

Helicobacter pylori Enfeksiyonunun Yönetimi: Tanı, Tedavi ve Eradikasyonda Güncel Yaklaşımlar

Management of *Helicobacter pylori* Infection: Current Approaches in Diagnosis, Treatment and Eradication

● Melek DEMİRKOL¹, ● Gökhan KÖKER¹, ● Osman Çağın BULDUKOĞLU², ● Merve Eren DURMUŞ²,
● Galip Egemen ATAR², ● Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

Özet • *Helicobacter pylori*, insan midesinin sert asidik ortamında hayatta kalma yeteneği kazanmış, gram negatif ve spiral şekilli bir bakteridir. Dünya genelinde milyonlarca insanın midesine yerleşerek enfeksiyona yol açan bu patojen, konakta çeşitli mekanizmalarla kronik gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve MALToma gibi ciddi mide-bağırsak hastalıklarına neden olmaktadır. Bu hastalıkların gelişiminde bakterinin virülans faktörleri, konak yanıtı ve çevresel faktörler önemli rol oynar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tanısı ise, semptomların dikkatli değerlendirilmesini, biyokimyasal testleri ve görüntüleme yöntemlerini içeren kapsamlı bir yaklaşımı gerektirmektedir. Günümüzde *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan standart antibiyotik tedavilerine karşı direnç oranlarının hızla artması, etkili tedavi stratejileri geliştirme ihtiyacını artırmaktadır. Bu bağlamda, son yıllarda yapılan çok sayıda klinik araştırma, özellikle antibiyotik direnç mekanizmalarına yönelik yeni bulgular ortaya koyarak tedavi rejimlerinin şekillendirilmesinde önemli katkılar sunmuştur. Özellikle, klaritromisin ve metronidazol gibi yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç nedeniyle klasik üçlü tedavi protokollerinin etkinliği azalmış; bismut bazlı dört ilaçlı tedavi, probiyotik destekli yöntemler ve kişiye özel tedavi seçenekleri gibi yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Tedavi süresinin uzatılması ve bölgesel direnç haritalarının göz önünde bulundurulması da, tedavi başarısının artırılması için önem kazanmaktadır. Bu derlemede, güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde *Helicobacter pylori* tedavisindeki son gelişmeler ve alternatif yaklaşımlar detaylı olarak ele alınacak, direnç mekanizmalarına karşı geliştirilen yeni stratejiler değerlendirilecektir. Artan direnç oranlarına rağmen, *Helicobacter pylori*'nin tamamen eradike edilmesi, uygun tedavi rejimlerinin seçilmesi ve hasta uyumunun artırılması ile mümkün olabilir. Bu kapsamda, hem mevcut tedavi seçeneklerinin hem de gelecekte geliştirilmesi planlanan tedavi stratejilerinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile mücadelede umut vadettiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, antibiyotik direnci, bismut bazlı tedavi, probiyotik destek, kişiselleştirilmiş tedavi

Abstract • *Helicobacter pylori* is a gram-negative, spiral-shaped bacterium uniquely adapted to survive in the highly acidic environment of the human stomach. As a widespread pathogen, *Helicobacter pylori* infects millions worldwide, leading to serious gastrointestinal conditions such as chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer and MALT lymphoma. The pathogenesis of these diseases are influenced by bacterial virulence factors, host immune response, and environmental factors. Diagnosing *Helicobacter pylori* infections requires a comprehensive approach that includes symptom assessment, biochemical markers and imaging techniques to accurately evaluate the infection. The increasing antibiotic resistance rates against standard *Helicobacter pylori* therapies necessitate the development of more effective treatment strategies. In this context, many clinical studies conducted in recent years have made important contributions to the shaping of treatment regimens, especially by revealing new findings on antibiotic resistance mechanisms. Resistance to widely used antibiotics such as clarithromycin and metronidazole has led to diminished efficacy of traditional triple therapy regimens, favoring the adoption of bismuth-based quadruple therapy, probiotic-supported regimens, and personalized treatment approaches. Prolonged treatment durations and consideration of regional resistance profiles are also essential for optimizing eradication rates. This review discusses the latest advancements and alternative strategies in *Helicobacter pylori* management based on current literature and clinical guidelines with a focus on overcoming antibiotic resistance. Despite the rising resistance rates, effective eradication of *Helicobacter pylori* remains feasible with tailored treatment regimens and improved patient adherence. Both existing and emerging treatment modalities hold promise in the ongoing battle against *Helicobacter pylori* infections.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, bismuth-based therapy, probiotic support, personalized treatment

İletişim: Melek DEMİRKOL • Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya • E-mail: melekdemirkol3202@gmail.com • Demirkol M, Köker G, Buldukoğlu OÇ, et al. • Management of *Helicobacter pylori* infection: Current approaches in diagnosis, Treatment and eradication • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2024;26:107-115.

