

# *Helicobacter Pylori*'ye Bağlı Hastalıklar ve Güncel Tedavisi

Ulvi DEMİREL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ

*Helicobacter pylori* (*Hp*) enfeksiyonu, tüm dünyada düşük (<%20) ve yüksek (>%80) insidanslı bölgeler olsa da, en yaygın kronik enfeksiyonlardan biri kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Dünya nüfusunun %50'sinin bu bakteri tarafından enfekte olduğu ortaya konulmuştur (1). *Hp* enfeksiyonunun 60 bin yıllık insanlık tarihinin başından itibaren mevcut olduğu kabul edilmektedir (2). *Hp* ile enfekte kişilerin %80'inin herhangi bir semptom olmadan bakteriyi taşıdıkları, ancak %20'sinin semptomatik olduğu ortaya konulmuştur (3). İlk defa Warren ve Marshall tarafından 1983 yılında keşfedildiğinde midede kronik gastrit ve duodenal ülserin etiolojisinde rol oynadığı bile şaşkınlık yaratmış ve bilim çevrelerinin bir kısmı tarafından söz konusu tablolardan sorumlu olabileceği bile kabul edilmeyen bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonun günümüzde birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı ortaya konulmuş ve bu hastalıkların sayısı giderek artmaktadır (4).

*Hp* Gram negatif mikro-aerofilik bir bakteridir. Kültürde üretimi oldukça zordur. Bu durum antibiyogramla antibiyotik direncinin ortaya konularak en uygun tedavi verilmesini oldukça güç hale getirmektedir. Daha önce *Campylobacter* grubunda kabul edilmiştir. Ancak en son 1989 yılında tamamen yeni bir cins bakteri olarak kabul edilip *Helicobacter pylori* (helikal yapı ve pilora yakın yerleşim nedeniyle) adı verilmiştir (5).

Keşfi büyük yankı uyandıran *Hp*'nin, yapılan birçok çalışmada kronik gastrit, gastrik-duodenal ülser ve Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lenfoma) ile sıkı ilişkisi ortaya konulmuştur (6,7). Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 1994 yılında kronik *Hp* enfeksiyonunu insanlar için kesin prekanseröz olarak kabul etmiştir (8).

*Hp* ile ilişkili hastalıkları; ilk izolasyonundan geline yakın yaklaşık 4 dekadlık süre içinde 3 ayrı grupta toplamak daha doğru olacaktır.

1. *Hp* ile ilişkisi iyi bilinen hastalıklar (kronik gastritler, gastrik ülser, duodenal ülser, MALT lenfoma).
2. *Hp* ile ilişkili olduğu son dönemlerde kabul edilen hastalıklar [idiopatik trombositopenik purpura (İTP), demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği].
3. *Hp* ile ilişkisi mevcut kanıtlara göre hala spekülasyon olsa da *Hp* ile muhtemel ilişkili hastalıklar (diabetes mellitus, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, vasküler demans, Parkinson, karaciğer, pankreas, dermatolojik, üro-jinekolojik hastalıklar, oftalmolojik hastalıklar vb.).

Birinci gruptaki hastalıklar ile *Hp* enfeksiyonunun ilişkisi iyi bilinmektedir. Amacımız son yıllarda *Hp* ile ilişkili olduğu kabul edilen ve mevcut kanıtlarla muhtemel ilişkili hastalıkları tartışmaktır.

## HP İLE İLİŞKİLİ OLDUĞU SON ZAMANLARDA KABUL EDİLEN HASTALIKLAR

### İdiopatik Trombositopenik Purpura

İTP *Helicobacter pylori* ile ilişkisi iyi bilinen bir hastalıktır. *Hp*'nin eradikasyonu ile trombosit sayısının önemli oranda arttığı gösterilmiştir (9). Özellikle hızlı başlangıçlı persistan kronik orta derecede trombositopenik hastalarda *Hp* eradikasyonunun uzun süreli trombosit normalizasyonunu sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir (10). *Hp* eradikasyonunun ortalama trombosit volümünü de düzelttiği ortaya konulmuştur. Özellikle *Hp* (+) olan hastalarda ortalama trombosit volümünün yüksek olduğu ve *Hp* eradikasyonu ile ortalama trombosit volümünün normale gelerek trombosit harabiyetini engellediği bildirilmiştir (11). İTP'li hastalarda *Hp* eradikasyonunun özellikle trombosit yıkımına neden olan oto-antikör düzeyinin düşmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir (12).

