HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNUN KRONİK HCV İNFEKSİYONLU HASTALARDA TEDAVİYE KALICI VİROLOJİK YANIT ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Bahadır Ceylan,[1] Dr. Hasan Bektaş,[2] Dr. Gülhan Eren,[3] Dr. Muzaffer Fincancı,[3] Dr. Cüneyt Müderrisoğlu,[4] Dr. Esra Paşaoğlu,[5] Dr. Erol Rüştü Bozkurt[5]

[1] Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

[2] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

[3] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

[4] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

[5] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Helicobacter pylori pozitifliğinin kronik HCV infeksiyonunun klinik, virolojik ve histolojik özellikleri ve pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine yanıt üzerine etkisini incelemek.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışmaya üst gastrointestinal endoskopi ve gastrik mukozal biyopsi yapılmış kronik HCV infeksiyonlu olgular alındı. Helicobacter pylori varlığı gastrik mukozal biyopsi ve histoloji ile belirlendi. Kronik HCV infeksiyonlu olgularda Helicobacter pylori durumu ve bazal parametrelerin pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye kalıcı virolojik yanıt üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Bu retrospektif çalışmaya 38 kronik HCV infeksiyonlu hasta alındı (18 erkek ve 20 kadın, ortanca yaş 59, alt ve üst sınırlar 33-72). Kalıcı virolojik yanıt 12 hastada (%31) elde edildi. Genotip 1 ve 4 olan kronik HCV infeksiyonlu olgularda kalıcı virolojik yanıt oranı genotip 2 ve 3 olanlardan daha azdı [kalıcı virolojik yanıtlı olgularda HCV genotip 1 ve 4 olanların sayısı 8 (%66,7) ve genotip 2 ve 3 olanların sayısı 4 (%33) idi; kalıcı virolojik yanıt alınmayan olgularda genotip 1 ve 4 olanların sayısı 24 (%100) ve genotip 2 ve 3 olanların sayısı 0 (%0) idi, p=0,008]. Helicobacter pylori pozitif ve negatif olan olgular arasında kalıcı virolojik yanıt oranları açısından fark yoktu [sırasıyla 7 (%23,3) ve 5 (%62,5), p=0,081].

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları her ne kadar istatistiksel anlamlılık sınırında olmasa da Helicobacter pylori varlığının kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kalıcı yanıt üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, hepatit C virus, pegile interferon **Nobel Med 2012; 8(3): 18-23**

THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON THE SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IN PATIENT WITH CHRONIC HCV INFECTION

ABSTRACT

Objective: *To determine the influence of Helicobacter pylori positivity on the clinical, virological and histological characteristics of chronic Hepatitis C virus infection, and the effect of Helicobacter pylori infection on response to pegylated interferon and ribavirin combination treatment retrospectively.*

Material and Method: *Patients with chronic HCV infection who have had upper gastrointestinal endoscopy and gastric mucosal biopsy previously were included in this study retrospectively. The presence of Helicobacter pylori was determined by gastric mucosa biopsy and histology. We assesed the effect of baseline predictive factors and Helicobacter pylori status on the sustained virologic response (SVR) rate to pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C patients.*

Results: *Thirty eight patients (18 males and 20 females, median age 59, range 33-72) with chronic HCV infection were included in this retrospective study. Sustained virological response was achieved in 12 (31%) patients. Sustained virological response rate in patients with HCV genotype 1 and 4 was lower than in those with genotypes 2 or 3 [The rate of HCV genotype 1 and 4 were 8 (66.7%) and HCV genotype 2 and 3 were 4 (33.3%) in the patients with SVR; the rate of genotype 1 and 4 were 24 (100%) and HCV genotype 2 and 3 were 0 (0%) in the patients without SVR, p=0.008]. The sustained virological response rate to combination therapy did not differ between patients with and without Helicobacter pylori infection [7 (23.3%) and 5 (62.5%) respectively, p=0.081].*

