

# *Helikobakter pilori* Enfeksiyonunda Birinci Basamak Tedavi

Ahmet UYGUN

GATA, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**H**elikobakter *pilori* (*Hp*) dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenidir. *Hp* enfeksiyonunun tedavisindeki amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir.

*Hp* enfeksiyonu için ideal tedavi, sürekli olarak;  $\geq$ %95 gibi yüksek şifa oranı olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavidir. Ancak henüz böyle bir tedavi yoktur. *Hp* eradikasyonunda kullanılan tedavi ile en az %80-85 olguda eradikasyon sağlanmalıdır. Bu kabul edilebilir bir orandır. Arzu edilen eradikasyon oranı ise %90 ve üstü olmalıdır (1, 2). Bu nedenle birinci basamakta etkinliği kanıtlanmış tedavi protokollerinin kullanılması önemlidir. Çünkü birinci basamak tedavisinde başarısızlık gözlenirse 2'ci ve 3'cü basamak tedavilerde başarı oranı daha da düşük olacaktır. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri *Hp*'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli *Hp* suşlarının yayılmasına yol açarlar.

*Hp* enfeksiyonunun tedavisindeki ana engel, ilaçlara uyumun kötü olması ve *Hp*'ya karşı direnç gelişmesidir. *Hp* enfeksiyonunun tedavisi için ideal bir ilaca maalesef bugün için sahip değiliz. Fakat *Hp*'ye karşı elimizde etkili bir çok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlardan iyi bir kombinasyon yapıp ve uygun süre kullanılır-

sa %90'ın üzerinde bir başarıyla *Hp*'yi eradike etmek mümkündür.

***Hp için ideal tedavide aranan özellikler şunlardır:***

1. Ucuz olmalı
2. %90-95'in üzerinde eradikasyon sağlamalı
3. Kullanımı kolay olmalı
4. Kullanan kişide rahatsızlık oluşturmamalı ve ciddi yan etkisi olmamalıdır.

***Hp'ye karşı etkili bir ilacın sahip olması gereken özellikler şunlardır:***

1. In vitro *Hp*'ye karşı etkili olmalı
2. In vitro yavaş çoğalan-büyüyen coccoid formdaki *Hp*'ye karşı etkili olmalı
3. Edinilmiş (sekonder) dirence yol açmamalı
4. Minimal lokal ve sistemik yan etkiye sahip olmalı
5. İntragastrik aktiviteye sahip olmalı, hızlı çözülmesi ve midede yayılması
6. Mide mukozasını lokal olarak geçebilmeli
7. Mide lümeninde ve mukus tabakasında farklı pH'larda, hem stabil hem de aktif olabilmeli

8. Sistemik dolaşımdan mide mukozasına ve mukoza geçebilmeli (1).

*Hp* infeksiyonunun eradikasyon endikasyonları ve bunun nasıl yapılacağı ile ilgili tartışmalar; özellikle 1'ci basamak sağlık hizmetlerinde devam etmektedir.

Bu karışıklıkları önlemek için, Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu (EHPG) tarafından ilk kez 1997 yılında, sonuncusu 2005'de yapılan uzlaşi toplantıları ile, Maastrich 3-2005 Konsensüs raporu adıyla yayınlanmıştır.

#### ***Bu son uzlaşi toplantısında;***

1. Kimleri tedavi edeceğiz?.
2. Nasıl tam konulacak?
3. Nasıl tedavi edilecek?. Soruları üzerinde fikir birliği oluşturulmuştur (3).

### **KİMLERİ TEDAVİ EDECEĞİZ?**

*Hp* ile enfekte insanların %100'de histopatolojik olarak gastritis olduğu halde çoğu asemptomatiktir. *Hp* ile enfekte olan yetişkinlerin yaklaşık %30'da dispeptik semptomlar vardır. Dispeptik yakınmaları olanlarında yaklaşık %20'de peptik ülser, %1-2'de mide kanseri olma riski vardır. Dispeptik semptomlarla baş vuran tüm hastalara *Hp* testi yapılmalıdır. Alarm semptomları varsa veya yaşı 40'ın üzerinde ise endoskopi dahil tüm inceleme yapılmalıdır.

Hastaya endoskopi düşünülmüyorsa *Hp* için non-invaziv testlerden Üre Nefes Testi veya *Hp* gaita antijen testi yapılmalıdır. Her ikisi de aktif enfeksiyonun varlığını gösterir. Hasta daha önce *Hp*'ye yönelik tedavi görmemişse Anti- *Hp*- IgG serolojik testi de yapılabilir. Bu test mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.

#### ***İzlenecek Yol Nedir?***

*Hp* testi pozitif çıkınca eradikasyon düşünüyorsanız o zaman *Hp* testi yapınız. Çünkü *Hp* pozitif olgularda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Asemptomatik olgularda *Hp* testi yapmak doğru değildir. Test sonucu pozitif çıkan hastaları tedavi etmemek etik değildir.

### ***Tedavi önerisi yapılırken tavsiyeler 3 düzeyde değerlendirilmektedir:***

1. Kuvvetle tavsiye edilen
2. Tavsiye edilen
3. Kesin değil, önerilebilir, olarak ayrılmıştır.

### ***Bu tavsiyeler ile ilgili bilimsel deliller 5 seviyede toplanmıştır. Bunlar;***

1. İyi tasarlanmış ve uygun şekilde kontrollü çalışmalar
2. İyi tasarlanmış, herhangi bir insan topluluğunda ya da vaka kontrollü çalışmalar, indirekt delillerle desteklenmiş kusursuz çalışmalar
3. Vaka raporları, ciddi şekilde planlı indirekt olarak ima eden deliller
4. Klinik tecrübeler
5. Fikir oluşturmak için yeterli delil olmaması (Tablo 1).

#### ***1. Dispepsi'li Hastalar ve Hp:***

*Dispepsi'li hastaların tedavisi ile ilgili karar verirken hastaları;*

1. Alarm semptomu olanlar,
2. Araştırılmış hastalar,
3. Araştırılmamış hastalar olarak 3'e ayırmak, tedavide kolaylık sağlayacaktır.

### ***Alarm semptomu olan hastalar kesin olarak tedavi edilmelidir.***

#### ***Alarm semptomları:***

1. 40 yaşın üstünde olmak
2. Semptomların yakın zamanda ortaya çıkması
3. Semptomların ciddi-ağır olması
4. Klinik olarak organik hastalık şüphesi (ülser, kanser, vs.) ateş, anemi, kilo kaybı, yutma güçlüğü, tekrarlayan kusma, karındaki kitle tespiti
4. Ailesel kanser hikayesi
5. Tedaviye cevapsızlık
6. Hastanın kanser endişesi taşıması
7. Hastanın daha önce tetkik edilmemiş olması

### **Tespit ve Tavsiyeler (3):**

1. Araştırılmamış dispeptik hastalarda *Hp*'yi "test et tedavi et" yaklaşımı uygundur.
2. Araştırılmış ve *Hp* ile infekte non-ülser dispeptik hastalarda *Hp* eradikasyonu uygundur.
3. *Hp*'nin yüksek sıklıkta bulunduğu, gelişmekte olan toplumlarda, bütün 45 yaş üstü fonksiyonel dispepsili hastalarda, *Hp*'yi "test et tedavi et" yöntemi uygundur.
4. *Hp*'nin düşük sıklıkta bulunduğu, gelişmiş toplumlarda, *Hp*'yi "test et tedavi et" yöntemi uygun değildir. Bunlarda *Hp*'yi "test et tedavi et" yöntemi yapılabilir. Fakat amprik olarak asit süpresyon tedavisi daha uygundur.

Bu konuda *Hp* pozitif fonksiyonel dispepsili hastaları içeren, 21 randomize plesabo kontrollü çalışmanın meta analiz sonucunda, *Hp* eradikasyonunun, istatistiksel olarak önemli yararlı etkileri görülmüştür (5).

Di Mario ve arkadaşlarının yaptığı, 7 yıllık uzun dönem takibi sonucunda, *Hp* eradikasyonundan sonra, uzun dönem sonrasında hastaların %30-50'de dispeptik semptomlarda düzelmeye gözlenmiştir (6).

Bir başka çalışmada, yüksek oranda *Hp* bulunan gelişmekte olan toplumlarda, eroziv gastritisli hastalar hariç, endoskopisi normal olanlarda *Hp* eradikasyonunun klinik bir yararı gösterilememiştir (7).

### **2. Gastroözofagial Reflü Hastalığı (GÖRH) Olanlar ve Hp:**

*Hp* infeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar GÖRH ve onun komplikasyonları konusunda *Hp*'nin koruyucu rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat diğerleri bu bulguları doğrulamamıştır. GÖRH için uzun süreli anti-sekretuar tedavi gerekiyor ise o zaman, *Hp* eradikasyonu tavsiye edilmektedir. Çünkü asit salgısının uzun süre baskı altına alınmasının, midenin fundus bölümünde *Hp* etkisiyle atrofik gastrit gelişmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Ne olursa olsun *Hp* infeksiyonunun mevcut olup olmadığı araştırılması ve mevcutsa, asit salgısının uzun süreli olarak baskı altına alınmasından önce, *Hp*'nin ortadan kaldırılması önerilmektedir. *Hp*'nin bilinen herhangi bir faydası olmadığından bu bakterinin eradikasyonunu ile diğer gastroduenal komplikasyonlara ait bir risk faktöründe uzaklaştırılmış olacaktır (8).

**Tablo 1.** Maastrich 3-2005 Konsensüs raporuna göre, *Hp* eradikasyon tedavisi vereceğimiz endikasyonlar şunlardır (3, 4)

<b>Kuvvetle tavsiye edilen endikasyonlar:</b>	<b>Bilimsel Delil Seviyesi</b>
1. DÜ veya GÜ ( aktif veya komplikasyon içermeyen)	1
2. MALT-lenfoma (Mide de)	2
3. Atrofik gastritis	2
4. Daha önce mide ameliyatı olanlar	3
5. Birinci derecede ailesinde mide kanseri hikayesi olanlar	3
6. Hasta bizzat kendisi <i>Hp</i> için tedavi arzu ediyorsa	4
<b>Tavsiye edilen endikasyonlar ve ilgili durumlar:</b>	<b>Bilimsel Delil Seviyesi</b>
1. Dispepsi'li hastalar	2
2. GÖRH	3
3. NSAİİ	2 -1
4. İdiopatik trombositopeni (İTP)	3 - 4
5. Açıklanamayan Demir eksiliği anemisi (DEA)	3-4
6. Diğer tartışmalı ekstra gastrik ( İKH, Serebro Vasküler Aksedan , Kronik Bronşit, Astım, KOAH, Kronik idiyopatik Nötropeni, Safra kesesinde kolesterol taşı oluşumu, İBH, Kolorektal Kanser, Kolonun Adenomatöz Polibi, İdiopatik Anteriör Üveit, Blefaritis, Otitis Media, İdiopatik Urtiker, Çocuklarda otoimmün troit hastalığı, Tekrarlayan aftöz stomatit, Glossitis, Halitosis, Lingual hiperplazi, Plazma Gherelin dinamiklerini etkileyerek, nöroendokrin, nörotoksinleri ve dopaminerjik nöronları etkileyerek parkinsonizmi hızlandırma) endikasyonlar (4).	

### **Tespit ve Tavsiyeler (3):**

1. *Hp* eradikasyonu GÖRH'na neden olmaz
2. Uzun süreli asit süpresyonu, korpusda hakim gastriti ortadan kaldırır ve atrofik gastrite yol açan özelleşmiş glandların kaybını hızlandırabilir.
3. *Hp* eradikasyonu atrofik gastritin yayılımını durdurur ve atrofinin gerilemesine yol açabilir. Ancak intestinal metaplazideki etkisi açık değildir.
4. Asyadaki GÖRH ve *Hp*'nin sıklığı arasında negatif bir ilişki vardır. Fakat bu ilişkinin kaynağı açık değildir. Batı toplumlarında *Hp* eradikasyonu, GÖRH'lı hastalarda PPI'nin sonuçlarını etkilemez.
5. GÖRH'da *Hp* için rutin test önerilmemektedir. PPI ile uzun süre idame tedavi yapılacaksa, o zaman *Hp* testi yapılmalı varsa tedavi edilmelidir.

*Hp* infeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlara bakıldığında, bu hala tartışmalıdır. Singapur'da yapılan 16.375 hastayı içeren geniş bir araştırmada *Hp*'nin düşük sıklıkta bulunduğu toplumlarda reflü özefajitinin daha sık bulunduğu gözlenmiştir (9).

Japonya'da yapılan, *Hp* ile reflü özefajiti arasındaki ilişkiyi inceleyen 6 yıllık takibi içeren başka bir araştırmada, reflü sıklığı, *Hp*'si tedavi edilmiş hastalarda, *Hp* pozitif hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir (10).

Başka plesabo kontrollü iki araştırmada, GÖRH'da *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastalar arasında uzun dönemde bir fark olmadığı tespit edilmiştir (11, 12).

### **3. *Hp* ve NSAİİ Kullanıcılar:**

*Hp* ve NSAİİ'ler/aspirin, peptik ülser gelişmesi ve peptik ülser kanaması konusunda bağımsız risk faktörleridir. NSAİİ'leri bu bakımdan aspirinden ayırt etmek gerekir.

*Hp* eradikasyonu NSAİİ kullanımına başlanmadan önce yapıldığında peptik ülser ve buna eşlik eden semptomların sıklığını azaltır. *Hp* eradikasyonu, antisekretuar tedavi uygulanan, ancak NSAİİ kullanmaya da devam eden hastalarda mide veya duodenum ülserinin iyileşmesini hızlandırmaz. NSAİİ kul-

lanmaları nedeniyle yüksek risk altında olan hastalardaki *Hp* eradikasyonu, ülserlerin tekrar kanamasının önlenmesinde etkisizdir ve bu nedenle de söz konusu hastalarda uzun süreli proton pompası inhibitörüne ihtiyaç vardır (13).

Bu konuda literatürdeki bilgiler, birbirini tutmamaktadır. Karmaşık bir durum vardır. Ancak daha sonra gelişebilecek peptik ülserin ve dispeptik semptomların açıklanmasında karışıklığa yol açabilecek bir faktörü ortadan kaldırmak amacıyla, NSAİİ tedavisi planlanan hastalarda *Hp* eradikasyonu yapılmalıdır. Peptik ülser anamnezi veren ve düşük dozda aspirin tedavisi altında olan hastalarda, *Hp* testi yapılmalı ve pozitif olanlarda eradikasyon yapılmalıdır (14).

Clopidogrel GIS kanama riskini artırmaktadır. Bu durumda *Hp*'nin rolü değerlendirilmemiştir. Serebrovasküler hastalıkta sinerjik etki ile yarar sağlayan Aspirin ve Clopidogrel kombinasyon tedavisinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır .

Ülseri iyileşmiş ve aspirine bağlı ülser kanama anamnezi olan hastalarda, tekrarlayan ülser kanamalarını önlemede, aspirin ve PPI, clopidogrel'den daha üstündür. Bu günkü tavsiye, sadece aspirine karşı GIS uyumsuzluğu olan hastalarda clopidogrel verilmelidir. Ancak bu ispatlanmamıştır (15-17).

*Hp* ve COX-2 inhibitörleri arasındaki ilişki önemli idi. Fakat bu ilaçların yan etkileri nedeniyle tüm çalışmalar durdurulmuştur.

### **Tespit ve Tavsiyeler (3):**

1. *Hp* eradikasyonu kronik NSAİİ kullananlarda değerlidir. Fakat NSAİİ'a bağlı ülser hastalığını önlemede tam olarak yeterli değildir.
2. İlk kez NSAİİ kullanacaklarda *Hp* test edilmeli, eğer pozitif ise peptik ülser ve/veya kanamasını önlemek için eradikasyon tedavisi verilmelidir.
3. Uzun süre aspirin kullanacak olan ve kanamış olan hastalarda *Hp* testi yapılmalı ve pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmelidir.
4. Uzun süre NSAİİ ve PÜ ve/veya ülser kanaması olanlarda, PPI idame tedavisi; ülser nüksünü ve/veya kanamasını önlemede *Hp* eradikasyonundan üstündür.

#### 4. İdiopatik Trombositopeni (İTP):

Literatürler incelendiğinde İTP'li hastaların %58'nin *Hp* ile enfekte olduğu görülmektedir. İTP'li hastalarda *Hp* eradikasyonu yapılmıca trombosit sayısında önemli bir artış gözlenmiştir.

Eradikasyon tedavisi vakaların yaklaşık yarısında kısmi veya tam olarak trombosit sayısında artış yapmıştır. Bu trombosit yüzeyindeki antijenik çapraz reaksiyonu ile ilgilidir. Bu konunun plesabo kontrollü çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır (3, 18-19).

#### 5. Açıklanamayan Demir Eksiliği Anemisi (DEA)

*Hp* gastriti ile açıklanamayan demir eksiliği anemisi arasında, ilişkinin olduğu giderek artmaktadır .

#### Tespit ve Tavsiyeler:

1- *Hp* enfeksiyonu İTP'li ve açıklanamayan demir eksiliği anemisi olanlarda tedavi edilmelidir (3, 20).

#### Diğer Tartışmalı Ekstra Gastrik Endikasyonlar:

*Hp* ile mide dışındaki sistemlerle ilgisini araştırmak için bir çok sistemde araştırma yapılmıştır. Ancak bunlarla ilgili olarak kesin bir sonuca varmak için çok erkendir. Bazı yayınlar lehte bazı yayınlar ise ilgisiz sonuçlara varmışlardır.

İskemik kalp hastalığı, serebro vasküler aksedan, kronik bronşit, astım, KOAH, kronik idiyopatik nötropeni, safra kesesinde kolesterol taşı oluşumu, inflamatuvar barsak hastalığı, kolorektal kanser, kolonun adenomatöz polibi, idiyopatik anterior üveit, blefaritis, otitis media, idiyopatik urtiker, çocuklarda otoimmün troid hastalığı, tekrarlayan aftöz stomatit, glossitis, halitosis, lingual hiperplazi gibi. Bu konuda karşılaştırmalı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (4, 21-30).

#### NASIL TANI KOYULACAK?

*Hp* enfeksiyonunun birinci basamak sağlık hizmetlerinde teşhisi için, üre nefes testi (ÜNT) veya dışkıda antijen arayan test uygulanması şiddetle önerilmektedir. *Hp* eradikasyon tedavisi sonrasında ilk uygulanacak test üre nefes testi'dir. Bu test yoksa, dışkıda antijen arayan test kullanılabilir.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde "test et ve tedavi et" stratejisinin uygulanabilmesi için, *Hp* enfeksiyonunun non-invazif yöntemlerle teşhis edilmesi gerekir. ÜNT ve dışkıda antijen arayan testler bu amaçla tercih edilir.

Hastaya endoskopi düşünülüyorsa *Hp* için non-invaziv testlerden Üre Nefes testi veya *Hp* gaita antijen testi yapılmalıdır. Her ikisi de aktif enfeksiyonun varlığını gösterir. Hasta daha önce *Hp*'ye yönelik tedavi görmemişse Anti *Hp* IgG serolojik testi de yapılabilir. Bu test mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Serolojik test hariç, PPI kullanılması tüm testler için yalancı negatifliğin bir kaynağıdır. Testten iki hafta önce PPI kesilmelidir.

#### NASIL TEDAVİ EDİLECEK?

*Hp* enfeksiyonunun tedavisindeki amaç mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Bu nedenle günümüzde *Hp*'ye etkili antibiyotiklerin yanı sıra mide asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar da kullanılmaktadır. Maalesef günümüzde *Hp*'yi eradike edecek tek antibiyotik yoktur. Yan etkiye sahip olmayan, rezistans geliştirmeyen ideal antibakteriyel ajana bugün sahip değiliz.

*Hp* enfeksiyon eradikasyonunda ilk seçenek tedavi (First-line therapies) Maastrich-3 2005 uzlaşısı raporundaki tavsiye; hala PPI + klaritromisin + amoksisilin yada Metronidazol ile kombinasyonunu içeren üçlü tedavidir.

Birinci basamak tedavide bu rejimin bir-iki hafta süreyle kullanılmasının efektif olduğu ve eradikasyon oranlarının %75-90 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ülkemizde, malasef aynı kombinasyon kullanılarak değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda, eradikasyon oranı yaklaşık olarak %45-60 arasında bulunmuştur.

Tedavi başarısızlığındaki ana neden antibiyotik direncidir. Rezistans oranları bölgelere göre çok farklılık göstermektedir.

Bugün için ABD'de *Hp* suşlarının %12'si Klarithromsin'e rezistandır. Bu Almanya'da %9.8, İtalyada %26.7'dir. Direnç Türkiye'de %25-40 seviyesindedir.



Gelişmiş batı ülkelerinde metranidazol'e karşı *Hp*'deki mevcut rezistans %10-50 sıklıktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise *Hp* suşlarında metranidazole rezistans %80-90'lara ulaşmaktadır. *Hp*'nin amoxicilline ve tetracycline'e karşı nadir de olsa rezistans geliştirdiği bilinmektedir (31-35).

Eradikasyon oranları %80'nin altına düşen bölgelerde alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir (31). Bunlar;

1. Tedavi süresinin uzatılması
2. Dörtlü tedaviler
3. Ardışık tedaviler
4. Adjuvant tedavi
5. Farklı antibiyotiklerin (furazolidon, tinidazol, levofloksasin) bulunduğu protokolleri içeren tedavi şemaları (36).

Üçlü tedavinin süresi konusunda tartışma halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılar 7-10 günlük bir süreyi uygun görürken diğerleri en uygun sürenin 14 gün olduğunu kabul etmektedir. Üçlü tedavi 2 hafta yapılırsa eradikasyon oranı 7 günlük tedaviden %7-9 daha iyidir (31, 36).

Dörtlü tedaviler (PPI, bizmut, tetrasiklin ve metranidazol)'le özellikle yaşlılarda memnuniyet verici oranlar elde edilmiştir (37).

Ardışık tedavi şemaları ile (14 gün PPI, ilk 7 gün amoksisilin, 8-14 günler metronidazol, tetrasiklin)'le %90 üstünde eradikasyon oranları gözlenmiştir. Klaritromisine rezistan hastalarda, İtalyan grubu ardışık (sequential) tedavi ile 7 gün PPI, amoxicilin takiben 7 gün PPI, tetrasiklin, medranidazole ile %90 üstü bir eradikasyon sağlamışlardır. (38).

Ülkemizde kliniğimizce yapılmış araştırmada aynı protokolle, eradikasyon oranı ancak %80.1 bulunmuştur (39).

Adjuvan tedavi ve farklı antibiyotikler ile eradikasyon oranları arttırılmaya çalışılmış, ancak umulan sonuç alınamamıştır. Bovine lactoferrin ile yapılan adjuvan tedavide *Hp* koloni oranını azaltmakta, fakat tam eradikasyon sağlamamaktadır. Sonuçlar tartış-

malıdır. Farklı antibiyotiklerin (furozolidon, tinidazol, levofloksasin) bulunduğu protokoller genelde 2'ci basamakta kullanılmakta fakat eradikasyon oranı düşüktüğü bu antibiyotikler 1'ci basamak tedavide kullanılmaktadır (40, 41).

Tedavi seçiminde basit bir kural olarak, batı toplumlarında, penisilin allerjisi olan olgularda bizmut içeren dörtlü tedavinin, penisilin allerjisinin olmayan olgularda klaritromisin tabanlı üçlü tedavinin seçilmesinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Ancak bu tedavi ile eradikasyon oranı ortalama %50 olan ülkemizde kullanılmamalıdır.

Kullanılan rejimlerde amoksisilin, ampisilin ile, tetrasiklin, doksisisiklin ile ve klaritromisin, eritromisin ile değiştirilmemelidir.

Ayrıca antibiyotik kombinasyonunda şu noktalar dikkate alınmalıdır;

Bakterinin DNA ve RNA yapısını etkileyip, nükleik asit sentezini bozarak etkili olan, kinolonlar (ciproxin, levofloxacin, moxifloksasin), nitroimidazoller (metronidazol), rifampisin aynı grupta yer almamalıdır.

Bakterinin ribozom fonksiyonunu bozarak etkili olan tetrasiklinler ile makrolid grubu (clarithromycin, erithromycin, azithromycin) antibiyotikler aynı grupta yer almamalıdır.

Hücre duvar sentezini bozan penisilinler ile ribozomal fonksiyonu bozan tetrasiklinler mümkünse bir arada kullanılmamalıdır. Çünkü tetrasiklin protein sentezini inhibe ettiği için penisilinlerin antibakteriyel etkinliğini antagonize etmektedir. *Hp* eradikasyonunda yapılan çalışmalarda invitro olarak antibakteriyel etkide azalma olmadığı, fakat invivo olarak bu iki ilaç kombinasyonunun eradikasyonda düşük oranda tespit edilmesi nedeniyle *Hp* tedavisinde kullanılmaması önerilmektedir.

Proton pompa inhibitörlerinin üçlü tedavide birbirlerinden etkinlik yönünden farklılığı yoktur.

Omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprozole 40 mg, pantoprazole 40 mg günde iki kez kullanılmalıdır.

Clarithromycine 500 mg günde iki kez, amoxicilline 1 gram günde iki kez, ranitidine bismuth citrate 400 mg günde iki kez, bismuth subsitrate 300 mg günde dört kez, metranidazole 500 mg günde üç kez, tetracycline 500 mg günde dört kez kullanılmalıdır.

Bazı araştırmacılar üçlü tedavilerde proton pompa inhibitörlerini ya da bizmut tuzlarını üçlü tedavi tamlandıktan sonra 2 hafta daha devam etmeyi önermektedir.

Ranitidine bismuth citrate ile yapılan üçlü tedavilerde antibiyotik rezistansı daha az gelişir. PPI'lı üçlü tedavilerde eradikasyon sonuçlarının klaritromisin rezistansı nedeniyle düşük olması sebebiyle ülkemizde ilk seçenek tedavinin ranitidine bismuth citrat'lı üçlü tedavi olması yada PPI, bismuth subsitrate, tetracycline, medranidazole 4'lü kombinasyonu önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. *Hp* enfeksiyonunun tedavisi. 176-91. Türk Gastroenteroloji Vakfı Fersa Matbaacılık 1. Basım, Mayıs 2004. Ankara
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht-2 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Business Briefing: European Gastroenterology Review* 2005.
4. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric Manifestations *Helicobacter pylori* infection - Other. *Helicobacter Species*. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 46-51.
5. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096.
6. Di Mario F, Stefani N, Bo ND, et al. Natural course of functional dyspepsia after *Helicobacter pylori* eradication: a seven year survey. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2286-95.
7. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 89-98.
8. Budnic TM, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori* and Non- Malignant Diseases. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 27-31.
9. Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1923-8.
10. Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1024-8.
11. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1231-9.
12. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1025-8.
13. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-64.
14. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
15. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271-8.
16. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-8.
17. Schaefferbeke T, Broutet N, Zerbib F, et al. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2637-43.
18. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.

19. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81: 162-8.
20. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-9.
21. Franceschi F, Leo D, Fini L, et al. *Helicobacter pylori* infection and ischaemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 301-8.
22. Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2071-4.
23. Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 2005; 99: 1213-6.
24. Ece FF, Hatabay N, Erdal N, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005; 99: 1258-62.
25. Mizuno S, Morita Y, Inui T, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005; 117:1058-9.
26. Otasevic L, Walduck A, Meyer TF, et al. *Helicobacter pylori* infection in anterior uveitis. *Infection* 2005; 33: 82-5.
27. Kutluhan A, Yurttas V, Akarca US, et al. Possible role of *Helicobacter pylori* in the etiopathogenesis of chronic otitis media. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1125-7.
28. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2090-3.
29. Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, et al. *Helicobacter pylori* associated with glossitis and halitosis. *Helicobacter* 2005; 10: 312-7.
30. Maurer KJ, Ihrig MM, Rogers AB, et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2005; 128: 1023-33.
31. Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 36-9.
32. Özer B, Serin E, Coşar A, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile raniitidin bizmut sitrat, lansoprosol, klaritromisin ve amoksisilin rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004; 3: 1-5.
33. Uygun A, Kadayıfci A, Yeşilova Z, et al. Recent success of pantoprazole or lansoprazole based clarithromycin plus amoxicillin treatment in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2004. Dec; 15 (4): 219-24.
34. Güliter S, Keles H, Ozkurt ZN, et al. Can lansoprazole, clarithromycin plus amoxicillin combination still be used as a first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2005. Mar; 16 (1): 29-33.
35. Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, et al. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pumps inhibitor in eradication *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 2004; 10 (11): 1656-8.
36. Antos D, Schneider-Brachert W, Bastlein E, et al. 7-Day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006; 11: 39-46.
37. Dore MP, Maragkidakis E, Pironti A, et al. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006; 11: 52-5.
38. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapy therapies, and with 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-7.
39. Uygun A, Yeşilova Z, Erdil A, et al. *Helicobacter pylori* pozitif non-ülser dispepsili hastalara da, ardışık tedavi 1'ci basamakta kullanılmamalıdır?. *22.UGH SB1/10*. 2005.
40. Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, et al. on the behalf of the Gastrointestinal Study Group (GISU). Bovine lactoferrin for the *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 230 1235-40.
41. Zullo A, De Francesco V, Scaccianoce G, et al. Quadruple therapy with lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 496-500.