



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KEFİR'İN HELİKOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONUNA
VE TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Önder BEKAR

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KEFİR'İN HELİKOBAKTER PYLORI ERADİKASYONUNA
VE TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Önder BEKAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

Bursa – 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii - iii
İngilizce Özet	iv – v
Giriş	1 – 9
Gereç ve Yöntem	10 – 12
Bulgular	13 -17
Tartışma ve Sonuç	18 – 24
Kaynaklar	25 – 31
Özgeçmiş	32
Teşekkür	33

ÖZET

H. Pylori gastroduodenal ülser etyolojisinde oldukça yüksek prevalansa sahip bir patojendir ve insanlarda gastrik adenokarsinom ve lenfoma için risk faktörüdür. Bu mikroorganizma ile kolonize olan birçok kişi asemptomatiktir ve tedavisiz kalmaktadır. Semptomatiklerde antibiyotik tedavisi pahalıdır ve antibiyotik direnci ile hasta uyumsuzluğu nedeniyle tedavi %100 etkili olamamaktadır. Bu çalışma probiotik olarak Kefir'in riskli popülasyonda H. Pylori kolonizasyonunu kontrol etmedeki rolünü göstermeyi amaçlamaktadır.

Lactobacillus ve Bifidobakterium türlerinin H. Pylori'yi bakteriosin veya organik asit salarak inhibe ettiği ve epitelyal hücrelere adezyonunu azaltabildiği kanıtlanmıştır. Ayrıca probiotiklerin gastrik bariyer fonksiyonunda ve mukozal inflamasyonun azaltılmasında olumlu rolleri de vardır. Yine antioksidan ve antiinflatuar özellikleri nedeniyle gastrik mukoza iyileşmesi üzerine etkileri bulunmaktadır.

Klinik deneyler incelendiğinde görülmektedir ki probiotikler tek başlarına H. Pylori'yi eradike etmemekte fakat midedeki bakteri yoğunluğunun azalmasını sağlamakta; antibiyotiklerle kombinasyonlarında da eradikasyon oranlarını arttırabilmekte ve antibiyotiklerin yan etkilerini azaltmaktadırlar. Biz de çalışmamızda probiotiklerin yoğun olarak bulunduğu

Kefir'in H. Pylori eradikasyonundaki etkilerini ve yan etki sıklığındaki değişimi araştırmayı amaçladık.

Dispepsi şikayetiyle polikliniklere başvuran ve H. Pylori pozitifliği saptanan 82 hastayı çalışmaya dahil ettik. Hastaları 2 gruba ayırdık ve bir gruba (n=46) Lansoprazol 30mg b.i.d., Amoksisilin 1g b.i.d., Klaritromisin 500mg b.i.d. ile beraber Kefir 250ml b.i.d , diğer gruba da (n=36) Kefir yerine plasebo olarak 14 gün boyunca süt uyguladık. Hastaları 15. ve 30. günlerde yan etki değerlendirmesi açısından kontrol ettik ve 45. gün de hastaların H. Pylori varlığı C14 üre nefes testi ile kontrol edildi.

Kefir grubunda eradikasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Kefir grubunda tedavi süresince ishal, başağrısı, bulantı ve karın ağrısı plasebo grubuna göre daha az görüldü.

Sonuç olarak H. Pylori pozitif bireylerde eradikasyon tedavisi esnasında Kefir kullanımı plaseboyla karşılaştırıldığında eradikasyon oranlarını arttırmakta ve tedaviye bağlı yan etkileri azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: H. Pylori, Kefir, Probiotik

SUMMARY

Helicobacter pylori is a highly prevalent pathogen considered as an etiological factor for gastroduodenal ulcers and a risk factor for gastric adenocarcinoma and lymphoma in humans. Most subjects colonized by this micro-organism are asymptomatic and remain untreated. In symptomatic patients, the antibiotic treatment has a high cost and is not 100% effective because of resistance to antibiotics and to moderate patient compliance. This review discusses the role of probiotics (Kefir) as alternative solutions to assist in the control of *H. pylori* colonization in at-risk populations.

The evidence that some strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are able to inhibit *H. pylori* growth through the release of bacteriocins or organic acids, and may also decrease its adhesion to epithelial cells, is reviewed. In addition, probiotics have a possible role in the stabilization of the gastric barrier function and the decrease of mucosal inflammation. Other aspects that are considered are the contribution of probiotics to the healing of the gastric mucosa linked to their antioxidant and anti-inflammatory properties.

Clinical trials in colonized adults and children are reviewed, and suggest that probiotics do not eradicate *H. pylori* but maintain lower levels of this pathogen in the stomach; in combination with antibiotics, probiotics may

increase eradication rate and/or decrease adverse effects. We aimed to evaluate the effect of Kefir, probiotic, on incidence and severity of antibiotic associated side effects during anti H. Pylori therapy and on eradication rates.

We inserted 82 H. Pylori positive patients to study who applied to policlinics with dyspepsia. We randomly parted them 2 groups: (i) (n=46) a standard 14 days triple therapy with lansoprazole 30mg b.d., clarithromycin 500mg b.d. and amoxisillin 1g b.d. and kefir 250ml b.d. (ii) (n=36) same standard triple therapy with placebo contain milk. We controlled the severity and frequency of side effects at 15. and 30. days. And 45. day of the therapy we examined the H. Pylori with C14-UBT.

Eradication rates were significantly better in Kefir group. The incidence and the severity of diarrhoea, headache, vomiting and epigastric pain were significantly lower in patients treated with Kefir than in placebo group.

Conclusion: In H. Pylori positive patients Kefir reduces the incidence and the severity of side effects related to anti H. Pylori antibiotic therapy compared with placebo and increases the eradication rates.

Key words: H. Pylori, Kefir, Probiotic.

GİRİŞ

H. Pylori mide mukoza yüzeyinde kolonize olan bir mikroorganizmadır. İlk defa 1984 yılında Warren ve Marshall tarafından tanımlanmıştır (1). Gram(-), mikroaerofilik bir bakteridir ve mukozayı istila etmeden kronik inflamasyona neden olur. H. Pylori'nin tüm enfeksiyöz tipleri bol miktarda üreaz salar ve ürenin amonyağa dönüşmesiyle gastrik asitle mücadele eder. H. Pylori'nin nasıl bulaştığı tam olarak anlaşılamamıştır. Az gelişmiş ülkelerde genellikle çocukluk çağında alınır ve tedavi edilmezse hayat boyu enfeksiyon sürer (2,3). H. Pylori en sık patojenlerden biridir; Dünya nüfusunun %50'sinden fazlası bu mikroorganizmayla kolonizedir. Özellikle de düşük sosyoekonomik düzey ve kötü hijyenik koşullar temel risk faktörleridir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde enfeksiyon prevalansı düşüktür ve geç başlangıçlıdır. Gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusun %30-40'ı enfekteyken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %80-90'lara çıkmaktadır ve birçok çocukta 10'lu yaşlarda kolonize olmaktadır (2-5). H. Pylori kolonizasyonu birçok kişide asemptomatik kaldığından tedavi edilmemekte ve kronik gastritle sonuçlanmaktadır.