Conclusion: *The findings of this study indicate that Helicobacter pylori positivity may have negative impact on sustained virologic response rates in chronic HCV infections, and while the difference was statistically insignificant, it was close to the significance limit.*

Key Words: *Helicobacter pylori, hepatitis C virus, pegylated interferon* ***Nobel Med 2012; 8(3): 18-23***

GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV) infeksiyonu kronik karaciğer hastalığının ve buna bağlı siroz ve hepatoselüler karsinomun en önde gelen nedenleri arasındadır.[1] Kronik HCV infeksiyonunda pegile interferon ve ribavirin tedavisi ile %55'lere varan başarı elde edilebilmektedir.[2]

Helicobacter pylori ön planda mide mukozasını tutan ve gastritten mide kanserine kadar değişen çeşitli hastalıklara yol açan bir bakteridir. Kronik HCV infeksiyonunda *Helicobacter pylori* infeksiyonu sıklığının sağlıklı kontrollere göre arttığını gösteren çalışmalar vardır.[3-6] Kronik HCV infeksiyonlu olgularda Child skoru ve histolojik hasarı daha fazla olanlarda *Helicobacter pylori* infeksiyonu oranının arttığı öne sürülmüştür.[6] Bunun nedeni olarak da Helicobacter infeksiyonu sonucu ortaya çıkan sitokinlerin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip inflamasyonu artırması ve *Helicobacter pylori*'nin HCV'ye karşı T helper ve T supresör hücre cevabını azaltarak virus klirensini bozması gösterilmiştir.[7-10] Literatürde *Helicobacter pylori* pozitifliğinin kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kalıcı yanıt üzerindeki etkisine ilişkin sadece bir çalışma olup bu çalışmada infeksiyonunun tedaviye yanıtı değiştirmediği görülmüştür.[11]

Bu çalışmanın amacı kronik *Helicobacter pylori* infeksiyonunun kronik HCV infeksiyonunun klinik, virolojik ve histolojik parametreleri üzerindeki etkisinin ve kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kalıcı virolojik yanıt üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HCV infeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen ve dispeptik yakınmalar nedeniyle veya özofagus varis değerlendirmesi için üst gastrointestinal endoskopi yapılan olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma için hastanemizin lokal etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri: Olgunun çalışmaya alınabilmesi için aşağıdaki tüm kriterlerin gerçekleşmiş olması gerekmekteydi.

-ELISA ile anti-HCV pozitifliği ve PCR (polimerase chain reaction) ile HCV RNA pozitifliği olan olgular
-Kronik HCV infeksiyonu nedeniyle pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedaviyi yanıtlı olma halinde genotip 2 ve 3 olan olgular için en az 6 ay ve genotip 1 ve 4 olan olgular için en az 1 yıl alan olgular
-Kronik HCV infeksiyonu tedavisi sonrası 6. ayda HCV RNA ölçümü yapılan olgular
-Herhangi bir sebeple üst gastrointestinal endoskopi ve bu sırada antrumdan mukozal biyopsi alınan olgular

Çalışmaya alınmama kriterleri: Aşağıdaki kriterlerden biri varsa o olgu değerlendirmeye alınmadı: →

Tablo 1: Kronik HCV infeksiyonunda tedavi ile kalıcı virolojik yanıt alınan ve alınamayan olgu gruplarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler

	Kalıcı virolojik yanıt alınan olgular (n=12)	Kalıcı virolojik yanıt alınamayan olgular (n=26)	p
Erkek/kadın; n, (%)	6/6 (50/50)	12/14 (46,2/53,8)	0,825
Mide biyopsisinde Helicobacter pozitifliği; n (%)	7 (58,3)	23 (88,5)	0,081
Pegile interferon dozunda azaltma yapılan olgular; n (%)	2 (16,7)	12 (46,2)	0,147
Ribavirin dozunda azaltma yapılan olgular; n (%)	3 (25)	7 (26,9)	1
Genotip 1, 4/ 2, 3; n/n (%/%)	8/4 (66,7/33,3)	24/0 (100/0)	0,008
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	0 (0)	3 (11,5)	0,528
Yaş (yıl)	60 (33-71)	59,5 (36-72)	0,826
Vücut-kitle indeksi	25,75 (20,31-31,96)	25,58 (23,1-43,75)	0,064
Knodell skoru	11 (5-13)	10 (1-16)	0,721
Fibroz skoru	3 (1-3)	3 (0-4)	0,319
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	91 (16-458)	66 (15-176)	0,695
Tedavi öncesi serum HCV RNA düzeyi (x10^3 IU/ml)	1180 (2,28-56100)	2285 (220-22800)	0,185
Önceki standart interferon ve ribavirine yanıtsız olgular; n (%)	0 (0)	1 (3,8)	1
Karaciğer yağlanması olan olgular; n (%)	6 (50)	10 (45,5)	0,8

-HCV RNA ve anti-HCV negatif olan olgular
-Kronik HCV infeksiyonu ile birlikte HBV veya HIV koinfeksiyon varlığı
-Otoimmun hepatit varlığı
-Malignite, kronik infeksiyon veya romatolojik hastalığı bulunanlar
-Metabolik veya genetik karaciğer hastalığı varlığı
-Kronik HCV infeksiyonu için pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedavi dışında bir tedavi alan hastalar (ribavirinle veya ribavirinsiz standart interferon veya tek başına pegile interferon alan olgular)
-Kronik HCV infeksiyonu tedavisi için pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviyi tedaviye yanıtlı olma halinde genotip 2 ve 3 için en az 6 ay genotip 1 ve 4 için en az 1 yıl alamayan olgular
-Kronik HCV infeksiyonu tedavisi sonrası 6. ayda HCV RNA ölçümü yapılmayan olgular
-Üst gastrointestinal endoskopi yapılmayan olgular
-Üst gastrointestinal endoskopi sırasında antrum biyopsisi yapılmayan olgular
-Mide ve duodenumla ilgili operasyon geçiren olgular
-Daha önce *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi alan olgular
-İki veya daha fazla endoskopi yapılan olgular

HCV RNA ölçümü ve genotip tespitinde kullanılan yöntemler: Olgularda HCV RNA ölçümü için değişik yöntemler kullanıldı: 1- bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation Diagnostics, USA, saptama aralığı 615-7690000 U/ml). 2- RT-PCR (real time polymerase chain reaction, Cobas TaqMan HCV test v 2.0, saptama aralığı 25-391000000 U/ml). HCV genotipi Innolipa HCV II (Bayer Diagnostics, USA) ile değerlendirildi.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi: Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi.

Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi: Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesiyle karaciğer yağlanması olup olmadığı belirlendi.

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması: Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek VKİ'leri bulundu.

Pegile interferon ve ribavirin dozunda azaltmanın tanımı: Tedavi süresince pegile interferon veya ribavirin dozunun en az %80'ini alan olgular yeterli dozda ilaç almış olgular olarak kabul edildi.

Kronik HCV infeksiyonunda kalıcı virolojik yanıtın tanımı: Kronik HCV infeksiyonunda pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedavi sonrası 6. ay sonunda serum HCV RNA düzeyi PCR yöntemi ile negatif olan olgular kalıcı virolojik yanıtlı kabul edildi.

Endoskopi işlemi: Olgulara bir gece açlığı takiben 2,5-7,5 mg midazolamla premedikasyon sonrası üst gastrointestinal endoskopi işlemi uygulandı. Bu işlem sırasında midenin antrum kısmından mukozal biyopsi örnekleri alındı ve örnekler patoloji laboratuvarına %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonu içinde gönderildi.

***Helicobacter pylori* tespit yöntemi:** *Helicobacter pylori* mide biyopsi örneklerinin histolojik kesitlerinin Giemsa boyası ile boyanması ile tespit edildi. Olgular patolojik yöntemle *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olan olgular olarak iki gruba ayrıldı.

Alkol kullanımı varlığı: Düzenli olarak her hafta en az 1 defa alkol alan olgular miktara bakılmaksızın alkol alımı olan olgular olarak kabul edildi.

