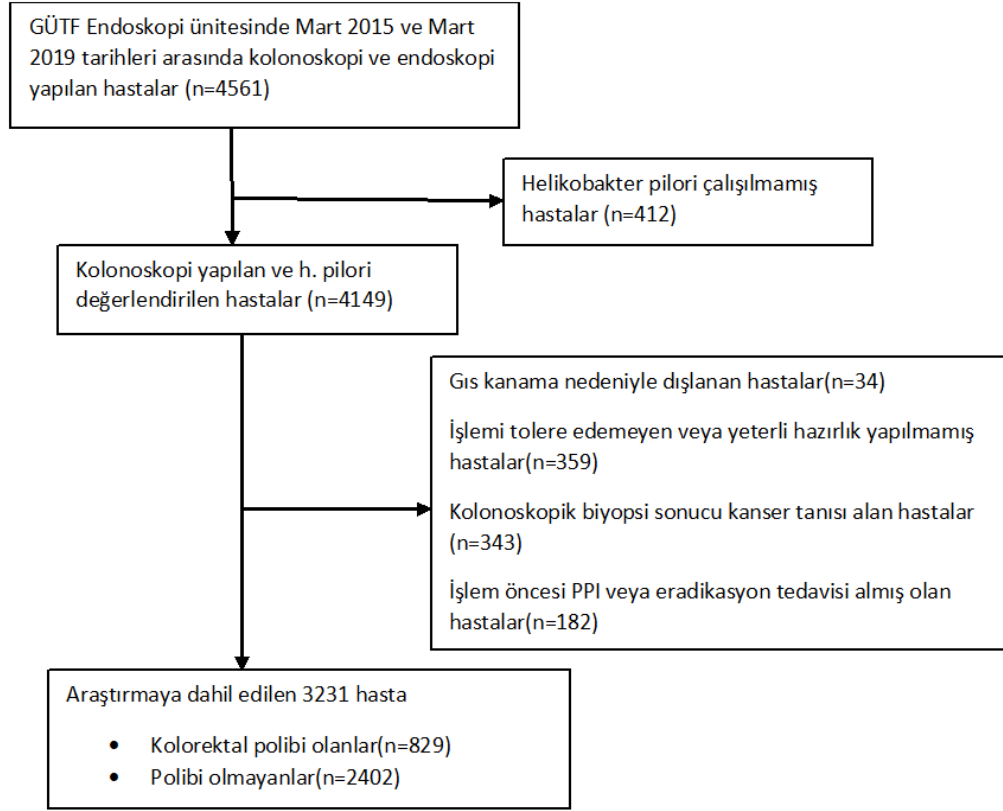
4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel özellikleri

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, GÜTF Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde Mart 2015 ve Mart 2019 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan 18 yaş üzeri 4561 hastanın kayıtları elektronik arşivden taranmıştır. Bu hastalardan 343'ü, kolonoskopik biyopsi sonucunun invaziv karsinom olarak raporlanması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Taranan hastalardan 34 tanesine, işlem gastrointestinal sistem kanaması nedeni ile yapılmıştır ve bu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca 359 hastada, yapılan işlem öncesinde uygun bağırsak temizliği yapılmamış ya da hasta işlemi tolere edememiştir. Bunlara ilaveten, 182 hasta yapılan işlemlerden 2 hafta öncesinde PPI tedavisi almış ya da bu hastalara işlem öncesi 4 hafta içinde H. Piloni eradikasyon tedavisi verilmiştir. Bu hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Taranan hastaların 412'sinde de kolonoskopik biyopside polip görülmüş olmasına karşın, bu hastalarda H. Piloni varlığı araştırılmamıştır. Çalışmaya dahil edilmeyen bu hastalarda H. Piloni varlığının değerlendirilmesi çalışma sonuçlarını belli oranda etkileyebilir.

Dışlama kriterlerine uygun olan hastalar çıkarıldığında, toplam 3231 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. (şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Çalışmaya alınan hastalardan %53,5’ini kadın (n=1727); %46,5’ini (n=1504) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Taranan hastaların %25,7’sinde (n=829) polip mevcut iken; %74,3’ünde (n=2402) polip görülmemiştir.

Polibi olan hastaların yaş ortalaması $60,57 \pm 10,23$ iken polibi olmayan hastaların yaş ortalaması $54,96 \pm 14,68$ ’dir. Polibi olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları t testi ile karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Polibi olan hastaların %42,3’ünü (n=351) kadın hastalar; %57,7’sini (n=478) erkek hastalar oluşturmaktadır.

Polip olan 829 hastanın %40,4'ünde (n=335) 1 polip mevcut iken; %59,6'sında (n=494) çoklu polip mevcuttur. Bu hastaların %65,1'inin (n=540) polip büyüklüğünün 0,5 cm'den küçük olduğu; 185 tanesinin (%22,3'ü) poliplerinin 0,5 -1 cm arası büyüklüğe sahip olduğu; 104 tanesinin ise (%12,6'sı) polip büyüklüğünün 1 cm'den fazla olduğu görülmüştür.

Vakaların H. Piloni durumlarını değerlendirdiğinde ise %65,8'inde (n=2126) H. Piloni enfeksiyonun bulunmadığı görölürken, %34,2'sinde (n=1105) ise H. Piloni enfeksiyonu mevcudiyeti görölümüştür. H. Piloni enfeksiyonu olan hastaların %46'sını (n=508) erkekler, %54'ünü (n=597) ise kadın hastalar oluşturmaktadır. Cinsiyet ile H. Piloni enfeksiyonu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,6; $\chi^2=0,224$).

H. Piloni enfeksiyonu olan hastaların yaş ortalaması 57,18±12,87 iken; H. Piloni enfeksiyonu olmayanların yaş ortalamasının 56,00±14,42 olduğu görölümüştür. H. Piloni enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların yaşları t testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,017).