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ve insanlar arasındaki ilişki, 100 bin yılı aşan bir geçmişe dayanır. Bu bakterinin Afrika'dan yayılan göçlerle küresel olarak yayıldığı ve konakçı adaptif immün yanıtının gelişimine paralel olarak bakteriyel adaptasyon mekanizmaları ile evrimleştiği bilinmektedir (1). Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %50'si *H. pylori* ile enfekte olup, *H. pylori* insanlarda en yaygın görülen kronik bakteriyel enfeksiyon olarak kabul edilmektedir (2,3). Yüksek enfeksiyon oranı ve giderek artan direnç mekanizmalarının varlığı, *H. pylori* eradikasyonunun önemini vurgulamaktadır. Ek olarak, 2018'de yapılan çalışmalar, yeni enfeksiyonlara bağlı kanser vakalarının %35'inin *H. pylori* ile ilişkili olduğunu ve bu bakterinin dünya genelinde en yaygın kanserojen enfeksiyon nedeni haline geldiğini göstermiştir (4). *H. pylori* eradikasyon tedavisinin mide kanseri riskini %34 oranında azaltabildiği de saptanmıştır (4,5). Bu nedenle *H. pylori*'nin güncel tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

HELICOBACTER PYLORI, BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, PATOGENEZİ ve KLİNİK ETKİLERİ

H. pylori, yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, gram-negatif bir bakteridir. In vitro olarak kanlı agar veya Skirrow ortamı gibi seçici kültürlerde, %5 oksijen içeren bir atmosferde üç ila yedi gün boyunca 37 °C'de yavaş büyüyen bir organizmadır. Bu organizmanın mide ortamında hayatta kalabilmesi ve çoğalabilmesi için üreaz aktivitesi, hareketliliği ve gastrik epitel yapışma yeteneği oldukça önemlidir (6). Dolayısıyla, üreaz aktivitesinin, hareketliliğinin veya adezyon mekanizmasının bozulması, *H. pylori* kolonizasyonunu engelleyebilmektedir (7). Bakteri, mide asidini nötralize etmek ve kendi etrafında koruyucu bir ortam oluşturmak için mide lümenindeki üreyi hidrolize ederek amonyak üretir; böylece mide mukus tabakasına nüfuz edebilir (8).

H. pylori enfeksiyonu genellikle erken yaşta edinilir; ancak ileri yaşlarda, özellikle askeri personel gibi enfeksiyonun yaygın olduğu bölgelere seyahat eden yetişkinlerde de gözlemlenebilir (9). Bu enfeksiyon, etnik ve ırksal çeşitliliğin yanı sıra düşük sosyoekonomik durum, hijyen yetersizliği, yakın kişiler arası temas ve yaşlılık ile de ilişkilendirilmektedir (10-12). *H. pylori* enfeksiyonunun başlıca belirleyici unsurların-

dan biri çocukluk dönemindeki sosyoekonomik koşullardır; bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* prevalansı, gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (5,13).

H. pylori'nin konak üzerinde oluşturduğu etkiler, üreaz, bakteriyel fosfolipaz ve katalaz enzimlerinin üretimi ile gerçekleşir. Bakteri tarafından üretilen üreaz, üreyi hidrolize ederek epitel hücrelerine zarar verebilecek amonyum klorür ve monokloramin gibi bileşiklerin oluşumuna yol açar. Ayrıca üreaz, antijenik yapısı sayesinde konak bağışıklık sistemini uyarak inflamatuvar hücreleri tetikler ve dolaylı yoldan doku hasarına neden olur (14).

Bakteriyel fosfolipazın konak üzerindeki etkileri üç mekanizma ile açıklanabilir:

1. Gastrik mukozal bariyerin fosfolipid içeriğini değiştirerek yüzey gerilimi, hidrofobisite ve geçirgenliğini bozabilir; böylece mukozal bariyerin daha kolay zarar görmesini sağlar (14).
2. Fosfolipaz A2 enzimi aracılığıyla lesitini toksik bir bileşik olan lizolesitine dönüştürmesi hücre hasarına yol açabilir (14).
3. Lipoliz işlemiyle gastrik mukusun yapısını ve bütünlüğünü bozarak koruyucu mukozal tabakayı zayıflatır.

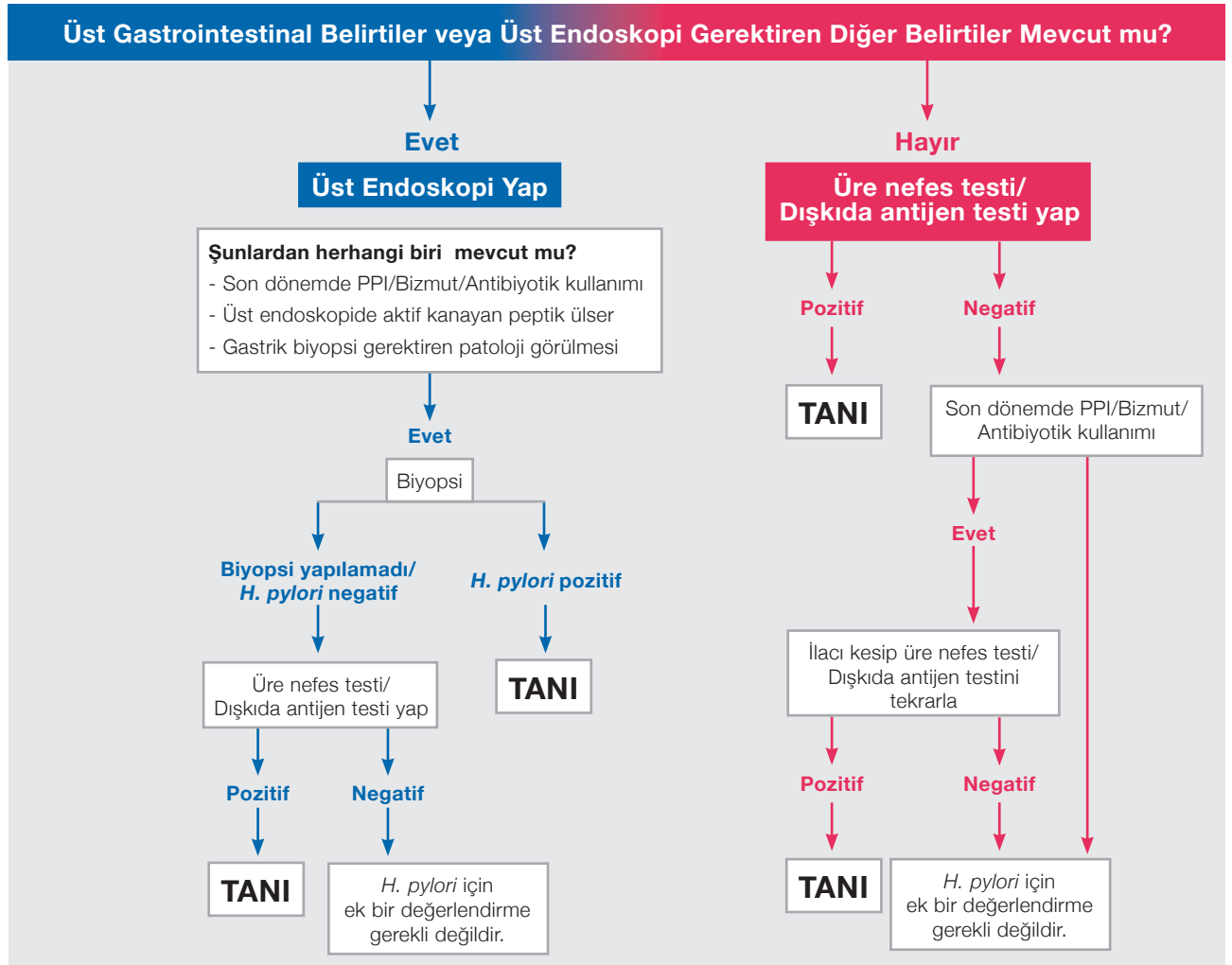
H. pylori tarafından üretilen bir diğer enzim olan katalaz, aynı zamanda güçlü bir antioksidan olarak işlev görür. Bu enzim, organizmayı aktif nötrofillerin serbest bıraktığı toksik oksijen metabolitlerinden koruyarak, iltihaplı ve hasar görmüş mide mukozasında hayatta kalmasını ve çoğalmasını kolaylaştırır (14,15). *H. pylori* suşlarında bulunan VacA geninin konak hücreleri üzerindeki çeşitli etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu genin bakterinin insan mukozasında varlığını sürdürmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. *H. pylori*'nin salgıladığı VacA toksini, bakterinin mide mukozasında kolonizasyon yeteneğini artırarak gastrik adenokarsinom ve peptik ülser hastalığının patogeneze katkıda bulunur. Gözenek oluşturan bir toksin olarak sınıflandırılan VacA, konak hücrelerde oluşturduğu etkilerin büyük çoğunluğunu hücre içi kanalların oluşumuna dayandırmaktadır (16).

H. pylori'nin CagA-pozitif suşları, mide kanseri için en yüksek risk faktörlerinden birini oluşturan kronik enfeksiyonlara yol açmaktadır. CagA proteini, bakteriyel Tip IV salgılama sistemi aracılığıyla mide epitel hücrelerine aktarılır. Aktarıldıktan sonra, CagA'nın C-terminalindeki Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motifleri tirozin fosforilasyonuna uğrayarak hem fosforilasyona bağlı

hem de bağımsız birçok konak sinyal proteini ile etkileşim kurar. In vitro çalışmalarda CagA'nın mide epitel hücreleri üzerindeki etkisi, bu proteinin onkogenik bir yapı olarak işlev görerek hücrelerde sürekli çoğalma, büyüme baskılayıcılarından kaçınma, invazivlik, hücre ölümüne direnç ve genomik instabilite gibi kanser özelliklerini tetikleyebileceğini göstermiştir (17).

Midede yaygın bir patojen olan *H. pylori*, genellikle dispepsi gibi semptomlarla kendini gösterir; ancak gastrit, peptik ülser ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal hastalıkların gelişimiyle de ilişkilidir. Enfekte bireylerin yaklaşık %25-30'unda bu tür gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilmektedir (18). Mide adenokarsinomu ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ile olan güçlü epidemiyolojik bağlantısı nedeniyle *H. pylori*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından kansere yol açan bir patojen olarak sınıflandırılan ilk bakteridir (19). Ay-

rıca, *H. pylori*'nin duodenum ülserlerinin büyük bir kısmının ve mide ülserlerinin yaklaşık üçte ikisinin nedeni olduğunun kabul edilmesi, Nobel Ödülü'ne layık görülen önemli bir buluştur. *H. pylori*'nin eradikasyonu, aktif peptik ülserlerin çoğunu iyileştirdiği ve yeniden nüksetmeyi önleyerek tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği için son derece önemlidir; bu eradikasyon ağrı, kanama ve perforasyon gibi ülser semptom ve komplikasyonlarını da azaltır (9). Bazı bireylerde, uzun süreli aktif kronik gastrit, intestinal metaplazi ile birlikte gastrik mukozal atrofiye yol açabilir. Özellikle yüksek risk gruplarında enfekte bireylerin küçük bir kısmında bu premalign değişiklikler, klinik olarak sessiz erken kansere, ardından ileri gastrik kansere dönüşebilir. Gastrik kanser genellikle geç ve semptomatik bir evrede tanı alır ve bu durum çoğunlukla kötü bir prognoza işaret eder (9). *H. pylori* tanı algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. *H. pylori* tanı algoritması (9)

