

Helikobakter pilori: patogenezi, tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI¹, Dr. M. Cemil SAVAŞ²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları¹ Anabilim Dalı, Gastroenteroloji² Bilim Dalı, Ankara

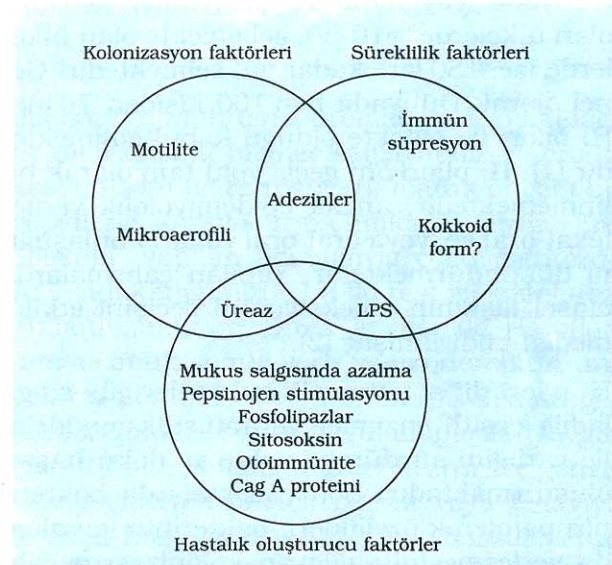


Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI



Dr. M. Cemil SAVAŞ

Yirminci yüzyılda asit-peptik hastalıkların patogenezi, tanı ve tedavisinde sağlanan gelişmeler Helikobakter pilori'nin (H. pilori) bulunması ile önemli bir aşamaya gelmiştir ve son 10 yıldır bu konuda adeta bir araştırma ve yayın patlaması yaşanmaktadır. H. pilori eradikasyonu ile peptik ülser nüksünün belirgin olarak azalması ve hastalığın kür olabileceğinin bildirilmesi klinisyenlerin H. piloriye olan inanç ve ilgilerini daha fazla arttırmıştır. Diğer taraftan son yıllarda H. pilori ile mide kanseri arasındaki ilişkinin gösterilmesi araştırmalara yeni bir boyut kazandırmıştır. Tüm bu gelişmelerle birlikte enfeksiyonun

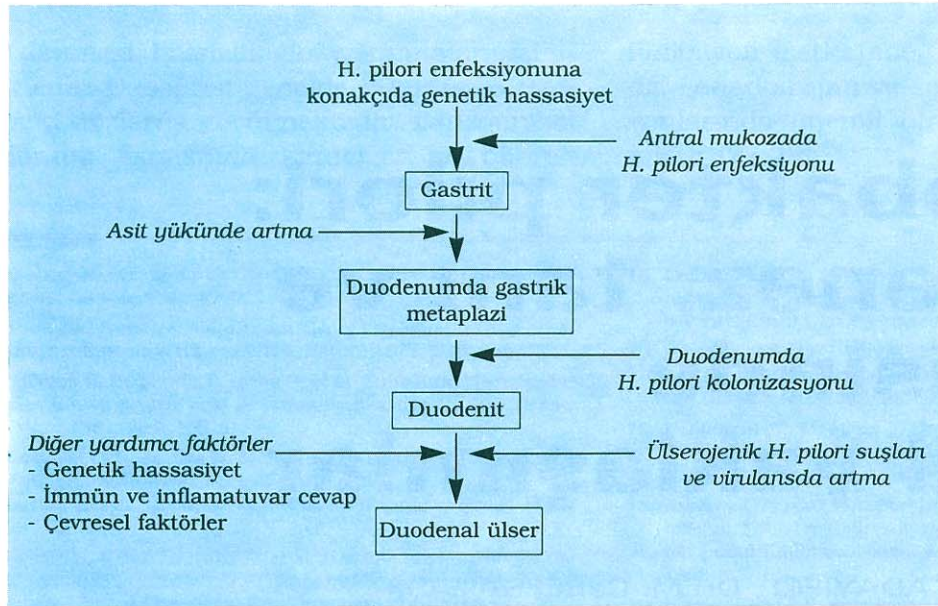


Şekil 1. Helikobakter pilorinin patojenik özellikleri (3).

toplumdaki yaygınlığı ve bakterinin patojenik özellikleri nedeniyle tanı ve tedavide ideal bir yaklaşım henüz geliştirilememiştir. Bu yazıda H. pilori'nin patofizyolojik özellikleri ile tanı ve tedavideki güncel yaklaşımlar gözden geçirilecektir.