Araştırmaya dahil edilen hastalardan, polibi olan 829 hastanın polip tipleri değerlendirildiğinde; %52,2'sinin (n=433) tübüler adenoma sahip olduğu görölümüştür. Polibi olan hastaların %13,8'inde (n=114) tübülovillöz adenom; %6'sında (n=50) villöz adenom; %23,4'ünde (n=198) hiperplastik adenom; %1,7'sinde (n=14) SSP; %1'inde (n=8) inflamatuvar polip olduğu görölümüştür.

Poliplerin lokalizasyona göre dağılımını incelediğinde ise; %26,9'unun (n=223) sigmoid kolonda, %21,5'inin (n=178) rektumda, %14,8'inin (n=123)

transvers kolonda, %17,6'sının (n=246) inen kolonda, %13,9'unun (n=115) ise çıkan kolonda olduğu görülmüştür. Kolon ve rektumda birlikte görülen çoklu polibi olan hastalar ise polibi olan hastaların %5,3'ünü (n=44) oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 3 ve tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Polip ve H. Piloni varlığına göre yaş ortalamaları dağılımı

		Yaş ortalamaları	t testi
Polip varlığı (n=3231)			
	Polip olan (n=829)	60,57±10,23	p<0,001
	Polip olmayan (n=2402)	54,96±14,68	
Helikobakter pilori enfeksiyonu (n=3231)			
	H. pilori pozitif (n=1105)	57,18±12,87	p=0,017
	H. pilori negatif (n=2126)	56,00±14,42	

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

		Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=3231)			
	Kadın	1727	53,5
	Erkek	1504	46,5
Polip varlığı (n=3231)			
	Polip olan	829	25,7
	Polip olmayan	2402	74,3
Polibi olanlarda (n=829)			
	Kadın	351	42,3
	Erkek	478	57,7
Polibi olanlarda (n=829)			
	Bir polibi olan	335	40,4
	Birden fazla polibi olan	494	59,6
Polip büyüklüklerine göre (n=829)			
	0,5 cm'den küçük	540	65,1
	0,5cm-1 cm arası	185	22,3
	1 cm'den büyük	104	12,6
Polibi olan hastaların polip tiplerine göre dağılımı (n=829)			
	Tübüler adenom	433	52,2
	Tübülövilöz adenom	114	13,8
	Villöz adenom	50	6
	Hiperplastik polip	198	23,9
	Hiperplastik polip+adenom	12	1,4
	Sesil serrated polip	14	1,7
	İnflamatuvar polip	8	1
Polibi olan hastaların lokalizasyonuna göre dağılımı (n=829)			
	Çıkan kolon	115	13,9
	Transvers kolon	123	14,8
	İnen kolon	146	17,6
	Sigmoid kolon	223	26,9
	Rektum	178	21,5
	Rektosigmoid bileşke	44	5,3
Helikobakter pilori enfeksiyonu varlığı (n=3231)			
	H. pilori enfeksiyonu olan	1105	34,2
	H.pilori enfeksiyonu olmayan	2126	65,8
Helikobakter pilori enfeksiyonu olanlarda (n=1105)			
	Kadın	597	54
	Erkek	508	46

4.2. Helikobakter pilori enfeksiyonu ve kolorektal polip ilişkisi

H. Pilon enfeksiyonu ve kolorektal polip ilişkisi değeriendirildiğinde ise; polibi olmayan 2402 hastanın %30,3'ünde (n=727) H Pilon enfeksiyonu bulunurken; polibi olan 829 hastanın ise %45,6'sında (n=378) H. Pilon enfeksiyonunun mevcut olduğu görülmüştür. KRP olan hastalarda; polibi olmayan hastalara göre, H. Pilon enfeksiyonu oranının daha fazla olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (%45,6 vs %30,3; $p<0,001$, $X^2=64,367$). Polibi olan hastalar, polip sayılarına göre değeriendirildiğinde ise; tek polibi olan 335 hastanın %42'sinde (n=141) H. Pilon enfeksiyonu saptanmıştır. Çoklu polibi olan 494 hastanın ise; %48'inde (n=237) H. Pilon enfeksiyonu saptanmıştır. Polibi olmayan, tek polibi olan ve çoklu polibi olan hastalarda H. Pilon enfeksiyonu oranının lineer olarak artmakta olduğu görülmüştür. Ancak tek polibi olan ve çoklu polibi olan hastaların H. Pilon enfeksiyon oranları karşılaştırıldığında; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (%42 vs %48, $p=0,095$, $X^2=2,788$). Lojistik regresyon analizi yapıldığında; tek polibi olan hastalarda, polibi olmayan hastalara göre H. Pilon enfeksiyon riskinin 1,6 kat artmış olduğu görülmüştür (OR 1,675; 95% CI, 1,32-2,1). Çoklu polibi olan hastalarda ise, polibi olmayan hastalara göre H. Pilon enfeksiyonunun 2,1 kat artmış olduğu görülmüştür (OR 2,125; 95% CI 1,74-2,58) (Tablo 5).

Ancak diğeri taraftan incelediğinde polibi olan 829 hastanın %45,6'sında (n=378) H. Pilon enfeksiyonu mevcut iken, %54,4'ünde (n=451) H. Pilon enfeksiyonu görülmemiştir. Bir polibi olan 331 hastanın %58'inde (n=194) H. Pilon

negatif iken, %42 (n=141)'sinde H. Pilon enfeksiyonu mevcuttur. Çoklu polipi olan 494 hastanın ise %52'sinde (n=257) H. Pilon negatif iken, %48'inde (n=237) H. Pilon enfeksiyonu mevcuttur. Bu şekilde değerlendirildiğinde polipi olan hastalarda H. Pilon negatifliğinin, H. Pilon pozitifliğine göre daha fazla olduğu grlmştr (%54,4 vs %45,6).