Gastroduodenal semptomlar ve patolojiler enfekte popülasyonun %10-15'inde oluşmaktadır. H. Pylori peptik ülser etyolojisindeki en sık etkenlerden biri ve gastrik adenokarsinom ile lenfoma gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Şiddetli hastalık belirteçleri; genetik geçmiş, CagA gibi spesifik virulans faktörler, çevre ve diyetel faktörleri içermektedir (2,6,7).

Tedavi iki antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kombinasyonunun 1-2 hafta kullanımı ile olmaktadır (2). Bununla birlikte antibiyotik direnci ve bulantı, ishal, karın ağrısı, tat bozukluğu gibi yan etkilerden dolayı hastaların ilaçları tolere edememeleri nedeniyle bu tedavi tüm hastalardaki H. Pylori'yi eradike edememektedir. Ayrıca yüksek maliyeti nedeniyle özellikle de daha sık görüldüğü düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerde yeterli süre ve dozda uygulanamamaktadır. Buna ilaveten tedavi edilmesi gereken çocuklarda relaps çok daha sık ve süratli olmaktadır. Bu nedenle riskli toplumlarda H. Pylori kolonizasyonunu azaltmak veya önlemek için düşük maliyetli ve yoğun şekilde uygulanabilecek alternatif tedavilere ihtiyaç vardır.

Lactobacillus türleri insan sindirim sisteminde komensal yaşarlar ve normal bir midedeki konsantrasyonları 0 ile 1000/ml arasında değişir. Aside dirençli olduklarından diğer bakterilerden ayrı olarak midede uzun süre canlı kalabilirler. Bifidobacter ve Lactobacillus'un %80'den fazlası gastrik ortamda 2 saat canlı kalabilir (8). Lactobacillus'un bazı türleri in vitro olarak gastrik epitele ve fare midesindeki keratinize squamoz epitele yapışır (9,10). Bu Valeur ve ark. tarafından da teyit edilmiştir ki L. reuteri ATCC 55730'un sağlıklı gönüllülere uygulanması sonrası corpus ve antral gastrik biopsilerde epitel hücrelerine yapışmış olduğu görüldü (11).

Gastrik lezyonlara karşı koruyuculukta lokal mikrobiotanın olumlu rolü olduğu Elliot ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir(12). Burada sağlıklı farelerin midesindeki total aerobların oranı 1000 ile 10000 CFU/g arasındadır ve bunların %5'i gram (-) mikroorganizmadır ve tüm farelerde Lactobacilli mevcuttur. Bununla birlikte asetik asitin serozal yüzeye uygulanmasıyla gastrik ülserler indüklendikten 1 gün sonra total aerob miktarı 1 milyar-10 milyar/g'a kadar çıkmakta ve 1 hafta kadar bu seviyede kalmaktadır. Bu dönemde Lactobacillus popülasyonu ortadan kalktığında total aerob miktarının çoğunluğunu E. Coli'yi de içeren gram (-) bakteriler oluşturur. Gram

(-) bakterilerin ülser kenarında kolonize olmasıyla burada alkalın pH (>5) gözlenir. Uzmanların gözlemlerine göre hayvanlardaki küçük ülserlerin antibiyotikle tedavisi sonucu mevcut mikrobiota dengesinin değişmesi, lezyonun gelişmesi ve kalıcı olmasına katkıda bulunmaktadır. Lactobacillus popülasyonununun ağırlıklı olduğu normal mikrobiotanın tekrar oluşmasıyla ülser iyileşmesi aynı zamanda görülür ve bu olay laktuloz ve sindirilmeyen disakkaridlerin (substrat olarak Lactobacillus kullanır) uygulanmasıyla hızlanır.

Bu bulgular gastroduodenal mikrobiotanın mukoza koruyuculuğuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Eksojen laktik asit bakterilerinin, bunların probiyotik özelliği vardır, alınması sonucunda midedeki koruyucu fonksiyonlar güçlenebilmekte, H. Pylori'ye engel olunmakta ve inflamatuvar süreç azaltılabilmektedir (13).

Probiotikler genelde güvenli mikroorganizmalar olarak tanınır. Çoğunlukla Lactobacilli ve Bifidobacter gibi laktik asit bakterilerdir ve bazı gıda maddelerinde yüksek oranda bulunurlar. Buna ek olarak Saccaromyces boulardii gibi mayalar da probiyotik sayılmaktadır. Probiotiklerin en önemli özellikleri intestinal mikrobiota dengesinin düzenlenmesi, patojenlerle mücadele, lokal ve sistemik immün cevabı ayarlamak, gastrointestinal bariyer fonksiyonunu düzenlemek ve prokarsinojenik enzimatik aktiviteleri azaltmaktır (14-19).

H. Pylori'nin inhibisyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiş iki ana madde: Kısa zincirli yağ asitleri ve bakteriosinlerdir. Kısa zincirli yağ asitleri probiyotikler tarafından karbonhidratların metabolizması sırasında üretilen formik, asetik, propionik, bütirik ve laktik asitten oluşur ve pH'ın düşürülmesinde önemli rolü vardır. Bhatia ve ark. Lactobacillus türlerinin H. Pylori'ye karşı antagonist etkileri olduğunu gözlemleyen ilk araştırmacıdır ve

bu etkide kısa zincirli yağ asitlerinin rolü olduğunu göstermiştir (20). Sonrasında asetik asit ve laktik asitin de H. Pylori'yi doz bağımlı olarak inhibe ettikleri görülmüştür (21). Lactobacillus, Bifidobacter ve Pediokok türlerinin laktik asit miktarını arttırmasıyla H. Pylori'ye karşı inhibitör etkinin de arttığı görülmüştür. Antimikrobial aktivitenin sadece H. Pylori üzerine direkt etkiyle değil aynı zamanda onun üreaz aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla da olduğu fazla miktarda laktik asit üreten L. salivarius ve L. casei üzerinden gösterilmiştir (22,23). Bu türler kolonize olan farelere uygulandığında tedavi edilmeyenlerle karşılaştırıldığında vücutta ve antral mukozadaki H. Pylori miktarında anlamlı derecede azalma ve beraberindeki gastrik inflamasyonda gerileme olmaktadır. Geleneksel Asya yoğurdunun H. Pylori'ye karşı olan bakterisidal etkinliği incelendiğinde hem mayaların (kluveromyces lactis ve issatchenkia orientalis) hem de laktobasillerin (L. crispatus ve L. kefir) H. Pylori'ye karşı bir aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır (24). Bu yoğurt fazla miktarda laktik asit ve formik asit içermekte fakat sadece laktobasillerin H. Pylori'ye karşı anlamlı derecede inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Bakteriosinler potansiyel olarak H. Pylori'ye karşı aktiviteye sahiplerdir. Bunlar küçük, ısıya dirençli ve antimikrobial aktiviteye sahip dializabl peptid yapılarıdır ve değişik bakteri türlerinden sentezlenirler. Bakteriosinlerin sekresyonu başlıca Lactobacillus'ta incelenmiş fakat Enterococcus faecium, Bacillus subtilis ve Bifidobacterium'un probiotik türleri H. Pylori'nin hem antibiyotik dirençli hem de sensitif türlerinin gelişmesini inhibe eden ısı-stabil proteinöz bileşiklerini üretebilmektedir(25-27). Kim ve ark. laktik asit bakterileri tarafından üretilen nisin A, pediocin PO2, leucocin K ve laktisinlerin değişik tiplerini içeren 7 bakteriosinin H. Pylori'ye karşı olan aktivitesini değerlendirmişler ve en potent olanın L. lactis tarafından üretilen laktisin A164 ve BH5 olduğunu bulmuşlardır (28). Lorca ve ark. L. acidophilus CRL 639 kültüründen 24 saat sonra proteinöz bileşiklerin salınmasının indüklendiği ve 48 saat sonra da tüm H. Pylori'nin öldüğünü göstermişlerdir (29).

