



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HELİKOBAKTERİ PYLORİ ENFEKSİYONUNDA BİZMUTLU VE
BİZMUTSUZ ARDIŞIK TEDAVİNİN BAŞARI ORANLARI
(UZMANLIK TEZİ)**

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK

DR. MEBURE YİĞİT

DENİZLİ-2016

ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇELİK danışmanlığında Dr. Mebure YİĞİT tarafından yapılan " Helikobakteri Pylori enfeksiyonunda bizmutlu ve bizmutsuz ardışık tedavinin başarı oranları "başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi,
İç Hastalıkları A.B.D.
Gastroenteroloji Kliniği
Yrd. Doç. Dr. MUSTAFA ÇELİK
Dip. No: 8867 Tes. No: 115109

PAÜ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ÜYE Yrd. Doç. Dr. Senay TOPSAKAL
Dip. No: 8867 Tes. No: 94737
Endokrinoloji-Bilim Dalı

ADNAN MÜDRETTİN ÜNİVERSİTESİ
ÜYE ADNAN MÜDRETTİN ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. No: 8867 Tes. No: 239-64232
İç Hastalıkları Gastroenteroloji Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı Yrd.

Dr. Ar. Gagdas ERDOĞAN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir iç hastalıkları hekimi olmam yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta, tez danışmanlığımı da üstlenen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇELİK 'e ve anabilim dalı başkanı sayın Prof.Dr Ahmet Nadir Yönetçi 'ye ve diğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımlın herbirine, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan, tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği veren değerli aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	1
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLOLAR DİZİNİ.....	5
ÖZET	6
SUMMARY	7
GİRİŞ	8
GENEL BİLGİLER	10
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR.....	34
KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Helikobakter PyloriHp

Proton Pompa İnhibitörüPPI

Helikobakter Pylori Antijen.....Hp Ag

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1:Gruplar arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırması

Tablo 2:Gruplar arasında tedaviyi tamamlama ve başarılı Hp eradikasyon oranları

Tablo 3:Hp eradike edilebilen ve edilemeyen dispeptik hastaların tedaviden fayda görme oranları açısından karşılaştırılması.

ÖZET:

HELİKOBAKTERİ PYLORİ ENFEKSİYONUNDA BİZMUTLU VE BİZMUTSUZ ARDIŞIK TEDAVİNİN BAŞARI ORANLARI

Dr Mebure Yiğit

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Kınıklı/DENİZLİ**

mebureyigit85@hotmail.com

Amaç:

Bu çalışmada, dispeptik yakınmalarla gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve gastrit ön tanısı ile alınan endoskopik biyopside Helikobakter Pylori (Hp) saptanan hastalarda bizmutlu ve bizmutsuz ardışık tedavinin başarı oranları ve Hp eradikasyonunun nonülser dispepsi üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmada, nonülser dispepsi ön tanısı ile Hp eradikasyonu olarak bizmutlu ardışık tedavi ve bizmutsuz ardışık tedavi verilen 95' er hasta dahil edildi. Her iki grupta tedaviyi bırakma oranları karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar arasında başarılı Hp eradikasyon oranları karşılaştırıldı. Ayrıca Hp eradikasyonu yapılan tüm hastalar ve yapılamayan tüm hastalar iki grup olarak değerlendirildi. Bu iki grup tedaviden fayda görme, dispepsi şikayetlerinde azalma oranları açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar:

Çalışmaya alınan hastalardan 1.gruptan 7/91(%7.6) hastanın, 2.gruptan 5/91(%5.4)hastanın tedaviyi tamamlayamadığı saptandı.Gruplar arasında tedaviyi bırakma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).Her iki gruptan tedaviyi tamamlayan hastalar tedavi sonrası Hp eradikasyon oranları açısından karşılaştırıldı.Tedavi sonrası 1.gruptan 72/84 (%85.2) hastada, 2.gruptan 71/86 (%82.6) hastada Hp 'nin eradike edilebildiği saptandı.İki grup arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).Tedaviyi tamamlayan 170 hasta Hp eradike edilenler ve Hp eradike edilemeyenler olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup tedaviden fayda görme oranları açısından karşılaştırıldı.Hp eradike edilen grupta 125/143 (%87.4) hastanın tedaviden fayda gördüğü saptandı.Hp eradike edilemeyen grupta 12/27(%44.4) hastanın tedaviden fayda gördüğü saptandı.Hp eradike edilen grupta dispeptik şikayetlerde iyileşme oranı, eradikasyon yapılamayan gruba göre belirgin oranda daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Yorum:

Levofloksasinli ardışık tedavi Hp eradikasyonunda etkili ve güvenilir bir seçenektir. Ayrıca iyi tolere edilir. Tedaviye bizmut eklenmesi eradikasyon oranında anlamlı artışa sebep olmamış, bununla birlikte tedavi toleransı ve yan etki açısından olumsuz bir katkıda da bulunmamıştır.Ayrıca birlikte non-ülser dispepsi hastalarında başarılı Hp eradikasyonu, semptomatik iyileşmeye anlamlı düzeyde katkı sağlamaktadır.Bu sebeple nonülser dispepsi hastalarında Hp eradikasyonu gerekli ve faydalıdır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter Pylori, Ardışık tedavi, Bizmut, Non-ülser dispepsi

SUMMARY:

Introduction:

In this study, we aimed to evaluate the success rate of sequential therapies with or without bismuth, in patients who applied to the gastroenterology clinic with dyspepsia and Hp determined by endoscopic biopsy with a preliminary diagnosis of gastritis. We also aimed to assess the efficacy of Hp eradication in non-ulcer dyspepsia.