Sitopeni gelişiminin tanımlanması: Kronik HCV infeksiyonlu olgularda periferik kan sayımında aşağıdaki değişikliklerden biri meydana geldiğinde pegile interferon ve/veya ribavirin dozlarının azaltıldığı görüldü:
-Hemoglobin <10 gr/dl
-Nötrofil sayısı <850/mm^3
-Trombosit sayısı <70000/mm^3

Değerlendirmeye alınan parametreler: Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, tedavi öncesi alkol kullanımı varlığı, serum HCV RNA düzeyleri, tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, karaciğer yağlanması varlığı, mide biyopsisinde *Helicobacter pylori* durumu, tedavi sırasında sitopeniye bağlı ilaç dozunda azaltma yapılıp yapılmadığı, HCV genotipi→

ve tedavi öncesinde karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksi (HAİ) ve fibroz skoru dosya bilgilerinden kaydedildi.

Olgular kalıcı virolojik yanıtlı olan ve olmayan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki olgu grubu değerlendirmeye alınan değişkenler açısından karşılaştırıldı ve kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kalıcı yanıtı belirleyen bağımsız değişkenler arandı. Çalışmaya alınan olgular ayrıca *Helicobacter pylori* pozitifliği olan ve olmayan olgular olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar değerlendirmeye alınan değişkenler açısından karşılaştırıldı.

İstatistik: İstatistik değerlendirmede SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) programı 17. versiyonu kullanıldı. Olgulara ait yaş, Knodell ve fibroz skoru, serum ALT düzeyi, serum HCV RNA düzeyi ve VKİ ortanca ve en küçük ve en büyük değer olarak ifade edildi. Cinsiyet, *Helicobacter pylori* pozitifliği, karaciğer yağlanması varlığı, HCV genotipi ve pegile interferon ve ribavirin dozunda azaltma yapılan olgu oranları yüzde değer ve olgu sayıları olarak ifade edildi. Olgu grupları karşılaştırılırken normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Witney U testi kullanılırken kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 18'i erkek ve 20'si kadın yaş ortancası 59 (alt ve üst sınırlar 33 ve 72) olan kronik HCV infeksiyonlu toplam 38 olgu alındı.

Kronik HCV infeksiyonunun tedavisinde pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombinasyon tedavisi kullanıldı. Olgulara pegile interferon olarak pegile interferon alfa-2a (haftada bir subkutan 180 mikrogram dozunda) veya pegile interferon alfa-2b (haftada bir subkutan 1,5 mikrogram/kg dozunda) verilmişti. Ribavirin genotip 1 ve 4 HCV ile infekte olan olgularda 75 kg'ın üzerinde vücut ağırlığında 1200 mg/gün ve 75 kg'dan az vücut ağırlığında 1000 mg/gün dozunda verilmişken genotip 2 ve 3 HCV ile infekte olan olgularda ise 800 mg/gün dozunda verilmişti. Genotip 1 ve 4 olan olgularda kombinasyon tedavisine 48 hafta ve genotip 2 ve 3 olan olgularda ise 6 ay devam edilmişti. Tedavinin 3. ayı sonunda serum HCV RNA düzeyi tedavi öncesi değerlere göre en az 2 log 10 düşmeyen ve tedavinin 6. ayı sonunda serum HCV RNA düzeyi halen pozitif olan olgularda tedavi yanıtsızlık nedeniyle kesilmişti.

Olgulardan 24'üne (%60,3) herhangi bir gastrointestinal yakınması olmadan özofagus varisi araştırmak üzere üst gastrointestinal endoskopi yapılmışken 14'üne (%39,7) dispeptik yakınmalar nedeniyle endoskopi yapılmıştı. Olgulardan 25'i (%69) 3. evre ve 2'si (%5,6) 4. evre fibroz gösteriyordu. Otuz sekiz olgunun 33'ünde karaciğer biyopsisinde yağlanma açısından değerlendirme yapılmıştı ve bu olgularında 15'inde (%54,5) yağlanma vardı.