Tablo 5. H. Pilon enfeksiyonu ve kolorektal polip ilişkisi

		Hp.negatif		Hp.pozitif		P*	OR(CI %95)
		sayı	%	sayı	%		
Polip varlığı(n=3231)							
	Polip olmayan	1675	69,7	727	30,3	<0,001(X ² =64,367)	
	Polip olan	451	54,4	378	45,6		
Polip sayısı (n=829)							
	Tek polip	194	58	237	42	=0,095(X ² =2,788)	1,67(1,32-2,11)
	Çoklu polip	257	52	1105	34,2		2,12(1,74-2,58)

*: ki kare testi

OR:odd's ratio; CI: confidence interval

4.3. Helikobakter Pilon ve kolorektal polip tipleri arasındaki ilişki

H. Pilon enfeksiyonu sıklığı polip tiplerinde ayrı ayrı incelendiğinde ise enfeksiyon sıklığında belirgin farlılık olduğu gözlenmiştir. Tübüler adenomda H. Pilon sıklığının % 45,5; tübülovillöz adenomda %56,1; villöz adenomda %64 olduğu görüldü. Ayrıca hiperplastik poliplerde H. Pilon pozitifliğinin %37,4; sesil serrated poliplerde %28,6; inflamatuvar poliplerde ise %50 olduğu grlmştir. Polip tipleri

arasında H. Pilon enfeksiyon oranında istatistiksel anlamlı farklar olduğu görölmüşür.(p=0,002; $X^2=21,085$) (Tablo 6).

Tablo 6. H. Pilon enfeksiyonu ve polip tipleri ilişkisi

	H. Piloni				P*	Toplam	
	h.piloni negatif		h.piloni pozitif				
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	0,002 (X²=21,085)	Sayı	(%)
Tübüler adenom	236	54,5	197	45,5		433	52,2
Tübülovillöz adenom	50	43,9	64	56,1		14	13,8
Villöz adenom	18	36,0	32	64,0		50	6
Hiperplastik polip	124	62,6	74	37,4		1	23,9
Hiperplastik polip+adenom	9	75,0	3	25,0		12	1,4
Sesil serrated polip	10	71,4	4	28,6		14	1,7
İnflamatuvar polip	4	50,0	4	50,0		8	1,0
Toplam	451	54,4	378	45,6		8	100
	29						

*:Ki kare testi

Tübülovillöz ve villöz adenomları birlikte gruplayıp, diğr polip tipleriyle birlikte H. Pilon enfeksiyon oranlarını karşılaştırdığımızda ise; tübülovillöz ve villöz adenomlarda H. Pilon enfeksiyon oranının diğr türlere göre daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüşür (%58,5 vs %42,4; $p<0,001$; $X^2=13,799$). Yapılan lojistik regresyon analizine göre, tübülovillöz ve villöz adenomu olanlarda H. Pilon enfeksiyon oranının; diğr polip tiplerine göre 1,9 kat daha fazla olduğu görölmüşür (OR 1,917; %95 CI 1,356-2,712).

Tübülovillöz ve villöz adenom dışındaki diğr polip tipleri (tübüler adenom, hiperplastik polip, SSP, inflamatuvar polip) kendi aralarında karşılaştırıldığında ise;

bu polip tipleri arasında H. Pilon enfeksiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,163$; $X^2=6,521$).

Tübülovillöz adenom ve diğer polip tiplerini (tübüler adenom, hiperplastik polip, SSP, inflamatuvar polip) karşılaştırdığımızda ise; tübülovillöz adenom olan hastalarda, diğer polip türlerine sahip olan hastalara göre H. Pilon enfeksiyonu sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür ve fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$, $X^2=13,887$).

Elde edilen bulgular tübülovillöz ve villöz adenomu olan hastalarda, diğer polip tiplerine göre H. Pilon enfeksiyonu sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (tablo 7).

Tablo 7. Tübülovillöz ve villöz adenom ile diğer polip tiplerinin h.p. oranlarının karşılaştırılması

		H.p negatif		H.p. pozitif		P*	OR(CI %95)
		Sayı	%	Sayı	%		
Tübülovillöz +villöz adenom ve diğer polip tipleri karşılaştırıldığında (n=829)							
	Tübülovillöz ve villöz adenom	68	41,5	96	58,5	<0,001($X^2=13,799$)	1,91 (1,35-2,71)
	Diğer polip tipleri	383	57,6	282	42,4		
Diğer polip tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında (n=665)							
	Tübüler adenom	236	54,5	197	45,5	0,163 ($X^2=6,521$)	
	Hiperplastik polip	124	62,6	74	37,4		
	SSP	10	71,4	4	28,6		
	İnflamatuvar polip	4	50	4	50		
	Hiperplastik polip+ adenom	9	75	3	25		
Tübülovillöz adenom ve diğer polip tipleri karşılaştırıldığında (n=779)							
	Tübülovillöz adenom	50	43,9	64	56,1	0,016 ($X^2=13,887$)	
	Diğer polip türleri	383	57,6	282	42,4		

*: ki kare testi, OR: odd's ratio

4.4. Helikobakter Piloni ve polip büyüklüğü arasındaki ilişki

H. Piloni varlığı ve polip büyüklüğü arasındaki ilişki incelendiği zaman ise, polipi olan 829 hastanın 725 tanesinde 1 cm'den küçük polip olduğu; 104 tanesinde ise polip büyüklüğünün 1 cm'yi aştığı görülmüştür. 1 cm'den küçük polipi olan hastaların % 43,7'sinde H. Piloni enfeksiyonu mevcut iken; 1 cm'den büyük polipi olan hastaların ise % 58,7'sinde H. Piloni pozitifliği olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (%43,7 vs %58,7 $p<0,004$; $X^2=8,173$). Bu durum polip büyüklüğü ile H. Piloni enfeksiyonunun lineer bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Yapılan lojistik regresyon analizine göre 1 cm'den büyük poliplerde H. Piloni enfeksiyon oranının, 1 cm'den küçük poliplere göre 1,82 kat artmış olduğu görülmüştür (OR 1,826; %95 CI 1,203-2,770) (tablo 8).