### Demir Eksikliği Anemisi

Özellikle *Hp* (+) çocuklarda demir eksikliği anemisinin daha sık olduğu ortaya konulmuştur. *Hp* (+)'liğinin çocuklarda artmış prohepsidin ve düşük ferritin düzeyleriyle birlikte olduğu gösterilmiştir (13). Yine nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisi olan çocuklarda serum bakır ve artmış anti *Hp* immünglobulin (Ig) A birlikteliği saptanmıştır (14). Tüm bu bulgular ister erişkin ister çocuk olsun, demir eksikliği anemisinin nedeni ortaya konulamıyorsa ve *Hp* (+) ise anemi tedavisi için *Hp*'nin eradike edilmesinin uygun olduğunu göstermektedir.

### Vitamin B12 Eksikliği

Kronik antral ve oksintik mukoza tutulumlu *Hp* enfeksiyonunun atrofik gastrite yol açarak vitamin B12 eksikliği ile sonuçlanması beklenebilir. Maastricht V/Florence Konsensus Raporu'nda *Hp* kronik enfeksiyonunun aralarında vitamin B12'nin de bulunduğu birçok vitamin malabsorbsiyonuna yol açabileceği ve bu nedenle *Hp*'nin eradike edilmesi tavsiye edilmektedir (15-17).

## HP İLE MUHTEMEL İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

### Kardiyovasküler Hastalıklar

Sitoksin ilişkili gen A (CagA) (+) *Hp* enfeksiyonu ile daha önce akut koroner sendrom öyküsü arasında ciddi ilişki olduğu ve bu hastalarda majör kardiyak olay oranının CagA (-)

olanlara göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (18). Yine bir meta-analizde özellikle 5 yıllık takip sürecinde *Hp* (+) olan hastalarda koroner kalp hastalık riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Bu enfeksiyon ile artmış koroner kalp hastalığı riskinin temelinde rol oynayan faktörün özellikle koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olan Hsp-60 ile anti- *Hp* HspB Ig G ile çapraz reaksiyonun olduğu bildirilmiştir (20).

### Nörolojik Hastalıklar

Son yıllarda yapılan bir çalışmada *Hp* enfeksiyon varlığının artmış kardiyovasküler risk faktörleri ve proinflamatuvar peptid YKL-40'ın daha yüksek düzeyleriyle ilişkili olarak vasküler demans patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. *Hp* (+)'liğinin artmış YKL-40 ve karotis intima media kalınlığı ile korele olduğu ve vasküler demans için geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21). Çok geniş bir hasta popülasyonunu içeren çalışmada manyetik rezonans (MR) bulguları ile *Hp* (+)'liğinin vasküler demans için bir risk faktörü olmadığı bildirilse de (22) bir başka çalışmada *Hp* varlığında kardiyovasküler demans için bir risk faktörü olan artmış antikardiyolipin antikörlerinin, eradikasyonla normal düzeye geldiği gösterilmiştir (23).

Başka bir çalışmada diğer bazı enfeksiyonlarla birlikte *Hp*'nin de özellikle bozulmuş kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve yine diğer bazı enfeksiyonlar gibi *Hp*'nin de inflamasyon/enfeksiyon temelinde Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (24). Bu birlikteliğin temelinde nörodegeneratif hastalıklarda önemli rol oynayan mikrotübül ilişkili protein Tau'nun hiperfosforilasyonunun olduğu gösterilmiştir. *Hp* varlığında bu proteinin birçok noktadan hiperfosforile olduğu gözlenmiştir (25). *Hp* eradikasyonunun bu hiperfosforilasyonu geri çevirebildiği bildirilmiştir (26).

### Respiratuvar Hastalıklar

Geniş hasta popülasyonunu içeren bir çalışmada *Hp* (+) kronik obstrüktif akciğer hastalarının FEV1 volümlerinin *Hp* (-) olanlara göre belirgin düşük olduğu, buna daha yüksek C reaktif protein (CRP) düzeylerinin de eşlik ettiği gösterilmiştir (27). İnterstisyel akciğer hastalıkları ve pnömoni ile ilgili bulgular oldukça çelişkilidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) aksine astım, alerji ve atopik pulmoner hastalıklar açısından negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir

(28). Özellikle CagA (+) *Hp* kolonizasyonunun alerjik hastalıkların sıklığıyla negatif korele olduğu ve bunun temelinde de hijyen hipotezinin olduğu kabul edilmektedir (29).