Probiotik türü olan *L. johnsonii* La1 kültüründe hem üreaz aktivitesinin hem de *H. Pylori* gelişiminin inhibe olduğu gösterilmiştir (30). Bu inhibitör aktivitenin *H. Pylori*'nin HT-29 epitelyal hücreler tarafından sınırlandırıldığına da devam ettiği belirlenmiştir. Bununla beraber *L. johnsonii*'in bir başka türü olan La10'da bu aktivite gözlenmemiştir. İnhibitör aktivite ısıya dirençli, dializabl ve üre tarafından etkilenmemeli bu yüzden de bakteriosin varlığıyla uyumlu olmalıdır. Bu etkiden sorumlu molekül uzmanlar tarafından karakterize edilmemiş olsa da *L. johnsonii* tarafından üretilen 2 komponentli klas II bakteriosinler ve duyarlı bakterilerin membranındaki porların yapısında bulunan Laf A ve Laf X peptidleri ile oluşan Lactocin F olduğu düşünülmektedir ki sonucunda intrasellüler iyonların dışarı akışı ve o patojenin ölümüyle sonuçlanır (31). Bu süpernatantın *H. Pylori* ile kolonize olmuş erişkinlere uygulanmasıyla üreaz aktivitesi anlamlı derecede azalır.

Coconnier ve ark. da benzer sonuçlara ulaşmıştır. *L. acidophilus* kültürüne *H. Pylori* eklenmesi ile patojenin yaşayabilirliği, üreaz aktivitesi ve HT29-MTX hücrelerine bağlanması doz bağımlı olarak anlamlı derecede azalmıştır (32). Bu etki laktik asit varlığından ve pH'dan bağımsızdı ve 100 derecede 1 saat ısıtmayla suprese olmamaktaydı. Bu da en az 1 bakteriosin varlığını desteklemekteydi. *L. rhomnosus* GG (LGG)'un süpernatant kültüründe *H. Pylori* üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir. Diğer taraftan farelerin *Lactobacillus* LB süpernatantı ile oral tedaviyle hayvanlar, *H. Felisten* üreaz aktivitesinin azaltılması, gastrik kolonizasyonun inhibe edilmesi ve gastrik inflamasyonun gelişiminin önlenmesi aracılığıyla korunmuştur.

Daha önce bahsedildiği gibi *L.acidophilus* LB ve *L. johnsonii* La1 kolonize hayvanlarda gastrik inflamasyonu azaltmaktadır (30,32). Bu aynı zamanda diğer probiotik türlerinde de gözlemlenmiş: *L. salivarius* WB1004 (100milyon CFU/ml) MKN-45 hücrelerine yapışarak *H. Pylori* yerine geçebilir ve doz bağımlı olarak IL-8'in bu hücrelerden salınımını azaltarak

antiinflamatuvar etki gösterir (33). Bununla beraber aynı probiotiğin *H. Pylori* ile monokolonize farelerde koruyucu etkileri gözlemlenmek için kullanılmış, *L. salivarius* uygulanmasıyla *H. Pylori* kolonizasyonu ve gastrit gelişimi önlenmiş, bu etkinin bu probiotiğe spesifik olduğu, *E. Faecalis* ve *S. Aureus* gibi mikroorganizmalarda görülmediği gözlemlenmiştir. Benzer gözlemler *L. rhomnosus* R0011, *L. acidophilus* R0052 ve *L. gasseri* OLL2716 ile de raporlanmıştır (34,35). Bununla birlikte fermente olmayan sütlerle karşılaştırıldığında son bahsedilen probiotikleri içeren yoğurdun alınması oral HCl uygulanmasıyla indüklenen akut gastrik lezyonlara karşı farelerde doz bağımlı olarak koruyucu etki göstermiştir (36). Gastrik lezyonların büyüklüğü azalmış ve bu etkinin gastrik mukozadaki PGE2 düzeylerindeki anlamlı derecede artışla bağlantılı olduğu tesbit edilmiştir. Bu koruyucu etkinin indometazin uygulanmasıyla inhibe olması prostaglandinlerin önemini teyit etmektedir. Farelerde asetik asit veya etanolla indüklenen gastrik ülserasyona karşı *B. Breve* ve *B. Bifidumun* 6-ketoprostaglandin F1, EGF ve bFGF düzeylerinin artışının koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (37). Bu mikroorganizmaların polisakkarid fonksiyonlarının oral uygulanmasının da benzer antiülser etkileri olduğu ortaya konulmuştur.

Ülser gibi lezyonların gelişiminde başlangıç basamağı olarak gastrointestinal permeabilitedeki değişiklikler rol oynar. Probiotikler intestinal bariyer fonksiyonunu in vitro ve hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda stabilize etmiştir (17). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada gastroduodenal ülserin önemli bir sebebi olan NSAİ'ların uygulanmasıyla indüklenen permeabilite değişikliklerine karşı LGG'in gastrik mukozada koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (38). Gastrik permeabilitenin noninvaziv bir belirteci olan sukroz kullanılarak yapılan permeabilite testinde; bazal, indometazin sonrası, indometazinden önce fakat canlı LGG alımından 5 gün sonra, indometazinden önce fakat ısıyla öldürülmüş LGG alımından 5 gün sonra şeklinde 4 grup randomize edildi. Canlı LGG uygulanması ile NSAİ ile

indüklenen gastrik permeabilite değişikliği anlamlı derecede azaltılırken indometazin ile idrarla sukroz ekskresyonu anlamlı derecede artmıştır. Ölü LGG'in hiçbir koruyucu etkisi olmamıştır. Bu bulgular bize probiotiklerin bazı türlerinin NSAİ'ların zararlı etkilerine karşın gastrik mukozal bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda gösterilmiştir ki bu etki sadece canlı bakterilerle ilişkilidir. Birçok faktör bu koruyucu aktiviteyi açıklayabilir; gastrik müsin salınımının stimülasyonu, bakteriyel aşırı çoğalmanın azaltılması, lokal immun cevabın stimülasyonu ve antioksidan maddelerin salınması (12,16,39,40). Tüm bu faktörler NSAİ ilişkili gastroenteropatide değişir ve probiotiklerle regüle olabilir.

