

Helicobacter Pylori 2006

“WGO-OMGE Practice Guideline” ve

“Maastricht III Florence Consensus Report 2005”

Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı, Ankara

1982 yılında Barry J. Marshall ve J. Robin Warren'in Avustralya'nın "Royal Perth Hospital"de başlayan işbirliği *Helicobacter pylori*'nin (*Hp*) üretilmesi ve mide hastalıkları ile ilişkisinin ortaya konması ile sonuçlanmıştır. Bu buluş 23 yıl sonra Marshall ve Warren'a Nobel ödülünü getirmiştir. Onlar *Hp*'ye biz de onlara ne kadar teşekkür etsek azdır.

Dünya nüfusunun %50'den fazlası *Hp* ile enfekteldir. Bu bakteri ile çocukluk çağında enfekte olunur ve yaşam boyu bu bakteri midemizin mukus tabakasında yaşamını sürdürür. *Hp*'nin spontan kayıberadikasyonu söz konusu değildir. Sadece çok uzun yaşayanlarda total gastrik atrofi, anasidite husule gelecek olursa yangının külleri arasında *Hp* yok olabilir.

Sosyo-ekonomik olarak geri kalmış, fakir, sanitasyon sorunlarını çözememiş, sağlıklı beslenme olanaklarından yoksun toplumlarda *Hp* ile enfekte olma oranı çok yüksektir. Bu bakteri ile enfekte olanların %100'ünde gastritis gelişir. *Hp* ile enfekte olanların peptik ülser olma riski %15, mide kanseri olma riski %0,1-1, mide lenfoması olma riski %0,01-0,1'dir. Her yıl yaklaşık bir milyon insan *Hp* ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmektedir.

Hp duodenum ülserinde olguların %95'inde, mide ülserinde %80-85'inde etyolojik faktördür.

Helicobacter pylori Epidemiyolojisi

- *Hp*'nin doğal kaynağı bilinmemektedir.
- Bulaş yolu kesin olarak gösterilmiş değildir. Muhtemel bulaş yolu oral-oral ve/veya fekal-oraldir.
- Dünya nüfusunun %50'den fazlası *Hp* ile enfekteldir.

- *Hp* prevalansı gelişmiş zengin ülkelerde son 50 yılda belirgin şekilde değişmiştir (%20-30).
- *Hp* prevalansı gelişmekte olan ve fakir ülkelerde hala çok yüksektir (%85-95).
- *Hp* prevalansı ülkeler arasında farklı olduğu gibi aynı ülkenin farklı bölgelerinde de farklı olabilmektedir.
- Yaş, etnik orijin, jeografik bölge farklılığı, sosyo-ekonomik durum *Hp* prevalans ve insidansını etkilemektedir.
- Dünyadaki farklı *Hp* suşları farklı virülans'a sahiptir. Hastalık gelişiminde *Hp*'nin virülans faktörleri, konakçının genetik, immunolojik özellikleri ve çevresel faktörler rol oynar.

(*Hp* prevalansı toplumda %20'den az ise düşük prevalans denmektedir.)

- Sosyo-ekonomik durum, sanitasyon problemleri, temiz içme suyunun olmaması, ailenin kalabalık olması, ebeveynlerin *Hp* ile enfekte olması, çocukların aynı yatağı paylaşması *Hp* prevalansını etkilemektedir.

Dünya Geneline *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

Meksika, Orta – Güney Amerika	%70-90
Afrika	%70-90
Asya	%70-80
Doğu Avrupa	%70
Batı Avrupa	%30-50
Amerika Birleşik Devletleri – Kanada	%30
Avustralya	%20

Gelişmekte Olan Ülkelerde *Helicobacter Pylori* Prevelansı

Ülke	Yetişkin (>21)	Çocuk
AFRİKA		
Ethiopya	> %95	2-4 yaş %48 6 yaş %80
Gambia	> %95	5 yaş %95
Nijerya	%91	5-9 yaş %82
Güney Afrika	%83	
ASYA		
Bangladeş	> %90	0-4 yaş %58 8-9 yaş %82
Çin	%86	3-12 yaş %68
Hindistan	%88	0-4 yaş %22, 10-19 yaş %87
Sibirya	%85	5 yaş %30 15-20 yaş %63
Sri Lanka	%72	6-19 yaş %67
ORTADOĞU		
Mısır	%90	3 yaş %50
Ürdün	%82	
Libya	%94	1-9 yaş %50 10-19 yaş %84
Arabistan	%80	5-9 yaş %40
Türkiye	%80	6-17 yaş %64
ORTA AMERİKA		
Guatemala	%65	5-10 yaş %51
Meksika	-	5-9 yaş %43
GÜNEY AMERİKA		
Bolivya	-	5 yaş %54
Brezilya	%82	6-8 yaş %30 10-19 yaş %78
Şili	%72	3-9 yaş %36
Peru	-	3 yaş %52