Tablo 8. Polip büyüklüğü ve h.p. enfeksiyonu arasındaki ilişki

		Hp negatif		Hp pozitif		P*	OR(CI %95)
		Sayı	%	Sayı	%		
Polip büyüklüğü (n=829)							
	<1cm (n=725)	408	6,3	317	43,7	0,004($X^2=8,173$)	1,82(1,2-2,7)
	>1cm (n=104)	43	41,3	61	58,7		

*: ki kare testi, OR=Odds ratio, CI: confidence interval

4.5. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasındaki ilişki

H. Piloni enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; inen kolondaki poliplerin %48,6'sında (n=71), sigmoid kolondaki poliplerin %48,4'ünde (n=108), çıkan kolondaki poliplerin %47,8'inde (n=55), rektumdaki poliplerin %44,9'unda (n=88), rektosigmoid bölgedeki poliplerin %43,2'sinde (n=19) ve transvers kolondaki poliplerin ise %36,6'sında (n=45) H. Piloni varlığı gözlenmiştir. H. Piloni enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,341). H. Piloni enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasındaki ilişki tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: H. Piloni enfeksiyonu ve polip lokalizasyonu arasındaki ilişki

	H. Piloni yok		H. Piloni var		P*
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Çıkan kolon	60	% 52,2	55	% 47,8	0,341($X^2=5,654$)
Transvers kolon	78	% 63,4	45	% 36,6	
İnen kolon	75	% 51,4	71	% 48,6	
Sigmoid kolon	115	% 51,6	108	% 48,4	
Rektum	98	% 55,1	80	% 44,9	
Rektosigmoid bileşke	25	% 56,8	19	% 43,2	

*: ki kare testi

5. TARTIŞMA

Yapılan retrospektif, tek merkezli çalışmada; gastrik H. Pilon enfeksiyonu ve KRP sıklığı arasında belirgin ilişki bulunmuştur.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre; polipi olan hastalarda, polipi olmayan hastalara göre H. Pilon enfeksiyon oranının istatistiksel olarak arttığı; ayrıca bu farkın tübülövilöz ve villöz adenomda ve 1 cm'den büyük poliplerde daha fazla olduğu görülmüştür.

Literatürde, H. Pilon enfeksiyonunun KRP'ler açısından bir risk faktörü olduğunu gösteren benzer çalışmalar mevcuttur. Güney Kore'de 2016 yılında, 4466 hasta ile yapılan bir çalışmada; KAP'i olan hastalarda H. Pilon enfeksiyon oranının daha fazla olduğu görülmüştür (55,0 vs 48,5%; $p<0,001$). Bu çalışmada H. Pilon enfeksiyon oranının ileri adenomlarda ve çoklu adenomlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Kolonik adenomlarda H. Pilon enfeksiyon oranının artmış olduğu görülmüştür. Kolonik adenomlarda H. Pilon enfeksiyon oranının artmış olduğu görülmesine rağmen rektal poliplerde H. Pilon enfeksiyonu ve polip sıklığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (8).

Çin'de 2019'da yapılan 180 adet kolorektal adenoma sahip hasta ve 1195 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada; kolorektal adenoma sahip olan grupta görülen H. Pilon enfeksiyon oranının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (% 57,8 vs 40,1; $p<0,001$) (3).

Amerika'da Sonneberg ve arkadaşlarının yaptığı, endoskopi ve kolonoskopi ile değerlendirilmiş 156.000 kişiden oluşan bir çalışmada ise hiperplastik polip,

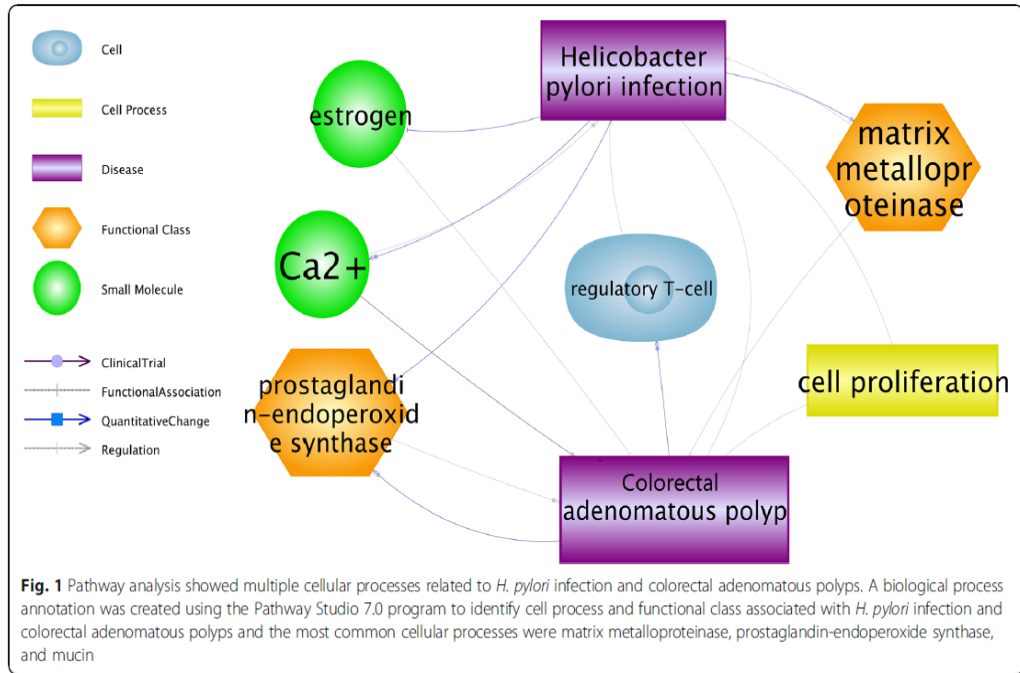
adenomatöz polip, ileri adenom, yüksek dereceli displazi ve adenokarsinomlarda H. Piloni gastritinin daha fazla olduğu görölmüştür (10). Sonneberg'in yaptığı bu çalışma; ilgili alanda yapılan geniş çaplı çalışmalardan biri olması nedeniyle önemlidir. Ayrıca bu çalışmada H. Piloni pozitif gastrit haricinde; intestinal metaplazi, gastrit lenfoma, adenoma, adenokarsinoma gibi durumların da kolon neoplazmi ile ilişkili olduğu görölmüştür (10).

