

# Helicobacter pylori Konusunda Bilmemiz Gerekenler (Eradikasyon, Rekürrens, Reenfeksiyon)

Doğal Olarak *Helicobacter pylori* ile Enfekte Olma ve Spontan Olarak *Helicobacter pylorinin* Eliminasyonu

Ali ÖZDEN

**H**elicobacter pylori (*Hp*) kronik gastritis, mide ülseri, duodenal ülser, gastrik MALToma ve mide kanserinin (Dünyada 4. sıklıkta görülen kanser, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer alır) en önemli nedenidir. *Hp* enfeksiyonu konusunda yeterli bilgi birikimi olmasına rağmen *Hp*'nin kaynağı ve *Hp*'ye bağlı enfeksiyonunun doğal seyri hala açıklığa kavuşmamıştır. Yetişkinlerde *Hp* ile doğal olarak enfekte olma riskinin yüksek olup olmadığının kesin şekilde ortaya konması gerekir.

1. Eğer bu risk yüksek ise eradikasyon tedavisi kaçınılmaz olarak başarısız olacaktır. Çünkü doğal olarak; Enfeksiyon → Tedavi → Yeniden enfeksiyon şeklinde kısır döngü oluşacaktır.
2. Şayet yetişkinlerin eradikasyondan sonra yeniden enfekte olma riski düşükse o zaman eradikasyonun gündeme getirilmesi gerekir.
3. Eğer *Hp* enfeksiyonu doğal olarak (spontan olarak) ortadan kayboluyorsa o zaman da eradikasyona gerek yoktur. Bu yaklaşımları göz önünde tutarak gerçek yaklaşımın ne olması gerektiğini ortaya koymak gerekmektedir.

Doğal olarak *Hp* ile enfekte olmanın belirleyicisi olarak, toplumdaki *Hp* prevalansını ve insidansını gözden geçirmemiz yerinde olur. Toplumda belirlenmiş bir zamanda *Hp* ile enfekte olmuş insan sıklığına “prevalans” denir. Önceden belirlenmiş bir zamanda *Hp* sıklığını belirlemek için test yapılır

(Seroloji veya üre nefes testi vs) ve test yapılan olgulardan kaçında testin pozitif olduğu saptanır. Böylece o toplumdaki *Hp* pozitifliği sıklığını öğrenmiş oluruz. Bir toplumda belli bir dönemde, genellikle bir yılda ortaya çıkan yeni *Hp* pozitifliklerinin saptanması ise “insidans”tır. Yani belli bir periyotta *Hp* negatiflerde gelişen pozitifleşme sıklığıdır. İnsidansın ortaya konması enfekte olmadığı saptanmış olguların izlenmesiyle mümkündür. *Hp* ile ilgili epidemiyolojik verilerin bazı bilinmeyenlerin ortaya çıkarılmasında yararlı olacağı açıktır.

## HELICOBACTER PYLORI PREVALANSI

Toplumlarda *Hp* prevalansı genellikle serolojik testler kullanılarak değerlendirilir. Bazı araştırmalarda üre nefes testinin de kullanıldığı görülmektedir. Toplum araştırmaları kan donörlerinde, sağlıklı kişilerde veya hastaneye başvuran hastalarda yapılmıştır. Kan donörlerinin normal kişilerden daha sağlıklı olacağı gerçeği göz önünde tutulursa prevalansın daha düşük olması beklenebilir. Dispeptik yakınması olanlarda prevalansın daha yüksek olması beklenir. Gelişmiş batı toplumlarında özellikle çocuklarda *Hp* prevalansı düşüktür (%20'den az). Gelişmekte olan, fakir ülkelerde ise *Hp* görülme sıklığı çocuklarda hızla artarak %50'lilere çıkar, yetişkinlerde ise oran %70-90'lara ulaşır.

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra hızla gelişen batı dünyasında sanitasyon sorunlarının çözümü, sağlıklı beslenme, hijyenik yaşam gibi faktörlerin etkisiyle *Hp* ile bulaş azalmış ve geçen

60 yıllık süreçte *Hp* prevalansı hızla düşmüştür. Buna bağlı olarak ta *Hp*'ye bağlı hastalıkların görülmesi de hızla azalmıştır.

*Hp* prevalansı Japonya ve Güney Kore gibi hızla zenginleşen ülkelerde de anlamlı şekilde düşmüştür.

*Hp* ile enfekte olma üzerine *Hp*'nin toplumdaki prevalansı da etkilidir. Coğrafik bölge, yaş, sosyo-ekonomik durum gibi faktörlerin yanı sıra prevalansın da “*Hp* ile enfekte olma-acquisition” oranı üzerine etkisi vardır. Gelişmiş zengin ülkelerde *Hp* pozitifliği (Anti *H. pylori* antikor varlığı) çocuklarda %5-10 iken, yetişkinlerde %50 civarındadır. Yaş arttıkça ortaya çıkan *Hp* pozitifliğindeki artış şunu ortaya koymaktadır. Bu yetişkinler çocukken sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği nedeniyle yüksek oranda enfekte olmuşlardı, spontan eradikasyon da söz konusu olmadığından o pozitiflik hala devam etmektedir.

#### Gelişmekte olan ülkelerde *Hp* prevalansı

Ülke-Bölge	Yetişkin (>21) %	Çocuk
<b>Afrika</b>		
Etiyopya	>95	2-4 Yaş %48, 6 yaş %80
Gambiya	>95	5 yaş %95
Nigerya	91	5-9 yaş %82
<b>Asya</b>		
Bengladeş	>90	0-4 yaş %58, 8-9 yaş %82
Çin	86	3-12 yaş %68
Hindistan	88	0-4 yaş %22,10-19 yaş %87
Sibirya	85	5 yaş %30,15-20 yaş %63
Sri Lanka	72	6-19 yaş %67
<b>Orta Doğu</b>		
Mısır	90	3 yaş %50
Ürdün	82	-
Libya	94	1-9 yaş %50, 10-19 yaş %84
Saudi Arabistan	80	5-9 yaş %40
Türkiye	80	6-17 yaş %64
<b>Orta ve Güney Amerika</b>		
Guatemala	65	5-10 yaş %51
Meksika	-	5-9 yaş %43
Bolivya	-	5 yaş %54
Brezilya	82	6-8 yaş %30,10-19 yaş %78
Şili	72	3-9 yaş %36
Peru	-	3 yaş %52

Frenc RW Jr, Clemens J. *Microbes Infect* 2003;5:705-13.

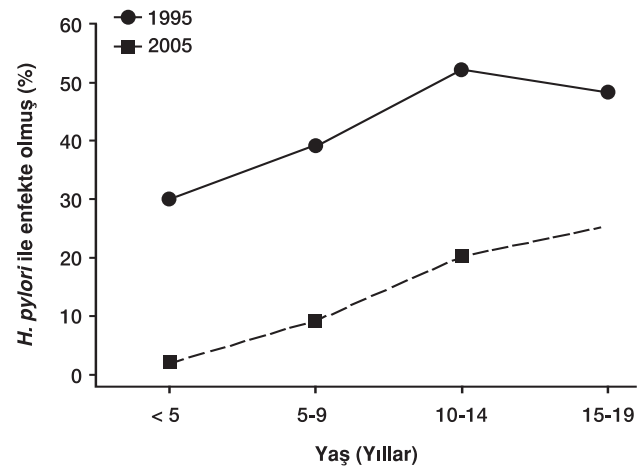
Gelişmekte olan ülkelerde ilk dekaddaki çocuklarda *Hp* pozitifliği %40-70 arasındadır. Yetişkinlerde ise *Hp* prevalansı %90'lardadır. *Hp* prevalansı ile sosyo-ekonomik durum arasında paralellik görülmektedir.

#### HELICOBACTER PYLORI İNSİDANSI

Zengin batı ülkelerinde çocukluk çağında insidans %1-2/yıl olarak bildirilmiştir. Fakir, gelişmekte olan ülkelerde ise insidans daha yüksektir. İnsidans çalışmaları daha zordur. Serolojik tetkiklerde *Hp* negatif olgular serolojik olarak izlenerek insidans saptanır. Bolivya'dan bildirilen bir çalışmada 2-3 yaş döneminde insidans %18/yıl olarak bildirilmiştir. Etiyopya'dan ise 2-4 yaş arasında insidans %24/yıl olarak bildirilmiştir. Mısır'dan ise 6 aylık dönemde insidans %15 olarak bildirilmiştir.