Hp için Tanı Testleri

- Endoskopik muayenede alınan biyopsi örneğinden yapılan Hızlı Üreaz Testi, Sitoloji, kültür ANAHTAR standarttır.
- Altın standart tek test yoktur.

- ¹³C ve ¹⁴C Üre Nefes Testi. ¹³C üre nefes testi tercih edilmelidir. ¹⁴C üre nefes testi çocuklara uygulanmamalıdır. Üre Nefes Testi için hastanın iki hafta PPI ve H₂RA kullanmamış olması son dört hafta içinde de antibiyotik almamış olması gerekir. Yanlış negatifliğe neden olurlar.
- *Hp* serolojik testi aktif enfeksiyonu göstermez. Eradikasyondan sonra uzun süre (6-12 ay) pozitif sonuç verebilir. Mevcut enfeksiyonu geçirilmiş enfeksiyondan ayırt edemez. Gelişmekte olan ülkelerde diğer tanı olanakları yoksa kullanılabilir. *Hp* prevelansının düşük olduğu ülkelerde testin negatif olması değerlidir.
- Gaita Antijen Testi (Stool *Hp* Antigen test) üre nefes testi kadar değerlidir. Maaalesef yaygın kullanım alanı bulamamıştır.
- Tükürük, idrar, parmak kanından yapılan serolojik testler her zaman doğru sonuç vermediğinden önerilmemektedir.
- *Hp* prevelansının çok yüksek olduğu ülkelerde hiç tanı testi yoksa daha önce *Hp* eradikasyon tedavisi almamış ise (naive) olgu *Hp* pozitif olarak kabul edilebilir.

Hp Tedavisindeki Temel Sorun

Helicobacter pylori eradikasyonunda uygulayabileceğimiz ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Günümüzde sahip olduğumuz ilaçlar ile yapılan tedavilerde farklı ülkelerde farklı eradikasyon sonuçları alınmaktadır. Bunun temel nedeni bazı antibiyotiklere karşı *Hp*'nin direnç kazanmasıdır.

Dünya Geneline Antibiyotik Direnci

- Clarithromycin : %5-25
- Metranidazole : %50-80 (Gelişmekte olan ülkeler)
- Tetracycline : %0-5
- Amoxicilline : %0-1

(Türkiye'de hem Clarithromycin'e (%20-35) hem de Metranidazole'e (%85) direnç çok yüksektir.)

Primer Antibiyotik (Clarithromycin) direnci bir toplumda %15-20'nin üzerinde ise ve kültür, antibiyotik duyarlılık testi olanakları varsa, iki tedaviden sonra eradikasyon sağlanamamış ise antibiyotik sensitivite testi yapılmalıdır.

Hp Eradikasyon Tedavisi Kime Yapılmalıdır?

"WGO-OMGE konu uzmanlarının" ve "Maastricht III. Florence Consensus Report"u hazırlayan uzmanların hazırladığı raporlardaki tedavi yaklaşımı ve tedavi rehberlerine göre *Helicobacter pylori* testi pozitif olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerek-

mektedir. *Hp* eradikasyonu yapılması düşünülmüyorsa *Hp* testi yapılmaması gerektiği bildirilmektedir.

***Hp* Pozitif Hastalarda Eradikasyon Endikasyonları (WGO-OMGE) (Gelişmekte olan ülkelerde)**

- Dispepsi
- Duodenum Ülseri
- Mide Ülseri
- Komplike olmuş Peptik Ülser Hastalığı
- Gastrik MALToma
- Atrofik Gastritis
- Gastrik Kansere rezeksiyonundan sonra
- Mide Ca'lıların birinci derece yakınları
- Hasta eradikasyon istiyorsa

EHSG (European *Hp* Study Group)'un Önerileri (2005 – Maastricht III)

Dispepsi Konusunda Önerileri ve Görüşleri

- *Hp*'nin test edilip-tedavi edilmesi (Test and Treat) tetkik edilmemiş (non-investigated dyspepsia) dispepsi (yetişkinlerde) için uygun bir yaklaşımdır. Özellikle *Hp* prevalansının %20'nin üstünde olduğu toplumlarda.)
- *Hp* eradikasyonu *Hp* ile enfekte tetkik edilmiş non-ulser dispepsi'de de uygun bir yaklaşımdır.
- *Hp* prevalansının %20'nin altında olduğu toplumlarda ise "test and treat" stratejisi veya ampirik asit süpresyonu uygun bir yaklaşımdır.