Amerika'da 2006 ve 2016 yılları arasında kolonoskopi ile değeriendirilen 8963 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise; konvansiyonel adenomu olan 4167 hasta değeriendirildiğinde serrated poliplerde (OR 1,71; 95% CI 1,2-2,2) ve konvansiyonel adenomlarda (OR 1,49; 95% CI 1,1-1,9) H. Piloni enfeksiyon riskinin arttığı görölmüştür (153).

Yapılan bazı çalışmalarda ise H. Piloni enfeksiyonu ve kolon neoplazmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Türkiye'de Boyuk ve arkadaşlarının yaptığı 314 hastadan oluşan bir çalışmada H. Piloni varlığı ve intestinal metaplazi ile kolon neoplazmi arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı sonuca ulaşılammıştır (154). Robertson ve arkadaşlarının Amerika'da 1794 hasta ile yaptığı çalışmada ise; H. Piloni enfeksiyonunun kolorektal adenom insidansını azalttığı görölmüştür (155).

H. Piloni ve kolonik neoplazmlar arasındaki ilişkinin altında yatan fizyolojik mekanizmaları henüz tam anlaşılamamıştır. H. Piloni enfeksiyonunun KRP riskini artırmasında çeşitli yolakların sorumlu olduğu düşünülmektedir. H. Piloni enfeksiyonu sonrasında aktivasyonu artan matriks metalloproteinazların, KRP gelişiminde ve aynı zamanda KRK invazyonu ve metastatik sürecin başlamasında da

etkili olduğu düşünülmektedir. H. Pilon enfeksiyonunun pro-inflamatuar COX-2 enzimini indüklemesi, FAP olan hastalarda kolon poliplerinin oluşmasına katkıda bulunduğunu düşünülmektedir. Ayrıca H. Pilon enfeksiyonunun östrojen seviyesini azalttığı ve bu şekilde kolorektal adenom ve karsinom gelişimine sebep olabileceği de savunulmaktadır. Östrojen seviyesinin KRK gelişiminde koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak adenomatöz poliplerin T regülatuar hücrelerin kümelenmesine sebep olduğu ve T regülatuar hücrelerin de H. Pilon enfeksiyonunun sebat etmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu şekilde H. Pilon ve adenomatöz polip varlığının birbirini tetiklediği düşünülmektedir (şekil 7) (3).



Şekil 7. H. Pilon enfeksiyonu ve kolorektal polip arasındaki ilişki

Daha önce yapılmış olan pek çok yayın, gastrik H. Pilon enfeksiyonunun serum gastrin seviyesini artırdığını göstermektedir. Oluşan hipergastrinematik durumun da; kolon mukoza hücrelerinde büyümeyi indükleyici rol oynadığı düşünülmektedir (156). Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise hipergastrinemi ve kolorektal neoplaziler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Uzun süreli PPI kullanımı ve Zollinger Ellison sendromu gibi hipergastrinematik durumlarda kolon adenomu ve KRK gelişimi riskinde belirgin bir artışın olmadığı görülmüştür (156). Robertson ve arkadaşlarının Amerika’da yaptığı çalışmada da kolorektal adenomlar ve gastrin seviyesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (155).

Almanya’da 50 yaş ve üzeri 377 hastada yapılan bir çalışmada ise, H. Pilon enfeksiyonu olan hastalarda kolon neoplazmi gelişme riskinin arttığı; ancak bu artışın serum gastrin seviyesi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Hiperplastik polip ve düşük dereceli intraepitelyal neoplazilerde H. Pilon pozitifliğinin daha fazla olduğu (OR: 2,66 vs 1,85) görülmüştür. Ancak H. Pilon pozitif ve negatif olan hastalarda serum gastrin seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,125$). Bu sonucun elde edilmesinde; gastrinin KRK gelişiminde adenom-karsinom sekansında ileri evrelerde etkili olduğu; yapılan çalışmada analiz edilen hastaların ise kolon neoplazminin erken döneminde olmasının etkili olduğu düşünülmüştür (157).

Fakat bu çalışmada, H. Pilon enfeksiyonuna sahip olan hastaların %43,5’inde bakterinin Cag A virulansına sahip olduğu görülmüştür. Bu durum Cag A virulans faktörünün kolon neoplazmi için risk faktörü olduğunu göstermektedir (OR: 2,25) (157).

Cag A pozitif H. Pilon suşlarının gastrik mukozada güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturarak gastrik kanser gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Almanya’da yapılan bu çalışma gibi bazı çalışmalardan elde edilen sonuç ise Cag A tarafından oluşturulan IL8 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve proinflamatuvar moleküllerin kolon hücre proliferasyonunu da tetikleyebileceği ve KRK gelişimine yol açabileceği yönündedir (157).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, artmış olan gastrin seviyelerinin; KRK hücrelerinin otokrin etki ile gastrin salgılamaları sonucu olduğu görülmüştür. Tümoral dokunun cerrahi rezeksiyonu sonrasında serum gastrin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmalar, gastrinin kolorektal neoplazi gelişiminde etkili olduğu; ancak bu etkininin H. Pilon varlığından bağımsız olduğunu göstermektedir (156, 158, 159).

Kolon neoplazmı ve H. Pilon enfeksiyonu arasındaki bir diğer teori ise; mikroorganizmanın kolon karsinogenezi için direkt aktivatör olmasıdır (3). H. Pilonun kolon epitelini invaze etmediği, mukozada kaldığı bilinmektedir. Tükiye’de Soylu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rezeke edilen kolon poliplerinin biyopsi preparatlarının %21,6’sı H. Pilon pozitif boyanmıştır (160). Grahm ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise; KRK hastalarının biyopsi örneklerinin %27’si, nonspesifik GİS mukozası olan hastaların örneklerinin ise %22’sinde H. Pilon DNA’sı saptanmıştır (156).