1990 yılındaki Körfez Savaşı (Irak)'na katılan USA askerlerinde yıllık insidans %14 olarak saptanmıştır. Fakat Afrika'da “Subsaharan” bölgede misyoner olarak çalışan Amerikalılarda ise *Hp* için insidans %1,9 olarak saptanmıştır. Bu farklılık diyetten, yaşam koşullarından, kullanılan suyun temizliği vs. gibi hijyenik farklılıklardan (temiz su, sabun kullanımı, tuvalet kağıdı kullanımı vs.) kaynaklanmış olabilir.

Çocukluk çağı akut *Hp* enfeksiyonlarının bazı olgularda geçici olabileceği seroreversion gelişmesiyle gösterilmiştir. Çocuklarda enfeksiyonun spontan kaybolup tekrar tekrar enfekte olunabileceği gösterilmiştir. Enfeksiyon kalıcılık kazanırsa kronik seyir görülecektir. Bu kronik süreçte *Hp*'nin spontan



Şekil 1. 1995-2005 yılları arasında *H. pylori* seropozitifliğinin yaş spesifik dağılımı (Rusya).

Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:428-32.

kayıbı söz konusu olmayacaktır. Yetişkinlerde bazı özel durumlar dışında spontan *Hp* eradikasyonu söz konusu değildir.

Gelişmiş zengin ülkelerde *Hp* ile yıllık enfekte olma sıklığı yetişkinlerde oldukça düşüktür (%0,3-%1-2). Çocuklarda bu oran daha yüksektir. Çünkü yetişkinlerin immünolojik yapısı *Hp*'nin midede kolonize olmasına izin vermez. Okinawa'da *Hp* ile enfekte olma oranı çocuklarda yılda %3, yetişkinlerde yılda %1'dir. Hollanda ve Kanada'da insidans yetişkinlerde %0,3, çocuklarda %1'dir.

Gelişmekte olan ülkelerde *Hp* ile enfekte olma sıklığı yüksektir. İlk 10 yaşta Afrika'da yıllık *Hp* ile enfekte olma sıklığı %60-70'dir. Peru'da ise çocukların %71'i yaşamın ilk 6 ayında *Hp* ile enfekte olmaktadır. 6 ile 18 ay arası takipte ise üre nefes testi ile sıklık %48'e düşmüştür. Bu durum çocuklarda enfeksiyonun spontan olarak elimine olabileceğini de düşündürmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yetişkinlerde ise *Hp* ile enfekte olma sıklığı oranı %3 civarındadır (Daha önce enfekte olmamışların *Hp* ile enfekte olması).

Zengin gelişmiş batı toplumlarında da *Hp* ile enfekte olma çocukluk çağında gerçekleşmektedir. Bu ülkelerde çocukla-

rın enfekte olma oranı oldukça düşüktür. Finlandiya'da yıllık *Hp* ile enfekte olma sıklığı %0,3 olarak bildirilmiştir (3-12 yaş arasında). Londra'da ise 3-8 yaşlar arasında yıllık insidans %2,7 olarak saptanmıştır. 10 yaş altı çocuklarda Brezilya ve Meksika'da da *Hp* ile enfekte olma insidansı yaklaşık %4'dür.

### Gelişmiş- Zengin Toplumlarda *Helicobacter pylori* Serokonversiyonu (İnsidans)

Yetişkinlerde doğal *Hp* enfeksiyonu kazanımı nadirdir. USA'da 7,5 yıl izlenen olgularda insidans %0,5 olarak saptanmıştır. Hollanda'da ise insidans %0,3 olarak görülmüştür.

### *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Spontan Eliminasyonu

*Hp* enfeksiyonu yaşam boyu süre giden bir enfeksiyon olarak kabul edilir. *Hp* ile oluşan Akut enfeksiyon; Gastritis → Kronik aktif gastritis → Kronik atrofik gastritis → Gastrik atrofi şeklinde seyrederken, peptik ülser (gastrik, duodenal), gastrik MALToma, mide kanseri gelişme riski de ortaya çıkar. *Hp* enfeksiyonunun doğal seyrinde ortaya çıkan patolojilerden olan gastrik atrofi evresinde asit-pepsin ve mukus salgılayan bezler de ortadan kalktığından yangının külleri arasında *Hp*

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde *Hp* ile doğal enfekte olma sıklığı (İnsidans/yıllık)

Ülke	Yayın	Olgu	Toplum	Yaş Aralığı-Yıl	Takip Yılı	Yıllık Oran
Avustralya	(1993)	86	Sağlıklı kişiler	20-44	21	%0,3
Avustralya	(1995)	80	Özürüler	7-35	12	%7,4
Kanada	(1994)	196	Sağlıklı gönüllüler	18-72	3	%1
Danimarka	(1996)	1900	Sağlıklı kişiler	30-60	11	%0,2
Finlandiya	(1996)	181	Sağlıklı kişiler	38±12	15	%0,5
Finlandiya	(1995)	195	Sağlıklı çocuk	0-2	2	%2,6
Finlandiya	(1995)	70	Sağlıklı çocuk	3	9	%0,3
Finlandiya	(1996)	17	Dispeptik hasta	16-55	32	%0,4
İtalya	(1996)	305	Kan donörü	18-65	5	%0,3
Japonya		11	Sağlıklı çocuk	<5	10	%2,7
Japonya		53	Sağlıklı çocuk	>5	10	%0,8
Hollanda	(1993)	59	Ayaktan hasta	15-80	12	%0,3
İngiltere	(1984)	116	Sağlıklı çocuk	3-8	1	%2,7
USA	(1992)	278	Sağlıklı gönüllü	39±5	9±6	%0,5
Brezilya	(1995)	78	Sağlıklı çocuk	10	2	%3,8
Brezilya	(1996)	46	Sağlıklı kişiler	16-81	3	%4
Meksika	(1996)	3906	Genel popülasyon	1-90	15 ay	1-10 yaş %4,2
						11-20 yaş %1,5
						21-30 yaş %0,8

Hua-Xiang Xia H, Talley NJ. Am J Gastroenterol 1997;92:1780-7.

### Gelişmiş-zengin ülkelerde spontan *Hp* eliminasyonu-eradikasyonu sıklığı (yıllık oran)

Ülke	Yayın Yılı	İzlenen Olgu	Popülasyon	(Çalışmaya Katıldığında Yaş Yılı)	İzlem Yılı (%)	Oran/Yıl
Avustralya	(1993)	55	Sağlıklı olgu	20-44	21	1
Brezilya	(1995)	67	Sağlıklı olgu	10	2	0
Avustralya	(1995)	42	Özürümler	7-35	12	0,2
Brezilya	(1996)	102	Sağlıklı olgu	16-81	3	0,3
Kanada	(1994)	120	Sağlıklı olgu	18-72	3	1,6
Danimarka	(1996)	623	Sağlıklı olgu	30-60	11	0,6
Finlandiya	(1995)	4	Sağlıklı çocuk	3	9	2,8
Finlandiya	(1996)	85	Dispeptik olgu	16-55	32	0,6
İtalya	(1996)	19	Kan donörü	18-65	5	0
Japonya	(1994)	49	Sağlıklı kişi	<70	10	0,8
Japonya	(1994)	304	Sağlıklı kişi	>70	10	0,07
Hollanda	(1993)	56	Ayaktan hasta	15-80	12	0,9
USA	(1992)	66	Sağlıklı gönüllü	39±5	9±6	1,1

Hua-Xiang Xia H, Talley NJ. Am J Gastroenterol 1997;92:1780-7.

de yok olur. Bu doğal seyrin dışında çocukluk ve yetişkinlik döneminde *Hp* enfeksiyonunun spontan tedavi edilmeksizin kendi kendine eradike olabildiği nadir olarak bildirilmekteyse de tartışmalar devam etmektedir. *Hp* enfeksiyonunun spontan eliminasyonu serolojik olarak serum *Hp* Ig G antikor konsantrasyonunun belli periyotta anlamlı şekilde düşmesi ile (seroreversion) ortaya konur.

Spontan *Hp* eliminasyonu sıklıkla çocukluk çağında görülür. Spontan eliminasyon sıklığı gelişmiş ve gelişmemiş ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Serolojik ve üre- nefes testi ile çocuklarda yapılan çalışmalar; *Hp*'nin spontan eliminasyonunun çocuklarda görüldüğünü, aynı zamanda enfeksiyonun yeniden alındığını ve *Hp* enfeksiyonu süreklilik kazana dek (Akut enfeksiyonun subakut-kronik evreye geçmesi) sürecin devam ettiğini göstermektedir. *Hp* ile çocukların daha sık temasa gelmesine rağmen, erken çocukluk döneminde prevalans düşüktür. Bu durum *Hp*'nin spontan eliminasyonunu düşündürmektedir. Bu konudaki yayınlarda çocuklarda spontan *Hp* eliminasyonu sıklığı %2,8/yıl olarak bildirilirken yetişkinlerde bu oran %0,1-1,6 oranında bildirilmiştir. Bu durum yüksek olasılıkla ileri yaşlarda gastrik atrofinin gelişmesinden ya da yapılmış antibiyotik tedavilerinden ileri gelmektedir. Bu varsayımlara göre ileri yaşlarda prevalansın da düşük olması beklenir.

### HELICOBACTER PYLORI'NİN KAYNAĞI VE BULAŞ YOLU

30 yıldır *Hp*'nin ne kaynağı ne de bulaş yolu kesin olarak ortaya konamamıştır. Konuyla ilgili çalışmalar yetkin insanlar tarafından yapılacak olursa ve araştırmalara kaynak temin edilirse kısa zamanda olay aydınlığa kavuşacaktır. Konuyla ilgili bu güne dek yapılan çalışmalar ufukumuzu genişletse de aranan gerçek ortaya konamamıştır.

*Hp* enfeksiyonu için en önemli risk olarak *Hp* ile bulaşmış gıda ve su kaynakları gösterilmiştir. *Hp*'nin laboratuvar koşullarında suda bir hafta vitalitesini devam ettirdiği gösterilmiştir. Bugüne dek yalnız bir araştırma grubu tarafından çevresel su kaynaklarından yapılan kültürde *Hp* üretilenmiştir. Bu çalışmada gelişmekte olan ülkelerde sağlıklı içme suyu sağlanamamasının *Hp* enfeksiyon riskini arttırdığını ortaya koysa da bu çalışma başka çalışmalarla doğrulanmamıştır. Güney Amerika ülkelerinden de su kaynaklı bulaş bildirilmiştir. *Hp* ile kontamine olmuş elin *Hp*'yi suya transfer ederek bulaşın gerçekleştiği de ileri sürülmüştür. Şili'den bildirilen bir çalışmada; pişirilmeden yenilen sebzelerle çocukların *Hp* ile enfekte olduğu, sebzelere de *Hp*'nin kirli sulardan geçtiği öngörülmüştür. Bu çalışmaların doğruluğunu ortaya koyacak iyi dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç vardır.

## Helicobacter pylori'nin Bulaş Yolları

*H. pylori* enfeksiyonunun geçişi insandan insandır. *Hp*'nin insan dışı "reservoir"ı da olabileceği tartışılmaktadır. *Hp*'nin insandan insana bulaşında oral-oral, fekal-oral, gastro-oral, gastro-gastrik yolların rol oynadığı gündemdedir. Neredeyse dünyanın %60'ının taşıdığı bu bakterinin bulaş yolunun ağırlıklı olarak fekal-oral olması gerektiği söylenebilir de kesinlikle ortaya konamamıştır.

### Oral-Oral Yol

Dental plak ve tükürükte PCR (Polymerase chain reaction) ile *H. pylori* DNA'sının saptanması *Hp*'nin dental plakta sürekli kolonize olduğunu düşündürmüştür. *Hp*'nin dental plak ve salivadan kültürünün yapıldığı bildirilmiş ise de bu çalışmaların sonuçları hala tartışılmaktadır. Ayrıca özellikle PCR yöntemi de kendine özgü false pozitif sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Çünkü ağız ve tükürükte mide orijinli materyal saptanabilir. Ayrıca oral kavitede *Hp*'ye benzer üreaz üreten bakteriler de kolonize olmuş olabilir.

Bangladeş'te Hindu anneler Müslüman annelerin aksine emzirmeden önce muntazam olarak meme başlarını tükürükleriyle sıvarlar. Hindu çocuklarda *Hp* görülme sıklığı Müslüman çocuklardan yüksektir. Bu bulgunun oral-oral bulaşı doğruladığı ileri sürülmüştür. Ayrıca Bangladeş ve Etiyopya'da mamaya geçen çocuklara annelerin yiyecekleri çiğnedikten sonra vermeleri nedeniyle *Hp* prevalansının yüksek olduğu, bunun da oral-oral bulaşın lehine olduğu bildirilmiştir.

### Fekal-Oral Yol

Lağım suyunda PCR ile *Hp* varlığının ortaya konmasından sonra (başkaları bu veriyi doğrulaması da) içme suyu borularının oradaki bir çatlak nedeniyle kanalizasyon suyu ile kir-

leneceği böylece bulaşın gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Feçes örneklerinden kültürde *Hp*'nin üretilmesi ve PCR ile *Hp* DNA'sının varlığının ortaya konması da bulaş ana yolunun fekal-oral olduğunun delili olarak kabul edilmiştir. Bu konu tartışmaya açıktır.

*Hp*'nin insandan insana bulaştığı (Person to person), temel bulaş yolunun da fekal-oral olduğu kabul görmektedir. Bazı çalışmalarda fekal-oral bulaş yolunun klasik örneği olan Hepatit A enfeksiyonu ile örtüşmediği ortaya kinsa da doğru değildir. Bizim çalışmamızda *Hp* seropozitifliği ile Hepatit A seropozitifliği arasında pozitif bir ilişki vardır. *Hp*'nin ana bulaş yolunun fekal-oral olduğu gibi muhtemelen viral enfeksiyon sürecinde mide asit salgılanmasının azaldığı dönemde *Hp* ile enfekte olunmaktadır.

Bazı araştırmacılar *Hp* kültür kolonileri ile temas eden ev sineklerinin *Hp*'yi 12 saat kadar taşıdığını göstermişlerdir. Bu veriye dayanarak bazı araştırmacılar ev sineklerinin *Hp* enfeksiyonunda taşıyıcı rolü oynadıklarını ileri sürmektedirler.

Dünya kadar gelişmekte olan ülkelerde, yaygın şekilde, tuvaletler arka bahçelere açılmakta ve açıkta sebze yetiştirilmesinde gübre olarak kullanılmaktaydı. Fekal içerikteki bulaşıcı ajanlar böylece bir başka insana bulaşma yolunu bulabilmekteydi.

### Gastro-Oral Yol

Özellikle kusan çocuklar; kustukları içerikle-mukusla aynı ortamı paylaştıkları diğer çocuklara *Hp*'yi bulaştırabilirler.

### Gastro-Gastrik Yol

Mide pH problemlerinin, nazogastrik tüplerin, endoskopların yeterince temizlenmemesi sonucu *Hp* ile bulaş gerçekleşir.

*Helicobacter pylori* bulaş (Transmission of *Helicobacter pylori*) (1994)

Yaş (Yıl)	Olgu Sayısı	CMV	Ig G Antikor Pozitifliği (%)		
			HAV	Hp	EB
0-2	68	92,6	35,3	14,6	7,4
3-6	64	87,5	28,1	20,3	12,5
7-11	99	98,0	83,8	72,7	42,4
12-17	81	96,3	91,4	84,0	32,1
18-24	69	95,7	79,7	76,8	31,9
25-55	19	100	82,5	84,2	47,4

HAV: Hepatit A enfeksiyonu. CMV: Cytomegalovirus enfeksiyonu. EB: Epstein-Barr Virus enfeksiyonu.

Özden A, Dumlu Ş, Özkan H, et al. World Congresses of Gastroenterology October 2-7, 1994 Abstract Book, 790P.

Gastrik biyopsi forsepsleri *Hp* pozitif bir olguda kullanılıncaya *Hp* ile kontamine olur ve %70 etanol veya %2 glutaraldehid ile bile temizlense yine de bulaşa neden olurlar.

Endoskoplar elle yıkanır, endoskopik muayene ile %1-7 oranında *Hp* bulaşı olmaktadır. Bu yolla bulaş endoskopi laboratuvarlarının standardize edilmediği geri kalmış ülkelerde sıkça görülür (iatrogenic infection).

### **Hp ile Enfekte Olmada Risk Faktörleri**

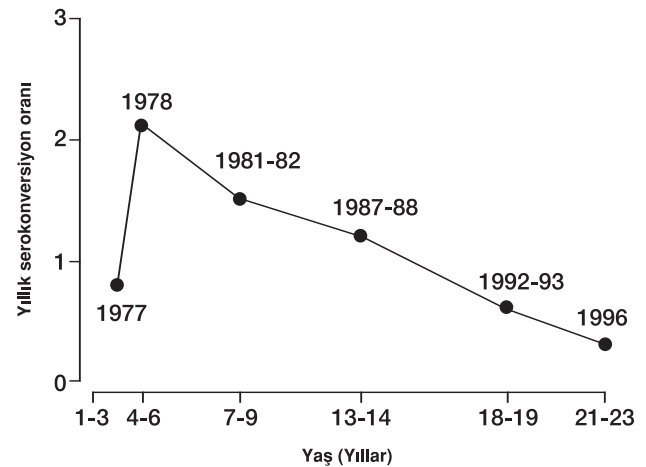
- Fakirlik
- Birlikte uyumak, yetersiz hijyen, temiz su bulamama, sıcak su bulamama, sabun kullanmama, yiyeceklerin yeterince temizlenmemesi
- Kalabalık aile, yaşam alanının darlığı
- Ailenin eğitim seviyesinin düşük olması
- Toplumda hijyen ve sanitasyon sorunlarının çözümsüz kalması
- Sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği
- Annenin çocuğa vereceği yiyecekleri çiğneyerek vermesi
- Annenin çocuğu emzirmeden önce meme başına tükürüğünü sürmesi
- Annenin çocuğunu emzirmesi çocuğu *Hp* ile enfekte olmaya karşı korur. Anne sütü ile beslenmeme *Hp* ile enfekte olmak için risktir.
- Annenin meme başlarını ve ellerini emzirmeden önce yıkamaması
- Genetik
  - Tek yumurta ikizleri de *Hp* ile enfekte olmaya daha duyarlıdır.
  - HLA-DQA gen polimorfizmi; *Hp*'ye yatkınlık veya direnç ile ilişkilidir. A veya O kan grubu olanlar *Hp* ile enfekte olmaya daha yatkındır.
- *Hp* ile enfekte olmaya etnik-ırksal yatkınlık olasılığı da bildirilmiştir.
  - Güney Afrika'da *Hp* sıklığı beyazlarda %42, siyahlarda %81-93, USA'da beyazlarda %34 siyahlarda %70'tir. Bu durum çevresel-ekonomik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır.

- Yeni Zelanda'da 11-12 yaş çocuklarda; Avrupa kökenlilerde %7, Maorilerde %21, Pasifik Adaları grubunda %48, yetişkinlerde; Avrupa kökenlilerde %36, Maorilerde %57, Pasifik Adalarında %73 *Hp* sıklığı görülmektedir. Burada da çevresel ve ekonomik yaşam koşullarının rolü söz konusudur.
- Almanya'da doğan Türk çocuğu ve gençlerde *Hp* sıklığı %16-66 iken, Almanlarda %10-33'dür. Bu veriler etnisiteden ziyade Türklerin yaşam koşullarının etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra sosyo-ekonomik durumu iyileşen ülkelerde yaşam koşulları süratle iyileşmiştir. Sanitasyon problemleri süratle giderilerek temiz su, sıcak su, sabun, temizlik kâğıdı kullanımı oranı üst düzeylere çıkmıştır. Zenginleşen bu ülkelerde hijyenik ve sağlıklı yaşam koşullarının iyileşmesine paralel olarak *Hp* prevalansı zaman içinde hızla düşmeye başlamıştır. Örneğin Japonya'da 31-40 yaş grubunda *Hp* prevalansı %61 iken, 21-30 yaş grubunda %31, 21 yaşın altında %11 olarak saptanmıştır. Tüm veriler yeni kuşakların *Hp* ile çocukluk çağında enfekte olmasında bir azalmayı göstermektedir. Gelecekte yeni kuşakların "*Hp* free" olacakları öngörülmektedir.

Zengin batı ülkelerindeki *Hp* prevalansındaki düşüşe paralel olarak *Hp*'ye bağlı gelişen hastalıklar, özellikle de mide kanseri azalmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerde ise *Hp* enfeksiyonu hala önemli bir sağlık sorunudur. *Hp* negatiflerle karşılaştırıldığı zaman



**Şekil 2.** 1975-76 yıllarında 1-3 yaşında iken seronegatif olan 206 çocuğun *H. pylori* açısından yaşa bağlı yıllık serokonversiyon oranı (New Orleans-LA).

Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Lancet 2002;359:931-5.

*Hp* pozitifler mide kanseri gelişimi için 4 kat risk taşıyor. Mide kanserlerinin yaklaşık %90'nının *Hp* enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Mide kanseri dünyada görülen kanserler arasında dördüncü sıklıkta görülmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sıradadır. Bu nedenle *Hp* enfeksiyonu önümüzdeki 50 yıl gelişmekte olan ülkelerin önde gelen sağlık problemi olarak gündemde kalacaktır.

### **Helicobacter pylori Eradikasyon Tedavisinden Sonra Hp Enfeksiyonunun Tekrarlaması**

*Hp* enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yaklaşık %50-60'ı *Hp* ile enfektedir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında *Hp* prevalansı %10-15'lerde iken, 40 yaş altında da %20-30'lar civarındadır. Altmış yaş sonrası ise prevalans yaklaşık %50-60'lardadır.

Gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş civarında *Hp* prevalansı %50'ler civarında iken, 20 yaşından sonra ise prevalans %80'lere çıkmaktadır.

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde genellikle enfeksiyon çocukluk döneminde kazanılmaktadır.

Meksika'da 10 yaşında *Hp* pozitifliği %50, 20 yaşından sonra %80'dir.

*Helicobacter pylori* kronik aktif gastritisin etyolojik ajanıdır. Kronik gastritis olgularının genel olarak %90'nından *Hp* sorumludur. *Helicobacter pylori* duodenum ülserlerinin %95, mide ülserlerinin %70-85 etyolojik ajanıdır. *Hp* ayrıca "Low-grade" düşük dereceli mide lenfoması (MALToma; Mucosa-associated lymphoid tissue) ve mide kanseri etyolojisinde de önemli risk faktörüdür.

*Hp* eradikasyon tedavisinden sonra peptik ülserli olgular izlendiğinde yıllık nüksün *Hp* pozitif kalan duodenal ülserli olgularda %58, *Hp* negatif olanlarda %2,6 olduğu görülmüştür. Gastrik ülserli olgularda *Hp* pozitif kalanlarda yıllık nüks %53, *Hp* negatif olanlarda %2'dir.

Mide kanamalarında (*Hp* pozitif olgularda) eradikasyondan sonra nüks görülmemektedir.

Erken evre düşük dereceli MALToma olgularında *Hp* eradikasyonu ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü *Hp*'nin kanserojen bir ajan olduğunu (1994) bildirmiştir. *Hp* kronik aktif gastritis → Kronik atrofik gastritis → İntestinal metaplazi → Dysplazi → Adeno Ca'nın birbirini izleyen dekatlarda geliştiği görülmektedir. *Hp*

pozitiflerin yaklaşık %0,1-1'inde mide Ca gelişeceği öngörülmektedir.

Bu nedenlerle *Hp*'nin eradikasyonu bazı durumlarda zorunlu hale gelmektedir.

### **Hp eradikasyonu için endikasyonlar**

x- <i>Hp</i> pozitif peptik ülser (Duodenal ülser, gastrik ülser)
x- <i>Hp</i> pozitif gastro-duodenal kanama, perforasyon
x- MALToma
x- Prekanseroz lezyonlar (İntestinal metaplazi, atrofik gastritis)
x- <i>Hp</i> pozitif fonksiyonel dispepsi
x- Mide Ca nedeniyle mukozal veya parsiyel rezeksiyon yapılan olgular
x- Mide Ca'lıların birinci derece yakınları ( <i>Hp</i> pozitif ise)
- İdiopatik trombositopenik purpura
- Nedeni açıklanamayan Fe eksikliği anemisi olgularında
- <i>Hp</i> 'si pozitif olup eradikasyon tedavisi isteyen olgular

Tablodaki x işaretli durumlarda eradikasyonun başarılı olup olmadığı kontrol edilip tedavi başarısız ise ikinci seçenek uygun bir tedavi yapılması gerekir.

Araştırmacıların çoğu *Hp* eradikasyonunun sağlanıp sağlanmadığının çek edilmesinin tedavinin bitiminden 4 hafta sonra yapılmasının yeterli olduğunu kabul etmektedir. Eradikasyon değerlendirilmesi için C<sup>13</sup> ve C<sup>14</sup> üre nefes testi, gaita antijen testi, üreaz testi, histoloji, sitoloji, kültür gibi testlerden birisi ya da en az ikisi kullanılmalıdır. Bazı araştırmacılar tedavi sonrası değerlendirmenin tedavi bitiminden 10-14 hafta sonra yapılmasını önermektedirler.

*Helicobacter pylori* enfeksiyon tedavisinden sonra yapılan değerlendirmede *Hp* negatif saptanan olguların takiplerinde *Hp* pozitifliği saptanmaktadır. Bu duruma *Hp* "Recurrence"nin tekrar ortaya çıkması diyoruz. Nükste saptanan *Hp* ile tedavi öncesindeki *Hp* genetik olarak aynı ise; yani tedavi öncesi suşla enfeksiyon gelişmişse nüks (recrudescence, alevlenme), yeni bir suşla enfekte olmuş ve ona bağlı enfeksiyon gelişmişse reinfection denir (True infection, gerçek enfeksiyon).

Yüksek etkili bir *Hp* eradikasyon tedavisinden sonra *Hp* negatifliği sağlanmışsa rekürrens nadirdir, eğer *Hp* pozitifleşirse büyük olasılıkla yeni bir suşla yeni bir enfeksiyon oluştuğu düşünülmelidir.

## Hp tanısında kullanılan testler

İnvaziv Testler	Testin Üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite %	Spesifisite %
Hızlı Üreaz Testi	Ucuz, uygulaması basit	Yanlış negativite olasılığı (PPI veya yakınlarda antibiyotik, bizmut kullananlarda)	75-100	84-100
Histopatoloji	Mükemmel; ilgili patolojiyi de ortaya koyar	-	66-100	94-100
Polymerase chain reaction (PCR)	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Yaygın kullanımı yok Konu uzmanı yok	75-100	84-100
Fluorescent In-situ Hybridization (FISH)	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Yaygın kullanımı yok	92-94	100
Kültür	Mükemmel; antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Konu uzmanına gerek var	55-96	100
Non-İnvaziv Testler	Testin Üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite %	Spesifisite %
Serolojik	Ucuz, uygulaması kolay	Pozitif sonuç geçmişteki enfeksiyonu gösteriyor olabilir. Eradikasyon değerlendirilmesinde kullanılmaz. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.	85	79
Üre Nefes Testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesinde yararlı	Yanlış negatif sonuç olası (PPI kullananlarda, yakınlarda antibiyotik, Bizmut preparat alanlarda). Test uzman teknisyenler tarafından yapılmalı	75-100	77-100
Fekal Antijen Testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesi için uygun	Yanlış negatif sonuç (PPI veya yakınlarda antibiyotik, Bizmutlu ilaç kullanımı)	67-100	61-100

Moya DA, Crissinger KD. Curr Gastroenterol Rep 2012;14:236-42.

Yüksek etkili bir Hp eradikasyon tedavisinden sonra Hp negatifliği sağlanmışsa rekürrens nadirdir, eğer Hp pozitifleşirse büyük olasılıkla yeni bir suşla yeni bir enfeksiyon oluştuğu düşünülmelidir.

Düşük etkili bir Hp tedavisini takiben Hp negatif olduktan sonra rekürrens olursa bu büyük olasılıkla nükstür yani aynı suşla alevlenme olmuştur.

Gelişmiş zengin ülkelerde Hp eradike edildikten sonra rekürrens oranı yılda %1'den azdır (%0,5-2).

Gelişmekte olan fakir ülkelerde ise rekürrens oranı yüksektir. Peru'da %52 oran/yıl, Bangladeş'te ise %13/yıl rekürrens bildirilmektedir. Güney Kore'den %13, Türkiye'den %42 rekürrens/yıl bildirilmiştir. Şili'den ise rekürrens %4,2/yıl, Çin'den %1,08 oranında/yıl rekürrens rapor edilmiştir. Japonya'dan %2 reinfeksiyon, İrlanda'dan %11/yıl, Brezilya'dan %20,7/yıl rekürrens bildirilmiştir.

Recrudescence (Nüks=alevlenme aynı Hp suşu ile enfeksiyon) ve reinfection (yeni bir suşla enfeksiyon-yeni enfeksiyon) ayrımını doğru yapabilmek için mutlaka tedavi öncesi Hp tanısı için yapılan işlemde hem antrum, hem de korpus-tan biyopsi örnekleri alınmalıdır (farklı Hp suşları ile enfekte olmuş olabilirler, PCR çalışması için ayrılmalıdır). Tedavi son-

rası tetkikler için de yeterli antrum-korpus örnekleri alınmalı ve gerekli çalışmalar yapılmalıdır.

Genel olarak gelişmiş, zengin ülkelerde Hp eradikasyon tedavisinden sonra rekürrens %1,45, gelişmekte olan fakir ülkelerde ise %12'dir.

Rekürrens olaylarının %80-95'i tedaviden sonraki ilk yılda görülür. Bunların neredeyse tama yakını "recrudescence" alevlenme-nükstür. Özellikle gelişmiş zengin ülkelerde reinfeksiyon; yani yeni bir suşla enfekte olma nadir bir olaydır. Hp eradikasyonu uygun şekilde yapılmışsa, Hp kontrolü tedaviden sonra uygun bir dönemden sonra (3-6 ay) yapılmış ise, özellikle yetişkinlerde tam eradikasyondan sonra nüks veya reinfeksiyon görülme olasılığı çok düşüktür. Hp ile enfekte olmuş yetişkinlerin kazanmış oldukları immünolojik özelliklerin reinfeksiyon olasılığına imkân vermediği görülmektedir. Bu nedenle ortaya çıkan Hp pozitifliği durumunda; bunun reinfeksiyon değil, alevlenme olduğu düşünülmelidir. Eradikasyon tedavisinden 33 ay sonra alevlenme görüldüğü de rapor edilmiştir.

Alevlenme "Recrudescence" Hp enfeksiyonu tedavi ile baskılandıktan sonra yeniden Hp çoğalmaya başlayarak tanı konabilir durumun ortaya çıkmasıdır.



### *Hp* eradikasyonundan sonra *Hp* enfeksiyonunun tekrar ortaya çıkması (1997)

Ülke	Yıllık Oran (%)	Ülke	Yıllık Oran (%)
Almanya	1,2	Avusturya	3,1
Güney Afrika	3,7	İngiltere	9,1
Hollanda	1,2	İngiltere	4,2
Avustralya	0,36	Brezilya	13,6
Avustralya	1,2	İtalya	13,5

van der Ende A, van der Hulst RW, Dankert J, Tytgat GN. Aliment Pharmacol Ther 1997;11 (Suppl 1):55-61.

### Üçlü *Hp* eradikasyon tedavisinden sonra rekürrens (tekrarlama) sıklığı

Takip Ay	Takibe Gelen Olgu Sayısı	Rekürrens Sayısı (%)
3	141	10 (7,1)
6	129	6 (10,6)
9	120	6 (14,9)
12	115	1 (15,6)
18	111	5 (19,2)
24	109	4 (21,9)
Total	141	32 (22,7)

Leal-Herrera Y, Torres J, Monath TP, et al. Am J Gastroenterol 2003;98:2395-402.

### Gelişmiş zengin toplumlarda *Hp* eradikasyon tedavisinden sonra rekürrens

Ülke	Yıl	İzlem Süresi (Ay)	Rekürrens Oranı (% Yıl)
USA	1992	24	0,0
USA	1993	24	2,3
USA	1997	70	1,0
İspanya	1998	24	2,7
Yeni Zelanda	1998	15	4,6
İspanya	2002	24	6,6
Japonya	2002	24	1,2
Japonya	2003	26	2,0
İspanya	2004	48	2,4
İspanya	2006	60	2,6

Niv Y, Hazazi R. Helicobacter 2008;13:56-61.

### Gelişmemiş-fakir toplumlarda *Hp* eradikasyonundan sonra *Hp* rekürrensi

Ülke	Yıl	İzlem Süresi (Ay)	Rekürrens Oranı (% Yıl)
Bengladeş	2001	12	13
Polonya	2002	12	16
Meksika	2003	24	11,4
Çin	2003	60	4,5
Yemen	2004	12	34,0
Güney Kore	2006	27	6,0
Alaska	2006	24	7,2

Niv Y, Hazazi R. Helicobacter 2008;13:56-61.

### *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrens oranı (%)

İzleme (Ay)	Olgu	Rekürrens	Rekürrens Oranı
6	274	15	%5,5 (15/274)
12	173	4	%2,3 (4/173)
24	64	2	%3,1 (2/64)
36	40	4	%10 (4/40)
48	21	1	%4,8 (1/21)
60	7	0	%0 (%0)
72	1	0	% (%0)

Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. *Helicobacter* 2003;8:186-91.

Genellikle eradikasyondan iki yıl sonra rekürrens görülmemektedir (Yıllık rekürrens %2/per patient year). *Hp* eradikasyonundan sonra "reinfection" sıklığı gelişmiş ülkelerde %2/yılın altındadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise %4,3 ile

%73 arasında olduğu bildirilmiştir. Rekürrenslerin çoğu ilk altı ayda görülmektedir (rekürrenslerin %80'i ilk 6 ayda görülür, 57 rekürrens olgusunun 45'i ilk ayda görülmüştür). Bunların çoğu nüks yani aynı *Hp* suşunun yarattığı alevlenmedir.

### *Hp* eradikasyonundan sonraki ilk yıl ve takip eden yıllardaki yıllık rekürrens oranları

Ülke	İlk Yıl Rekürrens %	Yıllık Rekürrens oranı (%) Takip Eden Yıllarda (Per patient year)	Ortalama Takip (ay)
USA	2,5	1,0	58
İngiltere	5,4	0,2	19
Avustralya	2,7	0,9	29
Almanya	1,8	0,5	22
Güney Afrika	3,7	3,8	24
Almanya	6,8	2,0	25
Çin	1,6	0,6	24

Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. *Drugs* 1999;57:905-20.

Bell GD ve Powel KU *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrenslerin %95,7'sinin ilk 6 ay içinde görüldüğünü bildirmişlerdir.

### *Hp* eradikasyonundan sonra ilk 6 ayda rekürrens oranları

<i>Hp</i> Eradikasyon Oranı	İlk 6 Ay Rekürrens	
	Oran	%
<i>Hp</i> eradikasyon oranı %20 veya daha az	7/25	28
<i>Hp</i> eradikasyon oranı %20-39	6/38	15,8
<i>Hp</i> eradikasyon oranı %40-59	9/55	16,4
<i>Hp</i> eradikasyon oranı %60-79	13/281	4,6
<i>Hp</i> eradikasyon oranı %80-100	10/574	1,7
Tüm grup genel eradikasyon oranı 1182/1691 %69,9	45/973	4,6

Bell GD, Powell KU. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:96-104.

### *Hp* eradikasyon tedavisinden 6 ay sonra *Hp* rekürrensi

Tedavi	Eradikasyon Oranı (%)	Rekürrens (%) 6 Ay Sonra
Omeprazol 40 mg/gün+Amoksisilin 500 mg 3x1/gün	52,7	17,5
Omeprazol 40 mg/gün+Klaritromisin 500 mg 2x1/gün	55	10
Bizmutlu 3'lü tedavi	75,6	3,4
Bizmutlu ikili tedavi+Metronidazol	75,9	5,1
Omeprazol 40 mg+Amoksisilin 500 mg 3x1+Metronidazol 400 mg 3x1/2 hafta	87	0
Omeprazol 40 mg/gün+Amoksisilin 500 mg 3x1+Metronidazol 400 mg 3x1/gün (1-2 Hafta) (Metronidazol duyarlı)	96,1	1

Bell GD, Powell KU. Scand J Gastroenterol Suppl 1996;215:96-104.

### *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrens

Ülke	Tedavi Edilmiş Olgu	İzlem/Yıl	Yıllık Rekürrens Oranı
Almanya	108	2	0
USA	58	4,8	1,0
Japon (Çocuk)	27	1,8	2,4
Hindistan	45	1	2,4
Şili	96	3	4,3
Japon	107	2	4,8
İrlanda (Çocuk)	52	2	5,7
İspanya	120	1	7
Yunanistan	165	1-6	7
Brezilya	34	1	7,6
Kore	45	3,5	12,8

Parsonnet J. Can J Gastroenterol 2003;17 (Suppl B):46B-48B.

Yapılan çalışmalar; *Hp* eradikasyonunda etkin bir tedavi yapılır ve %85-90 civarında eradikasyon sağlanırsa, eradike olan olgularda rekürrens görülme olasılığının %1/yıldan az olduğunu göstermiştir. Rekürrensler %90 sıklıkla ilk 6 ayda görülmektedir. Bu tablo reenfeksiyondan ziyade geç alevlenmenin lehinedir. *Hp* ile enfekte kişide *Hp*'ye karşı gelişen immüno- lojik yanıt mevcut enfeksiyon ajanını elimine etmeye yetme- se de tedavi edildikten sonra eradikasyon sağlanırsa, edinilen immüno- lojik kazanımın yeniden (en azından aynı suşla) en- fekte olunmasına mani olacağı düşünülmektedir.

*Hp* eradikasyonundan sonra tekrar ortaya çıkan *Hp* enfeksi- yonunun reenfeksiyon mu yoksa recrudescence mi olduğu- nu kesin kez ortaya koymak kolay değildir. *Hp* suşunun geno- tipini PCR ile tayinde "finger printing" tekniği ile ortaya koy- mada yanlış sonuçlar elde edildiği unutulmamalıdır. *Hp* tayi- ninde özellikle genotipik çalışmada ideal-mükemmel bir test yoktur.

*Hp* enfeksiyonunun midenin farklı bölgelerinde farklı *Hp* suşları ile oluşabileceği, enfeksiyonun birden fazla suşla geli- şebileceği, eradikasyon tedavisinden sonra mikroorganizma- nın popülasyon olarak ileri derecede azalabileceği ve olduk- ça yavaş çoğalan bu bakterinin *Hp* testlerini pozitifleştirebile- cek miktara gelmesi için bazı olgularda 1 yıl hatta 1 yıldan faz- la bir yıl süreye gereksinim olabileceği unutulmamalıdır. Re- enfeksiyon olayı (yeni bir suşla yeniden enfekte olma) yeti- şkinlerde nadir bir olay gibi görünmektedir. Reenfeksiyon ora- nının *Hp* prevalansının yüksek olduğu ülkelerde yüksek ola- cağını söylemek yanlıştır. Gelişen enfeksiyonun genellikle et- kin tedavi ile tam olarak eradike edilememesinden dolayı nüks ortaya çıkmaktadır.

### Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyon Tedavi- sinden Sonra Rekürrens Sıklığı

Dünya nüfusunun %50-60'ının *Hp* ile enfekte olduğu gerçeği ile karşı karşıyayız. *Hp* pozitif olgular (yetişkinlerin) yaşam

boyu %10-20 peptik ülser olma riski taşımaktadır. Ayrıca *Hp* pozitif olguların negatiflere göre 2-6 kat daha fazla mide kanseri olma riski taşıdıkları bilinmektedir. *Hp* pozitiflerin %1'i mide Ca, %0,1'i MALToma olma riski taşır. *Hp* eradikasyonu ile hem ülser riski hem de ülserle bağlı kanama, perforasyon riskleri ortadan kalkarken, MALToma ve mide Ca riskleri de en azından azalmaktadır. *Hp*'nin yetişkinlerde erken eradikasyonu ile mide adeno Ca'nın önemli derecede azaltılabileceği öngörülmektedir. Biz de yaklaşık 25 yıldır *Hp* pozitif fonksiyonel dispepside eradikasyonu savunarak insana ve insanlığa hizmet ettiğimizi düşünüyoruz.

Son yıllarda *Hp*'nin antibiyotiklere karşı direnç kazanması nedeniyle eradikasyon başarı oranı %85'lerin altına düşmüştür. Bu değer de gerçek oranı gösterdiği tartışılabilir. Çünkü yapılan tedavi sonucu oluşan klerens ve supresyon nedeniyle testleri pozitif yapacak kadar bakteri kalmamış ya da supresyon nedeniyle vitalitesi azalmış hale geldiğinden test negatif kalmaktadır. Zaman içinde bakteri çoğalarak ya da vitalitesini tekrar kazanarak (Cocoid forma geçenler) enfeksiyon yeniden ortaya çıkmaktadır (Rekürrens) ve *Hp* testini pozitifleştirmektedirler. Bu enfeksiyonun tekrar ortaya çıkması (Rekürrens) değerlendirilirse bu durum ya eski *Hp* enfeksiyonunun nüksünden yani alevlenmesinden ya da gerçek eradikasyon sağlanmış olgularda yeni bir *Hp* suşu ile yeniden enfekte olunmasından ileri gelir (Reenfeksiyon).