Tablo 2: Mide biyopsisinde Helicobacter pozitifliği olan ve olmayan olgu gruplarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler

	Mide biyopsisinde Helicobacter pylori pozitif olan olgular (n=30)	Mide biyopsisinde Helicobacter pylori negatif olan olgular (n=8)	p
Erkek/kadın; n, (%)	15/15 (50/50)	3/5 (37,5/62,5)	0,697
Kalıcı virolojik yanıt; n (%)	7 (23,3)	5 (62,5)	0,081
Pegile interferon dozunda azaltma yapılan olgular; n (%)	12 (40)	2 (25)	0,684
Ribavirin dozunda azaltma yapılan olgular; n (%)	9 (30)	1 (12,5)	0,653
Genotip 1, 4; n (%)	26 (92,9)	6 (75)	0,207
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	3 (10)	0 (0)	1
Yaş (yıl)	59 (33-72)	61,5 (50-68)	0,420
Vücut-kitle indeksi	26,58 (22,86-43,75)	28,56 (20,31-31,96)	0,872
Knodell skoru	10 (1-16)	11 (9-16)	0,054
Fibroz skoru	3 (0-4)	3 (1-4)	0,240
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	86 (15-458)	73,5 (16-176)	0,543
Tedavi öncesi serum HCV RNA düzeyi ($x10^3$ IU/ml)	2175 (100-22800)	1027 (2,28-56100)	0,252
Tedavi sırasında sitopeni gelişen olgular; n (%)	13 (43,3)	2 (25)	0,44
Önceki standart interferon ve ribavirine yanıtsız olgular; n (%)	1 (3,3)	0 (0)	1
Karaciğer yağlanması olan olgular; n (%)	12 (57,1)	4 (44,4)	0,681

Olgulardan 12'sinde (%31,6) pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edilirken 26 olgu (%68,4) yanıtsız kaldı. Kalıcı virolojik yanıt elde edilen ve elde edilemeyen olgu gruplarının karşılaştırılmasıyla ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kalıcı virolojik yanıtlı olgularda helicobacter pozitifliğinin yanıtsız olgulara göre daha az olduğu görüldü (sırasıyla %58,3 ve %88,5; p=0,081). Kalıcı virolojik yanıtlı olgu grubunda HCV genotipi 1 ve 4 olan olgular yanıtsız olgu grubuna göre daha azdı [HCV genotip 1, 4 ve 2, 3 olan olgu sayıları kalıcı virolojik yanıtlı olgu grubunda sırasıyla 8 (%66,7) ve 4 (%33,3); kalıcı virolojik yanıtlı olmayan olgu grubunda sırasıyla 24 (%100) ve sıfır (%0) bulundu; p=0,008].

Çalışmaya alınan 38 olgunun 30'unda (%78,9) *Helicobacter pylori* pozitifken 8'inde (%21,1) negatifti. Mide biyopsisinde *Helicobacter pylori* pozitif olan ve negatif olan olgu gruplarının karşılaştırılmasıyla ilgili veriler Tablo 2'de özetlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte *Helicobacter pylori* pozitifliği olan olgu grubunda kalıcı virolojik yanıt oranı negatif olan olgu grubuna göre daha azdı (sırasıyla %23,3 ve %62,5, p=0,081).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda kronik HCV infeksiyonlu olgularda →

