

***Hp* eradikasyonu Gastroözofageal Reflü Hastalığına neden olmaz. *Hp* eradikasyonu insanı Fonksiyonel Dispepsi, Peptik Ülser, MALToma, Mide Kanseri gelişiminden korur.**

***Hp*'nin 30. Yılı (1983-2013) *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitorlerinin Yarattığı Mucize!!**

Ali ÖZDEN

Helicobacter pylori (*Hp*) Dünya nüfusunun neredeyse yarısından çoğunu enfekte etmiş olan önemli patojen bir mikroorganizmadır. Bu patojenin kronik gastritis, peptik ülser, mide kanseri, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma), açıklanamayan demir eksikliği anemisi, idiopatik trombositopenik purpura ve Fonksiyonel Dispepsi ile birlikteliği gösterilmiştir. *Helicobacter pylori*'nın keşfinden bu yana tam 30 yıl geçmiş olmasına rağmen *Hp* eradikasyonu için ideal bir ilaç yoktur. *Hp* eradikasyonunda amaç en azından %85'in üzerinde başarı sağlayabilmektedir. Yalnız tek antibiyotik kullanımı ile elde edilen eradikasyon oranlarının çok düşük olması nedeniyle yeni arayışlar gündeme gelmiştir. Başlangıçta proton pompa inhibitörü (PPI) (2x1) + Amoksisin (1 g 2x1) veya PPI (2x1) + Klaritromisin (500 mg 2x1) ikili tedavisi önerildiyse de eradikasyon oranının %85'in altında olması nedeniyle bu tedavi protokolü kısa zamanda gündemden düşmüş ve ikili tedavinin yerine üçlü tedavi önerilmiştir. Proton pompa inhibitörü + Klaritromisin + Amoksisin (veya Metronidazol) üçlü tedavisinin 7 günlük-10 günlük-14 günlük tedavileri yaygın olarak kullanım alanı buldu. Fakat protokollerde farklı dozla-

rın kullanılması, kullanım süresinin farklı olması, kontrollerin tedaviden sonra farklı zamanlarda yapılması ve kullanılan testlerin farklı olması nedeniyle *Hp* eradikasyonunda sağlanan başarı sonuçları da farklılıklar göstermiştir. Bazı güvenilir çalışmalar bu tedavi protokollerile %90'lara varan oranları *Hp* eradikasyonu sağladığını ortaya koymuştur.

Çin'de "National *Helicobacter pylori* Research Group" tarafından yapılan çalışmada "*H. pylori* drug situation in China as well as resistant to treatment. (Gastroenterology 2007;12:525-30)" Metronidazol'e direnç %75,6 Klaritromisin'e direnç %27,6, Amoksisin'e direnç ise %2,7 olarak bulunmuştur.

Son 10 yılda Metronidazol'e ve Klaritromisin'e karşı *Hp*'nin direnç kazanması nedeniyle üçlü tedavide başarı oranı %80'lerin altına (%50-79) düşmüştür. Bu nedenle üçlü tedinin; Klaritromisin direncinin %15-20'nin, Metronidazol direncinin de %40'ın altında olduğu toplumlarda ilk seçenek olarak kullanılması önerilirken, direncin yüksek olduğu toplumlarda ise Bizmut + PPI + iki antibiyotik, Bizmut temini mümkün değilse PPI + üç antibiyotik içeren dörtlü tedaviler önerilmiştir.

Helicobacter pylori için antimikrobiyal direnç sıklığı

Ülke	Yıl	Klartiomisin %	Metronidazol %	Amoksisilin %	Fluorokinolonlar %
ABD	2004	12,9	25,1	0,9	-
Kuzey Avrupa	2012	7,7	28,6	-	7,7
Orta Avrupa	2012	18,7	43,8	-	18,6
Batı Avrupa	2012	21,5	29,7	-	13,1
Kore	2012	10,8	30,3	2,2	15,7
Çin	2011	84,9	61,6	-	13,7
Türkiye	2003	18	60	-	-
Çin	2007	27,6	75,6	2,7	-

Helicobacter pylori eradikasyon oranının kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesi

Derece	Tedaviye Alınan Olgulara Kür Oranı	Değerlendirme
A	≥95	Mükemmel
B	90-94	İyi
C	85-89	Kabul edilebilir
D	81-84	Kötü (Poor)
F	≤80	Kabul edilemez

Son yıllarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yaşanan başarısızlığın altında *Hp*'nin antibiyotiklere karşı direnç kazanımının yanı sıra olguların genotipik farklılıklarının da rolü olabileceği, hatta bu faktörün direnç gelişiminden de sorumlu olabileceği gündeme getirilmiştir. Karaciğer ilaç metabolizmasında merkezi yer alır. Sitokrom P450-2C19 (CYP2C19) birçok önemli ilacın metabolizmasında önemli bir yer tutar. Bu ilaçlardan bazıları; proton pompa inhibitörleri, antidepressanlar (Sitalopram, Amitriptilin, Klomipramin), Karisoprodol, Diazepam, Flunitrazepam, Proguanil, Fenitoin, Mefentoin'dir. CYP2C19 geninde birçok genetik polimorfizm olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. CYP2C19 polimorfizmi nedeniyle karaciğerde enzim aktivitesi bireye özgüdür, yani genetik olarak belirlenmiştir. Bu nedenle PPI'ların metabolizmasında bireysel farklılıklar mevcuttur. CYP2C19 genotipine bağlı olarak PPI'ların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de farklılıklar gösterir.

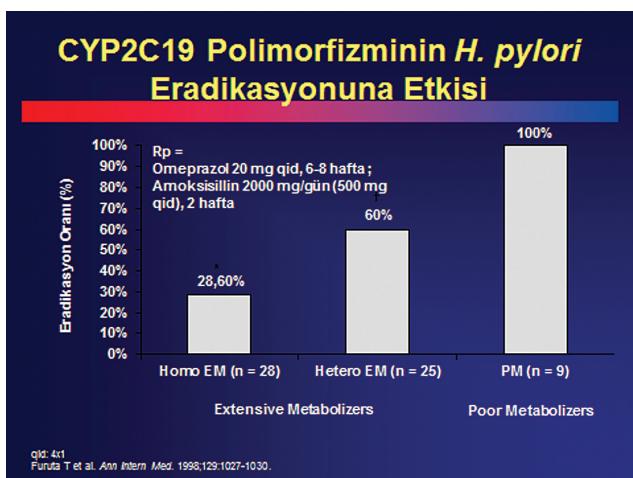
A) CYP2C19 polimorfizmi nedeniyle fenotip olarak üç ayrı grup oluşmaktadır.

- 1) RM (Rapide extensive metabolizer-hızlı tip)
- 2) IM (Intermediate metabolizer-orta)
- 3) PM (Poor metabolizer-Yavaş, kötü)

B) Genotipik olarak ta üç grup olarak ele alınır.

- 1) Homozygous extensive metabolizer (homEM)
- 2) Heterozygous extensive metabolizer (hetEM)
- 3) Poor metabolizer (PM)
 - Hızlı metabolize edenler: (Rapid metabolizer; homozygous extensive metabolizer CYP2C19 $1/x/x$) (x Wild-type'i temsil eder), PPI ile tedavide plazma PPI ve intragastrik pH seviyesi düşüktür. Çünkü PPI hızla metabolize edilmiştir.
 - Orta derecede metabolize edenler: (Intermediate metabolizer; Heterozygous extensive metabolizer CYP2C19 $x/1/x$ (x ; Mutant alleller temsil eder) bunlarda PPI plazma ve intragastrik pH seviyesi orta derecededir.
 - Kötü-yavaş metabolize edenler: (Poor metabolizer; CYP2C19 $x/x/x$) (x ; mutant alleller temsil eder). Bunlarda PPI ile tedavide plazma PPI, intragastrik pH, plazma gastrin seviyesi yüksektir. Bu olgularda PPI'lar teorik olarak CYP3A4 yolunu kullanır.