Bu çalışmada probiotik olarak biz Kefir kullandık. Türklerin Orta Asya'dan göçlerinde ve Avrupa'ya yaptıkları akınlarda Kefir'den sıkça söz edilmektedir. Kefir de yoğurt gibi süttten mayalanarak yapılmakta. Mikroskopta incelendiğinde kefir tanelerinin protein-polisakkarid-lipid kompleksinden oluştuğu görülmüştür. Neden Kefir kullandığımıza gelirsek diğer probiotik yoğurtlarda mikroorganizma sayısının 2 veya 3 olduğunu görmekteyiz. Kefir'de ise H.Pylori'ye karşı etkili olduğu düşünülen mikroorganizmalar dışında 40'a yakın mikroorganizma mevcuttur ve bunlarla ilgili elimizde herhangi bir çalışmaya ait veri bulunmamaktadır. Kefir tanelerinden izole edilen mikrofloraya bakacak olursak;

LACTOBACILLI	STREPTOCOCCI/LACTOCOCCI
<p>Lactobacillus acidophilus Lb. brevis Lb. casei Lb. casei subsp. rhamnosus Lb. casei subsp. pseudoplantarum Lb. paracasei subsp. paracasei Lb. cellobiosus Lb. delbrueckii subsp. bulgaricus Lb. delbrueckii subsp. lactis Lb. fructivorans Lb. helveticus subsp. lactis Lb. hilgardii Lb. kefir Lb. kefiranofaciens subsp. kefirgranum subsp. nov Lb. kefirgranum sp. nov Lb. parakefir sp. nov Lb. lactis Lb. Plantarum</p>	<p>Lactococci lactis subsp. lactis Lc. lactis var. diacetylactis Lc. lactis subsp. cremoris Streptococc lactis St. salivarius subsp. thermophilus Enterococcus durans Leuconostoc cremoris Leuc. mesenteroides</p>
MAYALAR	ACETOBACTER
<p>Candida kefir C. pseudotropicalis C. rancens C. tenuis Debaryomyces hansenii Kluyveromyces lactis K. marxianus var. marxianus K. bulgaricus K. fragilis / marxianus Saccharomyces subsp. torulopsis holmii Sacc. carlsbergensis Sacc. unisporus Zygosaccharomyces rouxii</p>	<p>Acetobacter aceti A. rasens</p>

Fermentasyon sonucu Kefir'in mikrobiyal içeriğinin dağılımı [cfu/ml]

Lactococi : 1000000000

Leuconostocs : 100000000

Lactobicilli : 5000000

Mayalar : 1000000

Acetobacter :100000

Bu şekilde olan içeriğinden dolayı da Kefir'in diğer probiotiklere oranla H. Pylori eradikasyonunda ve tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılmasında daha başarılı olacağını düşündük (41,42)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2006 Haziran - 2007 Ocak tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu H. Pylori pozitifliği saptanan 82 hasta alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından onaylanan protokole göre, hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak izinleri alındı.

Çalışmaya İşleme Ölçütleri:

Dispepsi şikayetiyle başvuran ve C14- ÜNT ile H. Pylori pozitifliği saptanan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri:

1. Son 1 ay içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri ve bizmut kullananlar
2. Daha önce H. Pylori tedavisi alanlar
3. Gebelik
4. Malignite
5. Kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi olanlar
6. Geçirilmiş mide ameliyatı olanlar
7. Gastrointestinal kanaması olanlar
8. Kilo kaybı eşliğinde anoreksisi olanlar

İlk değerlendirme:

Çalışmaya alınması planlanan hastaların sistem sorgulamaları ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra demografik özellikleri kaydedildi. Alarm semptomu tariflemeyen hastalara 8 saatlik açlık sonrası C14-ÜNT yapıldı. H. Pylori pozitifliği saptanan ve işleme ölçütlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma Vizitleri:

Hastalar ilk vizitlerinde sistem sorgulaması ve fizik muayeneleri yapılarak rastgele iki gruba ayrıldı. Bir gruba Lansoprazol 30mg b.i.d., Amoksisilin 1g b.i.d., Klaritromisin 500mg b.i.d. ile beraber Kefir 250ml b.i.d ; diğer gruba da Kefir yerine aynı miktarda süt verildi ve bunları 14 gün boyunca kullanmaları söylendi. Hastalar 15., 30. ve 45. günler kontrole çağrıldı. Hastalara aynı zamanda ilaçların muhtemel yan etkileri konusunda bilgi verildi ve kendilerine çizelge verilerek ishal, karın ağrısı, şişkinlik, ağızda tat bozukluğu, ateş, döküntü, bulantı, kusma ve iştahsızlık açısından skora yapmaları belirtildi. Buna göre şikayetlerin ağırlığına göre;1=yan etki yok, 2=hafif(günlük aktiviteler etkilenmiyor), 3=orta(günlük aktiviteler bazen engelleniyor), 4=şiddetli(günlük aktiviteler yapılamıyor fakat tedaviye devam edilebiliyor), 5=şiddetli(tedaviye devam edilemiyor) şeklinde olan Boer ve ark. tarafından belirlenen semptom skora sistemi kullanıldı. Bu şekilde 15. ve 30. günlerde değerlendirilen hastalar tedavinin bitiminden 4 hafta sonra olan 45. günde kontrol C14-ÜNT ile değerlendirilerek eradikasyon tedavisinin başarısı ve yan etkilerdeki farklılık araştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Her semptom için Kefir grubunda (grup 1) plasebo grubuna göre (grup 2) relatif risk (RR) ve güven aralığı (%95 CI) hesaplandı. Relatif risk ve güven aralığı değerleri 1'den küçük çıktığında Kefir'in o yan etki için koruyucu etkili olduğu kabul edildi.