H. pylori enfeksiyonunun tanı ve tedavi süreçleri, birbirinden bağımsız işlemler olarak değil, birbiriyle ilişkili süreçler olarak ele alınmalıdır. Mide kanseri gibi ciddi sonuçlara yol açabilen bulaşıcı bir hastalık olduğundan, aktif *H. pylori* enfeksiyonu taşıyan hastalara uygun endikasyonlara göre etkili bir tedavi sunulmalı ve tedavi sonrasında kontrol testleri yapılmalıdır. *H. pylori* enfeksiyonunun test edilmesi ve tedavisi için gereken endikasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNDA GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

H. pylori tedavisinde antibiyotik rejimi, hastada makrolid direnci risk faktörlerinin bulunup bulunmaması ve penisilin alerjisi varlığına göre belirlenir (20). İlk aşamada önerilen standart tedavi, klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol içeren üçlü tedavidir. Ancak, son yıllarda artan makrolid direnci nedeniyle klinisyenler bu tedavi yönteminden uzaklaşmaya başlamış ve belirli durumlarda tedavi rejiminin revize edilmesi gerekmiştir (21). Bu tedavi rejimindeki eradikasyon başarısının en önemli belirleyicisi, tedavi öncesi klaritromi-

sin direncidir (22). Makrolid direnci risk faktörleri arasında, önceden makrolid tedavisi almış olmak ve lokal klaritromisin direncinin %15'in üzerinde olması yer almaktadır.

Makrolid direnci saptandığında, önerilen tedavi yöntemi bizmut bazlı dörtlü tedavidir. Türkiye'de makrolid direncinin yüksek olduğu bölgelerde yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedavi yöntemi olan bizmut temelli dörtlü tedavisi, bizmut, proton pompa inhibitörü (PPI), metronidazol ve tetrasiklin kombinasyonunu içerir ve önerilen tedavi süresi 14 gündür. Özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde birincil tedavi olarak tercih edilen bu yöntem, aynı zamanda üçlü tedavinin başarısız olduğu durumlarda da uygulanır. Bu tedavinin başlıca dezavantajları ise karmaşık dozlama rejimi ve hasta uyumunu zorlaştırabilecek, yaygın ancak genellikle hafif yan etkilerdir. Standart üçlü PPI, amoksisilin ve klaritromisin tedavisine bizmut eklenerek oluşturulan dörtlü tedavinin bazı bölgelerde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir; ancak, klaritromisin direncini aşmadaki etkinliği henüz kesinleşmemiştir ve detaylı bir değerlendirme gerektirmektedir (22).

Tablo 1. *H. pylori* testi ve tedavisi için endikasyonlar (9)

• <i>H. pylori</i> enfeksiyonunun test edileceği ve tedavi edileceği gruplar¹: - Peptik ülser hastalığı: önceki öykü veya aktif hastalık - Marjinal bölge B hücreli lenfoma, MALT tipi - 60 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamış dispepsi
• Mide kanseri açısından yüksek riskli popülasyonlarda 45-50 yaşlarında test ve tedavi uygulayın - Fonksiyonel dispepsi - <i>H. pylori</i> için serolojik olmayan testi pozitif olan bireylerden oluşan yetişkin hane halkı üyeleri - Uzun süreli non-steroid antiinflatuvar ilaç kullanan veya düşük doz aspirinle uzun süreli tedaviye başlayan hastalar - Açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan hastalar - İdiyopatik (otoimmün) trombositopenik purpurası olan hastalar - Mide adenokarsinomunun birincil ve ikincil önlenmesi
• Gastrik premalign durumların mevcut veya geçmişi (GPMC)²
• Erken mide kanseri rezeksiyonu mevcut veya geçmişi
• Mide adenokarsinomunun mevcut veya önceki öyküsü
• Mide adenomu veya hiperplastik polipli hastalar³
• Birinci derece akrabasında mide kanseri olan kişiler⁴
• Beyaz olmayan belirli ırk/etnik gruplar, mide kanseri görülme oranının yüksek olduğu bölgelerden/ülkelerden gelen göçmenler, mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkili kalıtsal kanser sendromları da dahil olmak üzere mide kanseri riski yüksek olan bireyler
• Otoimmün gastriti olan hastalar

¹Kontrendikasyonların olmadığı durumlarda, aktif *H. pylori* enfeksiyonu olan tüm hastalara serolojik olmayan testin pozitif olmasıyla belirtildiği gibi *H. pylori* tedavisi önerilmelidir. Düşük prevalanslı popülasyonlarda, test öncesi olasılığın yüksek olmadığı durumlarda (örn. peptik ülser) serolojik test önerilmemektedir.