Helicobacter pylori pozitifliği %78,9 olarak bulunmuştur. Daha önceki bir çalışmamızda dispepsi yakınmasıyla kliniğimize başvuran 66 olgunun 49'unda (%74,2) mide biyopsisinde *Helicobacter pylori* pozitifliği bulunmuştu.[12] Bu iki çalışmadaki *Helicobacter pylori* pozitifliği oranları birbirine benzer olmakla birlikte kronik HCV infeksiyonlu 38 olgunun 24'ünde üst gastrointestinal endoskopinin dispepsi olmadan sadece özofagus varisi düşünülerek yapılmış olması bu olgularda bulunan %78,9'luk oranın sağlıklı olgulara göre yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde kronik HCV infeksiyonunda *Helicobacter pylori* infeksiyonu olasılığının sağlıklı kontrollere göre arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi fark olmadığını öne süren çalışmalar da vardır.[3-6,13] Kronik HCV infeksiyonunda *Helicobacter pylori* infeksiyonu sıklığının arttığını öne süren çalışmalarda HCV infeksiyonlu olgularda *Helicobacter pylori* antikor pozitifliği %55,6-89 oranlarında görülmüştür.[3-6] Bu çalışmaların sadece birinde *Helicobacter pylori* pozitifliği hem seroloji ve hem de üreaz pozitifliği ile değerlendirilmiş; geri kalan çalışmalarda ise sadece serolojik yöntem kullanılmıştır. *Helicobacter pylori* durumunu değerlendirmede serolojik yöntemin dezavantajı infeksiyonun o anda aktif olup olmadığını gösterememesidir. Bizim çalışmamızda mide biyopsisinin histolojik değerlendirmesi ile *Helicobacter pylori* pozitifliğinin değerlendirilmesi çalışmanın avantajı olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* pozitif olan ve olmayan olgu grupları arasında karaciğerdeki histolojik hasarın derecesi açısından fark bulunamadı. Literatürde *Helicobacter pylori* infeksiyonunun karaciğer hastalığının histolojik ağırlığını etkilemediğini veya artırdığını öne süren çalışmalar vardır.[6,13-15] Yüz altı kronik HCV infeksiyonlu olgunun değerlendirildiği bir çalışmada sirozu olan 47 olguda *Helicobacter pylori* antikor pozitifliği %70,2 iken sirozu olmayanlarda bu oran %47,5 bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.[14] Bu çalışmada *Helicobacter pylori* pozitifliği ve yaşın sirozun bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir. Yine 41 kronik HCV infeksiyonlu olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 18 sirozu olmayan olguda *Helicobacter pylori* antikor pozitifliği %39 iken 12 sirozlu olguda bu oran %58 bulunmuş ve aradaki farkın anlamsız olduğu görülmüştür.[15] Doksan kronik HCV infeksiyonlu olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bu çalışmalardan farklı olarak kronik Hepatit C, Child A, B ve C sirozlu olgularda *Helicobacter pylori* antikoru ve üreaz yöntemiyle *Helicobacter pylori* pozitifliği oranları sırasıyla %33,3, %47,6, %59,3 ve %75 bulunmuş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur.[6] Siroz varlığında *Helicobacter pylori* sıklığının artması şu teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır: **1-**Sirozlu hastaların immun yanıt bozukluğu nedeniyle *Helicobacter pylori* infeksiyonuna duyarlılığının artması,[14] **2-**Sirozlu hastaların *Helicobacter pylori* bulaşma riskini artıran tekrarlayıcı üst gastrointestinal endoskopik girişimlere maruz kalması,[16] **3-***Helicobacter pylori*'ye bağlı gastrit durumunda portal dolaşımla karaciğere ulaşan IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve IFN-gama'nın karaciğerde inflamasyonu artırarak siroz gelişimini kolaylaştırması.[7-9] Bizim çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu (%74,6) karaciğer biyopsisinde 3. ve 4. evre fibrozu olan olgular olup özofagus varis araştırması amacıyla üst gastrointestinal endoskopi yapılan olgulardı. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* pozitifliği olan ve olmayan olgular arasında Knodell ve fibroz skoru açısından fark olmamasının buna bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisinde fibroz skorunun düşük olması, karaciğer yağlanmasının olmaması, viral yükün düşük olması, vücut-kitle indeksinin düşük olması ve HCV genotipin 2 veya 3 olması durumunda kalıcı virolojik yanıtın daha fazla olduğu görülmüştür.[17-24] Yaptığımız çalışmada bu çalışmalarla uyumlu olarak sadece genotipin 1 olmasının tedaviye kalıcı yanıtı olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Çalışmaya aldığımız olguların büyük çoğunluğunun karaciğer biyopsisinde 3. ve 4. evre fibrozu olan olgular olmasının ve olgu sayısının az olmasının tedaviye kalıcı yanıtı olan ve olmayan olgular arasında fibroz skoru ve Knodell skoru açısından fark olmamasında etkin olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda kalıcı virolojik yanıtlı olgularda tedavi öncesi serum HCV RNA düzeyi median değerinin kalıcı virolojik yanıtı olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüş ve olasılıkla olgu sayısının az olmasından dolayı iki grup arasında bu açıdan fark bulunamamıştır. Doksan üç olgunun değerlendirmeye alındığı bir çalışmada olgulardan 45'inde (%48) *Helicobacter pylori* serolojik yöntemle pozitif bulunmuş, *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olan olgu grupları arasında tedaviye kalıcı yanıt açısından fark bulunamamıştır.[11] Bu çalışmada iki olgu grubu arasında yaş, cinsiyet, HCV genotipi, histopatolojik aktivite indeksi ve fibroz skoru açısından fark bulunamamış olmakla birlikte *Helicobacter pylori* pozitif olanlarda HCV RNA düzeyi ve kan trombosit sayısı daha düşük bulunmuştur. *Helicobacter pylori* pozitifliği olanlarda serum HCV RNA düzeyinin daha düşük olması *Helicobacter pylori* ve HCV arasında viral-bakteriyel bir interferens olarak yorumlanmış ancak bu olay bilimsel temelde açıklanamamıştır. Bu çalışmada interferon tedavisi sırasında trombosit sayısının 70000/mm^3 düzeyinin altına düşmesini belirleyen değişkenler olarak fibroz skorunun 4 olması ve *Helicobacter pylori* pozitifliği gösterilmiş ve *Helicobacter pylori* infeksiyonunun olasılıkla otoimmun yolla trombosit sayılarında düşmeye yol açabileceği ve bununda interferon tedavisi sırasında trombosit sayısının daha da fazla düşmesiyle tedavi devamlılığını etkileyebileceği öne sürülmüştür. →