H. Pilon ilişkili kronik atrofik gastrit sonucunda gastrik asit sekresyonunun azalması ile GİS mikrobiyasında değişiklikler gelişebilir. *B. fragilis* ve *E. faecalis* gibi

bazı mikroorganizmaların aşırı çoğalması görülebilir. Bu gibi durumların H. Piloni ilişkili gastrik kanser ve KKK gelişimde etkili olabileceği düşünülmektedir (153, 156). Sobhani ve arkadaşlarının 60 KKK tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada; KKK ile takip edilen hastaların gastrointestinal sisteminde, kontrol grubuna göre Bacteriodes ve Provetella türlerinin daha fazla olduğu görülmüştür (161).

Tayland'da 331 hasta ile yapılan bir çalışmada H. Piloni enfeksiyonunun yüksek dereceli displazi ve KKK gelişiminde riski önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (OR 1,48; 95% CI 1,4- 4,1, p=0,003). Bu çalışmada MDM2 SNP39 G/G homozigot bireylerde H. Piloni enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu ve bu hastalarda ileri kolorektal neoplazi riskinin de daha fazla olduğu bildirilmiştir (162).

Bazı otörler H. Piloni enfeksiyonunun kolorektal karsinomunun diğer risk faktörleri için bir belirteç olabileceğini ve H. Piloni enfeksiyonunun toplumun genel hijyen durumunu, bölgenin sanitasyon koşullarını ve çocukluk çağındaki intestinal enfeksiyon durumunu yansıtabileceğini de düşünmektedir (10).

Yaptığımız araştırmada ise yeterli büyüklükte vaka sayısına ulaştığımız kanaatindeyiz. H. Piloni enfeksiyonunun; polip tipi, sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkisi ayrı ayrı detaylı olarak incelenmiştir. H. Piloni enfeksiyonunun hem adenomatöz hem de non-adenomatöz poliplerle olan ilişkisi incelenmiştir. Yanlış negatif sonuç olasılığını engellemek açısından, H. Piloni varlığı araştırılmadan önce antisekretuar ilaç ve antibiyotik kullanımı olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Konu ile ilgili yapılan pek çok çalışmada bu hasta grupları çalışmalardan çıkarılmamıştır ve bu durum çalışmalarda bir kısıt olarak görülmüştür.

Ancak her çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da bazı kısıtlamalar mevcuttur. Çalışma tek merkezli yapılan bir çalışmadır ve bu durum gerçek popülasyonu yansıtmayabilir. Retrospektif tarama yapıldığı için, çalışmaya alınan hastaların sosyoekonomik durumları ile ilgili verilere ulaşılammıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda H. Pilon enfeksiyon oranının %34,2 olduğu görülmüştür. Bu oranın Türkiye’de bilinen H .Pilon pozitifliği oranına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun; yapılan çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması, ülkenin başkentinde bir hastaneye başvuran hastaların çalışmaya alınması; bu nedenle daha fazla sağlık hizmetine ulaşan, daha iyi yaşam tarzı olan ve sosyoekonomik durumu daha iyi olan bir hasta grubunun çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

H. Piloninin maligniteyle ilgili olduğu düşünülen majör virulans faktörleri Cag A ve Vac A genleridir. Yapılan çalışmada H .Pilon varlığında Cag A ve Vac A genleri varlığı araştırılmamıştır. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda KRK gelişimi ile pozitif ve negatif ilişkisi olan fiziksel aktivite, NSAID kullanımı, diyet alışkanlıkları, aile öyküsü gibi faktörler araştırılmamıştır. Yapılan çalışmada bu yönlerden kısıtlılıklar mevcuttur.

6.SONUÇ

H. Pilon ve kolon polipleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptığımız bu çalışmada;

1) Kolorektal polip tespit edilen hastalarda H. Pilon enfeksiyon oranı, polipi olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$; $X^2=64,367$).

2) Çoklu polipi olan hastalarda ise H. Pilon enfeksiyonu oranı tek polipi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamıştır ($p=0,095$; $X^2=2,788$).

3) Polip tipi açısından değerlendirildiğinde; tübülövilöz ve vilöz adenomun diğer polip tiplerine göre daha yüksek H. Pilon enfeksiyon oranına sahip olduğu görölmüştür ($p<0,001$; $X^2=13,799$).

4) Polipler büyüklüklerine göre incelendiğinde ise; 1 cm'den büyük poliplerde, 1 cm'den küçük poliplere göre H. Pilon enfeksiyonunun daha fazla olduğu görölmüştür ($p<0,004$; $X^2=8,173$).

5) Malignite riski daha yüksek olan polip tiplerinde ve daha büyük poliplerde H. Pilon enfeksiyon oranının daha fazla olduğu görölmüştür.

6) Poliplerin lokalizasyonuna göre ise H. Pilon enfeksiyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,341$; $X^2=5,654$).

Yapılan çoğu epidemiyolojik çalışma, H. Pilon ve kolorektal neoplaziler arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. KRK ile takipli olan ve kolon polipi olan hastalarda H. Pilon seroprevalansının daha fazla olduğu görülmüştür. Diğer yandan ikisi arasında herhangi bir ilişkinin gösterilemediğı çalışmlar da mevcuttur.