### Diabetes Mellitus ve Metabolik Bozukluklar

Hem Tip1 hem de Tip 2 diabetes mellitus (DM) *Hp* (+) popülasyonda daha sık saptanmıştır (30). Bir meta-analizde *Hp* enfeksiyonunda özellikle tip 2 DM prevalansı yüksek bulunmuştur (31). Çinli popülasyonu içeren bir çalışmada *Hp* enfeksiyonunun hiperglisemi ve azalmış insülin etkisi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (32).

Metabolik sendrom günümüzün de önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu sendrom insülin direnç artışına neden olarak tip 2 diyabet gelişmesine neden olur. *Hp* enfeksiyonu mevcudiyetinin özellikle insülin direnç artışına neden olarak DM gelişmesini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (33). *Hp* enfeksiyonu tedavisinin insülin direncini düzelterek DM gelişimini engellediği gösterilmiştir (34).

### Karaciğer Hastalıkları

Hepatosellüler kanser (HCC) maligniteler arasında ölüme neden olan en sık 3. kanser tipidir. Etiyolojisinde alkolizm, aflatoksin, herediter hemokromatozis, kronik hepatit B ve C vs. varlığı suçlanmaktadır (35). Serolojik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda karaciğer dokusunda, HCC ve kolanjiyokarsinomda *Hp* saptanmış olması bu bakterinin de HCC patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (36,37). Çalışmalarda kontrollere kıyasla, HCC hastalarında oldukça yüksek oranda *Hp* (+) olduğu görülmüştür. Bu yüksekliğin özellikle ilerlemiş siroz ve HCC hastalarında en yüksek olduğu bildirilmiştir (38). Hepatit B ve C ile enfekte hastalarda erken dönemde *Hp* (+)liği %3.5'lerde iken özellikle ileri siroz ve HCC'de bu oranların %90'lara varmasının tespiti özellikle *Hp* enfeksiyonunun hepatit B ve C virusları ile birlikte siroz ve HCC gelişimini hızlandıran bir kofaktör olarak rol oynadığını düşündürmüştür (39). *Hp*'nin direkt doku invazyonuna ek olarak toksinler ve proinflamatuvar sitokin artışına neden olarak HCC gelişimine katkısı olabileceği bildirilmiştir. Yine hepatosit kültürlerinde *Hp*'nin hepatosit içine girdiği, böylece immün sistemden kaçarak hücre içi değişikliklere yol açtığı ve bunun HCC gelişiminde rol oynayabileceği vurgulanmıştır (40). *Hp*'nin virülans faktörleri olan vakuolize edici sitotoksin A (VacA) ve CagA genlerinin de HCC gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (41).

*Hp* üreaz enzimi salgılayabilen bir bakteridir. Özellikle sirotik hastalarda üreazın etkisiyle amonyak oluşumunun arttığı ve bunun da hepatik ensefalopatiye neden olabileceği bildirilmişse de (42) başka bir çalışmada üretilen bu amonyanın hepatik ensefalopati oluşturabilecek düzeyde olmadığı vurgulanmıştır (43).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda olsa da tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu hastalığın spektrumu basit yağlanma, nonalkolik steatohepatit, siroz ve HCC'ye kadar uzanır. Daha önce de belirtildiği gibi *Hp* artmış insülin direnciyle birlikte dir. NAYKH ile insülin direnci sıkı ilişkili bir durumdur. Tüm bu bilgiler *Hp* enfeksiyonunun NAYKH patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer dokusunda *Hp* DNA ve 16S rDNA'sının kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda izolasyonu bu ihtimalin hiç de uzak olmadığını ortaya koymuştur (44). Yine *Hp* eradikasyonu sonrası insülin direncinin normalleşerek NAYKH'nın düzeldiğinin bildirilmesi (45) daha sonra *Hp* ile birlikte daha yüksek tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve düşük adiponektin düzeylerinin kontrollerine göre NAYKH olanlarda daha yüksek olması *Hp*'nin rolünün olabileceği ihtimalini güçlendirmiştir (46). Yağlı karaciğer zemininde gelişen siroz ve HCC'ye ilerleme potansiyeline sahip nonalkolik steatohepatit (NASH)'in *Hp* ile enfekte olanlarda daha sık olduğunun saptanması ve NASH'in histopatolojik spesifik bulgusu olan hepatosit balonlaşma bulgusunun *Hp*'de de sözkonusu olması bu iki antite arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür (2).

Fibrozis ileri evre karaciğer hastalıklarının en önemli özelliğidir. Karbon tetraklorürle oluşturulan karaciğer hasar modelinde *Hp* ile enfekte olan farelerin enfekte olmayan farelere oranla daha ileri fibrozise sahip oldukları görülmüştür. *Hp* ile enfekte farelerin tümör growth faktör (TGF) beta-1 ve alfa-düz kas aktin düzeylerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (47). Yine bir diğer çalışmada *Hp*'nin tek başına ya da TGF-beta-1 ile birlikte hepatik stellat hücreyi (HSH) aktive ederek ve hidrojen peroksit düzeyini artırarak hepatik inflamasyonu agrave ettiği gösterilmiştir (48). Hepatit C'ye sekonder ileri evre karaciğer fibrozisi ile *Hp* CagA geni arasında sıkı ilişki ortaya konmuştur. Tüm bu bulgular *Hp* enfeksiyonunun karaciğer fibrozisi üzerinde ciddi olumsuz etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

## Pankreas Hastalıkları

Akut pankreatit sırasında genellikle ciddi gastrointestinal mukozal hasarın eşlik etmesi *Hp*'nin akut pankreatit progresyonunda bir şekilde etkili olduğunu düşündürmüştür (49). Burada *Hp*'nin mikroorganizmanın direk pankreasa invazyonu ya da *Hp* toksinlerinin pankreasa etkisiyle akut pankreatit gelişebileceği bildirilmiştir.

Yine *Hp*'nin özellikle idiyopatik kronik pankreatit patogenezinde rol oynadığı, *Hp*'nin pankreas ekzokrin fonksiyonlarını etkilediği ve kronik pankreatitin gastrointestinal birçok fizyolojik değişikliğe neden olarak *Hp*'nin kolonizasyonunu etkilediği bildirilmiştir (50). Ancak bir başka çalışmada ise *Hp*'nin kronik pankreatit gelişiminde katkıda bulunabileceği ama ana nedenlerden biri olamayacağı belirtilmiştir (51).

*Hp*'nin gastrik mukozanın kronik inflamasyonunda olduğu gibi kronik pankreatitte de izlenebileceği ve bunun da sonuçta pankreas kanserine yol açabileceği bildirilmiştir (52). Ancak bununla birlikte *Hp*'nin gastrin hipersekresyonu ve somatostatini baskılaması, DNA sentezini arttırması, nitroz bileşikler arttırması ve kronik inflamasyon yoluyla da pankreas kanseri gelişmesine yol açabileceği vurgulanmıştır (53). Bir diğer çalışmada ise özellikle CagA (+) *Hp* varlığının pankreas kanserinin diğer klasik etiyolojik faktörleri kadar önemli olduğu gösterilmiştir (54).

Otoimmün pankreatit diğer bir kronik pankreatit formudur. Diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. *Hp*'nin otoimmün pankreatit patogenezinde bakteriyel antijenlerinin insan antijenlerine benzerlikleri yoluyla rol oynayabileceği bildirilmiştir. Özellikle bakteriyel heat shock proteinleri (Hsp) Hsp-60 ve Hsp-70 antijenlerinin oto-reaktiviteye yol açabileceği bunun da aralarında otoimmün pankreatitin de olduğu birçok otoimmün hastalıkla sonuçlanabileceği gösterilmiştir (55). Yine *Hp*'nin birçok büyüme faktörü, transkripsiyon faktörü ve apoptozis protein genlerinin ekspresyonunu değiştirerek birçok hastalık patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (2).

## Baş ve Boyun Hastalıkları

*Hp* enfeksiyonunun santral seröz koryoretinopati için önemli bir risk faktörü olduğu (56), glom kom patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (57). *Hp*'nin kulak, burun ve boğazda kolonize olduğu saptanmıştır. Ancak bu bölgelerdeki

hastalıklara olan katkısı net değildir. Kronik tonsillitli geniş bir hasta popülasyonunda *Hp*'nin bu tabloda belirgin rolü olmadığı bildirilmiştir (58). *Hp*'nin diş eti hastalıklarındaki rolü iyi bilinmektedir. Ancak özellikle tekrarlayan aftöz stomatit patogenezindeki rolü net değildir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *Hp* ile tekrarlayan aftöz stomatit arasında ciddi birliktelik olduğu gösterilmiştir (59).