PATOFİZYOLOJİ

H. pilori gram negatif, spiral bir bakteri olup



Şekil 2. Duodenal ülser oluşumundaki patojenik faktörlerin teorik bir modeli

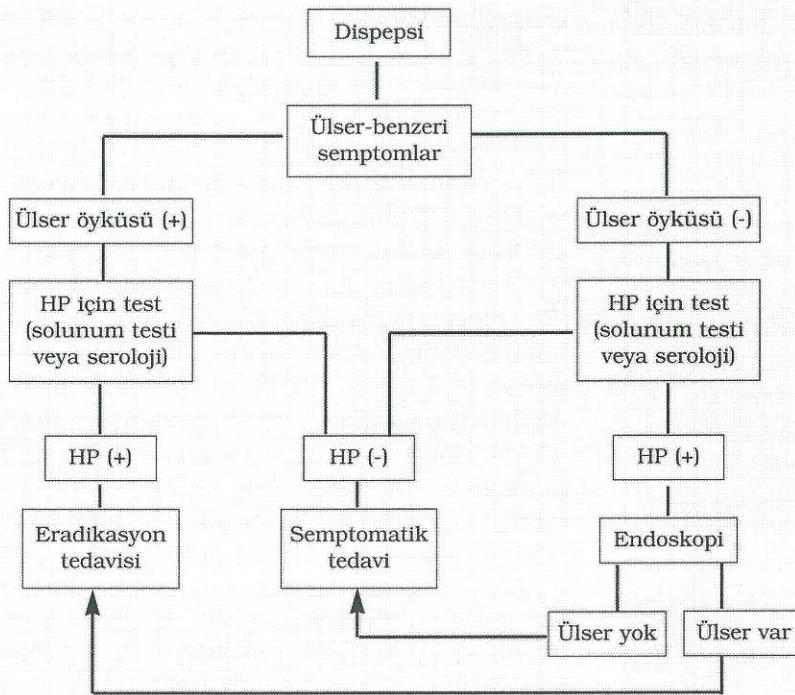
sadece gastrik tip epitel üzerinde kolonize olabilme özelliğine sahiptir. Enfeksiyon tüm Dünyada yaygındır ve prevalansı gelişmiş olan ülkelerde %10-50, gelişmekte olan ülkelere ise %80'lere kadar yükselmektedir. Genel olarak Dünyada her 100 kişiden 70'inin *H. pilori* ile enfekte olduğu kabul edilmektedir (1). *H. pilori*'nin geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir, ancak epidemiyolojik veriler fekal-oral ve/veya oral-oral yollarla bulaştığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda cinsel ilişkinin enfeksiyonun geçişini etkilemediği bildirilmiştir (2).

H. pilori diğer patojenik bakteriler gibi salgıladığı çeşitli enzimler ve antijenik maddeler ile varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarı oluşturmaktadır. Son çalışmalarda bakterinin patojenik özellikleri; bakterinin konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamını ve bakterinin yaşamını sağlayan süreklilik faktörleri ve gastrik mukozada hasara yol açan hastalık-oluşturucu faktörler olarak üç ayrı grupta sınıflandırılmaktadır (3) (Şekil 1). *H. pilori*'nin farklı fenotipe sahip çeşitli alt grupları tanımlanmıştır ve tüm suşlar aynı patojenik özellikleri taşımamaktadır. Bakteri suşlarındaki farklı patojenik özellikler ve konakçıya ait immünolojik faktörler taşıyıcılık ile hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir.

H. pilori enfeksiyonu günümüzde immün ol-

mayan kronik gastritlerin ve duodenal ülserin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Duodenal ülserli hastaların % 90'unda gastrik metaplazi mevcuttur ve *H. pilori* duodenal biopside görülebilmektedir. Duodenal mukozanın *H. pilori* ile kolonize olması, duodenal inflamasyona (kronik duodenit) yol açarak duodenal mukozanın asit, pepsin ve safranin tahrip edici etkisine maruz kalmasına ve bunu takiben ülserasyon oluşmasına neden olabilmektedir. *H. pilori*'nin peptik ülser oluşumuna yol açması çok aşamalı bir olaydır ve bireysel hassasiyetten bakterinin virulansı ve çevresel faktörlere kadar birçok faktör bu aşamalarda rol oynamaktadır (4) (Şekil 2).