²GPMC atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi ve displazi içerir.

³Adenomları ve hiperplastik polipleri olan hastalarda sıklıkla ilişkili GPMC bulunur.

⁴Test ve tedavi kararı, hasta ve sağlayıcı arasındaki ortak kararın ardından verilmelidir.

Tablo 2. *H. pylori* 1. ve 2. basamak tedavi rejimleri

Birinci Basamak Tedaviler	İkinci Basamak Tedaviler
PPI-AC -Klaritromisin direnç oranının düşük veya orta (< %20) olduğu düşünülen bölgelerde	Dörtlü tedavi Levofloksasin üçlü tedavisi -Klaritromisin içeren rejimin başarısızlığından sonra
Dörtlü terapi -Klaritromisin direnç oranlarının %20'den fazla olma ihtimalinin olduğu bölgelerde	Klaritromisin veya Levofloksasin üçlü tedavisi -Dörtlü tedavinin başarısızlığından sonra
PPI-AC veya dörtlü tedaviler -Klaritromisin direnç oranlarının bilinmediği bölgelerde	

PPI: Proton pompası inhibitörü; A: Amoksisilin; C: Klaritromisin.

Bizmut içermeyen dörtlü tedavi yöntemleri arasında ardışık tedavi (ilk 5-7 gün PPI + amoksisilin, ardından 5-7 gün PPI + klaritromisin + metronidazol), eş zamanlı tedavi (10-14 gün boyunca dört ilaçlı tedavi) ve karma tedavi (ilk 5-7 gün ardışık, sonrasında 5-7 gün eş zamanlı tedavi) yer alır. Bu yöntemler arasında en etkili olan, antibiyotik direnciyle mücadelede üçlü antibiyotik içeren karma tedavi olarak kabul edilmektedir (21). Hibrit tedavi yöntemi ise 7 gün boyunca PPI ve amoksisilin, ardından 7 gün boyunca PPI, klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol içeren bir kombinasyon şeklindedir (20,23).

Kinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde levofloksasin yerine alternatif kinolonlar kullanılabilir; ancak levofloksasin eklenen tedaviler, direnç oranları nedeniyle birinci basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmemektedir. Levofloksasin ile başarı sağlanamayan vakalarda ise üçüncü sıra tedavi olarak rifabutin önerilmektedir (24). Standart tedavi protokollerine ek olarak, mide pH'ını artırarak antimikrobiyal etkinliği güçlendiren antisekretuar ajanlar, sarımsak özü, yeşil çay ve propolis gibi bitkisel tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır (25). Buna ek olarak, farklı mekanizmalarla etki gösteren probiyotikler de *H. pylori* tedavisinde yardımcı olarak değerlendirilmektedir. *H. pylori* 1. ve 2. Basamak tedavi rejimleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

Özellikli Hasta Gruplarında *Helicobacter pylori* Tedavi Yaklaşımları ve Güvenlik Önlemleri

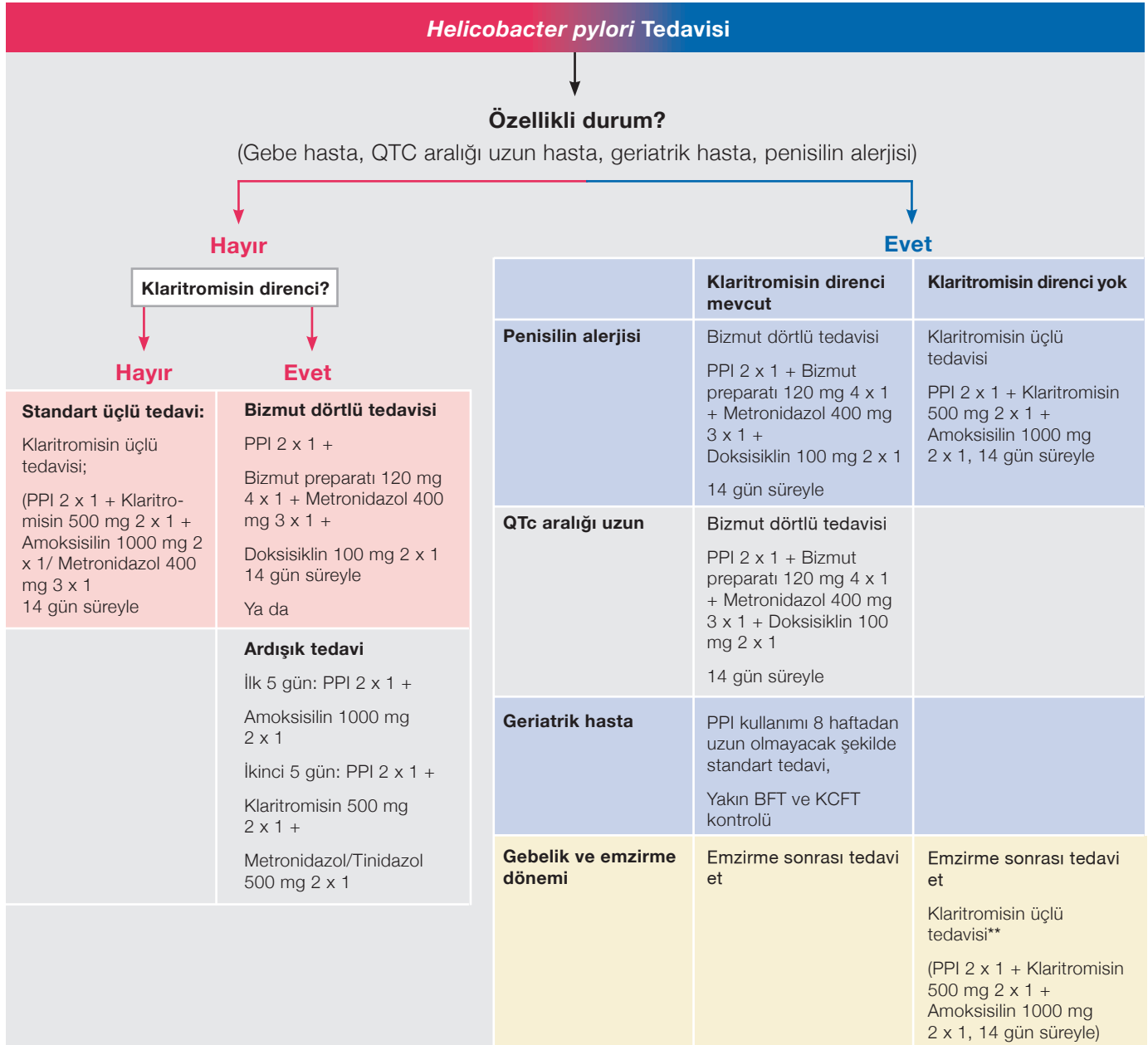
Klaritromisin ve levofloksasinin düzeltilmiş QT aralığında (QTc) önemli bir uzamaya neden olabileceği göz önüne alındığında, elektrolit anormallikleri (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi), genetik yatkınlık, kadın cinsiyet, ileri yaş ve bazı ilaçlar QTc uzaması için risk faktörleri oluşturur. Bu nedenle, bu hasta gruplarında tedavi öncesi elektrokar-