Kötü-yavaş metabolize edenlerde PPI'lı *Hp* eradikasyon tədavilerinde başarı, hızlı metabolize edenlerden daha yüksektir. PPI kullananlarda "Poor Metabolizer"larda 24 saatlik intragastrik pH izleniminde pH'nın 4'ün üzerinde olduğu süre daha uzundur. PPI'ların metabolizmasından esas sorumlu enzimin CYP2C19 olduğu düşünülürse "poor metabolizer"larda hem *Hp* eradikasyonu hem de gastroözofageal reflü hastlığı (GÖRH) tedavisinde başarı oranı yüksektir (GÖRH; Lansoprazol 30 mg/gün, 8 hafta, iyileşme PM %85-100, hetEM %68-95, homEM %46-77) (Klotz U). Japon çalışması; Omeprazol + Amoksisilin ile kür oranı EM'de %29, PM'lerde %100 bulunmuştur.



PPI'lı üçlü tedavilerde CYP2C19 polimorfizminin *Hp* eradikasyonu üzerine %20-25 oranında etkili olduğu görülmektedir.

Hızlı metabolize edenlerde eradikasyon %72,7 iken, yavaş metabolize edenlerde %97,8'dir. *Hp* eradikasyonunda başarılı olmak için kişinin CYP2C19 genotipinin saptandıktan sonra tedavisini yapmak gereklidir.

Hızlı metabolize edenlerde, üçlü tedavilerde *Hp* eradikasyon oranı düşüktür. Orta derecede metabolize edenlerde orta derece bir eradikasyon görülürken, yavaş metabolize edenlerde ise intragastrik pH'ın yüksek olması nedeniyle *Hp* eradikasyon oranı yüksektir. Çünkü pH 6'nın üstüne çıkışınca bakteri çoğalma fazına geçeceği için antibiyotiklere duyarlı hale gelmektedir. Antibiyotikler bakterinin bölünme fazında etkilidir. Bu nedenle de *Hp*'yi eradike etmek kolaylaşmaktadır.

Helicobacter pylori'nın eradikasyonu konusunda son 30 yılda yaratılan kaotik durumdan çıkış yine yıllar önce yapılan

araştırmaların yeniden okunup değerlendirilmesi ile mümkün olmuştur.

PPI'ları metabolize eden CYP2C19 enzim sistemindeki farklılıklar nedeniyle PPI'ların etkinliği bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle de asit inhibitörlerde bireysel farklılıklara bağlı olarak ta GÖRH ve *Hp* eradikasyonunda farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. RM (Hızlı metabolize edenler)'de iki alellede de mutasyon yoktur. Enzim mutasyona uğramamıştır (Wild type wt/wt). IM (Orta derecede metabolize edenler)'de bir alellede mutasyon vardır (wt/m) diğerinde yoktur. Mutasyon olmayan alellede normal enzim sentez edilir. PM (yavaş metabolize edenler)'de iki alellede de mutasyon vardır. Normal enzim sentez edilmez (m/m).

Farklı CYP2C19 genotiplerde *Hp* eradikasyon oranı

Tedavi	% Eradikasyon Oranı		
	homEM	hetEM	PM
Dual tedavi PPI + Amok.	%50	%64	%97
Triple tedavi PPI + Amok. + Klar.	%76	%89	%90
Quadruple tedavi PPI + Amok. + Met.+Klar.	%80	%98	%100

Amok: Amoksilin, Klar: Klaritromisin, Met: Metronidazol (Klotz U. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:297-302.)

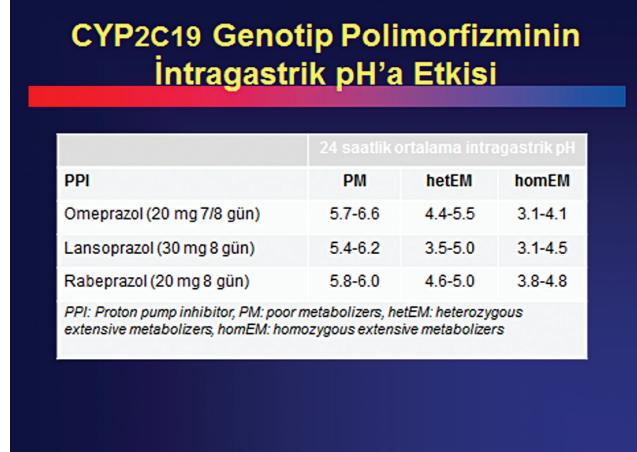
CYP2C19 Polimorfizmi

Bu konuda yapılan araştırmalar etnik gruplar arasında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. PM görülme sıklığı beyaz ve siyahlarda %2-5 arasında iken, Asya ülkelerinde %13-23 arasındadır. Beyaz Amerikalılarda %2,5, Amerikalı siyahlarda %2, Beyaz Avrupalılarda %3,5 sıklığında PM görülmektedir. PM sıklığı Zimbabwe'de %4,8, Çin-Han topluluğunda %19,8, Çin-Bai topluluğunda %13,4, Kore'de %12,6, Japonya'da %18-22,5 olarak bildirilmiştir.

Farklı etnik gruplarda CYP2C19 genotip dağılımı (%)

	EM	IM	PM
Çin	26,4	49,6	24
Japonya	36,5	45,8	17,7
Tayland	37,2	47,1	15,7
Vietnam	40	40	20
Bati Ülkeleri	72,6	25,3	2,1

EM: Extensive metabolizer. IM: Intermediate metabolizer. PM: Poor metabolizer.



Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de konu ile ilgili bilgi birikimi süratle artmaktadır. Malezya'da Malaylarda PM oranı %5,6, Çinlilerde %19,1, Hintlilerde %10 olarak saptanmıştır. PM oranı Filipinlilerde %23, Japonlarda %15 olarak bildirilmiştir.

Çin'de yapılan birkaç başka çalışmada da EM %44,23, IM %44,28, PM %11,54 olarak bildirilmiştir.

Almanya'dan ise CYP2C19 genotipi EM %65,6, IM %32,1, PM %2,3 olarak bildirilmiştir (Lim PW, Goh KL, Wong BC. J Gastroenterol Hepatol 2005;20 Suppl:S22-8.).

Batı dünyasında ise "Homozygous extensive" metabolize edenler %70, "Heterozygous extensive" metabolize edenler %25, yavaş "Poor" metabolize edenler ise %3 sıklıkta görülmektedir (Dickson EJ, Stuart RC. Am J Pharmacogenomics 2003;3:303-15.). Bu veriler mevcut tedavi yaklaşımları ile başarılı Hp eradikasyonu gerçekleştirilmesinin nedeni zor olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye'de CYP2C19 polimorfizmi üzerine yapılan çalışmalar da "Poor" yavaş metabolize edenlerin oranı %1-5, "homozygous extensive" metabolize edenlerin oranı ise %75-84 olarak bildirilmiştir. Bu veriler standart doz PPI'lar ile başarılı Hp eradikasyonunun ülkemizde de gerçekleştirilemesinin imkânsız olduğunu ortaya koymaktadır. Intragastrik pH'1, Hp'nin çoğalması için optimum hale getirmek yani pH 7'ye yaklaşmak için, yüksek dozlarda PPI kullanmak zorunda kalınacaktır.

İtalya'da hızlı metabolize edenlerin oranını %81,1, Almanya'da %73,3 olarak bildiren çalışmalar da vardır. Bazı Japon çalışmalarında hızlı metabolize edenlerin oranı %38,1-41,3

olarak bildirilmiştir. "Homozygous extensive metabolizer" oranını beyazlarda %70, Asyalılarda %30-40 olarak bildiren çalışmalar da vardır. Bu konuda yapılan çalışmalarda celişkili sonuçlar olsa da hızlı metabolize eden popülasyonun genel olarak %75-85 arasında olduğu söylenebilir. Bu veriler *Hp* eradikasyonunda başarının yüksek doz PPI kullanmaktan geçtiğini ortaya koymaktadır.

Dünyada en çok satan ilaçlar listesinde statinlerden sonra PPI'lar gelmektedir. PPI'lar GÖRH, peptik ülser, Zollinger Ellison Sendromu gibi asitile ilişkili hastalıklarda tercih edilen ilk ilaçlardır. Günümüzde PPI'lar *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı gastrointestinal kanal yan etkilerinin hem önlenmesinde hem de tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca PPI'lar Fonksiyonel Dispepsi=Dyspepsi tedavisinde antiasitlerden, histamin-2 reseptör antagonistlerinden (H₂RA) ve placebo-dan daha etkili olduğu için de yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Peptik ülser tedavisinde intragastrik pH'ın 3'ün üzerinde, GÖRH'da ise 4'ün üzerinde tutulması amaçlanmaktadır.

PPI'ların ilk temsilcisi Omeprazol'un reçetelenmesi 1988 yılında başlamıştır. Bugün ülkemizde Omeprazol, onun S-enantiomer'i Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol bulunmaktadır. PPI'lar inaktif önilaçtırlar (produg). Bunların hepsi benzimidazol türevidir. Kadere bakın ki asit salgısını inhibe eden bu ilaçlar asite dayanıklı değildir. Mide asidinden etkilenmemeleri için ince barsakta açılacak şekilde hazırlanan "enterik kaplı" yavaş çözünen formlarda hazırlanırlar.

PPI'lar zayıf bazik yapıdadırlar. PKa değerleri 4-5 arasındadır. Bu nedenle paryetal hücrelerin sekretuar kanaliküllerinde konsantre olurlar (pH<1). Sulfoksid formunda olan (Produg) PPI ortamdan bir hidrojen alarak iyonize forma yani sulfonamide dönüşür (Aktif form), sonra da kanaliküllerin lumenal sahasında bulunan H⁺/K⁺ ATPaz'ın α-Subunitindeki sisteinin sulfidril grubu ile kovalent bağ oluşturarak (-S-S-köprüsü) sisteinil-sulfonamid oluşur. Böylece proton pompası inhibe olmuş olur.

PPI'ların plazma yarı ömrü iki saatten azdır. Onların mide asidini inhibe etme özellikleri iki saatten fazladır (48-72 saat). Çünkü PPI ile H⁺/K⁺ ATPaz enzimi arasında oluşan bağ kovalent bir bağdır, bu nedenle irreversibl bir inhibisyon oluşmuştur. Proton pompa inhibitörleri, aktif asit sekresyonu yapmakta olan pompaları inhibe eder, inaktif pompalar ise etki-

CYP2C19 Polimorfizm'inin PPI Kinetiğine Etkisi

Ekstensiv metabolize eden

- Homozigot → Plazma PPI yok (Hiç etkisi yok)
- Heterozigot → Plazma PPI az (Etki az)
(Homozigot EM Batı, %70-75
Asya; %30-40)
- "Poor" metabolize eden
 - Homozigot (Komple mutasyon) → Plazma PPI çok yüksek
Asit ↓↓↓ Gastrin ↑↑
Asyalılarda (%20-30) (Homozigot)
Avrupa (%2-3)
 - Heterozigot → Plazma PPI yüksek
Asit ↓↓ Gastrin ↑↑

si yoktur. Unutulmamalıdır ki açlıkta midede asit salgılayan pompaların sadece %5'i aktiftir. Şayet PPI'lar yemekten 20-30 dakika önce verilecek olursa, mide yemekle uyarılınca asit pompalarının %60-70'i faaliyete geçer. Bu nedenle PPI'lar yemekten hemen önce (20-30 dakika) alınırsa daha etkili inhibitör sağlanması sağlanır.

Proton pompası (H^+/K^+ ATPaz) devamlı olarak sentez edilecek yenilenir. Yaklaşık olarak her gün %25 kadar pompa yenilenmektedir. Bu bilgi bize proton pompalarının yaklaşık %12,5'inin gece periyodunda aktive olabileceğini göstermektedir. Ayrıca sabah alınan PPI'dan sonra da -yaklaşık 12 saat sonra- aktive olan pompalar ortaya çıkacaktır. Hem bu yeni sentez edilen pompaları inhibe etmek için, hem de sabah inhibe edilememiş pompaları da inhibe etmek için ilave doz PPI'a gereksinim ortaya çıkmaktadır. Bu sebepler nedeniyle PPI'ların da belli aralıklarda -en uygunu 4x1 şeklinde- verilmesi yerinde olur. Bu yaklaşım gece asiditesini de kontrolde kolaylık sağlayacaktır. Böylece "Nocturnal acid breakthrough" da önlenecektir.

PPI'lar karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştükten sonra vücuttan atılır (idrar-gaita). PPI'ların hidroksilasyon (5-OH-PPI) ve demetilasyon CYP2C19 enzimi aracılığı ile olurken PPI'ların oksidasyonu (PPI-Sulfone) CYP3A4 aktivitesi yoğunluklu husule gelmektedir. PPI'ların metabolizmasında CYP2C19 aracılığı önemli bir yer tutmaktadır. CYP2C19 aktivitesi, PPI'ların "Drug exposure" seviyeleri (*AUC; Area under the plasma concentration-time curve*), PPI'lara farmakodinamik yanıtı (intragastrik pH'ın yükselmesi ve gastrin seviyesi) ve klinik yanıtı (*Hp* eradikasyon oranı, peptik ülser ve gastro-özofageal reflü hastlığının iyileşme oranı) belirler. CYP2C19 polimorfizmi belirlenenerek yapılacak tedavide başarı optimallidir.

CYP2C19 polimorfizminin; proton pompa inhibitörlerinin mide asit sekresyonu, gastrin salınımı, *Hp* eradikasyonu, peptik ülser, GÖRH'ün iyileşmesi üzerine olan etkisi bilinmektedir (Maalesef bu ülkede bu polimorfizmin tedavi üzerinde etkisinin olmadığına inanan akademisyenlerin var olduğu bilinmektedir).

"Poor Metabolizer" olgularda CYP2C19 enzimi sentez edilemediğinden ya da az sentez edildiğinden, PPI metabolize edilemediğinden, plazma PPI seviyesi yüksektir. Böyle durumlarda mide asit sekresyonunda belirgin azalma görülmürken gastrin salınımı artmıştır.

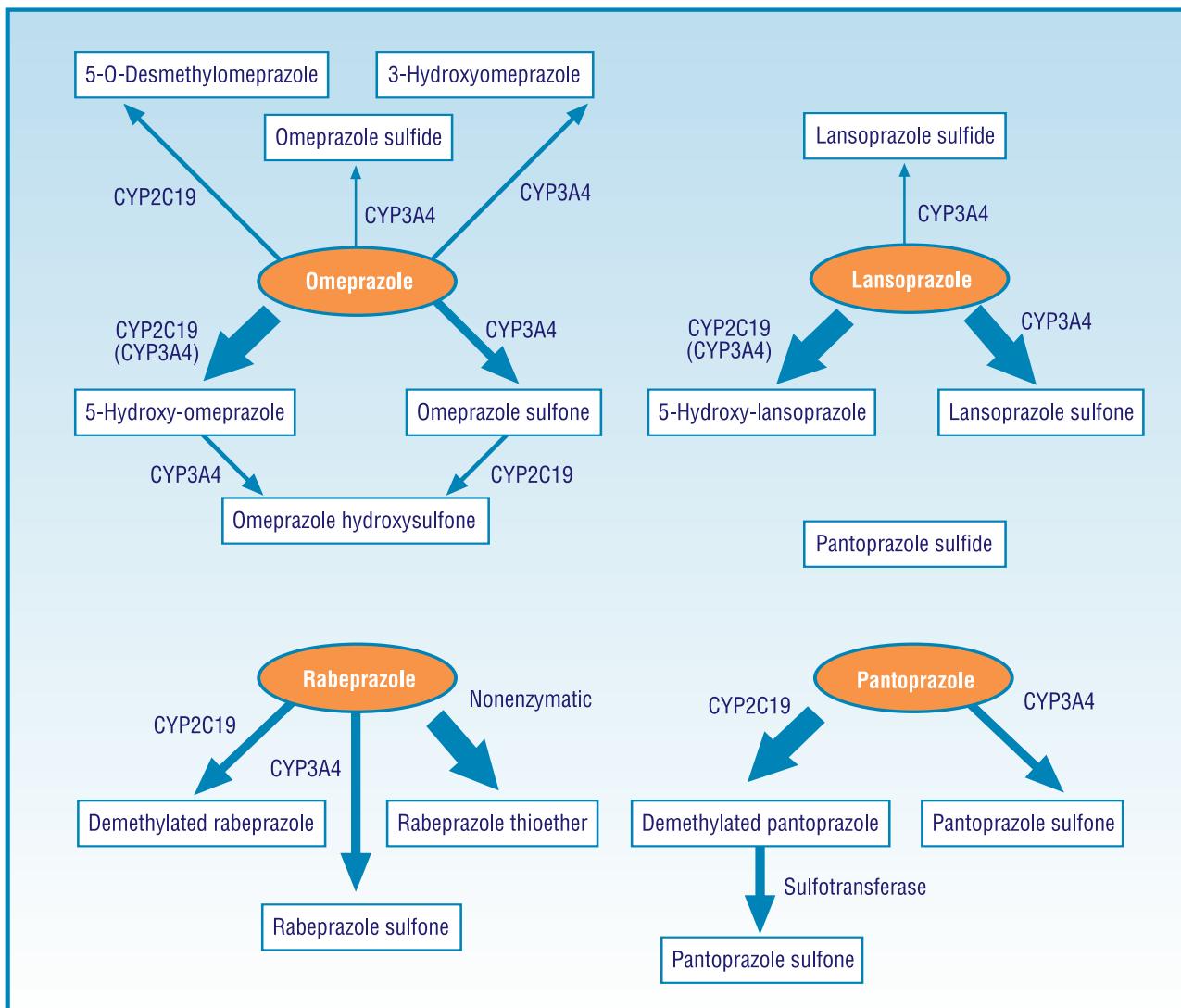
Esomeprazol'ün metabolizmasında CYP2C19'dan ziyade CYP3A4'ün önemli rol oynadığını bildiren yayınlar vardır. Bu nedenle Esomeprazol'ün CYP2C19 polimorfizminden etkilenmeyeceği bildirilmektedir. Rabeprazol'ün de hepatik metabolizmasının kendine özgü olması ve non-enzimatik yolu tercih etmesi nedeniyle metabolit olarak Rabeprazol-thioether oluşmaktadır. Rabeprazol'ün CYP2C19 ve CYP3A4 enzim yolaklarını kısmen kullandığını söylemek daha doğrudur. Rabeprazole'ün CYP2C19 ve CYP3A4 enzim polimorfizminden etkilenmediği bildirilmekte ise de bu konularda farklı ve riler ortaya koyan çalışmaların da varlığı göz ardı edilmemelidir. Diğer PPI'ların pKa değerleri 4 civarında iken Rabeprazol'ün pKa değeri 5'dir. Bu nedenle Rabeprazol asidik bölgelere diğer PPI'lardan 10 kat daha fazla olarak toplanır. Rabeprazol diğer PPI'lardan daha hızlı olarak aktif hale geçtiği için hızla proton pompalarını inhibe eder.

Antimikrobal Tedavinin Etkinliğinde Gastrik Ortamın Rolü

Helicobacter pylori'nin mide suyunda, mide mukusu içinde (yüzeyen) ve mukus tabakasında çıkışları ile epitele tutmuş olarak yaşam savaşı verdiği göz önüne alınırsa topikal tedavinin uygun olacağı düşünülür. Genellikle açlık durumunda intragastrik volümün 50 ml, postprandial yani yemekten sonra 500 ml olduğu gerçeği de; bize uygun antibiyotik verilince, midede yeterli konsantrasyonlara kolaylıkla ulaşacağımızı ve tedavide kesin netice alacağımızı telkin etse de her zaman beklenen olmaz. Tüm bakterilere ulaşmak zannedildiği kadar kolay değildir.

Midede tabletlerin çözülmüştür kapsüllerden daha iyidir. İlaçların likit formları midede daha iyi bir dağılım gösterirler.

İlaç aç karnına alınırsa, çoğu hızla ince barsağ'a geçer. Midede besin maddelerinin bulunması mide boşalmasını geciktirir ve ilaçın uzun süre midede kalmasını sağlar. Böylece midenin motor aktivitesi ile ilaç tüm mide yüzeyi ile temasla gelme olanağını bulur. Bu nedenle antibiyotiklerin yemekten hemen sonra verilmesi daha doğru bir yaklaşım olarak durmaktadır. Genellikle de *Hp* tedavisinde Bizmut tuzları ve antibiyotiklerin yemekle veya yemekten hemen sonra alınması önerilmektedir. Bizmut tuzları yemekle veya yemekten hemen sonra alınırsa minimal olan absorbsiyon daha da azalacağından toksisite sorunu da böylece ortadan kalkar. PPI'lar yemekten 20-30 dakika önce alınmalıdır.



Normal intragastric pH 1,5-2'dir. Bu durum *Hp* için yapılan antibakteriyel tedavi için uygun değildir. Birçok antibakteriyel ajanın aktivitesi pH bağımlıdır. Bismut tuzları, Metronidazol, ve Tetrasiklin pH değişikliklerinden etkilenmemekle birlikte Amoksisin ve Klaritromisin etkilenmektedir.

***Hp*'nin duyarlı olduğu antibiyotikler**

- Eritromisin
- Klaritromisin
- Metronidazol
- Penisillinler
- Sefalosporinler
- Streptomisin
- Rifabutin
- Tetrasiklin

- Kanamisin
- Kloramfenikol
- Siprofloksasin
- Levofloksasin
- Bismut tuzları
- Rifampisin

Mide lümenindeki pH 1,5-2 iken mukusun epitele komşu bölgümünde pH 7'ye yaklaşmaktadır. Gastrik ortam antimikrobiyal ajanların optimal etkisi için ideal koşullara sahip değildir. Bu nedenle *Hp*'ye karşı in vitro antibakteriyel aktivite, in vivo etkinliği tam yansımaz.

Midenin fiziksel ortamı, peristaltik aktivitesi, luminal pH, aktif sekresyon durumu mukus tabakasının fiziko-şimik özellikleri antibakteriyel ajanların aktivitesini etkilemektedir.

Genel olarak antimikrobiyal tedavilerde kullanılan antibiyotığın mukozal seviyesi önemsenmek durumundadır. Gastrik pH'nın antimikrobiyal aktiviteyi önemli derecede etkilediğini biliyoruz. *Hp*'ye karşı kullanılan ilaçların midedeki kinetiğini izlemek çok zordur. Midede pH, normal fizyolojik koşullarda 24 saat içinde önemli değişiklikler göstermektedir. Ayrıca *Hp*'nin yaşamını devam ettirdiği farklı bölgelerde (mide suyunda, mukus içinde, mide glandları lumeninde, fundusta, korpusta, antrumda, duodenumda) pH'nın farklı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle de midenin farklı bölgelerinde mukozal antibiyotik konsantrasyonunun farklı olabileceği gibi, bakterinin de üremenin farklı fazlarında olabileceği gerçeği de bilinmelidir. Bir bölgedeki koşullar bölünmeye çoğalmağa müsait iken, diğer bölgede uygun olmayan ortam nedeniyle *Hp* dormant (uyku formu) forma geçmiş olabilir.

Mide mukus tabakası ve altındaki mukozaya ilaçların geçisi ya lokal passif diffüzyonla olur, ya da intestinal absorbsiyondan sonra sistemik dolaşma geçen ilaç mideye gelir sonra da mukozaya geçer, oradan da lümene sekrete edilir. Bu görüşü paylaşmayan bilim adamlarının da olduğu unutulmamalıdır. Antibiyotığın lümene geçtiği lamina propria'dan mide bezlerine oradan da lümene atılımı şeklinde gerçekleşir ya da lümene atılımı epitel hücreleri aracılığı ile olur.

Hai-lun Zheng ve arkadaşları *Hp*'nin bazı antibiyotiklere (Klaritromisin, Metronidazol, Siprofloksasin vs.) karşı direnç kazanırken Amoksisilin'e karşı ise nadir direnç kazanımı (%0-1) söz konusu olduğunu bildirmiştirlerdir. Bu direnç oranı da zaman içinde değişmemiştir. Bu nedenle de *Hp* eradikasyonunda temel ajan olarak Amoksisilin hala kullanılmamıştır.

İn vitro çalışmalar Amoksisilin'in epitelyal bazal bölgeden apikal bölgeye doğru parasellüler veya transsellüler olarak taşıdığını ortaya koymakta ise de intravenöz Amoksisilin uygulamasından sonra mide suyunda ve mide mukozasında Amoksisilin'in varlığı saptanamamıştır. Bu veriler de etkisinin lokal olabileceğini düşündürmüştür. Fakat yapılan hayvan deneyleri Amoksisilin'in kandan mideye oradan da mide suyu na düşük oranlarda da olsa geçtiğini ortaya koymuştur. Kullanılan Amoksisilin dozu artırıldıkça mide mukozasına ve lümene geçen miktar da artmaktadır. Bu da *Hp* eradikasyon tedavisinde yüksek doz Amoksisilin kullanımının zorunluluğunu ortaya koymaktadır.

Amoksisilin "Amfoterik" bir ilaçtır. Çünkü hem bazik (-NH₂) hem de asidik (-COOH) grup içermektedir. pKa değeri 2,4-

7,2 arasındadır. Molekülün büyük kısmı alkalen pH'da ve oldukça asidik pH'larda "un-ionized" ionize olmamış şeklidir. Bu durum Amoksisilin'in lipit solubilité özelliğine sahip olduğunu gösterir. Mide pH'ı yüksek değerlere ulaştırılırsa (pH 6,5-7) Amoksisilin'in yıkımı azalırken stabilitesi artar. PPI'lar ile asit saliniminin inhibe edilmesi sonucu pH yükselirken mide suyu volümü de azalır ve Amoksisilin konsantrasyonu artar. Böylece ionize olmamış Amoksisilin'in kandan mideye, oradanda mide epiteline penetre olması kolaylaşır.

Mide pH'ı da nötral değereye yaklaşıkça *Hp* de bölümme fazına geçerek antibiyotiğe duyarlı hale gelir. Amoksisilin dozu artırıldıkça mide mukozasında ve mide suyunda konsantrasyonunun artacağı unutulmamalıdır.

***Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Antiseptiklerin Yeri**

Antiseptikler ilaçlardan H₂-reseptör antagonistlerinin (H₂RA) *Hp*'ye direkt etkisi yokken, PPI'lar *Hp*'nin in vitro yaşam süresini azaltırken in vivo da supresyonu neden olmaktadır.

Antiseptikler ilaçlar intragastrik volümü azaltarak antimikrobiyal ajanların konsantrasyonunu ve intragastrik pH'ı artırarak, antimikrobiyal ajanların aktivitesini artırmaktadırlar. PPI'lar yüksek dozlarda kullanılırsa midede pH *Hp*'nin coğalmamasına uygun hale gelir, böylece antibiyotiklere de duyarlılığı artar, sonucta da eradikasyonda başarı artar.

PPI'lar 1980'li yılların başında gündeme gelirken 1982'de *Hp*'nin keşfi gündeme gelir. Böylece bilimde patlamalar birbirini izlemiş olur. PPI'ların ilk temsilcisi Omeprazol 1988'de reçetelenmeye başlarken peptik ülser hastalığının da enfeksiyöz bir hastalık olduğu konusunda da bilimsel veriler oluşmaya başlar. Ortaya çıkan bu tablo Omeprazol için büyük şansızlık idi, çünkü peptik ülser hastalığının tedavisinde taha oturtulmuştu. Tahtan düşürülmlesi beklenen Omeprazol'e şans yeniden güldü çünkü başarılı bir *Hp* eradikasyonu yapılması onsuz imkânsız gibi görülmüyordu. Yapılan çalışmalarda PPI'lar ile yapılan eradikasyon tedavisinde başarı şansının daha yüksek olduğu görüldü. Böylece PPI'lar *Hp* tedavisinde temel ilaçlardan birisi olarak yerini alır. PPI'lar *Hp* eradikasyon tedavisinde antibiyotiklerin etkinliğini de artırmaktadır. Özellikle Amoksisilin ve Klaritromisin'in aktivitesi yüksek pH'larda belirgin şekilde artmaktadır.

Intragastrik pH artınca Ig A'nın intragastrik yıkımı da azalmaktadır. Bu *Hp*'nin yaşamını olumsuz şekilde etkiler. PPI'lar

mide suyunda, mukus tabakasında ve mukozada antibiyotik konsantrasyonunu artırarak, ayrıca antibiyotiklerin de aktivitesini yükselterek *Hp* eradikasyonunda etkili olmaktadır. PPI'lar, mide pH'sını *Hp*'nin üremesi için uygun yüksekliğe çıkaracak kadar alınırsa *Hp* antibiyotiklere duyarlı hale gelir ve eradikasyon kolaylaşır.

***Hp*'ye karşı kullanılan antibakteriyel ajanların aktivitesi üzerine pH'in etkisi**

Ajan	MIC 90 (mg/L)	
	pH=5.5	pH=7.5
Ampisilin	0,5	0,06
Siprofloksasin	2	0,12
Eritromisin	8	0,06
Metronidazol	2	2
Penisilin	0,5	0,03
Tetrasiklin	0,5	0,12

Antisekretuvat ilaçların *Hp* eradikasyonunda yeri

Antibiyotik	Eradikasyon Oranı (%)*		
	Yalnız	+H ₂ RA	+PPI
Amoksilin	20	35	60
Klaritromisin	40	55	70
Amoksilin+Nitroimidazol	60	70	80
Klaritromisin+Nitroimidazol	60	80	90
Bizmut üçlü tedavi	80	90	95

*Yalnız antibiyotik veya H₂RA ya da PPI'lar birlikte kullanıldığıda yaklaşık *Hp* eradikasyonu

***Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Başarı**

PPI'ların Kullanılan Dozuna mı Bağlıdır?

Helicobacter pylori tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkisinin hem lokal hem de sistemik olması beklenir. *Hp* mide mukus tabakası içinde, bir kısmı da mukozanın yüzey epiteline yaşılmış şekilde yaşamını sürdürmektedir. Bu nedenle kullanılan antibakteriyel ajanların *Hp*'ye ulaşması kolay değildir. Başarılı bir eradikasyon için kullanılan antibakteriyel ajanların mukusa penetre olması gereklidir. Bu amaçla mukusu çözündüren ajanların (Pronase vs.) *Hp* eradikasyonunda kullanılması önerilmektedir.

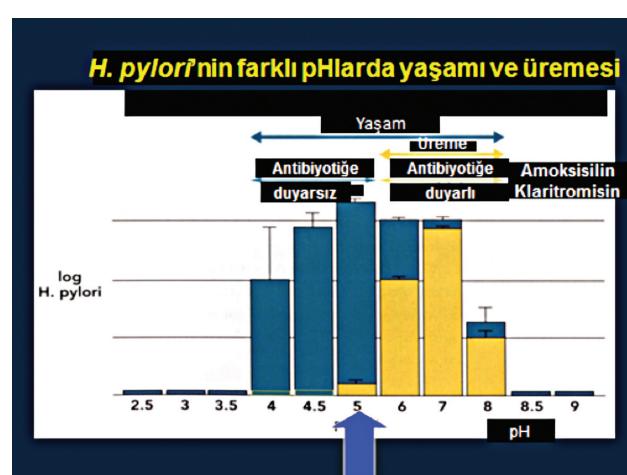
PPI'lar, kullanılan antimikrobiyal ajanların bakteriye ulaşmasını yanı sıra antimikrobiyal ajanların etkinliğini artırarak *Hp*

eradikasyonuna katkıda bulunurlar. PPI'lar mide suyunun volumünü azaltarak antimikrobiyal ajanların mide suyunda konsantrasyonun artısına da yol açarlar. Ayrıca mide muksun viskozitesini de azaltırlar, böylece de muksun permeabilitesini mükemmelleştirirler. Antibiyotikler düşük pH'larda stabil degildirler. Klaritromisin mide asidi ile yıkama uğramaya çok yatkındır. pH 2'de yarı ömrü 1 saatten daha azdır. Amoksilin düşük pH'da daha az duyarlıdır. pH 2'de yarı ömrü 15 saatir. Metronidazol ise mide suyunun pH'sını dikkate alınmaksızın oldukça stabildir. Yarı ömrü mide suyunda 800 saatir.

PPI'ların *Hp* eradikasyonundaki rolleri birçok mekanizma ile gerçekleşmektedir.

- 1) PPI'lar intragastrik pH'ı nötrale (pH 7) çıkarınca antibiyotikler daha stabil ve daha etkindirler.
- 2) Nötral pH'da (pH 7) koşullar *Hp* için çok uygundur, *Hp* çoğalma fazına geçer. Bu fazda *Hp* antibiyotiklere duyarlıdır.
- 3) PPI'lar asit salgısını inhibe ettikleri için mide suyu volümü azalır, böylece antibiyotiklerin konsantrasyonu artar.
- 4) PPI'ların anti *Hp* etkisi de vardır. *Hp*'nin çoğalmasını direkt olarak inhibe ederler. PPI'lar bakteriyel orijinli ureazi inhibe eder, *Hp*'yi kokkoid forma sokabilir.

Bu nedenlerle *Hp* eradikasyonunda PPI'ların kullanılması bir zorunluluğudur. Özellikle yüksek dozlarda belli aralıklarla (4x1/gün) verilmesiyle pH'ın yüksekliklere (7) çıkarılması hedeflenmelidir. Yüksek doz kullanımı özellikle CYP2C19 enzim aktivitesi yüksek olan olgularda bir mecburiyettir.



Geriye Baktığımız Zaman Gördüklerimiz

Hp'nin kültürü 1982 yılında tesadüfen de olsa başarılı bir şekilde gerçekleştirılmıştır. 1983 yılında da bu bakterinin mide hastalıklarının etiyolojisinde yer aldığı gündeme getirilmiştir. O günden bugüne yaklaşık 30 yıl geçmiştir. Görülen manzara şudur; yapılan çalışmalar iyi dizayn edilmediği, tedavi protokollerİ iyi takip edilmemişti ve yapılan çalışmaların yorumu iyi yapılmadığı için celişkili sonuçların yanı sıra yapılan yanlış yorumlar, yanlış anlamalara ve yanlış tedavilere yol açmıştır. Bu tablo iyi okunursa araştırma yapılan merkezlerin hem fizik hem de insan gücü açısından yetersiz olmaları yanı sıra yeterli sayıda, yeterince donanımlı hale gelmiş klinik araştırmacı olmadığı da ortaya çıkmıştır.

Hala *Hp* enfeksiyonunun tedavisi için kür sağlayacak ideal bir ilaca sahip değiliz. Klaritromisin, Metronidazol, Levofloksasin gibi antibiyotiklere karşı *Hp* direnç kazanmış olsa da elimizde kullanabileceğimiz Amoksilin, Tetrasiklin, Bizmut tuzları gibi ilaçlar vardır. Özellikle CYP2C19 polymorfizmi konusundaki veriler bizim geçmiş çalışmaları yeniden değerlendirmemizin gerekliliğini ortaya koymaktadır. *Hp*'nin biyolojisi konusundaki güncel bilgiler de göz önüne alınarak tedavide akılçıl yaklaşılara gerek vardır. *Hp* için uygulanacak tedavide şu özellikler aranmalıdır.

- 1) Ucuz olmalıdır.
- 2) %90 ve üzerinde eradikasyon sağlamalıdır.
- 3) Kullanımı kolay olmalıdır.
- 4) Kullananda rahatsızlık oluşturmamalıdır.
- 5) Ciddi hiçbir yan etkisinin olmaması gerekiir.

Helicobacter pylori Tedavisinde Başarısızlığı Yol Açıkan Nedenler

Helicobacter pylori eradikasyonunda kullanılan protokoller batı toplumlarında %20-35 oranında başarısız kalırken, gelişmekte olan, üçüncü dünya ülkelerinde benzer protokollerin %30-50 oranında başarısız kaldığı görülmektedir. *Hp*'ye yönelik tedavi rejimleri hazırlanırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, uygun ilaçların uygun süre verilmesidir. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenleri:

- 1) Hekimin dirençli olması; hekim tedaviyi uygulayacağı ülkedeki *Hp* prevalansını, antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranını, CYP2C19 polymorfizminin o toplumdaki

oranını, o ülkedeki mide kanseri insidansını, hastaya vereceği ilaçların yan etkisi bilmiyorsa *Hp* eradikasyonuna kalkışmamalıdır. Hekim, hastaya *Hp* konusunda vereceği bilgilerin yanı sıra hastaya ilaçları nasıl kullanacağını da detaylı şekilde anlatmalıdır.

- 2) Hastanın tedaviye uyumsuzluğu; hasta yeterince bilgilendirilmez ise minör yan etkilerde ilacı hemen keser. İlaçlarını önerildiği şekilde değil genellikle kendine göre alır. Bizmut kullananlar daha önceden bilgilendirilmemiş ise gaitası siyahlaşır siyahlaşmaz ilacı keser. Üçlü-dörtlü tedaviler, ardışık tedaviler hastanın uyumunu bazen alt üst edecek kadar karmaşık bir durum yaratabilir.
- 3) İlaçların yan etkilerinin sık görülmesi (%5-20) nedeniyle de hasta ilacı kesmek zorunda kalır.
- 4) Eczacı dirençli olabilir; konu hakkında yeterli bilgi olmadığından ilaçların kullanım süresi ve şekli konusunda hastaya yanlış bilgi verebilir.
- 5) Sosyal güvenlik sistemi de konu hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığından yazılan reçetedeki ilaçların ödeme sisteminde yer almasına izin vermez.
- 6) Sitokrom P450 2C19 polymorfizmi nedeniyle proton pompa inhibitörlerinin karaciğerdeki metabolizmaları farklı olmaktadır. Bu nedenle PPI'ların dozunun kişiye özel düzenlenmesi gereklidir. Bu gerçekleştirilemez ise *Hp* eradikasyonunda başarılı olunması imkânsızdır.
- 7) *Hp*'nin zaman içinde antibiyotiklere direnç kazanması; ülkemizde özellikle Klaritromisin, Levofloksasin ve Metronidazol'e karşı gelişen direnç önemli bir sorundur.

Yillardır önerilen ve Dünya'da yaygın şekilde ilk seçenek olarak uygulanan üçlü tedavi (PPI + Klaritromisin + Amoksilin); yaşanan yüksek Klaritromisin direnci nedeniyle gündemden düşmüştür, onun yerini Bizmutlu üçlü veya dörtlü tedaviler ya da ardışık tedavi protokolleri almıştır.

Üçlü tedavi başarısız olduğunda dörtlü tedavi, O'da başarısız olursa Levofloksasin veya Rifabutin tedavisi önerilirken; bir başka yaklaşım olarak ta Bizmutlu dörtlü tedavide başarısız olgulara ardışık tedavi, O'da başarısız ise Levofloksasin veya Rifabutin önerilmektedir. Gelenen nokta çaresizliğin ifadesidir.

Bizmut tuzlarının, midede pH arttıkça yani asit azaldıkça, miden mukozasına daha derin şekilde penetre olduğu görülmek-

tedir. Ayrıca Bizmut tuzları Tetrasiklin ve Metronidazol'ün etkisini potansiyalize etmektedirler. Bu nedenle Bizmuthü üçlü tedaviye PPI ilave edilecek olursa *Hp* eradikasyonu oranı %95'lere çözmektedir (14 günlük tedavilerde).

Bizmut'un bakterisidal etkisi; Bizmut bakteri duvarında ve periplazmik bölgede kompleks oluşturur. Üreaz, katalaz, lipaz, fosforilaz'ı ve ATP sentezini inhibe eder, *Hp*'nin epitele yapışmasını da önler. *Hp* eradikasyonunda antibiyotiklerle sinerjik etki yaratır (Özellikle Klaritromisin'in etkisini artırır). Klaritromisin'e ve Metronidazol'e karşı gelişecek dirence azalmaya yol açar (*in vitro*). Antibiyotiklerin bakterisidal etkisini güçlendirir. Bizmut tuzlarının mide asit sekresyonu üzerine hiçbir etkileri yoktur. Bizmut tuzları *Hp* membranında fragmantasyon gibi dejeneratif değişikliklere de yol açarlar. Bizmut partikülleri bakteri membranının dış bölümünde yerleşerek bakteri içinde hasar husule getirirler. Bizmut bakterinin iç ve dış komponentlerinin birbirinden ayrılmasına yol açar. Bu değişikliklerin irreversibl olduğu düşünülmektedir.

Rauws ve Tytgat'ın koloidal Bizmut Subsitrat (CBS) ile yaptıkları bir çalışmada, tedavi edilen 151 olgunun 50'sinde tedavi bitiminde *Hp* saptanmamıştır (Clearans=Supresyon). Takibe alınan bu 50 olgunun 40'ında enfeksiyon tekrar ortaya çıkmıştır (eksaserbasyon) (yapılan DNA analizi tedavi öncesi ve sonrası saptanan bakterilerin aynı suş olduğunu ortaya koymuştur). Bu çalışmada *Hp* eradikasyonu %6,6 olarak saptanmıştır (genel olarak CBS ile *Hp* eradikasyonu %5-32 arasındadır).

Bizmut tuzları bakteri hücresinin duvarının sentezini, hücre membran fonksiyonlarını, ATP sentezini inhibe ederek *Hp*'yi antibiyotiklere karşı duyarlı hale getirir.

Bizmut tuzları antibiyotiklerin primer rezistansının (Tedaviden önce olan direnç) kırılmasında etkilidir. Bizmut tuzları sekonder rezistansın gelişmesine (Tedaviden sonra gelişen direnç) de mani olur. Bizmut tuzlarının direkt olarak bakterisidal olduğu bilinmemektedir. *Hp* için bakterisidal konsantrasyonu ve MIC değeri oldukça yüksektir. Bizmutun etki mekanizmaları konusunda hala bilmemiğimiz noktalar mevcuttur.

Bizmut tuzları ile yapılan üçlü tedavide (CBS+Amoksisilin+Metronidazol, 2 hafta) eradikasyon %70-90'dır. Bizmuthü dörtlü tedavide (CBS+PPI+2 antibiyotik) ise eradikasyon %95'lerdedir.

1) **Bizmuthü Dörtlü Tedavi (2 Hafta)**

- Bizmut tuzu 500 mg 3x1/gün
- Tetrasiklin 500 mg 3x1/gün
- Metronidazol 500 mg 3x1/gün
- PPI 3x1/gün

2) **Ardışık Tedavi**

PPI 2x1 + Amoksisilin 1 g 2x1/5 gün

Sonra PPI 2x1 + Klaritromisin 500 mg 2x1 + Metronidazol 500 mg 2x1/5 gün

(Liou JM; Eradikasyon %87)

Ardışık tedaviyi 7+7 gün olarak uygulayan araştırmacılar da vardır. Eradikasyon oranını da %90,7 olarak bildirmiştirlerdir (Liou JM).

3) **Bizmutsuz Dörtlü Tedavi (14 Gün)**

- PPI 2x1
- Klaritromisin 500 mg 2x1
- Amoksisilin 1 g 2x1
- Metronidazol 500 mg 2x1

4) **Yüksek doz (PPI) ikili tedavi (iki hafta) PPI 4x1 + Amoksisilin 500 mg 4x1**

Bir zamanlar ikili tedavi kullanıldı. Çelişkili sonuçların yanı sıra düşük oranda eradikasyon elde edilmesi nedeniyle gündemden düştü ve defteri dürüldü. Son zamanlarda CYP2C19 polimorfizminin gündeme yerleşmesi ve *Hp*'nin biyoloji ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve eski literatürün de gözden geçirilmesi sonucu ikili tedavi yeniden kurtarıcı olarak gündeme gelmiştir. Tedavi süresinin iki hafta olması zorunlu görülmektedir.

Omeprazol yalnız başına *Hp*'yi baskılasa da, kokkoid forma soksa da kalıcı antibakteriyel etkisi yoktur. PPI'lar antibiyotiklerin etkinliklerini ve *Hp*'nin bölünme fazına geçerek duyarlaşmasını sağlamaktadırlar (Tetrasiklinin minimum inhibitör konsantrasyonu pH 5,5'da 0,5 mg/L iken, pH 7,5'da 0,12 mg/L'ye düşer).

1995'de Bayerdorffer ve arkadaşı yüksek doz PPI kullanarak ikili tedavi ile büyük başarılar elde etmişlerdir (Gastroenterology, 1995). Omeprazol 40 mg 3x1/gün + Amoksisilin

750 mg 3x1/gün ile %91 olguda *Hp* eradikasyonu sağlanmıştır (Beyaz irkta).

T. Furuta ve arkadaşları 2001'de Rabeprazol 10 mg 2x1/gün + Amoksisin 500 mg 3x1/gün iki hafta vererek yaptıkları çalışmada *Hp* eradikasyonunu homEM'lerde %60,6, hetEM'lerde %91,7, PM'lerde %93,8 olarak saptamışlardır. Eradikasyon sağlanamayan olgularda Rabeprazol 10 mg 4x1 + Amoksisin 500 mg 4x1 iki haftalık tedavi ile eridiye etmişlerdir (Pharmacogenetics 2001;11:341-348).

T. Furuta ve arkadaşları 2003'de üçlü tedavi (PPI + Amoksisin + Klaritromisin) ile *Hp* eradikasyonu sağlanamayan olguların hepsini Rabeprazol 10 mg 4x1 + Amoksisin 500 mg 4x1/2 haftalık tedavi ile eridiye etmişlerdir (Hepatogastroenterology 2003;50:2274-8).

J. Laben ve arkadaşları 1993'de Omeprazol 2x20 mg + 4x500 mg Amoksisin 2 hafta vererek %83 eradikasyon elde etmişlerdir. Özellikle sürenin 2 hafta olmasının gerekliliğini de yaptıkları çalışmayla ortaya koymuşlardır. J. Laben ve arkadaşları 1994'de de yaptıkları çalışmada ikili tedavi ile başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

İkili tedavi (PPI + Amoksisin) bizi içinde yaşadığımız kaotik durumdan çıkaracak bir seçenek gibi durmaktadır. PPI stan-

dart dozda muntazam aralıklarla günde 4 kez (4x1 yemeklerden 20-30 dakika önce ve yatmadan) + Amoksisin 500 mg günde 4 kez (4x1 yemeklerden hemen sonra ve gece yatarken) tedavi süresi iki haftadır (Amoksisin 1 g'lik kullanılaçsa 1 g 3x1 şeklinde verilebilir). İkili tedavi konusunda ülkemizde araştırma yapılması için çaba gösterilmelidir.

Muntazam aralıklarla (4x1) verilen yüksek doz PPI'ların, muntazam aralıklarla 500 mg (4x1) Amoksisin'in uzun süre (2 hafta) kullanılması *Hp* eradikasyonunda yaşanan sorunların çoğunu çözecektir.