## Dermatolojik Hastalıklar

*Hp* kronik bir enfeksiyondur ve bunun sistemik inflamasyonla birlikte olduğu speküle edilmektedir. Yapılan çalışmalarda *Hp* (+)'liğinin kronik spontanöz ürtikerya ve eritrozisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (60,61).

## Üro-Jinekolojik Hastalıklar

Son yıllarda yapılan çalışmalar *Hp* enfeksiyonunun hem kadınlarda hem de erkeklerde üreme sağlığını negatif etkilediği vurgulanmaktadır. Erkeklerde *Hp* (+)'liğinin semende TNF-alfa ve interlökin (IL)-6 düzeyini arttırdığı, özellikle CagA pozitifliğinin spermlerin hareket kabiliyetini azalttığı ve spermlere hasar veren inflamatuvar sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir (62). Yine gestasyonel diyabetin *Hp* (+) gebelerde oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (63).

İlk keşfedildiğinde gastrik ve duodenal hastalıklarla ilişkisi önemli oranda bilim adamları tarafından kabul edilmeyen *Hp*, günümüze gelene kadar ki yaklaşık 4 dekatlık sürede birçok ekstra-intestinal hastalıkla ilişkili olduğu kabulü noktasına gelmiştir. Bu hastalıkların sayısı biriken bilgiler doğrultusunda gün geçtikçe artmakta ve giderek artacak gibi görünmektedir.

## HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİ

*Hp* enfeksiyonunun tedavisi oldukça güçtür. Bu güçlüklerin temelinde yatan başlıca faktörler: enfeksiyonun yerleşim yeri, mikroorganizmanın antibiyotiklere birçok basamakta geliştirdiği direnç mekanizmalarını içerir. *Hp*'nin antibiyotiklere karşı ileri derecede artmış direnç mekanizmaları: a) Kullanılan antibiyotiklerin hedeflediği DNA ve RNA moleküllerinde yüksek derecede mutasyon geliştirme kabiliyeti, b) Hücre membranında ve effüks sistemde gelişen değişiklikler, c) Mikroorganizmanın ilaç direncine neden olan form değişikliklerine uğraması, d) Mikroorganizmanın antibiyotikleri bizzat etkisiz hale getiren enzim ve virülans faktörler

salgılamasıdır. Tüm bu direnç geliştirme potansiyeli tedavide kullanılan moleküllerin multipl basamakta etkisiz hale gelmesine yol açar (64). Yukarıdaki nedenlerden dolayı *Hp* tedavisi zorunluluğu ortaya çıktığında dikkat edilmesi gereken birçok faktörü göz önünde bulundurmak gerekir. Bunların başlıcaları: a) Bölgesel klaritromisin direnç oranı, b) Bölgesel nitroimidazol direnç oranı, c) Bölgesel kinolon direnç oranı, d) Kişinin ilaç transport ve metabolizmasındaki gen polimorfizmi [antibiyotik ve proton pompası inhibitörleri (PPI) için oldukça önemli] e) Kişinin tedaviye uyumu ve tolerabilitesi, f) Tedavi rejiminin uygulama süresidir (65). Tüm bu faktörler dikkate alınırsa ampirik uygulanan *Hp* tedavisinin eradikasyonunda Kyoto Konsensus Raporu'nun da uygun gördüğü  $\geq 90$  tedavi başarısı elde edilebilir (66).

*Hp* eradikasyon tedavisi için günümüzde PPI'larla birlikte en az 2 farklı antibiyotik kullanımı zaruri kabul edilmektedir. *Hp* tedavisinde kullanılan başlıca PPI'lar; lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve vonoprazan (ülkemizde yok)'dır. Antibiyotik olarak amoksisilin, klaritromisin, nitroimidazoller, kinolonlar, tetrasiklin ve rifabutın kullanılır (1). Tedavilere oldukça dirençli bu mikroorganizmanın tedavisinde ayrıca bizmut tuzları da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda dünya genelinde klaritromisin (67) ve nitroimidazol (68) türlerine karşı direnç oranının giderek arttığı ve bunun eradikasyonun başarılmasının önünde önemli sorunlar yaratmaya devam ettiği vurgulanmaktadır. Bunun aksine amoksisilin direncinin ise dünya genelinde stabil kalmaya devam ettiği bildirilmektedir (69). Hızla artan antibiyotik direnci nedeniyle çoğu dünya ülkelerinde 3'lü tedavi protokollerinin bile artık eradikasyonda yetersiz olduğu da vurgulanmaktadır (70).