diyogram ve biyokimya testlerinin yapılması önemlidir. Bu gibi durumlarda levofloksasin ve klaritromisin içermeyen tek seçenek olarak bizmut dörtlü tedavi tercih edilebilir (26).

Helicobacter pylori pozitif gebelere genellikle emzirme dönemi sonrasında tedavi uygulanması önerilir. Ancak, acil tedavi gerektiren durumlarda, klaritromisin içeren üçlü tedavide, klaritromisinin ilk trimesterde düşük riskini artırması nedeniyle, klaritromisin yerine metronidazol kullanılması uygun bir alternatif olabilir. Bu yaklaşım, hem annenin hem de bebeğin sağlığını koruma amacı taşır. Tedavi sürecinde mutlaka doktor kontrolü altında hareket edilmesi önemlidir.

Yaşlı hastalarda antibiyotik direnci, çoklu ilaç kullanımı ve ek komorbiditeler nedeniyle tedavi seçiminde dikkatli olunmalı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir. Ayrıca, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) 8 haftadan uzun süreli kullanımı, *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal ve kemik erimesi riskini artırabileceğinden, bu tür uzun süreli kullanımlardan kaçınılmalıdır. Bu önlemler, hastaların güvenliğini sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır (27). Özellikle hasta gruplarına göre *H. pylori* tedavi yaklaşımları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Ülkemiz klaritromisin direnci bakımından yüksek riskli olması nedeniyle eradikasyon tedavisi yaklaşımları değişebilmekte olup; ilk seçenek yine bizmutlu dörtlü tedavi, sonrasında levofloksasinli tedavi protokolü olmaktadır. Bu aşamadan sonra başarısız olan tedavilerde, hekim gastroenteroloğa yönlendirilebilir ya da rifabutinli tedaviye geçebilir. Ülkemizdeki gibi klaritromisin direnci yüksek olan popülasyonlarda *H. pylori* tedavisine güncel yaklaşım Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 2. Özellikli hasta gruplarına göre *H. pylori* tedavi yaklaşımları.

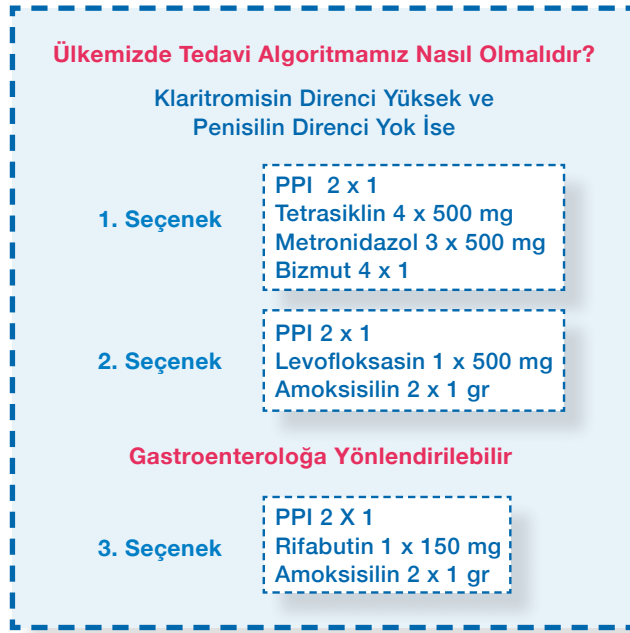
BFT: Böbrek fonksiyon testi; QTC: Düzeltilmiş QT aralığı; KCFT: Karaciğer fonksiyon testi; PPI: Proton pompa inhibitörü.