Semptom şiddet skoru Fischer Exact test kullanılarak analiz edildi. İki grup arasındaki H. Pylori eradikasyon oranları Mann Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 82 hasta alındı. Grup 1; Amoksisilin-Klariromisin-Lansoprazol-Kefir verilen hastalardan oluşurken, grup 2; Amoksisilin-Klaritromisin-Lansoprazol-Plasebo verilen hastalardan oluştu. Grup 1'deki hasta sayısı n=46 (erkek/kadın; 26/20), yaş ortalaması 46±12 yıl, grup 2'deki hastaların sayısı ise n=36 (erkek/kadın; 20/16), yaş ortalaması 43±12 yıl idi. Hastaların yaş dağılımları, cinsiyet dağılımı, sigara içenlerin oranları karşılaştırıldığında guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Kefir(grup 1) (n=46)	Plasebo(grup 2) (n=36)	p
Yaş (yıl)	46±12	43±12	0,258
Cinsiyet(erkek/kadın)%	26/20(%57/%43)	20/16(%56/%44)	1,000
Sigara(n-%)	9(%25)	7(%25)	1,000

Çalışma başlangıcında tüm hastalarda ortak semptom olarak dispepsi mevcuttu. Böylece sonradan oluşacak etkilerin tedaviye bağlı olup olmadığı konusunda iki grup arasında homojenizasyon sağlanmış oldu.

Yan etki profili:

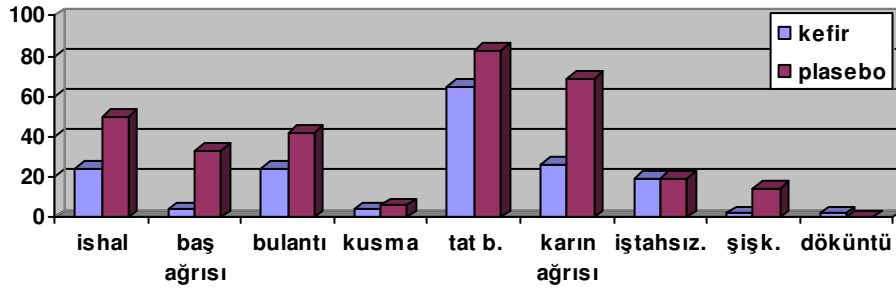
Tedavi süresince (ilk 2 hafta) ve sonraki 15 gün boyunca her iki gruptaki yan etki sıklığı tablo 2 ve 3'de görülmekte.

Tablo 2. İlk 15 gün boyunca her iki grupta oluşan yan etki sıklığı

Semptomlar	Kefir(grup 1) n (%)	Plasebo(grup 2) n (%)	RR	95% CI	p
İshal	11(23,9)	18(50)	0,48	0,26-0,88	0,001*
Başağrısı	2(4,3)	9(33)	0,17	0,04-0,76	0,008*
Bulantı	9(24,3)	15(41,6)	0,47	0,23-0,95	0,029*
Kusma	2(4,3)	2(5,8)	0,78	0,12-5,29	>0,05
Tat bozukluğu	30(65,2)	30(83,3)	0,78	0,61-1,08	0,07
Karın ağrısı	12(26)	25(69,4)	0,38	0,22-0,64	<0,001*
İştahsızlık	9(19,5)	7(19,4)	1,01	0,41-2,44	1,000
Şişkinlik	1(2,1)	5(13,8)	0,16	0,02-1,28	0,08
Döküntü	1(2,1)	-	-	-	>1,000

RR=Relatif risk

- =anamlı



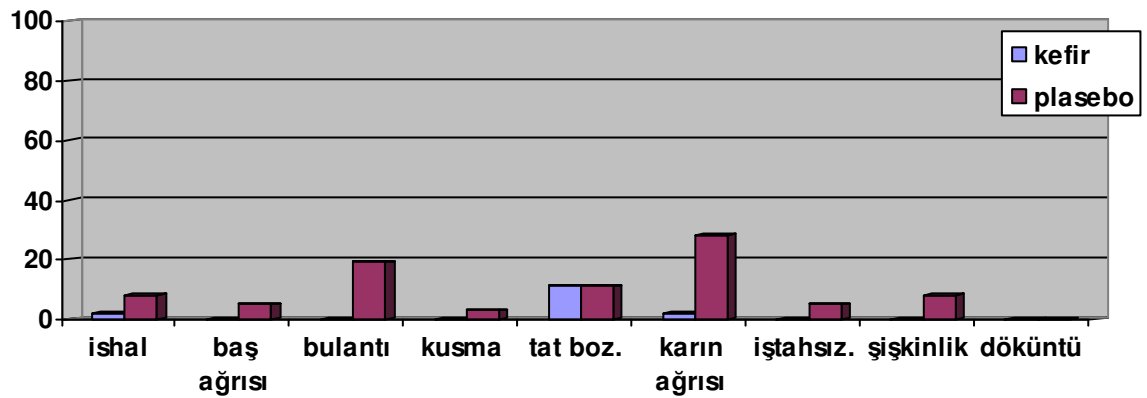
İlk 15 gün yani tedavi verilen dönemde ishal (grup 1: %23,9, grup 2: %50; RR=0,48; p=0,001), başağrısı (grup 1: % 4,3, grup 2: %33; RR=0,17; p=0,008), bulantı (grup 1: % 24,3, grup 2: %41,6; RR=0,47; p=0,029), karın ağrısı (grup 1: % 26, grup 2: %69,4; RR=0,38; p<0,001) Kefir grubunda plasebo grubuna göre anlamlı şekilde daha az sıklıkta görüldü.

Tablo 3. İkinci 15 gün her iki grupta görülen yan etki sıklığı

Semptomlar	Kefir(Grup 1) n (%)	Plasebo(Grup 2) n (%)	RR	95% CI	p
İshal	1(2,1)	3(8,3)	0,26	0,03-2,40	0,31
Baş ağrısı	-	2(5,5)	-	-	0,19
Bulantı	-	7(19,4)	-	-	0,002*
Kusma	-	1(2,7)	-	-	0,44
Tat bozukluğu	5(10,8)	4(11,1)	1,06	0,40-9,5	0,86
Karın ağrısı	1(2,1)	10(27,7)	0,08	0,01-0,58	0,001*
İştahsızlık	-	2(5,5)	-	-	0,19
Şişkinlik	-	3(8,3)	-	-	0,08
Döküntü	-	-	-	-	-

RR=Relatif risk

* =anlamlı



Tedaviden sonraki 15 günde tablo 3’de görüldüğü şekilde her iki grupta da semptomlarda belirgin düzelme görüldü. Bu dönemde de Kefir grubunda bulantı (grup 1: % 0, grup 2: %19,4; p=0.002) ve karın ağrısı (grup 1:% 2.1, grup 2: %27.7; p=0.001) plasebo grubuna göre anlamlı şekilde daha az görüldü.