Bizim çalışmamızda *Helicobacter pylori* pozitifliği olan ve olmayan olgu grupları arasında HCV RNA düzeyi de dahil anlamlı farklılık gösteren bir değişken bulunamamıştır. Çalışmamızda *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olgu grupları arasında kronik HCV infeksiyonu tedavisi sırasında kan nötrofil, trombosit ve hemoglobin düzeylerinde düşme açısından farklılık bulunmadığı gibi sitopeniye bağlı olarak ilaç dozu azaltılan olgu oranları açısından da fark bulunamamış olması yukarıdaki çalışmayla çelişen bulgulardandır. Aynı çalışmada kalıcı virolojik yanıtlı olgularda yaş, serum HCV RNA düzeyi ve HCV genotip 1b ile infekte olgu oranı daha az bulunmuştur.[11] Kalıcı virolojik yanıtlı olgu grubunda *Helicobacter pylori* pozitif olan olgu sayısı 20 (%48) iken kalıcı virolojik yanıt alınamayanlarda 25 (%49) olarak tespit edilmiş ve aradaki fark anlamsız bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kalıcı virolojik yanıtı olumsuz yönde etkileyen tek değişken olarak HCV genotipinin 1 olması bulunmuştur. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte anlamlılık sınırına yakın ölçüde *Helicobacter pylori* pozitif olanlarda kalıcı virolojik yanıt daha az görülmüştür. Kalıcı virolojik yanıt alınan olguların 7'sinde (%58,3) *Helicobacter pylori* pozitif bulunurken kalıcı virolojik yanıt alınamayanların 23'ünde (%88,5) pozitif bulunmuştur.