**Eğer tedavi planlanıyorsa ve Klaritromisin direnci yoksa.

H. pylori Eradikasyonunda Karşılaşılan Problemler ve İyileştirmek İçin Ek Stratejiler

H. pylori eradikasyonunda ilaç yan etkileri, karmaşık rejim, ilaç yükü, maliyet, tedaviye erişim gibi hastanın tedaviye uyumunu güçleştiren faktörler olabilir. Bu nedenle tedavi etkisiz veya tedaviye direnç var denilmeden önce bu durumlar gözden geçirilmeli ve hasta uyumunu artıracak önlemler alınmalıdır. Ülke-miz gibi antibiyotiklerin rastgele ve endikasyonsuz kullanıldığı

toplumlarda antibiyotik direnci düşünülerek tedavi protokolü buna göre şekillendirilmelidir. Bakteriyel yük, gastrik pH, ilaçların ne zaman kullanılacağı/yemekle ilişkisi ve genetik faktörlerde tedavi sonucunu etkileyen faktörlerdir. Tedavi protokolüne probiyotik/prebiyotik veya mide pH'ını artırarak antimikrobiyal etkinliği güçlendiren antisekretuar ajanlar, sarımsak özü, yeşil çay ve propolis gibi bitkisel seçeneklerin de eklenmesinin *H. pylori* eradikasyonunu artırdığı bildirilmektedir (25).



Şekil 3. Ülkemizde *H. pylori* tedavisine yaklaşım

HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİ SONRASI GÖZETİM: İZLEM YÖNTEMLERİ ve KLİNİK ÖNEMİ

Son 20 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde geleneksel tedavi yöntemlerinin *H. pylori* eradikasyon oranlarında düşüşe yol açması, kalıcı enfeksiyonu olan hastaların tespit edilmesini gerektirmiş ve tedavi sonrası testlerin önemini artırmıştır. Tedavi başarısının doğrulanmasında, endoskopik olmayan üre nefes testi ve dışkı antijen testi oldukça güvenilir yöntemlerdir ve tedavi tamamlandıktan en az dört hafta sonra yapılması önerilmektedir. Bu testlerden önce proton pompa inhibitörlerinin en az iki hafta süreyle kesilmesi, yanlış negatif sonuçları önlemek adına önemlidir (28,29). H2 reseptör antagonistlerinin (H2RA) veya standart antiasid dozlarının bu testlerin doğruluğuna etkisi olmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca, hastaların tedavi testi öncesinde en az dört hafta süreyle bizmut ve antibiyotik kullanımından kaçınması gerekmektedir. Başarılı *H. pylori* eradikasyonunun ardından, antikor düzeyleri uzun süre tespit edilebilir düzeyde kalabileceğinden, serolojik testler tedavi sonrası durumun belirlenmesinde kullanılmamalıdır (30).

Tedavi edilen tüm hastalarda sonuç değerlendirmesi ideal olarak yapılmalıdır; ancak, pratikte bu her zaman mümkün

olmamaktadır. Eğer başlangıçta endoskopi yapılmış ve gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazi tanısı konmuşsa, endoskopik takip için bir karar verilmesi gereklidir. Bu süreç, hastaların düzenli izlenmesi ve tedavi sonuçlarının uzun vadeli değerlendirilmesi açısından büyük önem taşır (31). Gastrik kanserden ölümleri genel olarak azaltmadaki etkinliği henüz net olarak kanıtlanmamış olsa da, bu izlem bireysel hasta yararını artırabilir, bu durum tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (21).

Yüksek dereceli displazide 6 ay içinde, düşük dereceli displazide ise 12 ay içinde tercihen görüntü destekli ve büyütme endoskopi ile yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir. Atrofi ve intestinal metaplazinin yaygın olması nedeniyle, endoskopik takip sağlık hizmetlerinde ciddi kaynak kullanımına yol açarak maliyetleri yükseltebilir. Bu nedenle, genellikle yüksek riskli bireyler için takip önerilmektedir. Yüksek risk grubu, antrum ve korpusu kapsayan daha geniş kapsamlı gastrik mukozal değişikliklerin varlığı veya ailede gastrik kanser öyküsü gibi faktörlerle tanımlanır. Ancak, ideal bir gözetim stratejisi henüz kesinleşmemiştir. Bu tür mukozal değişikliklerin doğru endoskopik tespiti ve karakterizasyonu, özel eğitim almış klinisyenler, modern endoskopi cihazları ve yetkin patologlar gerektirir (21).

Klinisyene Öneriler

- **Tedavi sürecinde hasta eğitimi, tedavi uyumunu artırmada anahtar rol oynar.** Hastalara ilaçların doğru zamanlarda alınmasının önemi ve olası yan etkiler konusunda bilgi verilmelidir.
- **Tedavi öncesi antibiyotik direncinin belirlenmesi, tedavi başarısını artırır.** Özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde bizmut bazlı dördü tedavi gibi alternatif protokoller tercih edilmelidir.
- **Tedavi sırasında QTc uzaması riski taşıyan hastalarda, klaritromisin ve levofloksasinden kaçınılmalıdır.** QTc riski olan hastalar için bizmut dördü tedavi daha güvenli bir seçenek sunar.
- **Özellikle yaşlı hastalarda, proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.** 8 haftadan uzun süreli PPI kullanımı, Clostridium difficile enfeksiyonu ve kemik erimesi riskini artırabilir.