Günümüzde *Hp* eradikasyonu amacıyla farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar:

- a) Standart üçlü tedavi (PPI 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1 protokolü, 7 veya 14 gün şeklinde).
- b) Bizmut içeren dördümlü tedavi (PPI 2x1, Bizmut tuzu 120 mg 4x1, metronidazol 250 mg 4x1, ve tetrasiklin 500 mg 4x1, 7 veya 14 gün şeklinde).
- c) Sekansiyel tedavi (ilk 5 gün PPI 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 tedavisi sonrası amoksisilin kesilerek PPI tedavisine klaritromisin 500 mg 2x1 ve metronidazol 250 mg 4x1 eklenerek tedavinin 10 güne tamamlandığı protokol).

- d) Konkomitant tedavi (PPI 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1 ve metronidazol 250 mg 4x1 tedavisinin 7 veya 14 gün kesintisiz uygulandığı protokol).
- e) Hibrid tedavi (PPI 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 tedavisine 7. günden sonra klaritromisin 500 mg 2x1 ve metronidazol 250 mg 4x1 eklenerek tedavinin 14 güne tamamlandığı protokol).
- f) Revers hibrid tedavi (burada hibrid tedavinin aksine klaritromisin ve metronidazol PPI ve amoksisilinle ilk 7 gün kullanılıp bırakılır ve tedavi PPI ve amoksisilin şeklinde 14 güne tamamlanır).
- g) Yüksek doz dual tedavi (PPI 4x1, amoksisilin 750 mg 4x1, 14 gün boyunca devam edilen protokol şeklinde).
- h) Kinolon içeren 3'lü tedavi (PPI 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 ve kinolon grubu antibiyotik tedavisi 14 gün şeklinde uygulanır). Bu tedavinin özellikle klaritromisin direnci yüksek ancak kinolon direnci %10'un altında olan bölgelerde 1. basamak olarak tercih edilebileceği bildirilmektedir (1).

Ülkemiz için yukarıdaki tedavi protokollerinden hangisinin en uygun olduğuna karar vermek için dikkat edilmesi gereken önemli noktaları göz önünde bulundurmak gerekir. Klaritromisin içeren üçlü tedavinin 1. basamakta kullanılabilmesi için bölgesel klaritromisin direncinin  $\leq 15$  olması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde klaritromisin direncinin %36.7 olduğu gösterilmiştir (71). Bu bulgu klaritromisin içeren 3'lü tedavinin ülkemizde *Hp* eradikasyonu için kesinlikle uygun olmadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle halihazırda ülkemizde hala ilaç pazarında bulunan ve ilginçtir ki en yüksek oranda reçete edilen klaritromisin içeren üçlü tedavi paketlerinin biran önce pazardan çekilmesi gerekmektedir. Yine ülkemizde metronidazol direncinin %35.5 olduğu, bir kinolon olan levofloksasin direncinin ise %29.5 olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular özellikle kinolon içeren üçlü tedavilerin de ülkemiz için uygun olmadığını ortaya koymaktadır. Nitroimidazol direncinin  $> 30$  olduğu bölgelerde *Hp* eradikasyonunda seçilebilecek en uygun 1. basamak tedavinin bizmut içeren 4'lü tedavi olduğu bildirilmiştir (15). Maastricht V Konsensus Raporu ışığında ülkemiz için 1. basamakta en uygun tedavi protokolünün bizmutlu 4'lü tedavi olduğu ortadadır. Birinci basamak tedavinin başarısız olması durumunda seçilecek 2. basamak tedavi seçenekleri ise PPI, amoksisilin ve rifabutın içeren kombinasyon ve konkomitant

tedaviler gibi görünmektedir. Kinolon direncinin de yüksek olması nedeniyle kinolon içeren tedavilerin etkinliğinin başarılı olamayacağı açıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde amoksisilin direncinin düşük olduğu bilinmektedir. 2. basamak tedavi olarak yüksek doz dual tedavi (yüksek doz PPI ve yüksek doz amoksisilin)'nin seçilmesinin doğruluğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İkinci basamak tedavinin yetersizliği durumunda ise seçilecek tedaviyi, kültüre edilmesi veya PCR ile antibiyotik direnci ortaya konarak belirlemek seçilecek yoldur.