2013 Hp Eradikasyonunda Eski Bilgiden Doğan Yeni Yaklaşım

- Omeprazole 40 mg 3x1/gün
- Amoxicilline 750 mg 3x1/gün
- Süre 2 hafta
- Hp eradikasyonu %91

Bayerdörffer E, et al. Gastroenterology. 1995;108(5):1412-7.

2013 Hp Eradikasyonunda Eski Bilgiden Doğan Yeni Yaklaşım

- Yüksek doz PPI 4x1/gün
- Amoxicilline 500 mg 4x1
- Süre 2 hafta

2013 Hp Eradikasyonunda Eski Bilgiden Doğan Yeni Yaklaşım

- Rabeprazole 10 mg 4x1/gün
- Amoxicilline 500 mg 4x1/gün
- Süre 2 hafta
- Daha önce eradikasyon sağlanamayan olgularda

 eradikasyon %100

Furuta T et al.
Pharmacogenetics 2001;11:341-8.

Gelişmekte olan ülkelerde *Hp* pozitif olgularda eradikasyon endikasyonları (WGO; 2006)

- | | | |
|------------------|-------------------------------|--|
| - Dispepsi | - Komplikasyonlu peptik ülser | - Mide kanseri rezeksiyonundan sonra |
| - Gastrik ülser | - Gastrik MALToma | - Mide kanserilerinin birinci derece yakınları |
| - Duodenal ülser | - Atrofik gastritis | - Hasta eradikasyon istiyorsa |

***Helicobacter pylori* eradikasyonu için önerilen tedaviler**

Tedavi	İlaç Doz/Gün	Süre
Üçlü Tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 g 2x1 Klaritromisin 500 mg 2x1	14 gün
Bizmutlu Dörtlü Tedavi	PPI 2x1 Kolloidal Bizmut Subsitrat 200 mg 4x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	14 gün
Bizmutsuz Dörtlü Tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 g 2x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	10-14 gün
Ardışık Tedavi	PPI 2x1 + Amoksisilin 1 g 2x1/5 gün Sonra PPI 2x1 + Klaritromisin 500 mg 2x1 + Tinidazol 500 mg 2x1/5 gün	10 gün
Levofloksasinli Üçlü Tedavi	PPI 2x1 + Amoksisilin 1 g 2x1 + Levofloksasin 1 g 2x1	10 gün
Rifabutinli Üçlü Tedavi	PPI 2x1+ Amoksisilin 1 g 2x1 + Rifabutin 150 mg 2x1	10 gün

KAYNAKLAR

- Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayıncı, Ankara, 2004.
- Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* Infection: New challenges with antimicrobial resistance. J Clin Gastroenterol 2013;47:383-8.
- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:321-31.
- Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:297-302.
- Millar MR, Pike J. Bacterial activity of antimicrobial agents against slowly growing *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:185-7.
- Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Helicobacter 2008;13:532-41.
- He XX, Zhao YH, Hao YT. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with rabeprazole-based triple therapy in Chinese. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2004;43:13-5.
- Morgan DR, Torres J, Sexton R, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. JAMA 2013;309:578-86.
- Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin: efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1993;88:491-5.
- Labenz J, Rühl GH, Bertrams J, Börsch G. Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Am J Gastroenterol 1994;89:726-30.
- de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:817-20.
- Greenberg ER, Chey WD. Defining the role of sequential therapy for *H. pylori* infection. Lancet 2013;381:180-2.
- Ford AC. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori*: time for a change? Gastroenterology 2013;144:652-3.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al, European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
- Özdil B, Akkiz H, Bayram S, et al. Influence of CYP2C19 functional polymorphism on *Helicobacter pylori* eradication. Turk J Gastroenterol 2010;21: 23-8.
- Çelebi A. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia and influence on *H. pylori* eradication therapy. Turk J Gastroenterol 2012;23:805-6.
- Örmeci AÇ. Ülkemizde düşük *H. pylori* eradikasyon hızının sorumlusu PPI dozu mu? CYP2C19 genotipik polimorfizmi etkili mi? Turk J Gastroenterol 2012; 23: (Suppl 1)51.
- Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. High-dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second-line regimen after failure to eradicate *H. pylori* by triple therapy with the usual doses of a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin. Hepatogastroenterology 2003;50:2274-8.

19. Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. *Pharmacogenetics* 2001;11:341-8.
20. Labenz J, Leverkus F, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1070-5.
21. Lee SB, Park SJ, Ryu JK, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:468-75.
22. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:693-703.
23. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infect* 2007;135: 171-6.
24. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-13.
25. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:175-90.
26. Shin JM, Sachs G. Long lasting inhibitors of the gastric H,K-ATPase. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:461-8.
27. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-74. Epub 2013 Jan 29.
28. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:187-94. Epub 2013 Feb 5.
29. Ma HJ, Wang JL. Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2013;19:931-5.
30. Shah A, Javid G, Zargar SA, et al. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol* 2013;32:32-6. Epub 2012 Dec 8.
31. Murakami K, Furuta T, Ando T, et al; For the Japan GAST Study Group. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2013 Jan 11. [Epub ahead of print].
32. Su P, Li Y, Li H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print].
33. Seck A, Buruoa C, Dia D, et al. Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:3.
34. Eradicate *H. pylori* infection and protect yourself from ulcers naturally. Smart Publications. <http://www.smart-publications.com/articles/eradicate-h-pylori-infection-and-protect-yourself-from-ulcers> Erişim. 03.04.2013.
35. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: An update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:935-51.
36. Lim PW, Goh KL, Wong BC. CYP2C19 genotype and PPIs focus on rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20 Suppl:S22-8.
37. Yang JC, Yang YF, Uang YS, et al. Pharmacokinetic- pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:503-10.
38. Lee JH, Jung HY, Choi KD, et al. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-6.
39. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000;40:52-62.
40. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004;5:181-202.
41. Kirchheimer J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:19-31.
42. Hellström PM, Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:106-11.
43. Baldwin RM, Ohlsson S, Pedersen RS, et al. Increased omeprazole metabolism in carriers of the CYP2C19*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:767-74.
44. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010;16:1279-84.
45. Uygun A, Ozel AM, Sivri B, et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Helicobacter* 2012;17:486-90.
46. Gürel S, Beşikçi F, Demir K, et al. After the eradication of *Helicobacter pylori* infection, relapse is a serious problem in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:241-4.
47. Dickson EJ, Stuart RC. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:303-15.
48. Özden A, Ekinci C, Dumlu §, et al. Üst gastro-intestinal sisteme ait yanıklarla olan olgularda *Helicobacter pylori* prevalansı. *Gastroenteroloji* 1992;3:102-8.
49. Özden A, Ekinci C, Dumlu §, et al. Antral biopsi örneklerinde *Helikobakter pylori*. *Gastroenteroloji* 1992;3:97-101.
50. Okçu N, Onuk D, M, Buran T, et al. Erzurum ili çevresinde nonspesifik gastritli olgularda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Gastroenteroloji* 1994;5: 211-3.
51. Hizel S, Özden A, Tanzer F, et al. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonu in mother and infant pairs in Anatolia. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:113-8.
52. Özden A, Dumlu §, Dönderici Ö, et al. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;3:664-8.
53. Özden A, Dönderici Ö, Ekinci C, et al. *Helikobakter pylori* pozitif hastalarda rimidazol, Amoksilin, Kolloidal Bizmut Subsitrat üçlü tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji* 1992;4:75-8.
54. Özden A, Dumlu §, Özkan H, et al. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Gastroenteroloji* 1994;5:411-3.
55. Çınar K, Soykan İ, Özden A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia: Assessment of different diagnostic tests. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:159-63.
56. Özden A, Bahar K, Dumlu §, et al. Sağlıklı tıp fakültesi öğrencilerinde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Gastroenteroloji* 1992;3:678-81.
57. Kutlay J, Aydintug S, Eraslan §, Semptomatik ve asemptomatik hastalar da *Helicobacter pylori* prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993;4:292-5.
58. Özden A, Dönderici Ö, Dumlu §, et al. *Helikobakter pylori* pozitif dispepsi olgularda değişik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji* 1993;4:287-91.