Son yıllarda mide kanserli hastalarda *H. pilori* enfeksiyonunun yüksek sıklıkta saptanması *H. pilori*'nin kanserden sorumlu olabileceği hipotezini gündeme getirmiş ve Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında *H. pilori*'yi birinci dereceden karsinojen olarak sınıflandırmıştır. Ancak *H. pilori* enfeksiyonu direk olarak genotoksik veya mutajenik değildir ve bakteri ile epitelial DNA arasında direk bir ilişki gösterilememiştir. Bununla beraber üreaz enzimi tarafından oluşturulan amonyum, fosfolipaz enzimi ve bazı suşlarda bulunan vakuolize edici sitotoksik aktivite gibi patojenik özelliklerin çeşitli mekanizmalarla karsinogeneze yatkınlık oluşturabilecekleri ileri sürülmektedir (5). Diğer taraftan başta Afrika ülkeleri ol-



Şekil 3. Peptik ülser düşünülen dispeptik hastaya yaklaşım

mak üzere H. pilori prevalansının çok yüksek olduğu bazı bölgelerde mide kanserinin nadir olması açıklanamayan bir çelişkidir ve bakteriyel gastritten malign bir hastalık oluşabilmesi için başka faktörlerinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

ENFEKSİYONUN TANISI

H. pilori enfeksiyonunun tanısında kullanılan metodlar endoskopi gerektirmelerine göre invazif ve invazif olmayan iki ana gruba ayrılmaktadır. İnvazif testler endoskopi sırasında alınan mide mukoza örneklerinin üreaz aktivitesi, histolojik inceleme, kültür, direk yayma veya PCR ile incelenmesi esasına dayanır. Bu testlerin diagnostik sensitivite ve spesifiteleri %90-100 arasında değişmektedir. Endoskopi yapılan hastalarda H. pilori durumunun bu testlerden ikisi ile belirlenmesi daha güvenilir bir yaklaşımdır. Üreaz aktivitesi için en sık hızlı üreaz testi (CLO) kullanılmakta ve vakaların çoğunda 30-60dk. içerisinde sonuç alınmaktadır. Ancak test 24. saate kadar pozitif sonuç verebileceği için bekletilmelidir. Histolojik inceleme H. pilori tanısının yanında gastritin şiddeti,

displazi ve muhtemel premalign değişiklikler ile ilgili önemli bilgiler sağlayabilir ve eradikasyon sonrası retrospektif olarak önceki biyopsilerle karşılaştırma imkanı vardır. Endoskopi yapılan hastalarda çoğu merkezde ve kendi kliniğimizde bu iki test en sık olarak kullanılmaktadır. Direk yayma ile H. pilori tanısı çabuk sonuç verir ve ekonomiktir, ancak bu konuda deneyimli ek bir eleman gerektirdiğinden rutin uygulamalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Kültür ise genellikle akademik amaçlı olarak veya tedaviye dirençli hastalarda antibiyotik hassasiyetini belirlemek için kullanılabilir. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemli bir aşama oluşturan PCR son yıllarda H. pilori tanısı için de kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle aynı reaksiyonda iki örnek kullanıldığında sensitivitesi çok yüksektir ve diğer metodların doğrulanması için kullanılabilir (6). Ancak metod ve kontaminasyon ile ilgili sorunlar günümüzde 'en iyi test' olma özelliğini kısıtlamaktadır. Mide biyopsilerinin yanında mide suyu, dental plak ve gaita örnekleri de tanı için kullanılabilir fakat henüz pratikte uygulanmamaktadır.

Tablo 1. Helikobakter pilori eradikasyonunda bizmut içeren üçlü rejimlerinin ortalama sonuçları (12).