- **Gebelik döneminde tedavi gerektiren *H. pylori* enfeksiyonlarında, klaritromisin yerine metronidazol içeren rejim tercih edilmelidir.** Bu, özellikle fetüsün güvenliğini sağlamak için önemlidir.
- **Tedavi sonrası kontrollerde üre nefes testi ve dışkı antijen testi gibi endoskopik olmayan yöntemler tercih edilmelidir.** Bu testlerin tedavi bittikten en az dört hafta sonra yapılması, yanlış negatif sonuçları önlemek açısından kritiktir.
- **Tedavi başarısızlığı durumunda, tedavi rejimi revize edilmeli ve aynı ilaç kombinasyonlarının tekrar edilmesinden kaçınılmalıdır.** Bu yaklaşım direnç gelişimini azaltır ve tedavi başarısını artırır.
- **Gastrik atrofi veya intestinal metaplazi tanısı konmuş yüksek riskli hastalarda, düzenli endoskopik izlem yapılmalıdır.** Bu, mide kanseri gibi komplikasyonların erken tespiti için önemlidir.
- **Probiyotiklerin kullanımı, *H. pylori* tedavisinin etkinliğini artırabilir ve tedavi sırasında gelişen gastrointestinal yan etkileri azaltabilir.** Probiyotiklerin tedaviye yardımcı olarak düzenli kullanımı desteklenmelidir.
- **Tedavi sonrası dönemde serolojik testler, enfeksiyonun eradikasyonunu doğrulamak için kullanılmamalıdır.** Antikor düzeyleri hastalarda eradikasyon

sonrası da uzun süre tespit edilebilir olduğundan, bu testler yanıltıcı olabilir.

- **PPI kullanan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunu doğrulamak için gaitada *H. pylori* antijen testi veya üre nefes testi yapılacaksa, test öncesi PPI kullanımı en az iki hafta kesilmelidir.** Bu süre, yanlış negatif sonuçları önlemek için kritiktir.

SONUÇ

Sonuç olarak, *H. pylori* enfeksiyonunun etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve eradikasyonun güvenilir bir şekilde doğrulanması, klinik başarı ve hastaların uzun vadeli sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi sürecinde antibiyotik direncine göre uygun tedavi rejiminin seçilmesi, tedavi sonrası doğru zamanda yapılan kontrol testleri ve hasta uyumunu artırmaya yönelik eğitim, tedavi başarısını doğrudan etkileyen unsurlardır. Özellikle yüksek risk gruplarında düzenli izlem ve dikkatli tedavi protokolü seçimi, yalnızca enfeksiyonu kontrol altında tutmakla kalmaz, aynı zamanda mide kanseri gibi ciddi komplikasyonların önlenmesine de katkı sağlar. Bu bütüncül yaklaşım, *H. pylori* enfeksiyonunun yönetiminde yeni klinik standartların temelini oluşturacak nitelikte olup, klinisyenler için hasta odaklı, güvenilir ve etkili bir yol haritası sunmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Montano V, Didelot X, Foll M, et al. Worldwide Population Structure, Long-Term Demography, and Local Adaptation of *Helicobacter pylori*. *Genetics*. 2015;200(3):947-63.
2. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996;100(5A):12S-17S; discussion 17S-18S.
3. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(Suppl 2):33-9.
4. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190.
5. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1107-14.
6. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
7. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med*. 1996;100(5A):2S-9S; discussion 9S-11S.
8. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(Suppl 1):57-64.
9. Chey WD, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(9):1730-1753.
10. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
11. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-144.
12. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
13. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(3):228-37.
14. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(Suppl 1):65-71.
15. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol*. 1989;84(10):1273-7.
16. Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL. An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology. *Toxins (Basel)*. 2016;8(6):173.

17. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(1):50-63.
18. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2018;23(2):e12475.
19. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2008;134(1):306-23.
20. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(10):1587-600.
21. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57(2):111-126.
22. Liang B, Yuan Y, Peng XJ, et al. Current and future perspectives for *Helicobacter pylori* treatment and management: From antibiotics to probiotics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1042070.
23. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25.
24. Malferttheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gut-jnl-2022-327745.
25. Vale FF, Nunes A, Oleastro M, et al. Genomic structure and insertion sites of *Helicobacter pylori* prophages from various geographical origins. *Sci Rep.* 2017;7:42471.
26. Mert P, Dolapçioğlu MC. *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun tedavisi. Dolapçioğlu MC, (Edr). *Helikobakter Pilon Enfeksiyonuna Genel Bakış.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.36-41.
27. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081.
28. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. *World J Gastroenterol.* 2012;18(1):44-8.
29. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):547-50.
30. Tanaka S, Goto A, Yamagishi K, et al. Long-term Response of *Helicobacter pylori* Antibody Titer After Eradication Treatment in Middle-aged Japanese: JPHC-NEXT Study. *J Epidemiol.* 2023;33(1):1-7.
31. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;44(1):74-94.