*Hp* enfeksiyonu kazanımı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde genellikle çocukluk çağında gerçekleşmektedir. 5 yaşın altında *Hp* ile enfekte olma çok yüksek orandadır. Çocuklarda spontan eliminasyon görülse de tekrarlayan *Hp* kazanımları sonucunda enfeksiyon yerleşir. Bu enfeksiyon

Çocuklarda *Hp* eradikasyonundan sonra *Hp* rekürrensi

Ülke	Takip	Yıllık Rekürrens Oranı %
İngiltere	5,2 yıl	2,4
Almanya	1,3 yıl	2,3
İtalya	0,5 yıl	9
İtalya	1,5 yıl	13,5
İrlanda	2 yıl	5,8
Japonya	2 yıl	1,8
Japonya	1,8 yıl	2,4
Estonya	6,6 yıl	6,7

Gisbert JP. Am J Gastroenterol 2005;100:2083-99.

genellikle 10 yaş öncesi kazanılır. Yetişkinlerde primer *Hp* enfeksiyonu nadirdir.

Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradikasyondan sonra tekrarlaması (recrudescence veya reenfeksiyon) gelişmekte olan fakir ülkelerde gelişmiş-zengin ülkelerle mukayese edilirse daha fazladır.

İlk yıl rekürrensler reenfeksiyon olmaktan ziyade recrudescencedir. Genellikle etkin olmayan yetersiz tedavilerden sonra reaktivasyon nedeniyle nüksler ortaya çıkmaktadır (9-11). Hala yetişkinlerde %0,64-%1,2/yıl sıklığında reenfeksiyon geliştiği öne sürülmektedir.

*Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden en az 4 hafta sonra *Hp*'si negatif olgularda sonradan *Hp*'nin tekrar pozitif olması "Recurrence" ya "recrudescence" nüks-alevlenmeden ya da "reinfection"dan ileri gelmiştir. Tedavi öncesi var olan *Hp* tedavi ile suprese olmuş ve tedaviden 4 hafta sonra yapılan testte saptanamamıştır. Daha sonra çoğalarak veya vitalitesini kazanarak tanısı konabilir hale gelir, buna "recrudescence" denir. *Hp* yavaş çoğalan bir bakteri olması ve çevresel faktörlerin de etkisiyle (ilaç vs) coccooid forma dönmesi sonucu (Yani uyku formunda uzun süre kalabilir) *Hp* testleri uzun süre (6 ay-12 ay) negatif çıkabilir. Sonra vitalitesini kazanır ve çoğalarak *Hp* testini pozitifleştirir (Supresyon; geçici olarak *Hp*'nin saptanamaması, bakteri kolonileri azalmış veya Coccooid forma dönmüşlerdir).

Reenfeksiyon; *Hp* eradike olduktan sonra yeni bir suşla (veya genetik olarak aynı suşla aynı kaynaktan bulaş olarak) enfekte olmaktır. Yapılan birçok çalışmada rekürrensin %0/yıl bulunması özellikle yetişkinlerde gerçek eradikasyondan sonra reenfeksiyonun oldukça nadir bir fenomen olduğunu ortaya koymaktadır.

Eradikasyondan sonra reenfeksiyonun *Hp* prevalansının yüksek olduğu toplumlarda yüksek olacağı, çünkü bulaş kaynaklarının zemin hazırladığı öne sürülse de prevalansın reenfeksiyonda belirleyicisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır.

Zengin ülkelerde *Hp* kazanımı (enfekte olma) %0,5-2 yıl olarak gelişir ve prevalans yetişkinlerde %20-40'a ulaşır. Fakir ülkelerde ise *Hp* ile enfekte olma erken çocukluk çağında hızla artar, 20'li yaşlarda prevalans %70-90'lara ulaşır. Bu veriler nedeniyle zengin ülkelerde reenfeksiyonun çok düşük olacağı öngörülmektedir. Bazı çalışmalar ise bu öngörüğü doğrulamamaktadır. "Cure once, cured for ever" aforizması genel-

likle doğru olsa da nadir de olsa oral-oral yolla reenfeksiyon riski olabilir. Japonya'da *Hp* prevalansı yüksek, *Hp* eradikasyonundan sonra reenfeksiyon sıklığı düşüktür.

- Yapılan çalışma sonuçları reenfeksiyon tanısı konan olguların çoğunun hatta hepsinin (yetişkinlerde) etkin olmayan tedaviden kaynaklanan nüks olduğunu göstermektedir.
- Eradikasyonu değerlendiren hiçbir test %100 sensitiviteye sahip değildir.
- Rekürrenslerin çoğu tedaviden sonraki ilk 12 ayda görülmektedir.
- Tedaviden sonra görülen *Hp* suşu tedavi öncesindeki *Hp* suşu ile aynı ise "Recrudescence" nükstür. Tedavi öncesi *Hp* ile tedavi sonrasındaki *Hp*'nin genetik olarak aynı olduğu PCR ile gösterilir. Yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir.
- Bir kişi birden çok *Hp* suşu ile enfekte olmuş olabilir.
- Başarılı bir eradikasyondan 12 ay hatta birçok yıl sonra bile recrudescence (nüks) mümkündür.
- *Hp* eradikasyon tedavisinden 1 ay sonra yapılan testin negatif olması;
  - 1) Gerçek bir eradikasyon
  - 2) Yalancı eradikasyon (pseudo eradikasyon)
- Geçici olarak gastro-intestinal sistem dışında bir yerde "reservoir" olarak, geçici olarak barınması (tükürük, dış plaklarında) tartışılmaktadır.
- Antibiyotik tedavisinden sonra bakteriyel dansitenin (yoğunluğun) azalması *Hp* testlerinde yanlış negatifliğe yol açar.

- Duodenumda gastrik metaplazi alanında *Hp*'nin varlığını sürdürmesi, hücreler arası aralıkta *Hp*'nin saklanması da yanlış negatifliğe yol açabilir. Çünkü bunlarda daha sonra alevlenme görülür (recrudescence).
- PPI + Antibiyotik → *Hp* coccoid forma geçer.
- Birinci yıldan sonra rekürrens birden düşer.
- *Hp* kontrol testi; yüksek eradikasyon etkinliği olan tedavilerden 3-6 ay sonra, etkinliği düşük eradikasyon tedavilerinden sonra ise 12 ay sonra yapılmalıdır.
- Eradikasyon tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde optimum zamanın tedavi bitiminden sonraki 10-14 hafta olduğunu 1992'de American Food and Drug Administration bildirmiştir.
- Günümüzde genel olarak çoğunluk, tedaviden sonraki 4 haftalık bir sürenin yeterli olduğunu kabul etmektedir.
- H<sub>2</sub>RA veya PPI ile idame tedavisinin *Hp* enfeksiyonu rekürrensinde risk oluşturup oluşturmadığı hakkında kesin verimiz yoktur.
- Tükürük ve dış plağının reenfeksiyon kaynağı olup olmadığı konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur.
- Oral kavitenin nükslerin kaynağı olduğunu ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Hp* eradikasyonundan sonra görülen bu farklılıklar bile bunların çoğunun etkin tedavi yapılmamasından, testlerin bilinçli yapılmamasından, doğru değerlendirilmemesinden kaynaklanmaktadır. Çoğunun da nüks olduğu konusunda şüphe yoktur. Bu veriler etkin tedavi ve akıllı değerlendirme ile yapılırsa yetişkinlerde rekürrens nadir olduğu anlaşılacaktır. Bu konuda hala yapılması gereken çok şey vardır.

#### *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrens oranı

Ülke	Takip (Yetişkinlerde)	Yıllık Rekürrens Oranı%	Ülke	Takip (Yetişkinlerde)	Yıllık Rekürrens Oranı%
USA	4,8 yıl	1	İngiltere	8 yıl	1,3
USA	2 yıl	2,3	Avustralya	6 yıl	0,6
USA	2 yıl	0	Avustralya	5,8 yıl	0,4
USA	0,5 yıl	12	Avustralya	1 yıl	2,7
İngiltere	1 yıl	2,5	Avustralya	1-4 yıl	0
İngiltere	1-5 yıl	4,2	Almanya	1 yıl	3,4
İngiltere	1-5 yıl	0,3	Almanya	2 yıl	0
İngiltere	0,5 yıl	9,5	Almanya	1 yıl	9,4
İngiltere	8 yıl	3,7	Almanya	4 yıl	0,9

Gisbert JP. Am J Gastroenterol 2005;100:2083-99.