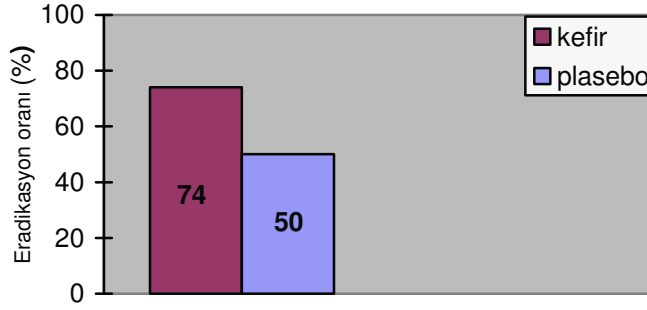
Tablo 4. İlk 15 günkü semptom şiddeti karşılaştırılması

Semptomlar	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli		P
	Kefir n(%)	Plasebo n(%)	Kefir n(%)	Plasebo n(%)	Kefir n(%)	Plasebo n(%)	Kefir n(%)	Plasebo n(%)	
İshal	35(76,1)	18(50)	9(19,6)	10(27,8)	2(4,3)	6(16,7)	-	2(5,5)	-
Başağrısı	44(95,7)	27(75)	2(4,3)	9(25)	-	-	-	-	0,006
Bulantı	37(80,4)	21(58,3)	9(19,6)	12(33,3)	-	3(8,3)	-	-	-
Kusma	44(95,7)	34(94,4)	2(4,3)	2(5,6)	-	-	-	-	0,801
Tat bozukluğu	16(34,8)	6(16,7)	25(54,3)	14(38,9)	5(10,9)	15(41,7)	-	1(2,8)	-
Karın ağrısı	34(73,9)	11(30,6)	11(23,9)	21(58,3)	1(2,2)	2(5,6)	-	2(5,6)	-
İştahsızlık	37(80,4)	29(80,6)	8(17,4)	7(19,4)	1(2,2)	-	-	-	-
Şişkinlik	45(97,8)	31(86,1)	1(2,2)	4(11,1)	-	1(2,8)	-	-	-
Döküntü	45(97,8)	36(100)	1(2,2)	-	-	-	-	-	-

İshal, başağrısı, bulantı ve karın ağrısı Kefir grubunda plasebo grubuna göre hem daha az sıklıkta görüldü hem de daha hafif seyretti.

Helicobacter Pylori eradikasyonu

Tablo 5. H. Pylori eradikasyon oranlarının karşılaştırılması



Kefir grubunda 46 hastanın 36'ında (%74), plasebo grubunda 36 hastanın 18'inde (%50) H. Pylori eradikasyonu sağlandı. Kefir grubundaki H. Pylori eradikasyon oranı anlamlı derecede daha başarılıydı (**p=0,026**).

TARTIŞMA

Bu alışmada H. Pylori'nin standart tedavisine Kefir eklenmesiyle plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi eradikasyon oranları ve yine anlamlı olacak şekilde tedaviye bağlı yan etki sıklığı ve şiddetinde azalma olduğunu tesbit ettik. Kefir alan grupta eradikasyon oranı %74 iken diğer grupta %50 olarak sonuçlandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine Kefir alan grupta ishal, başağrısı, bulantı ve karın ağrısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az sıklıkta ve daha az şiddette görüldü. Bu farklılık tedavinin verildiği ve yan etkilerin daha fazla grldği ilk 15 gün çok daha anlamlıydı.

Antibiyotiklere bağlı yan etkileri sık görmekteyiz ve genellikle bu etkiler gastrointestinal sistem üzerine olmaktadır. Barsak içeriği yüksek oranda bakteriyel konsantrasyonla karakterizedir. Kolonda 10^{12} - 10^{13} CFU/ml'den fazla bakteri vardır. Bakteriler kolonun mukoza hücreleriyle bir arada ve denge halinde bulunurlar. Antibakteriyel ajanlar bu dengeyi bozarak patojen mikroorganizmaların daha aktif hale geçmesine neden olurlar. Gastrointestinal yan etkilere en sık yol açan antibiotikler geniş spektrumlu olanlardır (Tetrasiklin, aminoglikozid, makrolid, penisilinler). Bununla beraber makrolidler gastrointestinal sistem düz kas hücre kontraktilesini artırarak motiliteyi hızlandırır ve transit zamanı kısaltarak ishale neden olur (43).

Daha önce yapılmış birçok çalışmada probiotiklerin antibiyotiğe bağlı ishallerde etkili olduğu gösterilmiştir (44). Etkilerini büyük oranda normal flora kolonizasyonunu yenileyerek gösterir. Aynı zamanda makrolidlerin prokinetik etkilerini inhibe ettikleri de ileri sürülmüştür (45). Birçok hayvan çalışmasında probiotiklerin immün sistemi stimüle ettiği gösterilmiş ve bu şekilde inflamatuvar barsak hastalıklarında da faydalı olduğu gösterilmiştir (46,47).

H. Pylori ile kolonize şahıslarda değişik probiotik türlerinin kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında probiotikler tek başına kullanılırken bazılarında da H. Pylori enfeksiyonunun klasik tedavisine yardımcı ajan olarak verilmiş. Bu çalışmaların temel sonlanım noktaları kolonizasyonun oranı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerdeki değişim ve gastrik inflamasyonun şiddeti olarak belirlenmiştir.

H. Pylori standart tedavisine probiotik eklenerek yapılan çalışmalara göz atacak olursak;

Bununla ilgili randomize fakat plasebo kontrollü olmayan 3 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda 3 farklı probiotik incelenmiş: L. Acidophilus LB (48), Lactobacillus GG(49), ve L. Acidophilus La5 ile B. Lactis Bb12 içeren yoğurt (50). Sonuçlar göstermiştir ki L. Acidophilus LB uygulanmasıyla H. Pylori eradikasyon oranı %72'den %87'e ($p<0,02$) yükselirken yan etkilerde azalma olmamıştır. LGG'in olduğu çalışmada daha az yan etki (özellikle ishal, şişkinlik ve tat bozukluğu) görülürken eradikasyon oranı değişmemiştir. Yoğurtla yapılan çalışmada yan etkiler daha nadirdir ve hastaların daha yüksek oranı çalışmayı tamamlamışlar. Aynı zamanda eradikasyon oranları da anlamlı derecede daha iyiydi (%91-%78, $p<0,05$). Hastaların her iki grubunda da antibiotik tedavisi sırasında fekal bifidobakter miktarı azaldı fakat yoğurt grubunda bu azalma daha hızlı gerçekleşti.