Tedavi	Doz	Süre (gün)	Hasta sayısı	Erad. (%)
Bizmut	4x120mg	14	2291	89,2
Metranidazol	3x200-500mg	14		
Tetrasiklin	4x250-500mg	14		
Bizmut	4x120mg	14	570	83,0
Metranidazol	3x200-500mg	14		
Amoksisinin	1.5-2g/gün	14		
Bizmut	4x120mg	7	826	87,9
Metranidazol	3x250-500mg	7		
Tetrasiklin	4x250-500mg	7		
Bizmut	4x120mg	7	755	78,0
Metranidazol	3x200-500mg	7		
Amoksisinin	1.5-2g/gün	7		

Endoskopi gerektirmeden H. pilori tanısını sağlayan testler üre solunum testi ve serolojik yöntemlerdir. Solunum testi C¹³ veya C¹⁴ ile işaretli üre solüsyonu içirildikten sonra üreaz enziminin üreyi CO₂'e hidrolize etmesi esasına dayanır ve işaretli C atomunun 30dk. sonra ekspiryum havasında saptanması ile tanı konulur. Endoskopi gerektirmemesi çok önemli bir avantajdır ve özellikle eradikasyonun kontrolü için en uygun testdir. Sensitivitesinin %95-100, spesifitesinin ise %100 olduğu bildirilmektedir (7). Seroloji serumda H. pilori'ye karşı spesifik Ig G ve Ig A yapısındaki antikorların ELISA ile araştırılması yöntemidir. En sık kitle taramalarında önerilmektedir. Eradikasyon sonrası antikor titresi yavaş düştüğünden eradikasyonun kontrolü için uygun değildir ve geçirilmiş enfeksiyonu gösterebilir. Son yıllarda muayanehane şartlarında H. pilori tanısını sağlayabilecek serolojik kitler geliştirilmiştir, ancak bunların sensitivitesi standart testlerden düşüktür (8).

DİSPEPTİK HASTAYA YAKLAŞIM

Dispeptik semptomlarla başvuran bir hastada öncelikle endoskopik inceleme için bir endikasyon olup olmadığı belirlenmelidir. Bunun için tanımlanmış çok net kriterler olmakla birlikte genel olarak 45 yaş üstünde olan veya ikaz edici semptomları (kilo kaybı, anemi, kanama, tedaviye cevapsız epigastrik

ağrı, ailede kanser öyküsü, gibi) saptanan hastalara endoskopi önerilmelidir. Endoskopi sırasında üreaz testi ve histoloji ile H. pilori araştırılır ve pozitif bulunan hastalarda organik neden dikkate alınarak tedavi edilir. Gastrik ülser gibi endoskopik izlem gerektiren hastalarda aynı metodlarla, duodenal ülserde ise tedaviden 4-8 hafta sonra üre solunum testi ile eradikasyon kontrol edilebilir. Endoskopi için mutlak bir endikasyonu olmayan ve ülser-tipi dispeptik yakınmaları olan (lokalize, aralıklı, yiyeceklerle ve anti-asitlerle azalan, gece uyatabilen epigastrik ağrı) hastalarda ise ülser öyküsü dikkate alınarak şekil 3 deki gibi bir algoritma takip edilebilir.

TEDAVİ ENDİKASYONLARI

H. pilori enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan klinik durumlar oldukça değişkendir ve genel olarak asemptomatik, kronik dispepsi, gastrik/duodenal ülser ve gastrik malignansi (MALT lenfoma ve adenokanser) olarak 4 grupta toplanabilir. Bu klinik sonuçlardan günümüzde sadece H. pilori pozitif gastrik/duodenal ülserlere ve erken evre MALTomalı hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi konusunda yeterli bilimsel veri ve görüş birliği vardır (9). H. pilori pozitif bireylerin çoğu asemptomatiktir ve bunlara eradikasyon tedavisi önerilmez. H. pilori ile gastrik kanser arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiş-

tir ve popülasyonun bu amaçla taranması ve tedavi edilmesi şu aşamada uygun bir yaklaşım değildir. Ancak bazı araştırmacılar aile öyküsü pozitif olan ve gastrik kanser için yüksek risk taşıyan kişilere eradikasyon tedavisi önermektedir (10). Kronik dispepsi ve H. pilori pozitifliği olan hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi konusunda oldukça farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar hastaların dispepsi skorunun eradikasyon sonrası azaldığını, bazıları ise değişmediğini öne sürmektedir (11). Bu konudaki kendi gözlemlerimiz hastaların eradikasyon tedavisinden değil, birlikte verilen asit süprese edici ajandan yarar gördükleridir. Hastalara eradikasyon için bu ajanları içermeyen üçlü antibiyotik verildiğinde birçok hasta muhtemelen ilaçların gastrointestinal yan etkilerine bağlı olarak semptomlarında artma tanımlamaktadır. Diğer taraftan H. pilori eradikasyonundaki güçlükler ve özellikle ülkemiz için yüksek reenfeksiyon oranları dikkate alınırsa kronik dispepsisi olan ancak ülser düşünülmemeyen veya gösterilemeyen hastalara eradikasyon tedavisi verilmesini önermemektediriz. Ancak semptomatik tedavilere istenilen cevap alınamayan ve H. pilori pozitif olan hastalara eradikasyon tedavisi denenebilir. Diğer taraftan H. pilori pozitif saptanan hastalara peptik ülser olmamasına rağmen, "midede mikrop" olduğu söylenerek hem hastaların gereksiz yere paniğe sokulması hem de aşırı antibiyotik kullanımına yol açılması uygun bir yaklaşım değildir.

Tablo 2. Avrupa Helikobakter pilori çalışma grubunun önerdiği omeprazol (veya diğer PPI) içeren üçlü rejimler.

Tedavi	Doz (mg)	Süre (gün)
Omeprazol	2x20	7
Metranidazol	3x400	7
Amoksisilin	3x500	7
Omeprazo	12x20	7
Metranidazol	2x400	7
Klaritromisin	2x250	7
Omeprazol	2x20	7
Amoksisilin	2x1000	7
Klaritromisin	2x500	7

ERADİKASYON TEDAVİSİ

H. pilori in vitro olarak birçok antibiyotiğe karşı oldukça hassasdır, ancak organizmanın mide mukus tabakasının altında yerleşmesi, midenin asidik ortamı ve bazı antibiyotiklere tedavi sırasında hızla direnç gelişimi bakterinin in vivo olarak eradikasyonunu zorlaştırmakta ve birden fazla ilacın kombine edilmesini gerektirmektedir. Çeşitli merkezlerden eradikasyon için oldukça farklı tedavi şemaları önerilmektedir ve bunların hepsini araştırıp doğrulamak imkansız hale gelmiştir. Genel olarak literatürde en çok üzerinde durulan eradikasyon rejimlerini iki grupta toplayabiliriz. Grup 1. Bizmut içeren üçlü tedavi şemaları (Tablo 1). Bu grupta bizmut ve metranidazol temel ilaçlar olup üçüncü ilaç amoksisiklin veya tetrasiklin olabilir. Süre genellikle 2 hafta olarak önerilmektedir ancak 1 haftalık tedavininde etkili olduğu bildirilmektedir (12). Kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri ve günde 10-12 tablet ilaç alınması bu tedavilere uyumu azaltmaktadır. Son yıllarda bu şemalara asit süprese edici bir ajan ilave edilerek dördümlü tedavi uygulanmış ve hem yan etkilerin azaldığı hem de başarı oranlarının arttığı bildirilmiştir (13). Grup 2. Omeprazol içeren ikili ve üçlü tedaviler. Omeprazol ve diğer proton pompa inhibitörlerinin (PPI) direk etkileriyle H. piloriyi süprese etmeleri ve bazı antibiyotiklerin (amoksisilin ve klaritromisin gibi) etkinliklerini arttırmaları H. pilori eradikasyonunda PPI ile antibiyotiklerin kombine kullanımlarını gündeme getirmiştir. Ancak omeprazol ile amoksisiklin kombinasyonu ilk çalışmaların aksine eradikasyonda yeteri kadar etkili değildir (14). Omeprazol, klaritromisin ise ancak klaritromisinin yüksek dozda uzun süre (14 gün, 3x500mg) kullanıldığı rejimlerde etkili bulunmuştur ve maliyeti çok yüksek bir tedavi olduğundan kabul görmemiştir (15,16). Son yıllarda omeprazol ile iki antibiyotiğin kombine edildiği şemalar hem eradikasyonda etkili hem de daha pratik tedavi seçenekleri olarak en çok kabul gören yaklaşımlardır (17). Bu şemalarda genellikle amoksisilin, metranidazol ve klaritromisinden ikisi omeprazol ile 7-10 gün süreyle kombine edilmektedir ve başarı oranları

%80-90 arasında değişmektedir (12). Avrupa H. pilori Çalışma Grubu son toplantısında PPI içeren üçlü rejimler için Tablo 3 de belirtilen şemalardan birini önermektedir. İlke-mizde yapılan eradikasyon çalışmalarında da oldukça farklı sonuçlar bildirilmektedir. Genel olarak omeprazol ve iki antibiyotik içeren kombinasyonların ülkemiz için de en uygun tedavi şemaları olduğu görüşündeyiz (18).. ilaçların fiyatı da dikkate alınırsa omeprazol (2x20mg), amoksisilin (2x1g) ve metranidazol (3x500mg) 7 gün süreyle ilk seçenek olarak önerilebilir. Metranidazol direncinin yüksek olduğu bilinen bölgelerde ise yerine klaritromisin (2x250 veya 2x500mg) tercih edilebilir.

ERADİKASYON SONRASI NÜKS

H. pilori eradikasyonu sonrası nüks gelişmiş ülkelerde yıllık %1 oranında bildirilmektedir, ancak muhtemelen toplumdaki yüksek taşı-

yıcılık oranlarına bağlı olarak gelişmekte olan ülkelerde nüks oranları oldukça yüksektir. Ülkemizde henüz uzun dönem nüks oranları ile ilgili yeterli veri mevcut değildir, ancak çeşitli çalışmalarda 1 yıllık nüks oranları %14-42 arasında bildirilmektedir (19,20). H. pilori eradikasyonunun tartışmalı olduğu klinik durumlarda ülkemizde nüks oranlarının yüksek olduğu dikkate alınmalıdır.

İMMÜNİZASYON

H. piloriye karşı aşı geliştirme çabaları yoğun bir şekilde devam etmektedir. Fareler üzerinde geliştirilen bazı modeller oldukça ümit vericidir. İmmünizasyonun mevcut enfeksiyonu da iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar bildirilmektedir. Ancak bu konudaki çalışmaların tamamlanması ve son ürünün elde edilmesinin 5-8 yıllık bir süre alabileceği belirtilmektedir (21).

KAYNAKLAR

1. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Suppl. 2):33-9.
2. Veldhuyzen Van Zanten SJO. Do socio-economic status, marital status and occupation influence the prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Suppl. 2):44-8.
3. Moran AP. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl. 215):22-31.
4. Malfertheiner P, Deltenre M. Helicobacter pylori eradication: The rational treatment for peptic ulcer disease-Chairmen's conclusion. Scand J Gastroenterol 1994;29(Suppl. 205):59-60.
5. Forman D. Helicobacter pylori and gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl. 215):48-51.
6. Monteiro L, Birac C, Megraud F. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy by polymerase chain reaction. In: Lee A, and Megraud F, editors. Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research. London, W.B. Saunders, 1996:112-120.
7. Atherton JC, Spiller C. The urea breath test for Helicobacter pylori. Gut 1994;35:723-725.
8. Megraud F. Advantages and Disadvantages of current diagnostic tests for the detection of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl. 215):57-62.
9. Malfertheiner P, et al. Current European Concepts on the management of Helicobacter pylori Infection. The Maastricht Consensus Report. 12-13 September 1996.
10. Tytgat GNJ. Current indications for Helicobacter pylori eradication treatment. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl. 215):70-73.
11. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl. 215):38-47.
12. Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of World literature. Helicobacter 1996;1:6-19.
13. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effects of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection. Lancet 1995;345:817-20.
14. Simsek H, Kadayıfçı A, Tatar G. Low eradication rates of Helicobacter pylori with omeprazol plus amoxicilline combination in a Turkish population. Am J Gastroenterol 1996;91:1062.
15. Logan RPH, Gummert PA, Schaufelberger HD et al. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole. Gut 1994;35:323-6.
16. Kadayıfçı A, Şimşek H, Tatar G, ve ark. Helikobakter pilori eradikasyonunda amoksisilin ve klaritromisinli şemaların karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 1995;6 (Ayrı Baskı):S-91.
17. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for Helicobacter pylori treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:1-3.
18. Kadayıfçı A, Şimşek H, Tatar G. Helikobakter pilori eradikasyonunda etkili ve ekonomik bir yaklaşım: omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonu. Turk J Gastroenterol 1996;7:228-232.
19. Kadayıfçı A. Helikobakter pilori eradikasyonunda omeprazol ve antibiyotik kombinasyonlarının etkinliği, Gastroenteroloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 1996
20. Gürel S, Beşışık F, Demir K, ve ark. H. pylori eradikasyonu sonrası nüks oranları. Turk J Gastroenterol 1996;7(Suppl. 1):A199.
21. Lee A, Buck F. Vaccination and mucosal responses to Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1996;10(Suppl. 1):129-138.