Sonuç olarak, *Hp* keşfinden sonra bu mikroorganizmanın birçok gastrointestinal hastalıkla ilişkisi iyi bilinmektedir. Gü-

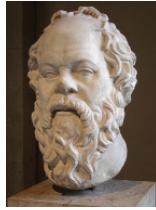
nümüzün önemli sorunları olan DM, artmış insülin direnci ve metabolik sendromun da aralarında bulunduğu birçok ekstra-intestinal hastalıkla *Hp*'nin ilişkili olduğunu gösteren giderek artan sayıda çalışmalar bildirilmektedir. Konunun netleşmesi çok da uzun sürmeyecek gibi görünmektedir. Tüm bunlar bir tarafa, *Hp*'nin yüksek tedavi direnç geliştirme kapasitesi ve global olarak antibiyotik direnç artışı bu mikroorganizmanın tedavisinin hala önemli bir sorun olarak devam etmesine neden olmaktadır. Ülkemizde *Hp*'ye karşı en sık kullanılan antibiyotiklerin çoğunun direnç oranı oldukça yüksektir. Bu veriler ülkemizde *Hp*'nin eradikasyonunun önemli bir sorun olarak kalmaya devam edeceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Huang CC, Tsai KW, Tsai TJ, Hsu PI. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res* 2017;11;5:23.
2. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015;7:2968-79.
3. Ghotaslou R, Milani M, Akhi MT, et al. Diversity of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* genes and its relationship with clinical outcomes in Azerbaijan, Iran. *Adv Pharm Bull* 2013;3:57-62.
4. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
5. Goodwin CS, Marshall BJ, Blackbourn SJ, et al. Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of *Campylobacter pylori*. *J Chemother* 1989;1(4 Suppl):838-9.
6. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric Cancer: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw132.
7. Suzuki H, Mori H. World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. *J Gastroenterol* 2018;53:354-61.
8. Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(Suppl 1):S12-20.
9. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver* 2016;10:356-61.
10. Kim H, Lee WS, Lee KH, et al; CoOperative Study Group A for Hematology (COSAH). Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication for the 1st line treatment of immune thrombocytopenia patients with moderate thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2015;94:739-46.
11. Umit H, Umit EG. *Helicobacter pylori* and mean platelet volume: a relation way before immune thrombocytopenia? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2818-23.
12. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006;91:1436-7.
13. Emiralioğlu N, Yenicesu I, Sari S, et al. An insight into the relationships between prohepcidin, iron deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Pediatr* 2015;174:903-10.
14. Hacibekiroğlu T, Basturk A, Akinci S, et al. Evaluation of serum levels of zinc, copper, and *Helicobacter pylori* IgG and IgA in iron deficiency anemia cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:4835-40.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
16. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041-2.
17. Kalkan Ç, Karakaya F, Tüzün A, et al. Factors related to low serum vitamin B12 levels in elderly patients with non-atrophic gastritis in contrast to patients with normal vitamin B12 levels. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:686-92.
18. Niccoli G, Roberto M, D'Amario D, et al. Cytotoxin-associated gene antigen-positive strains of *Helicobacter pylori* and recurring acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:535-44.
19. Sun J, Rangan P, Bhat SS, et al. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of coronary heart disease from published prospective studies. *Helicobacter* 2016;21:11-23.
20. Matusiak A, Chałubi ski M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016;12:45-54.
21. Xu Y, Wang Q, Liu Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia. *J Neurol Sci* 2016;362:73-7.
22. Jang SH, Lee H, Kim JS, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and cerebral small vessel disease. *Korean J Fam Med* 2015;36:227-32.