Yine benzer şekilde fakat plasebo kontrollü olan 3 ayrı çalışma yapılmıştır. Bunların birinde Cremoni ve ark. (51) üçlü tedavide yan etkilerin azaldığını gözlemlemiştir. Bu çalışmada 85 asemptomatik kişiye üçlü tedaviye ek olarak tekli probiotik (LGG veya S. Boulardi) veya Bacillus Lactis ile L. Acidophilusun kombinasyonu 1 hafta uygulanmıştır. Eradikasyon oranı üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. Bir başka çalışmada 53 asemptomatik gönüllüye L. Johnsonii La-1(LC-1) ile mayalanmış sütün 3 hafta boyunca günde 2 kez 180ml uygulanmasıyla gastrik mukozadaki H. Pylori yoğunluğunun anlamlı derecede azaldığı ve aynı zamanda da gastrik inflamasyon aktivitesi ve şiddetinin de azaldığı görülmüştür. Klaritromisin hastaların %26'ında H. Pylori'yi eradike ederken LC-1 antibiotiğin etkisini artırmamıştır (52). Diğer bir çalışmada 4'lü tedaviye L. Casei D6 eklenmesi yan etkileri azaltırken H. Pylori eradikasyonu üzerine hafif etkili olmuştur (53). Bu çalışmalar göstermektedir ki H. Pylori tedavisine probiotik eklenmesi yan etkileri azaltmakta, hastaların tedaviye uyumunu artırmakta ve bazı durumlarda eradikasyon oranlarını artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da H. Pylori eradikasyon oranları Kefir grubunda anlamlı derecede daha iyi sonuçlandı ve yan etkiler (özellikle ishal, bulantı, karın ağrısı ve başağrısı) Kefir grubunda çok daha nadir ve daha hafif görüldü. Burdaki bu farkın da daha önce yapılan çalışmalarda yalnızca 1 veya 2 probiotik kullanılmışken Kefirde bulunan probiotik türünün 40'dan fazla olması şeklinde düşünmekteyiz. Fakat bütün bu probiotikler arasında hangilerinin bu etkiden sorumlu olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.

Bu çalışmalar dışında probiotiklerin tek başlarına kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bunların birinde 20 asemptomatik gönüllüde L. Johnsonii La-1'in etkisi araştırılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında üreaz yoğunluğunda azalma olduğu fakat eradikasyon olmadığı görülmüştür (30). Cruchet ve ark. H. Pylori ile enfekte 326 çocuğa L. Johnsonii La-1 ve L. Paracasei ST11 'i 4 hafta boyunca uygulamış ve tedavi sonunda

L. Johnsonii La-1'in gastrik mukozadaki H. Pylori popülasyonunun dağılımını kısıtlayarak kolonizasyon etkisinin azaldığını ileri sürmüştür. Yine aynı çalışmanın devamında aynı probiotiği 12 erişkine daha fazla oranda ve daha sık aralıklarla 2 hafta boyunca uygulamış ve üreaz aktivitesinde %40'lık azalma olduğunu göstermiştir (54,55). Bir diğer çalışmada H. Pylori ile enfekte 50 sağlıklı gönüllüye LC-1 uygulanmıştır. Biopsiyle beraber H. Pylori yoğunluğu histolojik olarak tedavi öncesi, 3. hafta ve tedaviden 16 hafta sonra incelenmiştir. LC-1 gastritin aktivitesi ve şiddetini azaltırken ($p=0,04$) H. Pylori kolonizasyonunu da azaltmıştır. İlginç olarak mukus tabakasının kalınlığının da arttığı tesbit edilmiştir (56). Tüm bunların sonucunda L. Johnsonii'nin H. Pyloriyle ilişkili hastalık riskini ve gastrik inflamasyonu azaltabileceği düşünülmektedir.

Wang ve ark. yoğurtta bulunan iki probiotik türünden (Bb12 ve La5) yalnızca Bb12'in H. Pylori'ye karşı inhibitör etkisi olduğunu in vitro olarak gözlemlemiştir (57). 59 H. Pylori'li hastaya 6 hafta boyunca yoğurt verilmiş, 11 kişiye de plasebo uygulanmıştır. Yoğurt verilen grupta üreaz aktivitesinde anlamlı derecede azalma tesbit edilmiştir. En fazla azalma da başlangıç değerleri en yüksek olanlarda saptanmıştır. Benzer sonuçlar Cruchet (54) ile Gotteland'ın (55) L. Johnsonii La-1 ile yaptığı çalışmalarda da görülmüştür.

Gotteland ve ark. S. Boulardi, L. Acidophillus ve klasik 3'lü tedaviyi karşılaştırmışlardır. Buna göre probiotikler 2 ay boyunca günde 2 kez verilmiştir. 3'lü tedavide eradikasyon oranı %66 iken S. Boulardi'de %12, L. Acidophillus'ta %6,5 oranında bulundu. S. Boulardi gurubunda aynı zamanda üreaz aktivitesinde anlamlı derecede azalma vardı (58).

Probiotiklerin tek başına kullanıldığı diğer çalışmalarda hasta sayısı az ve plasebo kontrolsüzdür. Wendakon ve ark. laktik asit bakterilerinin 5 türünü kullanarak yaptıkları çalışmada 27 asemptomatik hastaya 30 gün boyunca

yoğurt vermişler, sadece 1'inde eradikasyon sağlamışlardır (59). Benzer şekilde L. Casei Shirota'nın 14 kişiye 3 hafta boyunca uygulanmasıyla anlamlı olmayan hafif derecede supresif etki görülmüştür (60). Yine L. Gasseri OLL2716 (LG21)'in 8 hafta boyunca 29 asemptomatik erişkine uygulanması sonucu üreaz aktivitesi anlamlı derecede azalırken gastrik inflamasyon yoğunluğu da gerilemiştir (61). Bütün bu çalışmalar da bize probiotiklerin tek başlarına genel olarak H. Pylori yoğunluğunu azalttığını fakat eradikasyon oranlarında değişiklik yapmadığını göstermektedir.

Yine bizim çalışmamızda eradikasyon oranlarını literatürde belirtildiğinin aksine oldukça düşük bulduk (plasebo grubunda %50, kefir grubunda %74). Literatürleri incelediğimizde eradikasyon başarısızlığına yol açan sebepler olarak; antibiotik direnci, tedaviye intolerans, sigara içimi, bakterinin hücre içi yerleşimli olması ve H. Pylori yoğunluğu olarak gösterilmekte. Amerika ve Avrupa'da yapılan araştırmalara göre metronidazole direnç %20-%40 civarında iken klaritromisine direnç %5-%20 , amoxisiline direnç %1 civarında, tetrasiklinde bu oran %0,5 iken kinolon direnci de %3-5 oranında belirtilmiştir. Amoxisilin ve klaritromisin birlikteliğindeki direnç oranı da %10 civarında tahmin edilmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki düşük eradikasyon oranlarını tek başına antibiotik direnciyle açıklamak mümkün değildir.

Yine çalışmaya alınan hastalarda sigara kullanım oranı %25 civarında idi (16/82). Fakat alt gurup olarak sigara kullananlarla kullanmayanlar arasındaki eradikasyon oranlarına bakıldığında arada anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Bir diğer faktör olarak tedavi intoleransı önemli olabilir. Tedavi gruplarına bakıldığında kefir grubunda yan etkilerin sıklığı ve şiddeti azalırken eradikasyon oranlarının da arttığını görmüştük. Bu da tedavi başarısızlığında

en önemli nedenlerden birinin hastaların tedaviye karşı olan toleransını sayabileceğimizi göstermektedir.