Gastro-özofajial Reflü Hastalığı için Önerileri ve Görüşleri

- *Helicobacter pylori* eradikasyonu gastro-özofajial reflü hastalığına neden olmaz.
- Güçlü asit süpresyonu (PPI) korpus ağırlıklı gastritis'e yol açarak atrofik gastritise gidişi hızlandırır.
- Gastro-özofajial Reflü hastalığında rutin *Hp* testi gerek yoktur. Uzun süre Proton Pompa İnhibitörü kullanılması zorunlu ise *Hp* testi yapılmalı ve test pozitif ise *Hp* eradikasyonu gerçekleştirilmelidir.

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAIDs) ve *Hp* Konusundaki Önerileri ve Görüşleri

- *Hp* enfeksiyonu ve NSAİ ilaçlar birbirlerinden bağımsız ülserojenik faktörlerdir. Birlikte oldukları ülserojenik etkilerini potansiyalize eder. Ayrıca ülser kanama riskini de artırırlar.

- Yalnız başına *Hp* eradikasyonu kronik NSAİ ilaç kullananlar için yararlı olsa da NSAİ ilaçlara bağlı ülser gelişimini tamamen önlemez.
- Hastada NSAİ ilaç kullanılacak ise önce *Hp* testi yapılmalı ve test pozitif ise *Hp* eradike edilmelidir.
- Hasta uzun zamandır Aspirin kullanıyor ve kanama geçirmiş ise *Hp* testi yapılmalı, test pozitif ise eradikasyon yapılmalıdır.
- NSAİ ilaç kullanmakta olan ve ülser/kanama tanımlayan olgularda Proton Pompa İnhibitörü, ülser ve kanama nüksünü önlemede *Hp* eradikasyonundan daha etkilidir.

[(Kişisel yaklaşımımız NSAİ ilacı uzun süre kullanmak zorunda olanlarda önce *Hp* testi yapmak pozitif ise eradikasyon, onu takiben de NSAİ ilacı, PPI ile birlikte vermek yönündedir (A.Özden).]

EHSG Idiopatik Thrombocytopenie (ITP) ve nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisinde de *Hp* testi yapılmasını ve pozitif ise eradikasyon önermektedir.

***Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Tedavisi**

Hp eradikasyonunda ideal bir tedavi protokolüne sahip değiliz. Bugün piyasada bulunan ilaçlardan yapılan bir kombinasyon ile *Hp* eradike edilmeye çalışılmaktadır. *Hp* eradikasyonundaki temel amaç yaşam boyu ülser riskini azaltılması yanısıra kanser, maltoma riskini de azaltma olasılığıdır.

***Hp* Tedavisinde Göz önünde Tutulması Gereken Faktörler**

- a. Toplumdaki *Hp* prevalansı
- b. Toplumdaki mide kanseri görülme sıklığı
- c. Kullanılacak antibiyotiklere karşı toplumdaki *Hp* direnç sıklığı
- d. Ülkede *Hp* tanısında kullanılan testlerin, kültür, antibiyotik duyarlık testi ve endoskopi olanaklarının mevcut olup, olmaması.
- e. Ülkede *Hp* tedavisinde kullanılacak bizmut tuzlarının bulunup, bulunmaması
- f. Hastanın yaşı

Tedavide hedef en az %80 olguda eradikasyon sağlamaktır. "Intention to treat" de %80, "per protocol" de %90 eradikasyon amaçlanır.

Hp tedavisinde başan hekimin nasıl tedavi edeceğini bilmesi ile başlar. Hekimin olası yan etkiler konusunda hastayı bilgilendirmesi gerekir. *Hp* tedavisindeki başanın anahtarı hastanın uyumudur.

"Maastricht III Florence Consensus Report March 2005" tedavide yeni yaklaşımları da gündeme getirmiştir. *Hp* eradikasyonunda etkili bir tedavi rejiminin uygulanmasının önemi üzerinde durularak en az %80 olguda eradikasyon sağlanması öngörülmüştür.

Hp tedavisinin düzenlenmesinde Clarithromycin ve Metranidazol direnç prevalansının bilinmesinin önemi vardır. Toplumda Clarithromycin direnci %20'nin altında ise üçlü tedavide Clarithromycin yerelabilir. Metranidazol direnci %40'ın altında ise Metranidazol de üçlü tedavide yerelabilir. *Hp* eradikasyonunda yaşanan başarısızlığın en önemli nedeni antibiyotik direncidir.

EHSG'unun raporuna göre ilk seçenek tedavi dördü (quaduple) veya üçlü (triple) olmalıdır. Tedavide kullanılacak iki antibiyotik genellikle Clarithromycin+Amoxicillin'dir. İki antibiyotiğe üçlü tedavide PPI, dördü tedavide PPI+Bizmut tuzu ilave edilir. Tedavi süresi 2 hafta olursa bir haftaya göre %12 daha fazla eradikasyon sağlanmaktadır. Uyum ve maliyeti göz önüne alan EHSG bir haftalık tedaviyi önermektedir.

Konuyla ilgili Ankara Tıp Fakültesi çalışmalarını PPI+Clarithromycin+Amoxicillin ile yapılan bir haftalık tedavide %72, iki haftalık tedavide %90 eradikasyon elde edildiğini ortaya koyduğundan hala iki haftalık tedavinin uygun olduğunu düşünüyoruz. Son yıllarda artan Clarithromycin direnci nedeniyle de Bizmut içeren tedavi protokollerinin uygun olduğu kanısındayız. Tedavi süresi konusunda dünyada fikir birliği oluşmamıştır. Tedaviye uyum ve ilaç yan etkileri (bulantı, halsizlik, diyare vs) önemli sorun olmakla birlikte konu hakkında hasta yeterince bilgilendirilirse hasta uyumu ve tedavide başarı artmaktadır. Tedavinin başarısız olduğu yani eradikasyonun sağlanamadığı durumda antibiyotik duyarlılık testi önerilmektedir.

Maastricht III – Uzlaşma Raporu Önerileri

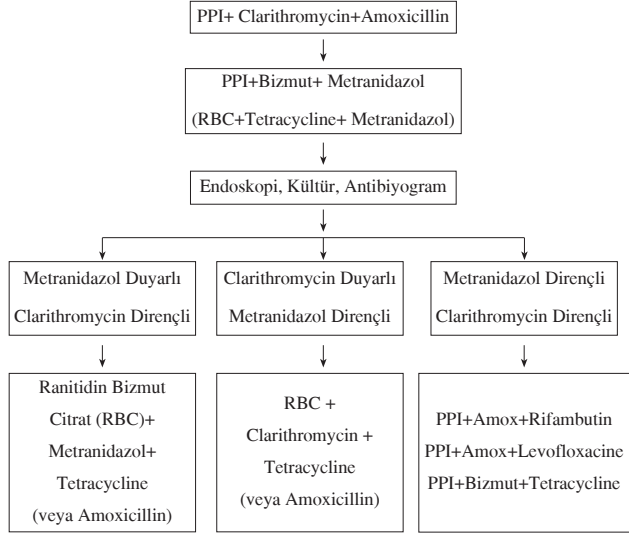
Tedavi Seçenekleri

Dördü Tedavi	PPI+Bizmut+İki Antibiyotik
Üçlü Tedavi	PPI+Clarithromycin+Amoxicillin (veya Metranidazol)
Eradikasyon sağlanamaz ise yeni seçenek tedavi için	Antibiyotik Duyarlılık Testi

Hp Enfeksiyonundan Korunma

- Hala *Helicobacter pylori*'nin kaynağını bilmiyoruz.

Hp Eradikasyonunda Başarısızlık Durumunda İkinci Seçenek Tedavi



- Korunmada kullanılacak aşı henüz hazırlanmadı
- Nasıl korunulacağı konusunda öneride bulunmak zor
- Ülkede sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması
- İçme suyunun temiz olması
- Temiz, sağlıklı besinlerle beslenme
- El yıkama alışkanlığı
- Tuvaletlerin temiz olması
- Çocukların aynı yatakta yatmaması
- Aynı tabaktan yemek yememek
- Çocukları gereksiz yere öpmek vs
- Evlilik öncesi adayların sanitasyon ve hijyen konusunda eğitilmesi
- Evlilik adaylarının *Hp* testi yaptırması önerilebilir.

Hp enfeksiyonu kronik, yaşam boyu sürüp giden mide hastalıklarına yol açan bir patolojidir. Dünya Sağlık Teşkilatı *Hp*'nin birinci sınıf kanserojen faktörler arasında yer aldığını bildirmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde yüksek *Hp* prevalansı ve ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle mide kanseri görülme sıklığı artmaktadır.

Hp enfeksiyonu akut gastritis evresinden sonra kronik süperfisiyel gastritis, kronik aktif gastritis, kronik atrofik gastritis, intestinal metaplazi, displazi evrelerini geçerek mide kanserine yol açabilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar *Hp* ile enfekte olanların, enfekte olmayanlara göre 3-6 kat daha

fazla mide Ca gelişme riski taşıdığını ortaya koymuştu. Son yapılan çalışmalar bu riskin 10-120 kat fazla olduğunu göstermektedir.

Hp enfeksiyonu kronik inflamatuvar süreçte hücre proliferasyonunu hızlandırmakta, mide askorbik asit konsantrasyonunu azaltmakta, mukozada reaktif oksijen metabolitlerinin seviyesini arttırmakta (DNA hasarını indükler)'dir. *Hp* enfeksiyonunun eradikasyonu sonucu mide hücre "turnover" mide askorbik asit konsantrasyonu, mukozada serbest reaktif oksijen metabolitleri normalleşir.

Hp pozitif kişilerde "Non-Cardia" mide kanseri riskinin arttığını birçok çalışma ortaya koymuştur. Hem intestinal hem de diffüz tip mide Ca, *Hp* enfeksiyonu ile birlikte.

Hp'nin CagA pozitif suşlarının ve kişinin Interleukin-I (IL-I) polimorfizm göstermesinin (Hypochlorhydria'ya neden olur) mide Ca riskini arttırdığı bildirilmektedir. Mide kanseri gelişiminde *Hp*'ye ait virulans faktörlerinin yanı sıra heredite (ailesel hikaye), auto-immunite, nitrat, nitrit, nitroso bileşiklerine maruz kalmanın, beslenmenin (tuzlu, turşu, kırmızı et), sigara içme, sosyo-ekonomik durumun kötü olmasının rolü vardır.

KAYNAKLAR

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for Management of Helicobacter Pylori Infection. Business Briefing European Gastroenterology Review 2005; 996-9.
2. Hunt R.H (Canada), Xiao S.A (China), Megraud F (France), Leon-Barua R (Peru), Bazzoli F (Italy), Vander Merwe S (South Africa), Vaz Coelho L.G (Brazil), Fock K.M (Singapore), Fedail S (Sudan), Cohen H (Uruguay), Malfertheiner P (Germany), Vakil N (USA), Hamis S (Pakistan), Goh K.L (Malaysia), Wong B.C.Y, Krabshuis J.H (France). W.G.N 2006; 11-2: 22-9.

Yapılan birçok çalışma *Hp* enfeksiyonunun eradikasyonunun mide kanseri gelişme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Eradikasyon için en uygun zaman prekanseröz (pre-neoplastic) lezyonların gelişmesinden önceki evredir. Bu nedenle 40 yaş civarında eradikasyon önerilebilir.

Prekanseröz lezyonların (intestinal metaplasi, displazi) geri dönüşümü olmayan lezyonlar mıdır sorusu gündemdedir. Bu dönüşü olmayan lezyonların eradikasyondan sonra ilerleyişinin yavaşladığını ortaya koyan çalışmalar vardır.

Gelişmekte olan ülkelerde dyspepside ampirik "test et tedavi et" yaklaşımının PPI kullanmaktan daha uygun olduğu kabul edilmektedir. Test olancağı yok ise ampirik olarak doğrudan da *Hp* eradikasyonunun yapılabilmesi kabul edilmektedir (Daha önce eradikasyon tedavisi yapılmamış olgularda).

Maastricht III. Mide kanserinin (Non-cardia Ca) gelişmekte olan ülkelerde arttığını *Hp* eradikasyonunun kanser gelişme riskini azaltacağını bildirmektedir.

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde asemptomatik kişilerde tarama testleri ile *Hp*'ye bakılması pozitif olguların eradike edilmesi tartışılmaktadır.

3. Özden A. Midenizdeki Yabancı 2000; TGV Yayını
4. Özden A. İşte Hp 1995; TGD Yayını
5. Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları 2004; TGV Yayını