Bu çalışmanın bulguları her ne kadar istatistiksel anlamlılık sınırında olmasada *Helicobacter pylori* varlığının kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kalıcı yanıt üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

İLETİŞİM İÇİN: Dr. Bahadır Ceylan Yıldırım Beyazıt Caddesi, Zafer Mahallesi, Kandil Sokak, Bosnapark Evleri, No: 8, D:13 Bahçelievler, İstanbul **bceylan2004@yahoo.com**
GÖNDERDİĞİ TARİH: 07 / 12 / 2010 • **KABUL TARİHİ:** 02 / 03 / 2011

KAYNAKLAR

1. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis 2000; 20: 17-35.
2. Esen S, Yılmaz H. Kronik hepatit C'de yeni tedavi yaklaşımları. Tabak F, Balık İ (eds.). Viral Hepatit 2009. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul 2009: 153-161.
3. Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, et al. Helicobacter pylori infection in patients with Hepatitis C Virus positive chronic liver diseases. New Microbiol 2003; 26: 321-328.
4. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, et al. Helicobacter infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? Med Hypotheses 2000; 54: 275-277.
5. Pellicano R, Leone N, Berrutti M, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis. J Hepatol 2000; 33: 648-650.
6. El-Masry S, El-Shahat M, Badra G, et al. Helicobacter pylori and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients. J Global Infect Dis 2010; 2: 4-9.
7. Noah LA, Bosma NB, Jansen J, et al. Mucosal tumor necrosis factor-alfa, interleukin-1, beta and interleukin-8 production in patients with Helicobacter pylori. Scnd J Gastroenterol 1994; 29: 419-424.
8. Crabtree JE, Shallcroos TM, Heatley RV, et al. Mucosal tumor necrosis factor x interleucin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. Gut 1991; 32: 1473-1477.
9. Karttunen R, Karttunen T, Ekre HP, et al. Interferon gamma and interleukin-4 secreting cells in the gastric antrum in Helicobacter pylori positive and negative gastritis. Gut 1995; 36: 341-345.
10. Shirai M, Arichi T, Nakazawa T, et al. Persistent infection by Helicobacter pylori down-modulated virus-specific $CD8^+$ cytotoxic T cell response and prolongs viral infection. J Infection Dis 1998; 177: 72-80.
11. Umemura T, Muto H, Tanaka E, et al. Anti-Helicobacter pylori seropositivity: influence on severity and treatment response in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2007; 14: 48-54.
12. Ceylan B, Bektaş H, Şişman G, Sarı S. Helicobacter pylori infeksiyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki. Endokrinolojide Yönelişler 2009; 18: 34-41.
13. Castera L, Pedeboscq A, Rocha M, et al. Relationship between the severity of hepatitis C virus releated liver disease and the presence of Helicobacter species in the liver: A prospective study. World J Gastroenterol 2006; 12: 7278-7284.
14. Queıroz DMM, Rocha AMC, Rocha GA, et al. Association between Helicobacter pylori infection and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. Dig Dis Sci 2006; 51: 370-373.
15. Dore MP, Realdi G, Mura D, et al. Helicobacter infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2002; 47: 1638-1643.
16. Tytgat GNJ. Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 41-44.
17. Gheorghe L, Lacob S, Sporea L, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weigth-based dosing regimen of pegIFN alpha-2b and ribavirin in real-life healthcare setting. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 23-29.
18. Husa P, Slesinger P, Stroblova H, Svobodnik A. The effect of patient's body weight, gender and baseline viral load on the efficacy of hepatitis C therapy. Vnitr Lek 2006; 52: 590-595.
19. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 397-408.
20. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegilated interferon alpha-2a and ribavirin. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 832-836.
21. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. Hepatology 2003; 37: 600-609.
22. Gheorghe L, Grigorescu M, Lacob S, et al. Effectiveness and tolerability of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in Romania patients with chronic hepatitis C: from clinicl trials to clinical practice. Rom J Gastroenterol 2005; 14: 109-115.
23. Soresi M, Tripi S, Franco V, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. Liver Int 2006; 26: 1119-1125.
24. Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, et al. Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multi-center controlled trial. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4: 213-219.