### *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrens oranı (yetişkinlerde)

Ülke	Takip	Rekürrens Oranı (%)	Ülke	Takip	Rekürrens Oranı (%)
İspanya	4 yıl	2,4	Yunanistan	2 yıl	2,6
Bangladeş	1,8 yıl	31	İrlanda	1,2 yıl	16,2
Bangladeş	1,8 yıl	13	İrlanda	1 yıl	9,1
Şili	0,5 yıl	54	İrlanda	1 yıl	41
Şili	0,5 yıl	30	İrlanda	1 yıl	1,3
Singapur	1 yıl	6	Norveç	2,1 yıl	2
Hindistan	4,3 yıl	0	Norveç	10 yıl	0,7
Hindistan	4,3 yıl	1,9	Çin	2 yıl	1,1
İtalya	0,5 yıl	0	Çin	2 yıl	0,8
İtalya	1 yıl	10			

Gisbert JP. Am J Gastroenterol 2005;100:2083-99.

### *Hp* eradikasyonundan sonra nüks (Relapse rate of *Hp* infection after *Hp* eradication in adults)

Takip (ay) Periodu	Olgu	Relapse (Nüks)	Relapse sıklığı (%)
1,5-6 ay	47	9	19
6-12 ay	32	11	34
12-18 ay	17	4	23,5
18-24 ay	12	4	33
24-30 ay	6	0	0
30-36 ay	4	0	0
36-42 ay	3	0	0

Özden A, Dönderici Ö, Dumlu Ş, et al. World Congresses of Gastroenterology October 2-7, 1994 Abstract Book, 103P.

Bu çalışmaya alınan olgular Omeprazol 40 mg/gün (1 Ay) Amoksisilin 2 g/gün, Metronidazol 750 mg/gün (10 gün) eradikasyon oranı %65,2 idi (51). Bu çalışma etkin olmayan *Hp* eradikasyon tedavilerinin ne büyük sorunları da birlikte getirdiğini göstermektedir.

### Farklı eradikasyon protokollerinde *Hp* nüks oranları (%)

	Omeprazol + Klaritromisin (1)	Omeprazol + Amoksisilin (2)	Omeprazol + Klaritromisin + Amoksisilin (3)	
Olgu: n	30	58	33	
E/K	21/9	21/37	22/11	
Yaş (Ort±SD)	40,6±2,0	43,6±1,9	41,8±2,2	
<i>Hp</i> eradikasyon oranı (%)	70	63,8	100	
Bir yıl sonra nüks oranı (%)	48	30	6	P<0,05

1) Omeprazol 40 mg/gün/1 ay  
Klaritromisin 1,5 g/gün/2 hafta

2) Omeprazol 40 mg/gün/1 ay  
Amoksisilin 2 g/gün/2 hafta

3) Omeprazol 40 mg/gün/1 ay  
Amoksisilin 2 g/gün/2 hafta  
Klaritromisin 750 mg/gün/2 hafta

Özden A, Dönderici Ö, Dumlu Ş, et al. World Congresses of Gastroenterology October 2-7, 1994 Abstract Book, 103P.

## KAYNAKLAR

1. Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705-13.
2. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman IV, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:428-32.
3. Hua-Xiang Xia H, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1780-7.
4. Özden A, Dumlu Ş, Özkan H, et al. Transmission of *Helicobacter pylori*. *World Congresses of Gastroenterology October 2-7, 1994 Abstract Book*, 790P.
5. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-5.
6. Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication--the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:96-104.
7. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of <sup>13</sup>C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56-61.
8. Moya DA, Crissinger KD. *Helicobacter pylori* persistence in children: distinguishing inadequate treatment, resistant organisms, and reinfection. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:236-42.
9. Leal-Herrera Y, Torres J, Monath TP, et al. High rates of recurrence and of transient reinfections of *Helicobacter pylori* in a population with high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2395-402.
10. Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan. *Helicobacter* 2003;8:186-91.
11. van der Ende A, van der Hulst RW, Dankert J, Tytgat GN. Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (Suppl 1):55-61.
12. Parsonnet J. What is the *Helicobacter pylori* global reinfection rate? *Can J Gastroenterol* 2003;17 (Suppl B):46B-48B.
13. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, Iinuma K. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:543-6.
14. Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999;117:336-41.
15. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. *Drugs* 1999;57:905-20.
16. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1119-23.
17. Najafi M, Sobhani M, Khodadad A, et al. Reinfection rate after successful *Helicobacter pylori* eradication in children. *Iran J Pediatr* 2010;20:58-62.
18. Oona M, Rõgo T, Maaros HI. Long-term recurrence rate after treatment of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Estonia. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1186-91.
19. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2083-99.
20. Gürel S, Beşişik 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.
21. Aydın A, Ersöz G, Özütemiz O, Tunçyürek M. Low reinfection rate of *Helicobacter pylori* infection in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:337.
22. Özden A, Dumlu S, K Soylu, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a defined healthy population in Turkey. *Hellenic J of Gastroenterol* 1992; 5(Suppl):267.
23. Kepekci Y, Kadayifci A. Does the eradication of *Helicobacter pylori* cure duodenal ulcer disease in communities with a high prevalence rate? Comparison with long-term acid suppression. *Int J Clin Pract* 1999;53:505-8.
24. Gisbert JP, Luna M, Gómez B, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:713-9.
25. Özden A, Dönderici Ö, Dumlu Ş, et al. Relapse rate of *Helicobacter pylori* infection after eradication. *World Congresses of Gastroenterology October 2-7, 1994 Abstract Book*, 103P.
26. Soto G, Bautista CT, Roth DE, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. *J Infect Dis* 2003;188:1263-75.
27. Gunaid AA, Hassan NA, Murray-Lyon IM. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection 1 year after successful treatment: prospective cohort study in the Republic of Yemen. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1309-14.
28. Zendehelel N, Nasser-Moghaddam S, Malekzadeh R, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:401-4.
29. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology* 2001;121:792-8.
30. Andreson H, Sillakivi T, Peetsalu M, et al. Persistence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:324-9.
31. Eisig JN, Zaterka S, Silva FM, et al. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: Clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year Brazilian series. *Helicobacter* 2006;11:431-5.
32. Wheelton TU, Hoang TT, Phung DC, et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1047-53.
33. Jarosz M, Rychlik E, Siuba M, et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* re-infection. *World J Gastroenterol* 2009;15:1119-25.
34. Blanchard TG, Eisenberg JC, Matsumoto Y. Clearance of *Helicobacter pylori* infection through immunization: the site of T cell activation contributes to vaccine efficacy. *Vaccine* 2004;22:888-97.
35. Niv Y. *H pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477-8.
36. Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, et al. *Helicobacter pylori* reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: A 5-year follow-up. *Helicobacter* 2010;15:46-52.
37. Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:27-31.
38. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1663-8.

39. Cutler AF, Schubert TT. Long-term *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication with triple therapy. Am J Gastroenterol 1993; 88:1359-61.
40. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valriberas R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. Scand J Gastroenterol 1998;33:1144-51.
41. Ahuja V, Sharma MP. High recurrence rate of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. Gastroenterology 2002;123:653-4.
42. Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, Cutler AF. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. Am J Gastroenterol 1997;92:2025-8.
43. Miehke S, Lehn N, Meining A, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1161-3.
44. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC. Reinfection and duodenal ulcer relapse in south-east Asian patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a 2-year follow-up. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1157-60.
45. van der Hulst RW, Rauws EA, Köycü B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. J Infect Dis 1997; 176:196-200.
46. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). Gastroenterology 1998;114:256-61.



**CHRISTOPHER MORLEY  
(1890-1957)**

“Bir adama bir kitap sattığın zaman, ona yalnız yarım kilo kâğıt, mürekkep ve tutkal satmış olmazsın. Ona tamamıyla yeni bir yaşam satmış olursun. Sevgi, dostluk, mizah ve geceleyin denizde dolaşan gemiler. Eğer o kitap gerçekten benim anladığım anlamda bir kitapsa, onun içinde bütün gökler ve yer vardır.”