23. Sarıcı SU, Gursel O, Kurekci E, et al. Anticardiolipin antibodies in children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015;20:418-21.
24. Wright CB, Gardener H, Dong C, et al. Infectious burden and cognitive decline in the northern Manhattan study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1540-5.
25. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519-25.
26. Wang XL, Zeng J, Yang Y, et al. *Helicobacter pylori* filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3. *J Alzheimers Dis* 2015;43:153-65.
27. Sze MA, Chen YW, Tam S, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and COPD. *Thorax* 2015;70:923-9.
28. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;167:821-7.
29. Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:635-6.
30. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 2004;62:378-81.
31. Zhou X1, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:200-8.
32. So WY, Tong PC, Ko GT, et al. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and *Helicobacter pylori* titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:89-95.
33. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;17(Suppl 1):49-55.
34. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:608-14.
35. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191-211.
36. Avenaud P, Marais A, Monteiro L, et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000;89:1431-9.
37. Dore MP, Realdi G, Mura D, et al. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002;47:1638-43.
38. Pirouz T, Zounubi L, Keivani H, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. *Dig Dis Sci* 2009;54:1456-9.
39. Tu QV, Okoli AS, Kovach Z, Mendz GL. Hepatocellular carcinoma: prevalence and molecular pathogenesis of *Helicobacter* spp. *Future Microbiol* 2009;4:1283-301.
40. Liu X, Liang J, Li G. Lipopolysaccharide promotes adhesion and invasion of hepatoma cell lines HepG2 and HepG2.2.15. *Mol Biol Rep* 2010;37:2235-9.
41. Queiroz DM, Rocha AM, Rocha GA, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 2006;51:370-3.
42. Shimamoto C, Hirata I, Katsu K. Breath and blood ammonia in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:443-5.
43. Zullo A, Hassan C, Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:164-8.
44. Cindoruk M, Cirak MY, Unal S, et al. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:33-6.
45. Abenavoli L, Milic N, Masarone M, Persico M. Association between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and *Helicobacter pylori*. *Med Hypotheses* 2013;81:913-5.
46. Polyzos SA1, Kountouras J, Papatheodorou A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013;62:121-6.
47. Goo MJ, Ki MR, Lee HR, et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest* 2009;89:1291-303.
48. Wheeler MD, Kono H, Yin M, et al. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1544-9.
49. Chen TA, Lo GH, Lin CK, et al. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:630-4.
50. Manes G, Balzano A, Vaira D. *Helicobacter pylori* and pancreatic disease. *JOP* 2003;4:111-6.
51. Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA, Thorsgaard N. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1201-3.
52. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:673-85.
53. Dobrila-Dintinjana R, Vanis N, Dintinjana M, Radi M. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma. *Coll Antropol* 2012;36:1063-7.
54. Ai F, Hua X, Liu Y, et al. Preliminary study of pancreatic cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cell Biochem Biophys* 2015;71:397-400.
55. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005;9:196-207.
56. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina* 2016;36:9-19.
57. Tsolaki F, Gogaki E, Sakkias F, et al. *Helicobacter pylori* infection and primary open-angle glaucoma: is there a connection? *Clin Ophthalmol* 2012;6:45-7.
58. Hwang MS, Forman SN, Kanter JA, Friedman M. Tonsillar *Helicobacter pylori* colonization in chronic tonsillitis: systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:245-9.
59. Gülsüren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Oral Investi* 2016;20:2055-60.
60. Tan RJ, Sun HQ, Zhang W, et al. A 21-35 kDa mixed protein component from *Helicobacter pylori* activates mast cells effectively in chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter* 2016;21:565-74.
61. Agnoletti AF, DE Col E, Parodi A, et al. Etiopathogenesis of rosacea: a prospective study with a three-year follow-up. *G Ital Dermatol Venereol* 2017;152:418-23.
62. Moretti E, Figura N, Campagna MS, et al. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected men. *Urology* 2015;86:41-6.
63. Cardaropoli S, Giuffrida D, Piazzese A, Todros T. *Helicobacter pylori* seropositivity and pregnancy-related diseases: a prospective cohort study. *J Reprod Immunol* 2015;109:41-7.

64. Gong Y, Yuan Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy. Crit Rev Microbiol 2018;44:371-92.
65. Suzuki H, Mori H. World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. J Gastroenterol 2018;53:354-61.
66. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
67. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. Helicobacter 2009;14:86-90.
68. An B, Moon BS, Kim H, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea. Ann Lab Med 2013;33:415-9.
69. Hsu PI, Wu DC, Chen WC, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5936-42.
70. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:177-86.
71. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Rev Soc Bras Med Trop 2015;48:278-84.



SOKRATES  
(MÖ 469-MÖ 399)  
Bilgi ruhun gıdasıdır.