Ayrıca daha önceki antibiyotik kullanımlarının da tedavi direnci oluşturabileceği literatürde bahsedilmiştir. Bu açıdan da incelendiğinde hastalar 40 yaş altı ve üstü şeklinde 2 guruba ayrıldığında her iki gurup arasında eradikasyon oranları arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

SONUÇ

H. Pylori ile enfekte hastalarla yaptığımız bu çalışmada, standart üçlü tedaviye Kefir eklenmesiyle eradikasyon oranlarının arttığını, yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin azaldığını ve tedaviye toleransın arttığını saptadık. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda da probiotiklerin H. Pylori tedavisine bağlı yan etkileri belirgin şekilde azalttığı fakat eradikasyon oranının artırılmasına katkı yapmadığı gösterilmişti. H. Pylori tedavisi ile birlikte Kefir'in kullanımı, eradikasyon başarısını arttırırken semptom şiddeti ve sıklığını azaltabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 8390: 1311–5.
2. Taylor DN, Parsonnet J. The epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, eds. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1995: 551–64.
3. Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89: 313–44.
4. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9(Suppl. 1): 1–6.
5. Vera JF, Gotteland M, Chavez E, et al. Sucrose permeability in children with gastric damage and *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 506–11.
6. Crowe SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 32–8.
7. Gotteland M, Corvalan A, Sarmiento F, et al. Gastric permeability is not increased in children colonized by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 750–4.

8. Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Huis in't Veld JH. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile. *J Dairy Sci* 1997; 80: 1031–7.
9. Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci* 1987; 70: 1–12.
10. Sherman LA, Savage DC. Lipoteichoic acids in *Lactobacillus* strains that colonize the mouse gastric epithelium. *Appl Environ Microbiol* 1986; 52: 302–4.
11. Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly N, Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 1176–81.
12. Elliott SN, Buret A, McKnight W, Miller MJ, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *Am J Physiol* 1998; 275(Pt 1): G425–32.
13. Alsahli M, Michetti P. *Lactobacilli* for the management of *Helicobacter pylori*. *Nutrition* 2001; 17: 268–9.
14. Garrido D, Suau A, Pochart P, Cruchet S, Gotteland M. Modulation of the fecal microbiota by the intake of a *Lactobacillus johnsonii* La1-containing product in human volunteers. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 248: 249–56.
15. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 741–54.
16. Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 44–50.
17. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996; 70: 347–58.
18. Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr* 1994; 124: 18–23.

19. Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. *Br J Nutr* 1990; 64: 71–9.
20. Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2328–30.
21. Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 475–9.
22. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2097–101.
23. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 518–26.
24. Oh Y, Osato MS, Han X, Bennett G, Hong WK. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2002; 93: 1083–8.
25. Tsai CC, Huang LF, Lin CC, Tsen HY. Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* infection in vitro by a strain of *Enterococcus faecium* TM39. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 1–12.
26. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3156–61.
27. Collado MC, Gonzalez A, Gonzalez R, Hernandez M, Ferrus MA, Sanz Y. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 385–91.

28. Kim TS, Hur JW, Yu MA, et al. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot* 2003; 66: 3–12.
29. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42: 39–44.
30. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203–9.
31. Dalmau M, Maier E, Mulet N, Vinas M, Benz R. Bacterial membrane injuries induced by lactacin F and nisin. *Int Microbiol* 2002; 5: 73–80.
32. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573–80.
33. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41: 49–55.
34. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avistzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1095–102.
35. Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarythromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 986–91.
36. Uchida M, Kurakazu K. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 84–90.
37. Nagaoka M, Hasimoto S, Watanabe T, Yokokura T, Mori Y. Anti-ulcer effects of lactic acid bacteria and their cell wall polysaccharides. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1012–7.
38. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 11–7.

39. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941–50.
40. Songisepp E, Kullisaar T, Hutt P, et al. A new probiotic cheese with antioxidative and antimicrobial activity. *J Dairy Sci* 2004; 87: 2017–23.
41. Characterization of the polysaccharide from a *Lactobacillus Brevis* and from sugary kefir grains. Pidoux, M.; Brillouet, J. M.; Quemener, B. *Biotechnology Letters* 10 (6) 415-420 (1988) [Lab. de Genie Alimentaire, ENITTIAA, Chemin de la Geraudiere, 44072 Antes Cedex, France]
42. The structural organization of the Tibi grains as revealed by light, scanning and transmission microscopy. Moinas, M.; Horisberger, M.; Bauer, H.(1980) *Archives of Microbiology* (128), 157-161
43. Peter DH. Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992;44; 117-64.
44. Cremonini F, Di Caro S, Bartolozzi F, et al. The impact of probiotics in antibiotic-associated diarrhea: A meta analysis of placebo controlled trials. *Gastroenterology* 2001; 120;A215
45. Lewis SJ, Freedman AR. Review article: The use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12;807-22
46. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Probiotics-role in inflammatory bowel disease. *Digestive & Liver Disease* 2002;34;S58-62
47. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73;1142S-6S
48. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1625–9.
49. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63: 1–7.

50. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium- containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669–75.
51. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, 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: 2744–9.
52. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 25–9.
53. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of Lactobacillus casei supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure Helicobacter pylori infection. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR662–6.
54. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing Lactobacillus johnsonii La1 on Helicobacter pylori colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716–21.
55. Gotteland M, Cruchet S. Suppressive effect of frequent ingestion of Lactobacillus johnsonii La1 on Helicobacter pylori colonization in asymptomatic volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1317–9.
56. Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing Lactobacillus johnsonii on Helicobacter pylori associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 805–13.
57. Wang K-J, Li S-L, Liu C-S, et al. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium- containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737–41.
58. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of Saccharomyces boulardii plus inulin or Lactobacillus acidophilus in children colonised by Helicobacter pylori. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1747–51.

59. Wendakoon CN, Thomson ABR, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2002; 65: 16–20.
60. Cats A, Kuipers EJ, Boschaert MA, Pot RG, Vandenbroucke-Grauls CM, Custers JG. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 429–35.
61. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 709–10.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimimi Trabzon'da tamamladım. 1991 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ile tanıştığım hekimlik hayatımı 2 yıl pratisyenlik ve 2 yıl da spor hekimliği tecrübelerinden sonra 2002 yılından beri halen çalışmakta olduğum Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak devam ettirmekteyim.

TEŞEKKÜR

Bize verdiği desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı BaŐkanı değerli hocamız Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na, asistanlığım baŐından itibaren maddi ve manevi desteğini hep hissetiğim, aynı zamanda tez danıŐmanım olan Prof. Dr. Macit Gölten hocama çok teşekkür ederim.

Özellikle tezimin yapılması aŐamasında bana destek olan değerli Gastroenteroloji Bilim Dalı hocalarıma ve eğitimimde katkıları olan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma sonsuz teŐekkürü bir borç bilirim.

Bana her zaman destek olan eŐime ve değerli aileme teşekkür ederim.

Her zaman yakınlıklarını gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalıŐanlarına teşekkür ederim.