Kolorektal karsinomun tüm dünyada insidansı artmaktadır. Sıklık ve mortalite açısından önemli bir sağık sorunudur. Kolorektal karsinomun prekanseröz lezyonu olan KRP'lerin erken saptanması ve kolonoskopik yöntemlerle rezeke edilmesi KRK insidansını belirgin azaltmaktadır. H. Pilon enfesiyonu ve KRP sıklığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi, KRP'lerin erken tanı almasına ve ayrıca H. Pilon eradikasyon tedavisi ile polip oluşumunun azalmasına; bu şekilde de KRK insidansının azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle bu alanda daha detaylı ve geniş çaplı araştırma yapılması önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
2. Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(9):875-82.
3. ChangxiChen, Mao Y, Du J, Xu Y, Zhu Z, Cao H. *Helicobacter pylori* infection associated with an increased risk of colorectal adenomatous polyps in the Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):14.
4. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996;100(5a):12S-7S; discussion 7S-8S.
5. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: current perspectives. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13 Suppl 1:S114-24.
6. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
7. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
8. Nam JH, Hong CW, Kim BC, Shin A, Ryu KH, Park BJ, et al. *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for colonic adenomatous neoplasms. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):107-15.
9. Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. *Helicobacter pylori* infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis*. 2014;16(4):246-52.
10. Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):208-15.
11. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2011;129(11):2704-11.
12. Blaser MJ. Gastric *Campylobacter*-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 1987;93(2):371-83.
13. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5.
14. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005;96(12):835-43.
15. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.

16. Merrell DS, Goodrich ML, Otto G, Tompkins LS, Falkow S. pH-regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 2003;71(6):3529-39.
17. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol*. 1986;39(4):353-65.
18. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med*. 1996;100(5a):2S-9S; discussion S-11S.
19. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33-9.
20. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6-7):407-17.
21. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):209-15.
22. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1359-63.
23. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaei H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter*. 2009;14(1):40-6.
24. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology*. 1992;102(3):760-6.
25. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol*. 1998;148(8):793-7.
26. 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):645-52.
27. 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):982-6.
28. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol*. 1996;144(3):290-9.
29. Queralt N, Bartolome R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol*. 2005;98(4):889-95.
30. Kignel S, de Almeida Pina F, Andre EA, Alves Mayer MP, Birman EG. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis*. 2005;11(1):17-21.

31. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003;13(3):162-8.
32. 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):474-8.
33. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:105-10.
34. Hunt RH, Summanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15 Suppl 1:51-9.
35. Lee A. The *Helicobacter pylori* genome--new insights into pathogenesis and therapeutics. *N Engl J Med.* 1998;338(12):832-3.
36. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science.* 2004;305(5686):1003-6.
37. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:57-64.
38. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:65-71.
39. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, 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(25):14648-53.
40. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90.
41. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science.* 1998;279(5349):373-7.
42. 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(13):7533-8.
43. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science.* 2002;297(5581):573-8.
44. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest.* 2001;108(6):929-37.
45. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, 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(3):375-81.
46. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petraccia R, Burrone D, Macchia G, 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(12):5791-5.

47. Fallone CA, Barkun AN, Gottke MU, Best LM, Loo VG, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):659-69.
48. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1636-44.
49. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.
50. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(12):1949-58.
51. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2621-6.
52. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2324-37.
53. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2100-15.
54. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004;53(9):1244-9.
55. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(2):187-94.
56. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(3):403-12.
57. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322.
58. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, 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(5):823-9.
59. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(5):1166-70.
60. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
61. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(3):357-61.

62. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):863-9.
63. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(3):342-5.
64. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):879-84.
65. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004;9 Suppl 1:7-14.
66. Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, Mund MT, Schaub N, Meier R, et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):242-8.
67. Lawson AJ, Elviss NC, Owen RJ. Real-time PCR detection and frequency of 16S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):282-6.
68. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):853-62.
69. 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(12):2330-8.
70. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1005-9.
71. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):547-50.
72. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Osborn J, Perna F, Bernabucci V, et al. Accuracy of breath tests using low doses of ¹³C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomised controlled trial. *Gut.* 2006;55(4):457-62.
73. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter.* 2004;9(4):347-68.
74. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med.* 2002;136(4):280-7.
75. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2380-3.
76. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology.* 2003;125(2):586-90.

77. Paull G, Yardley J. Pathology of *C. pylori*-associated gastric and esophageal lesions. *Campylobacter pylori* in gastritis and peptic ulcer disease: Igaku-Shoin, New York, NY; 1989. p. 73-98.
78. Misiewicz JJ. *Helicobacter pylori*: past, present, and future. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;194:25-9.
79. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JJ, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet.* 1991;338(8763):332-5.
80. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj.* 1991;302(6788):1302-5.
81. McColl K, El-Nujumi A, Chittajallu R, Dahill S, Dorrian C, El-Omar E, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut.* 1993;34(6):762-8.
82. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(10):628-38.
83. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou P, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer research.* 1995;55(10):2111-5.
84. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *New England Journal of Medicine.* 1991;324(15):1043-8.
85. Selgrad M, Bornschein J, Malfertheiner P. Guidelines for treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(8):581-8.
86. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol.* 1989;42(12):1269-71.
87. De Jong D, Van Der Hulst RW, Pals G, Van Dijk WC, Van Der Ende A, Tytgat GN, et al. Gastric non-Hodgkin lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue are not associated with more aggressive *Helicobacter pylori* strains as identified by *CagA*. *American journal of clinical pathology.* 1996;106(5):670-5.
88. Delchier J-C, Lamarque D, Levy M, Tkoub EM, Copie-Bergman C, Deforges L, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma: high seroprevalence of *CagA* in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *The American journal of gastroenterology.* 2001;96(8):2324-8.
89. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink H. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the *CagA* protein. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1482-6.
90. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research.* 1992;52(24):6735-40.

91. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1966;1(1):40-8.
92. Forman D, Coleman M, De Backer G, Eider J, Moller H, Damotta L, et al. AN INTERNATIONAL ASSOCIATION BETWEEN *HELICOBACTER-PYLORI* INFECTION AND GASTRIC-CANCER. *Lancet*. 1993;341(8857):1359-62.
93. Huang J-Q, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1169-79.
94. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology*. 1998;115(3):642-8.
95. Liu H, Merrell DS, Semino-Mora C, Goldman M, Rahman A, Mog S, et al. Diet synergistically affects *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in nonhuman primates. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1367-79. e6.
96. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the National Medical Association*. 2004;96(11):1470.
97. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(2):325-34.
98. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke J-D, Bojarski C, Radenhausen M. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(4):685-6.
99. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
100. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5283-93.
101. Iwao E, Yokoyama Y, Yamamoto K, Hirayama F, Haga K. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of Y-904, a new fluoroquinolone. *Journal of infection and chemotherapy*. 2003;9(2):165-71.
102. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut*. 1997;41(1):8-13.
103. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-39.
104. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric Quadruple vs. Triple Therapy for Primary Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Tolerability. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(1):65-73.

105. 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 medical journal*. 2012;53(4):273.
106. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, Tuncyurek M, Aydin A. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *European journal of internal medicine*. 2009;20(1):53-7.
107. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrate, 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. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(3):562-7.
108. Fischbach L, Evans E. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(3):343-57.
109. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2012;5:23.
110. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):715-8.
111. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):719-26.
112. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, 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(9790):507-14.
113. Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2015;20(2):79-88.
114. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2015;351:h4052.
115. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(10):1339-43.
116. Liou J-M, Lin J-T, Chang C-Y, Chen M-J, Cheng T-Y, Lee Y-C, et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut*. 2010;59(5):572-8.
117. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(1):119-32.

118. Gisbert JP, Association) HpSGotSG. third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(12):1484-5.
119. Kwack W, Lim Y, Lim C, Graham DY. High dose ilaprazole/amoxicillin as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Gastroenterology research and practice*. 2016;2016.
120. Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu Y-J, Wang T-Y, Wang X-W, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3):437-45.
121. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(8):791-7.
122. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(3):413-31.
123. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Hishida A, Sakurai M, et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):290-301.
124. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, et al. Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(1):22-30.
125. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Hishida A, Ishizaki T. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;80(1):41-50.
126. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-33.
127. Frenck Jr RW, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and infection*. 2003;5(8):705-13.
128. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010;19(4):409-14.
129. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
130. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2744-9.

131. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. 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(4):309-16.
132. Nseir W, Diab H, Mahamid M, Abu-Elheja O, Samara M, Abid A, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(3):231-8.
133. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(4):220-41.
134. Stock C, Pulte D, Haug U, Brenner H. Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(3):621-30. e1.
135. Sobin L. International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumours. Oesophagus including Oesophagogastric Junction. 2009:66-72.
136. Jass J. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
137. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87(2):159-70.
138. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:479-507.
139. Adloff M, Arnaud J-P, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *The American journal of surgery*. 1989;157(3):299-302.
140. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31(1):19-31.
141. Mitry E, Guiu B, Coscanea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-8.
142. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(9):638-46.
143. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *Journal of clinical oncology*. 2004;22(10):1797-806.
144. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-16.
145. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiologic reviews*. 2011;33(1):88-100.

146. Mansoor S, Dolkar T, El-Fanek H. Polyps and polypoid lesions of the colon. *International journal of surgical pathology*. 2013;21(3):215-23.
147. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(12):1272-8.
148. Costantini M, Sciallero S, Giannini A, Gatteschi B, Rinaldi P, Lanzaova G, et al. Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps: the experience of the multicenter adenoma colorectal study (SMAC). *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(3):209-14.
149. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371-9.
150. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(9):1315.
151. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *Journal of general internal medicine*. 2003;18(2):128-37.
152. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite–Canada syndrome: support for autoimmunity. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(2):496-502.
153. Kumar A, Kim M, Lukin DJ. *Helicobacter pylori* is associated with increased risk of serrated colonic polyps: Analysis of serrated polyp risk factors. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37(3):235-42.
154. Boyuk B, Ozgur A, Atalay H, Celebi A, Ekizoglu I, Aykurt E. *Helicobacter pylori* infection coexisting with intestinal metaplasia is not associated with colorectal neoplasms. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(2):133.
155. Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, Greenberg ER, Mott LA, Cole BF, et al. Gastrin, *Helicobacter pylori*, and colorectal adenomas. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(2):163-7.
156. Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasia: Is there a causal link? *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):649-58.
157. Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer*. 2014;135(5):1127-31.
158. Charnley RM, Thomas WM, Stanley J, Morris DL. Serum gastrin concentrations in colorectal cancer patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992;74(2):138-40; discussion 41.
159. Singh P, Dai B, Wu H, Owlia A. Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16(1):68-77.

160. Soyly A, Ozkara S, Alis H, Dolay K, Kalayci M, Yasar N, et al. Immunohistochemical testing for *Helicobacter Pylori* existence in neoplasms of the colon. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:35.
161. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One.* 2011;6(1):e16393.
162. Tongtawee T, Simawaranon T, Wattanawongdon W. Role of screening colonoscopy for colorectal tumors in *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis with MDM2 SNP309 G/G homozygous: A prospective cross-sectional study in Thailand. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(5):555-60.

8. EKLER

Etik Kurul Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

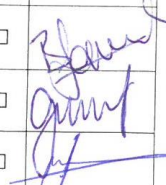
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalında endoskopi ve kolonoskopi yapılmış hastalarda helicobakter pilori enfeksiyonu ve kolorektal polip sıklığı ve lokalizasyonu arasındaki ilişki		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. G. Şükrü DURLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD./ G.Ü.T.F.		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.09.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐		
	DİĞER	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 34	Toplantı tarihi: 07.10.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmako. Bİ.Dr.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi A.Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Araş.Gör.Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

7. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

.1.	Adı soyadı: Nergis Basmacı
.2.	Doğum tarihi ve yeri: 22.04.1991 , Denizli
.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları B.D.
.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): nergisbasmaci@gmail.com / 05377300105

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2015
.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

.1.	C Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çal Devlet Hastanesi – Denizli
-----	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

.1.	I İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
.2.	I Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
.3.	I Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
.4.	I Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
.5.	I Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

.2.	Özgeçmiş Sahibi
.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
.2.3.	İmza: