

# *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Yaşanan Sorunlar ve Yeni Arayışlar!

Ali ÖZDEN

Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

**H***elicobacter pylori* (*H. pylori*), gram negatif, spiral bir bakteridir. Bu bakteri 1982 yılında mide biyopsi örneklerinden yapılan bakteri kültürlerinde üretilerek keşfedildi. Barry Marshall ve Robin Warren bu bakterinin midede gastritise yol açtığını 1983'te tüm dünyaya bildirdiler. *Helicobacter pylori* insan orijinli patojen mikroorganizmaların en akıllılarından biridir. Bu açık göz ve başarılı mikroorganizmanın, pH < 2'nin altında olan midede yerleşerek gastritis ve ülser gelişimine yol açtığı bildirilince bilim dünyasında inanılmaz tayfunlar ve depremler görüldü. Çünkü bilim çevreleri (pH < 2 mide ortamında) bu asidik ortamda mantar (fungi) bakteri, virüs, parazitin pratik olarak yaşama olasılığının olmadığını düşünüyorlardı. Midenin steril olduğu kabul edilmekteydi. *H. pylori*'nin midede kolonize olarak gastritis ve ülser neden olduğu yaklaşımı birçok ülkede bilim çevrelerinde kabul edilmedi. *H. pylori*'ye karşı olanlar (onu sevmeyenler), onu bulunmaması gereken bir yerde bulunduğu ve mide hastalıklarına neden olduğu için, *H. pylori*'nin yok edilmesi gerektiğini ileri sürdüler. *H. pylori*'den yana olanlar (onu sevenler) ise *H. pylori*'nin düşman değil dost bir bakteri olduğu için kolonize olabildiğini öne sürmüşlerdir. *H. pylori*'nin keşfedildiği Avustralya başta olmak üzere ABD ve İngiltere'de *H. pylori* yanlıları (sevenleri) olarak karşıt tavır koydular. Zamanla Avrupa'daki bilim çevreleri yaptıkları araştırmalarla Barry Marshall ve Robin Warren'a destek olarak konuyu gün ışığına taşımışlardır.

*H. pylori* ile enfekte olmuş insanların görülme sıklığı, *H. pylori* enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde yüksek (%85-95) görülmesi, enfeksiyonun "fekal-oral" yolla bulaştığını ortaya koymaktadır. Enfeksiyon genellikle çocukluk çağında alınmakta ve yaşam boyu varlığını sürdürmektedir.

*H. pylori* prevalansı Güney Amerika'da %80'in üzerinde iken, ABD'de ve Afrika'da %30-70 arasındadır. Kuzey Avrupa'da ise *H. pylori* prevalansı %30'lardadır. Güney Avrupa'da *H. pylori* pozitifliği %50'ler civarında iken Doğu Avrupa'da %70'lerdedir. Avustralya'da ise *H. pylori* pozitifliği %20'lerdedir.

*H. pylori* prevalansını etkileyen faktörler;

1. Bölgesel sosyo-ekonomik farklılıklar,
2. Sağlık ve sanitasyon sorunlarının çözümünde, iyileştirilmesinde yaşanan farklılıklar,
3. Toplumdaki bilgilenme ve algılamadaki farklılıklar.

Bu bakteri yetenekleri sayesinde midede kolonize olabilmıştır. *Hp* bu yetenekleri belki de yüzbinlerce yıl içinde kazanmıştır.

Dünya nüfusunun %50'den fazlasını bu cingöz bakteri enfekte ederek gastrit, ülser, MALToma (Mucosa associated Lymphoid tissue-lymphoma), mide Ca'ya yol açtığı tartışması gündeme getirilince *H. pylori*'yi sevenlerle *H. pylori*'yi sevmeyenler arasındaki gerilim bilim dünyasındaki yetersizliği de açıkça ortaya koymuştur. Tartışmalar bilim dünyasında huzursuzluğa yol açınca ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü

(NIH) 1994 yılında konu ile ilgili bir uzlaşma toplantısı yaptı. Yazılan bildiri de peptik ülser hastalığında *H. pylori* saptanır- sa enfeksiyöz bir hastalık olarak kabul edilip ona göre tedavi edilmesinin zorunlu olduğuna yer verilmiştir. Böylece ülserin *H. pylori*'ye bağlı bir hastalık olduğu kabul edildi. Anglo-Sakson ülkeleri görüşlerinden vaz geçtiklerini açıkça ortaya koymuşlardır. Aynı yıl (1994) Amerika Birleşik Devletinde "WHO, IARC – (Dünya Sağlık Örgütü - Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı - International Agency for Research on Cancer Agency) kurumu *H. pylori*'nin Tip I grubu karsinojen ajan olarak kabul edilmesi gerektiğini ilan ederek konunun önemini ortaya koydu.

*H. pylori* ile enfekte olan insanların hepsi klinik olarak hasta olmasa da hepsinin midelerinden alınan doku örnekleri az veya çok kronik gastritisin varlığını ortaya koymaktadır. Kronik gastritisin seyrinde olguların %8-10'unda ülser (mide-duodenum), %1-3'ünde mide kanseri (bazılarına göre %0,5-3) %0,01-0,1'inde MALToma geliştiği görülmektedir. Söz konusu hastalıkların gelişmediği olguların bir kısmında dispeptik yakınmalar görülürse de çoğu yaşam boyu asemptomatik kalmaktadır.

*H. pylori*'nin astım, gastroözofageal reflü, inflamatuvar barsak hastalığından insanı koruduğuna dair yayınlar da vardır.

*H. pylori*'nin mide kanseri etyopatogenezinde en önemli faktör olması nedeniyle konu gündemdeki yerini korumaktadır. *H. pylori* pozitif olgularda uzun süreçte %1-3 oranında mide kanseri gelişmesi konuyla ilgili araştırmaları hızlandırmıştır. Mide kanseri tüm dünyada görülen kanserlerin %7,8'ini oluştururken, görülme sıklığı bakımından da 4. sırada yer almaktadır (2008).

Barry Marshall ve Robin Warren'a *H. pylori*'yi keşfettileri ve mide hastalıklarına yol açtığını ortaya koydukları için 2005 yılında Nobel ödülü verilmiştir. En önemli gerekçe ise kronik inflamasyonun kansere giden yolda en önemli faktör olduğunun gösterilmesidir.

## **H. PYLORİ ERADİKASYONUNDA ANTİBAKTERİYEL TEDAVİDE YAŞANAN SORUNLAR**

Fleming 1929 yılında penisilin ile Streptokok enfeksiyonuyla mücadelenin mümkün olduğunu göstererek tedavideki ilk adımı atmıştır.

Bilim adamları yıllardır mikroorganizmalarla mücadele için daha güçlü antibiyotikler ve kimyasallar bulmak uğraşındadırlar. Bakteriler de varlıklarını devam ettirebilmek için yeni kazanımlarla antibakteriyel ajanlara karşı direnç geliştirmektedirler.

*H. pylori* eradikasyonunda başlangıçta monoterapi, dual terapi uygulanmışsa da istenilen başarı elde edilememiştir.

Mide pH'ını yükselterek antibiyotiklerin etkinliğinin arttığına ortaya konmasından sonra üçlü tedavi [PPI+Klaritromisin+Amoksisilin (veya metronidazol) 2 hafta] gündeme geldi. Başlangıçta üçlü tedavi ile %85-95 oranında başarı sağlandığını ortaya koyan bir sürü yayın yapılmıştır. Böylece üçlü tedavi ilk tercih edilen tedavi olarak tüm dünyada kullanılmıştır. Zaman içinde üçlü tedavinin etkinliğinin azaldığı görüldü. Erken kontrol nedeniyle (tedavi bitiminden 2-4 hafta sonra) eradike olduğu zannedilen olguların zaman içinde nüks ettiği saptanmıştır.

*H. pylori* eradikasyon başarısı üçlü tedavi ile %50-60'lara düşünce konuyla ilgili çalışmalar hızlandırılmıştır. Klaritromisine karşı direncin %20'nin üstünde olduğu bölgelerde ilk seçenek olarak "Bizmut salisilat + Tetrasiklin + Metranidazole" kullanılması önerilmiştir. Sorunun devam etmesi üzerine 2000'li yıllarda 4'lü tedavi (PPI+Bizmut+iki antibiyotik/veya PPI+üç antibiyotik) gündeme getirildi.

*H. pylori*'nin klaritromisine yaklaşık %40-50'lerde, levofloksasine %41, metranidazole %50-76 oranında direnç geliştirmesi birinci-ikinci-üçüncü seçenek tedavilerin de sorunu çözümediğini açıkça ortaya koymuştur. Amoksisiline karşı direnç gelişimi ise %0,5-1,1 arasında kalmıştır.

Birlikte (concomitant) veya ardışık, üçlü, dörtlü tedavilerin de tüm çalışmalarda başarısız olması yeni antibiyotiklerin (rifabutin vs.) gündeme getirilmesini zorunlu hale kılmıştır. Ancak rifabutin yan etkileri nedeniyle sınırlı kullanılması gereken bir ilaçtır.

2010'lu yıllara gelindiğinde manzara *H. pylori*'nin zaferini bilimin ise yenilgisini ortaya koymaktaydı. Ama savaş devam ediyordu. Bu süreçte *H. pylori* daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Tedavi süresinin (3'lü veya 4'lü) 2 hafta olmasının en akılcı yaklaşım olduğu ortaya kondu. Tedaviden sonra yapılması gereken kontrolün de en az 6 ay sonra yapılması tavsiye edildi. Gerekli kolaylıklar varsa 1-2 yıl sonra da kontrol yapılması önerilmiştir (Tablo 1-4).

**Tablo 1.** İlk seçenек standart üçlü tedavi sonrası *Helicobacter pylori* eradikasyon oranlarındaki düşüş\*  
\*

Ülke	Ref.	Yayın Yılı	Tedavi süresi	Hasta sayısı	Tedavi rejimi	Eradikasyon oranı (ITT)	Eradikasyon oranı (PP)
Güney Kore	Na et al <sup>[177]</sup>	2007	7 gün	3267	Standart PPI Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	NA	84.3%
	Chung et al <sup>[178]</sup>	2012	10 gün	80	Lan 30 mg bid Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	58.7%	67.6%
Japonya	Asaka et al <sup>[179]</sup>	2001	7 gün	96	Lan 30 mg bid Cla 200 mg bid Amo 750 mg bid	NA	90.7%
	Fujioka et al <sup>[180]</sup>	2012	7 gün	3162	Rab 10 mg bid Amo 750 mg bid Cla 200 mg bid	80.7%	NA
	Nishizawa et al <sup>[27]</sup>	2012	7 gün	55	Lan 30 mg bid Cla 400 mg bid Amo 750 mg bid	74.5%	80.4%
	Nishida et al <sup>[181]</sup>	2014	7 gün	134/134	Eso 20 mg bid Cla 400 mg bid Amo 750 mg bid Lan 30 mg bid Cla 400 mg bid Amo 750 mg bid	69.4%/73.9%	76.9%/79.8%
Tayvan	Sheu et al <sup>[182]</sup>	2000	7 gün veya 2 hafta	286	Ome 20 mg bid Amo 1 g bid Cla veya Met bid	NA	87.8%
	Chen et al <sup>[17]</sup>	2014	7 gün	73	Rab 20 mg bid Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	57.5%	61.8%
Türkiye	Özçay et al <sup>[183]</sup>	2004	4 hafta: PPI 2 hafta: Cla, Amo	102	Ome veya Lan Cla 7.5 mg/kg bid Amo 20 mg/kg bid	NA	75.7%
	Kutluk et al <sup>[184]</sup>	2014	10 gün	74	Lan 1 mg/kg per day Cla 20 mg/kg per day Amo 50 mg/kg per day	52.7%	55.7%
İtalya	Catalano et al <sup>[185]</sup>	1999	10 gün	84	Ome 20 mg bid Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	NA	94.0%
	Paoluzi et al <sup>[186]</sup>	2010	7 gün	90	Eso 20 mg bid Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	66.0%	75.0%
Latin Amerika	Greenberg et al <sup>[106]</sup>	2011	14 gün	488	Lan 30 mg bid Cla 500 mg bid Amo 1 g bid	82.2%	87.1%

ITT: Intention to treat; PP: Per protocol; PPI: Proton pump inhibitor; NA: Not available; Cla: Clarithromycin; Amo: Amoxicillin; Lan: Lansoprazole; Rab: Rabeprazole; Eso: Esomeprazole; Ome: Omeprazole; Met: Metronidazole.

\*(Kim SY, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:183-98.)

**Tablo 2.** İlk seçenek ardışık tedavi sonrası *Helicobacter pylori* eradikasyon oranları\*

Ülke	Ref.	Yayın Yılı	Tedavi süresi	Hasta sayısı	Tedavi rejimi	Eradikasyon oranı (ITT)	Eradikasyon oranı (PP)
Güney Kore	Lee et al <sup>[92]</sup>	2014	10 gün	111	1 <sup>st</sup> 5 d: Eso + Amo 2 <sup>nd</sup> 5 d: Eso + Cla + Met	72.1%	78.4%
	Lee et al <sup>[91]</sup>	2015	10 gün	100	1 <sup>st</sup> 5 d: Rab + Amo 2 <sup>nd</sup> 5 d: Rab + Cla + Met	79.0%	84.9%
Çin	Zhou et al <sup>[93]</sup>	2014	10 gün	140	1 <sup>st</sup> 5 d: Eso + Amo 2 <sup>nd</sup> 5 d: Eso + Cla + Tin	72.1%	76.5%
Katar	Ben Chaabane et al <sup>[94]</sup>	2015	14 gün	106	1 <sup>st</sup> 7 d: Rab + Amo 2 <sup>nd</sup> 7 d: Rab + Cla + Met	66.0%	76.0%
İtalya	Pontone et al <sup>[87]</sup>	2010	10 gün	84	1 <sup>st</sup> 5 d: Lan + Amo 2 <sup>nd</sup> 5 d: Lan + Cla + Met	83.3%	90.9%
İspanya	Molina-Infante et al <sup>[4]</sup>	2010	10 gün	115	1 <sup>st</sup> 5 d: Ome + Amo 2 <sup>nd</sup> 5 d: Ome + Cla + Met	76.5%	80.8%

ITT: Intention to treat; PP: Per protocol; Lan: Lansoprazole; Amo: Amoxicillin; Cla: Clarithromycin; Met: Metronidazole; Ome: Omeprazole; Eso: Eesomeprazole; Tin: Tinidazole; Rab: Rabepazole.

\*(Kim SY, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:183-98.)

**Tablo 3.** İlk seçenek konkomitant (birlikte) tedavi sonrası *Helicobacter pylori* eradikasyon oranları\*

Ülke	Ref.	Yayın Yılı	Tedavi süresi	Hasta sayısı	Tedavi rejimi	Eradikasyon oranı (ITT)	Eradikasyon oranı (PP)
Güney Kore	Lim et al <sup>[104]</sup>	2013	14 gün	78	Rab 20 mg bid Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 500 mg bid	80.8%	81.3%
	Lee et al <sup>[100]</sup>	2015	7 gün	170	Rab 20 mg bid Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 500 mg tid	79.4%	94.4%
Tayland	Kongchayanun et al <sup>[88]</sup>	2012	5 gün/10 gün	55/55	Rab 20 mg bid Amo 1 g bid Met 400 mg tid Cla 1 g qd	89.1%/96.4%	NA
Singapur	Ang et al <sup>[102]</sup>	2015	10 gün	153	PPI standart doz Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 400 mg bid	81.7%	95.4%
İspanya	Molina-Infante et al <sup>[97]</sup>	2012	10 gün	209	PPI standart doz Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 500 mg bid	87.0%	89.0%
	McNicholl et al <sup>[103]</sup>	2014	10 gün	168	Ome 20 mg bid Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 500 mg bid	87.0%	91.0%
Latin Amerika	Greenberg et al <sup>[106]</sup>	2011	5 gün	489	Lan 30 mg bid Amo 1 g bid Cla 500 mg bid Met 500 mg bid	73.6%	NA

ITT: Intention to treat; PP: Per protocol; NA: Not available; Lan: Lansoprazole; Amo: Amoxicillin; Cla: Clarithromycin; Met: Metronidazole; PPI: Proton pump inhibitor; Rab: Rabepazole; Ome: Omeprazole.

\*(Kim SY, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:183-98.)

**Tablo 4.** İlk seçenek, levofloksasin içeren tedavi sonrası *Helicobacter pylori* eradikasyon oranları\*

Ülke	Ref.	Yayın Yılı	Tedavi süresi	Hasta sayısı	Tedavi rejimi	Eradikasyon oranı (ITT)	Eradikasyon oranı (PP)
Güney Kore	Choi et al <sup>[89]</sup>	2011	7 gün	98	Ome 20 mg bid Lev 200 mg bid Amo 1 g bid	65.3%	73.6%
Çin	Liao et al <sup>[22]</sup>	2013	14 gün	81	Lan 30 mg bid Lev 500 mg qd Amo 1 g bid	82.7%	85.9%
Tayvan	Liou et al <sup>[90]</sup>	2010	7 gün	217	Lan 30 mg bid Lev 750 mg qd Amo 1 g bid	74.2%	80.1%
	Chen et al <sup>[7]</sup>	2014	7 gün	73	Rab 20 mg bid Lev 500 mg bid Amo 1 g bid	78.1%	80.9%
İspanya	Molina-Infante et al <sup>[4]</sup>	2010	10 gün	115	Ome 20 mg bid Lev 500 mg bid Amo 1 g bid	80.8%	82.6%

ITT: Intention to treat; PP: Per protocol; Lan: Lansoprazole; Lev: Levofloxacin; Amo: Amoxicillin; Rab: Rabeprazole; Eso: Esomeprazole; Cla: Clarithromycin; Ome: Omeprazole.

\*(Kim SY, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:183-98.)

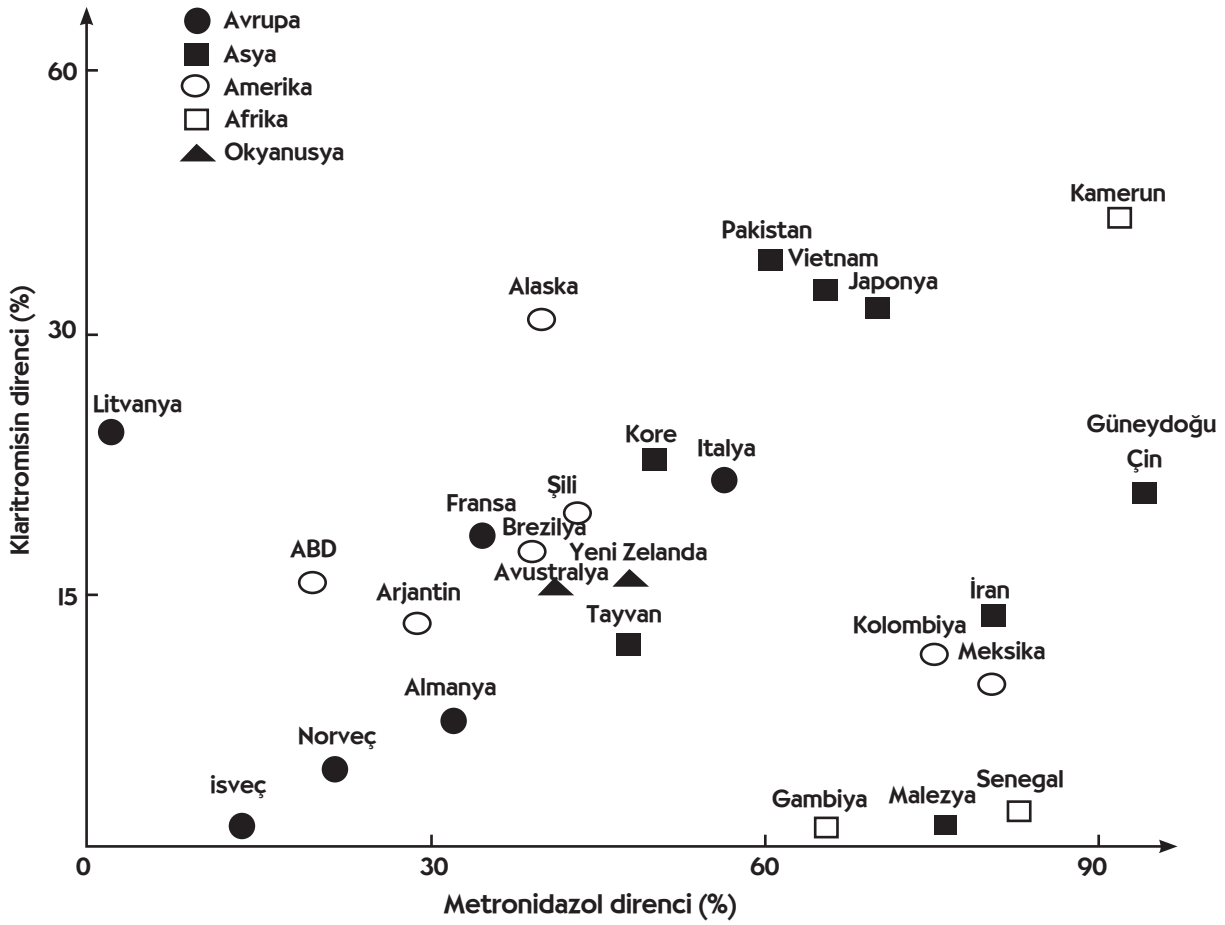
*Helicobacter pylori* tanı ve tedavisinde yaşanan sorunlar nedeniyle yapılan araştırmalarda aynı bölge ve koşullarda farklı sonuçlar elde edildiği unutulmamalıdır. Bundan böyle tüm dünyada bu konuda bilimsel bilgi birikimi olan araştırma merkezleri ve donanımlı araştırmacılar bu araştırmaları yapsa daha sağlıklı ve uyumlu sonuçlar elde edilir. *H. pylori* tedavisinden sonra kontrol 2-4 hafta gibi erken yapılırsa psödoeradikasyon sık görülmektedir. Tedavi protokolünde eradikasyonda %85-95 başarı sağlanamıyorsa nüks oranı yüksektir. Eradikasyon oranı düştükçe de nüks artmaktadır. Daha önce yaptığımız çalışmalarda eradikasyon başarısı düşük tedavilerden sonra yüksek oranda nüks saptadık. 2010 yılında yaptığımız bir çalışmada ardışık tedavide (PPI + Amoxicilline / 7 gün → PPI + Metranidazole + Tetrasiklin / 7 gün) bir yıl sonraki kontrolde eradike olanların %23'ünde nüks saptanmıştır (M. Yakut, K. Çınar, G. Seven, K. Bahar, A. Özden).

*H. pylori* eradikasyonunda başarısızlığa neden olan faktörler;

1. *H. pylori*'nin antibiyotiklere karşı direnç kazanımı.
2. CYP2C19 genetik polimorfizmi: Mevcut proton pompa inhibitörlerinin (PPI) arasında bazı farmakokinetik farklılıklar olsa da klinik uygulamada farklılıkların etkinliği azalır. Plazma yarı ömrü, biyoyararlılık çalışmaları PPI'la-

rın bu konuda iyi olduklarını ortaya koymaktadır. PPI'lar; tenatoprazole hariç, hepsi karaciğerde CYP sisteminde metabolize olurlar (CYP2C19, 3A4). PPI'ların yarılanma ömrü de 1-1,5 saat arasındadır. CYP2C19'daki genetik polimorfizm (hızlı, orta derecede, yavaş metabolize eden) PPI'ların etkinliğini belirlemede önemli bir faktördür.

3. Tedavi süresinin uygun olmaması, ilaçların muntazam kullanılmaması.
  4. Tedaviyi düzenleyen hekimin konuyla ilgili yeterli bilgisinin olmaması, tedavi protokolünün iyi hazırlanmaması ve irdelenmemesi, PPI'lar konusunda yeterince bilgi sahibi olunmaması da önemlidir. PPI'lar mide asit sekresyonunda son aşamaya müdahale etmektedir. PPI, mide paryetal hücrelerindeki kanaliküller membran hücrelerindeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz enzimini inhibe ederek son basamakta asit salınımını bloke eder. PPI'lar en etkin şekilde asit salınımını bloke ederler (Grafik 1).
- PPI'lar düşük pH'da aktive olacak pro-drug'lardır. Dihidro-benzimidazole → Sulfenik Asit → Tetrasiklik Sulfonamide → H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz'ın α-subunit'deki farklı sisteinlere bağlanarak enzimi inhibe eder.



**Grafik 1.** Ülkelere göre klaritromisin ve metronidazol direnci

(Kim SY, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:183-98.)

- PPI'lar asit sekresyonunu azaltarak enfeksiyonun yarattığı mukozal hasarı iyileştirirler.
  - PPI'lar pH'ı yükselterek "asid labil" antibiyotiklerin stabilleşmesini sağlarlar.
  - PPI'lar plazmadan mide lümenine antibiyotiklerin geçişini sağlayarak luminal antibiyotik konsantrasyonunu arttırmırlar. Bu da eradikasyonu kolaylaştırır. Amoksisilin mide pH'ı 5,5 üstünde ise etkili olabilmektedir. Hızlı metabolize edenlerde PPI'lar pH'ı 5,5 üstüne çıkaramadıkları için amoksisilin etki gösteremez. Bu nedenle bu olgularda yüksek doz PPI kullanılması gerekir (PPI 4x1, Amoksisilin 500 mg 4x1/ 2 hafta).
5. *H. pylori* eradikasyon tedavisindeki başarının değerlendirilmesinde yapılan hatalar (pseudo eradikasyon).

Gelinen noktada daha etkili, yan etkisi olmayan antibakteriyel bir ajanın (anti *H. pylori*) keşfi yanı sıra *H. pylori*'nin antibiyotiklere duyarlı hale getirilmesi de gündemdedir. Son zamanlarda 25 yıldır üzerinde ısrarla durulan koruyucu ve tedavi edici aşı konusundaki çalışmalar hızlandırılmıştır.

### ***H. pylori*'ye Karşı İlaç Geliştirilmesinde Nano Teknoloji Görev Başında**

*H. pylori* süratle antibiyotiklere karşı direnç kazanınca *H. pylori*'nin eradikasyonu zorlaştı. *H. pylori* kendine karşı olarak hazırlanan faktörleri zararsız, yani etkisiz hale getirmek için süratle kendini yeni koşullara uyumlu hale getirmektedir.

*H. pylori*'nin salgıladığı faktörler hem ortamı hem de kendini yeni koşullara uygun hale getirir. Oluşan koşullar sayesinde *H. pylori* yaşamını sürdürerek yapacağını yapmaya devam

eder. Kronik gastritis, peptik ülser, gastrik lenfoma, mide kanseri gelişiminden sorumlu ajan *H. pylori*'dir.

30 yılı aşkın bir süredir *H. pylori* eradikasyonunda istenilen başarı elde edilemedi. Bu başarısızlık nedeniyle *H. pylori*'nin neden olduğu hastalıklar dünyada önemli bir sorun olarak hala gündemdedir. *H. pylori* enfeksiyonundan korunmak ve *H. pylori*'ye bağlı gelişmiş kronik inflamasyondan kurtulmak için eradikasyon sağlayacak ajanların bulunması yolunda yoğun araştırmalar devam etmektedir.

Sung Woo Jugn ve arkadaşları Mart 2015'de Güney Kore kaynaklı bir araştırmayı yayınlayınca geleceğe daha umutlu bakmak gerektiği açıkça ortaya çıktı. Araştırmacılar nano-teknolojik metod ve yöntemlerle yeni bir lipozomal linoleik asit (lipo LLA) ürettiklerini ve bu yeni lipo LLA formülünün antibiyotiklere direnç kazanmış *H. pylori*'ye karşı bakterisidal aktivite gösterdiğini bildirdiler. Lipo LLA'nın hem spiral hem de kokkoid formdaki *H. pylori*'ye karşı etkili olduğu ortaya konmuştur. Lipozomal oleik asit (lipo OA) ve lipo LLA kullanılınc *H. pylori*'nin dış membranının permeabilitesi hızla artmaktadır. Lipo LLA membran permeabilitesini arttırmada lipo OA'dan daha etkilidir. Lipo LLA bakteriyel membranda hasar yaparak bakterisidal etki yapmaktadır. Bu bulgular yeni bir anti- *H. pylori* ajanın yolda olduğunu göstermektedir.

Serbest yağ asitlerinin (free fatty acids-FFAs) birçok bakteri grubunda bakteriostatik ve bakterisidal (bactericidal) etki gösterdiği bilinmektedir. Linolenik asit ve diğer bazı serbest yağ asitlerine karşı *H. pylori*'nin duyarlı olduğu daha önce gösterilmişti. Bu etkinin *in vivo* sonuçları tam aydınlığa çıkarılmamıştı. Ayrıca oral olarak alınan linolenik asidin (LLA) *H. pylori*'yi ne inhibe ettiği ne de gastrik inflamasyonu geriletemediği ortaya konmuştu. Yeni yaklaşımda nanoteknoloji FFA'nın zayıf solubilitate sorununu (su içeren solüsyonlarda) NANO teknoloji ile çözerek küçük dev adımı atmıştır. Bu konudaki çalışmalar önümüzdeki yıllarda yeni antibakteriyel ajanlarla tanışmamıza imkan verecektir.

2015 Ocak ayında da Çin'den Xio-Lin Zang ve arkadaşları, *H. pylori* ile savaşmada kalınan çaresizliğe çare olmak için anti- *H. pylori* aktiviteye sahip bir ajan için çalıştıklarını ve sonuçların umut verici olduğunu bildirdiler. Bunlar da nano teknolojik bir ürün olan "sentetik antimikrobiyal peptide pexiganan" ile yoğun şekilde çalışmaktadırlar. Ön çalışmalar

sentetik anti-mikrobiyal peptid-pexiganan ve onun nanopartiküllerinin (PNPs) anti- *H. pylori* aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuş olsa da klinik uygulama için yeni ciddi araştırmalara ihtiyaç vardır.

## **H. PYLORI ERADİKASYONUNDA BAŞARIYI ARTTIRACAĞI ÖNGÖRÜLEN YARDIMCI AJANLAR**

### **Probiyotikler**

Probiyotikler canlı dost bakterilerdir. Yaşamlarını mide ortamında sürdürebilirler, bu nedenle de gastrointestinal kanalın daha aşağı bölümlerine göç ederek (ilerleyerek) mikrobiyotal floranın olumlu şekilde dengelenmesine katkıda bulunurlar. Probiyotikler çoğunlukla farklı bakterilerin farklı suşlarından oluşursa da mantarlarından (yeast) probiyotik özelliklere sahip olanları da (*Saccharomyces boulardii*) vardır. Önerilen probiyotiklerin fermentasyon yapma yeteneği olan mikroorganizmalar olduğu görülür. Bu nedenle probiyotiklere "pro-fermentasyon microbes" denmektedir.

Probiyotiklerin yararlı etkileri;

1. Etkin immün yanıt oluşturarak mün salınımını arttırlar.
2. Mide asit salınımını uyararak midede *H. pylori* yoğunluğunu azaltırlar.
3. Konakçı reseptörleri için patojen mikroorganizmalarla yarışırlar.
4. Patojen ajanlara karşı yeterince immün yanıtın oluşması için immün sistemi uyarırlar [serum immüno-globulin (Ig) A yükselir, IL-6 azalır].

Öncelikli olarak "*Bifidobacterium*, *Lactobacillus Species*" suşlarının probiyotik olarak kullanıldığını görüyoruz. Üçlü tedaviye ilave olarak probiyotik verildiğinde antibiyotiklere bağlı gastrointestinal yan etkilerin (diyare) azaldığını ortaya koyan yayınların yanı sıra *H. pylori* eradikasyon oranını arttırdığını bildiren yayınlar birbirini izlemişse de sonuçlar tartışmalı kalmıştır. Fakat yapılan ciddi çalışmalar probiyotiklerin üçlü tedavide eradikasyon oranları üzerine etkisi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu etki varsa da önemli görülmemektedir. Antibiyotiklerin yan etkisini azalmakta ise etkin oldukları aşikardır.

Bazı araştırıcılar *H. pylori* eradikasyonundan 2-4 hafta önce probiyotik aldıktan sonra yapılan 4'lü tedavi + probiyotik tedavi protokolünün başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

### **Bitkisel Orijinli Bileşiklerin *H. pylori* Eradikasyonunda Yeri Var mıdır?**

Bazı araştırıcılar yıllardır "phytomedicine" bitkisel ilaçların da anti-*H. pylori* etkisi olduğunu gündeme getirmektedirler. Bu nedenle de tıbbi bitkilerden farklı bileşikler hazırlanarak kullanılmaktadır. Bunlar; karvakrol (kekik yağı), polifenolik kateşinler, tanninler, sinnalaldehit (tarçında bulunan aldehit), öjenol (karanfil yağında bulunur), quercetin, licoricidin, licoisoflavone B, Berberine, sanquinarine, chelery-thrine, protopine, B-hydrastine, mastic, plumbagin, protocatechuic asittir.

### **Anti *H. pylori* Etkili Diğer Ajanlar**

- N-asetil sistein'in üçlü tedavide eradikasyon başarısı artırdığını ortaya koyan veriler mevcuttur.
- Pyridodiazepine, sulfonamidler, sulfamatlar, capsaicin, sulphoraphane, red ginseng, antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
- Epigallocatekin gallate (yeşil çay kateşinlerinden) antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
- Kırmızı şarap da antibakteriyel aktiviteye sahiptir.

Bitkisel orijinli maddelerin, *H. pylori*'nin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesini önleyebileceği gibi antibiyotiklere de duyarlı hale getirebileceği bildirilmiştir. Konuyla ilgili ciddi çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Fotodinamik Tedavi (Photodynamic Therapy)**

*H. pylori* eradikasyonu konusunda yaşanan olumsuzlukları aşmak için bazı araştırıcılar da fotodinamik tedaviyi gündeme getirmişlerdir. Bu konuda ön çalışmaların yapıldığı bir dönemdeyiz.

### ***H. pylori*'ye Karşı Aşı**

Yaklaşık otuz yıldır *H. pylori* enfeksiyonundan korunmak ve *H. pylori* enfeksiyonunu eradike etmek için aşı (vaccine) çalışmaları gündemde olsa da yeterince etkili, umut verici bir aşı bugüne dek bulunamamıştır.

*H. pylori* türlerinin en önemli özelliği üreyi parçalayabilecek üreaz enzimini üretmeleridir. Üre-B; üreaz aktivite ünitesini temsil eder ve çok güçlü antijenik yapıya sahiptir. *H. pylo-*

*ri*'nin midenin asidik ortamında varlığını sürdürebilmesi için üreyi parçalayarak, amonyak açığa çıkaracak üreaz enzimini üretmesi gerekir. Üre I de bir üre "channel" proteindir. Memeli midesindeki asidik ortamda *H. pylori*'nin kolonize olabilmesi için Üre I proteinine ihtiyaç vardır.

Bu alanda aşı çalışmalarında "multi-epitope" yöntem kullanılmıştır, yani birden çok antijenik faktör kullanılmıştır. Örneğin bir çalışmada *H. pylori*'den Üre-B ve Üre I antijenik fragmentlar ve Cholera toxin B subunit (CTB) birlikte kullanılmıştır. Multi-epitope antijen oral veya intramüsküler verilmiştir. Üre B ve Üre I, CTB kombinasyonu *H. pylori* enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etki geliştirmiştir.

Diğer *Helicobacter pylori* proteinleri de aşı antijeni olarak gündeme alınıp, konuyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu aşı antijenleri [cytotoxin associated gene A (Cag A), vacuolating cytotoxin A (Vac A), heat-shock proteinler, nötrofil aktive eden protein, surface-localized protein Hp aA] ile yapılan çalışmalar da sistemin çalıştığını ortaya koydu. Hoed ve ark. monoterapi olarak Bovin antibody temelli immünoterapi gündeme getirmişse de midede *H. pylori* yoğunluğunda anlamlı azalma görülmemiştir. 5'li antijenik epitope (adezyon protein bab A, sab A, Omp 16, Fe III dicitrate transport protein fec A, "vacuolating cytotoxin, vac A") çalışmaları da yürütülmektedir. Nano teknolojinin aşı üretiminde önemli yer alacağı görülmektedir.

Recombinant üreaz ve "Heat-labile enterotoksin B" aşısı pre-variantif olarak başarılıdır, fakat tedavi edici etkisi yoktur. *H. pylori* üreazının prevantif aşı için en uygun antijen olduğu bildirilmektedir.

### **Aşı Yolda**

Ming Zeng ve arkadaşları, Ekim 2015'de ürettikleri prevantif aşıyla çocukların *H. pylori* ile enfekte olma riskinin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koydular. 6-15 yaş grubunda 2.199 çocuğa aşı (oral) veriliyor, bir yıl sonra aşı grubunda 14 *H. pylori* enfeksiyonu gelişirken, placebo alan 2.204 olguda 50 *H. pylori* enfeksiyonu geliştiği saptanıyor. Bu çalışmada aşının etkinliği %71,8 olarak değerlendirilmiştir (aşıda *H. pylori* üreaz-B enterosubunit ve "heat-labile toxin B, LTB-Escherichia coli kullanılmıştır). Mide asidi ile aşının harap olmaması için bikarbonat solüsyonu ile nötralizasyon sağlanmıştır. Konuyla ilgili çalışmalarda aşı etkinliğinin yıllar içindeki durumu takip edilmelidir.



Çin'de yaklaşık 600 milyon insan *H. pylori* ile enfektedir. Bununla birlikte aşının hem koruyucu hem de *H. pylori* enfeksiyonunu tedavi edici özelliklere sahip olması gerekir.

Ming Zeng ve arkadaşları aşığı oral olarak 0., 14., 28. günlerde vermişlerdir. En az iki saatten beri aç olan olgulara, oral vaccinationdan iki dakika önce de 80 ml Buffer solüsyonu (2,8 g NaHCO<sub>3</sub>, 1,1 g sodyum sitrat içeren) vermişlerdir. Plasebo alan gruba da 30 ml distile su (25-30 °C) verilmiştir. Aşı hazırlanmasında "ürez B subunit" ve "heat labil enterotoxin B" bire bir oranında karıştırılarak protein antijen sunumu güçlendirilmiştir. Böylece immünolojik yanıtın güçlü olması hedeflenmiştir.

*H. pylori*'ye karşı aşı geliştirilmesine yeni bir yaklaşım da Almanya'dan (Münih Teknik Üniversitesi) Markus Gerhard "Imevax GmbH" tarafından bildirildi. Araştırmacılar *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde kullanılacak aşının öncü üretiminin gerçekleştirildiği ve önümüzdeki 10 yıl içinde tedavide yer alacağını bildirdiler. Markus Gerhard "Yıllardır yapılan ön çalışmalarında klasik aşı üretimi anlayışı uygulamada yer almıştır.

Bizim yaklaşımımız ise *H. pylori* ile insan arasındaki özel ilişkiyi anlamaya yönelik oldu." demektedir.

Onlarca yıl içinde yetişkinlerin immün sistemi kronik enfeksiyona (kronik gastritis) adapte olmuştur. *H. pylori*'nin de 100.000 yıl içinde mideye uyum gösterebildiği düşünülmektedir. Hem immün sistemimizin hem de *H. pylori*'nin birlikte evrimleşmesi iyi dizayn edilmiş bir olayla karşı karşıya olduğumuzu ortaya koymaktadır. Bu birliktelikte *H. pylori* akılcı davranarak konakçı aleyhine sessizce hedefine doğru süreci devam ettirmektedir. Bu yeni yöntemle üretilen aşı gelecekte ortaya çıkacak *H. pylori* enfeksiyonlarını önlemek için değil, *H. pylori*'nin neden olduğu enfeksiyonu tedavi edici özelliği olan bir aşı olacağını, Gerhard bildirmiştir.

Gerhard *H. pylori*'nin çok özel bir protein sekrete ettiğini, bunun da konakçının immün sisteminde T-hücre yanıtını bloke ettiğini ifade etmiştir. Bu protein purifiye edilerek → immünizasyon için kullanılır → immün yanıt oluşur, bu yanıtta oluşan antikorlar da bakterinin salgıladığı özel proteini harap ederler. Bu süreçte inflamasyona karşı T hücre yanıtı tekrar başlar.

## KAYNAKLAR

1. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
2. Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in *helicobacter pylori* eradication: ten-year experience of a single institution. *Türk J Gastroenterol* 2010;21:218-23.
3. Yakut M, Çınar K, Seven G, Bahar K, Özden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Türk J Gastroenterol* 2010;21:206-11.
4. Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:183-98.
5. Özden A. Midenizdeki Yabancı Hp. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları*, Ankara, 2000.
6. Özden A. Midenizdeki Yabancı Hp. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları*, Ankara, 2003.
7. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik Ülser. *Türk Gastroenteroloji Derneği Yayınları*, Ankara, 1995.
8. Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları*, Ankara, 2004.
9. Özden A. Türkiye'de Gastroenteroloji'nin Doğuşu. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları*, 2009.
10. Özden A. *Helicobacter Pylori & Türkiye*. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları*, 2013.