Materials and Methods:

In this study, patients with Hp eradication and the preliminary diagnosis of non-ulcer dyspepsia were enrolled. 95 patients received sequential therapy containing bismuth and 95 patients received sequential therapy without bismuth. Treatment discontinuation rates in each groups were compared. Also, successful Hp eradication rates between the groups were compared. Additionally, all patients with and without Hp eradication was studied in two groups. These two groups were compared with benefit from treatment and reduction in the rate of dyspepsia symptoms.

Results:

7/91(%7.6) of the patients in the group 1 and 5/91(%5.4) of the patients from group 2 were unable to complete the treatment. There was no statistically significant difference between two groups, in terms of treatment discontinuation rates between ($p>0.05$). Patients from both groups who completed the treatment were compared in terms of Hp eradication rates after treatment. 72/84(%85.2) of the patients from the group 1 and 71/86 (%82.6) of the patients from the group 2 were able to be Hp eradicated after treatment.

There was no significant difference between the two groups in terms of the success of eradication ($p > 0.05$). 170 patients who completed the therapy were divided into two groups those who can and can not be eradicated Hp. These two groups were compared for the rates of benefit from treatment. 125/143(%87.4) of the Hp eradicated group were found benefited from the treatment. 12/27(%44.4) of the Hp non-eradicated group were found benefited from the treatment. Recovery rate of dyspeptic complaints of the Hp eradicated group was found significantly higher than the Hp non-eradicated group ($p < 0.001$).

Discussion:

Levofloxacin containing sequential therapy is an effective and safe option for Hp eradication. It is also well tolerated. Adding bismuth to the treatment did not lead to significant increase of eradication, however, it was not in a negative contribution to the treatment tolerance and side effects. In addition, successful Hp eradication in patients with non-ulcer dyspepsia has contributed significantly to symptomatic recovery. For this reason, Hp eradication in patients with non-ulcer dyspepsia is necessary and useful.

Key words: Helicobacter pylori, Sequential therapy, Bismuth, Non-ulcer dyspepsia

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Hp tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (1).Hp enfeksiyonunun mide ülseri, duodenal ülser, kronik atrofik gastrit, mide lenfoması ve mide kanseri ile ilişkisi bilinmektedir (2,3).Ayrıca fonksiyonel dispepsi düşünülen hastaların büyük kısmında Hp pozitif saptanmaktadır.Bu hasta grubunda eradikasyonun faydası çok net değildir.Malignite açısından alarm semptomları olmayan 55 yaşın altındaki hastalar, şayet Hp lokal prevalansı %10'dan fazla ise Hp için test edilmelidir (4).

Hp'nin tedavisinde klasik yaklaşım standart üçlü tedavi olarak bildirilmekteydi. Ancak Hp nin klaritromisin direncindeki artış standart üçlü tedavinin etkinliğini belirgin olarak düşürmektedir. Ülkemiz Türkiyede % 24 ile %54.5 arasında değişen oranlarda klaritromisin direnci saptanmıştır (5,6).

Dörtlü tedavinin klaritromisin veya metronidazol direncinin %15'ten fazla olduğu bölgelerde veya yakın zamanda tekrarlayan klaritromisin veya metronidazol maruziyeti olan hastalarda kullanılması uygundur (7).Dörtlü tedavi içinde proton pompa inhibitörü (PPI), bizmut subsalisilat kombinasyonu (524 mg, günde 4 kez) ve iki antibiyotik (metronidazol 250 mg, günde 4 kez ve tetrasiklin 500 mg, günde 4 kez) bulunmaktadır. Bu tedavinin 10 ile 14 gün süreyle verilmesi önerilmektedir.

Bazı randomize çalışmalar ardışık tedavinin ve konkomittan dörtlü tedavinin Hp eradikasyonunda eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (8,9,10) .

Ayrıca levofloksasinli ardışık tedavi ile klaritromisin içeren ardışık tedavi rejimleri karşılaştırıldığında klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde levofloksasinli ardışık tedavi daha maliyet etkin bir tedavi seçeneği olabilir (11). Hp nin yüksek prevalansı ve yüksek ilaç direnci nedeni ile eradikasyon için daha etkin ve iyi tolere edilebilir, alternatif tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Hp eradikasyonunda yeni bir seçenek olan ve ülkemiz için daha uygun bir seçenek gibi görünen levofloksasinli ardışık tedavinin, bizmutla kombinasyonu'nun, etkinliğini ve kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca non-ülser dispepsi hastalarında Hp eradikasyonunun faydası ve gerekliliğini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER:

Gastrik organizmalar ilk olarak 100 yıl önce ortaya konmuş olup gastritle ilişkisi 1970 lerden beri bilinmektedir (1).Dünyada en sık görülen bakteriyel enfeksiyon olan Hp'nin kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinom ve mide lenfomasına neden olduğu gösterilmiştir.

2. 1. BAKTERİYOLOJİ:

2.1.1.Mikrobiyoloji:

Hp spiral şekilli, mikroaerofilik, uzunluğu yaklaşık 3.5 mikron ve genişliği 0.5mikron olan gram negatif bir bakteridir. Hp yavaş büyüyen bir organizmadır. In vitro olarak örneğin 3 ile 7 gün içinde %5 oranında oksijen atmosferinde ya da 37 derecede kanlı agar ortamında kültürlenebilir (12).Eğer uygun ortam şartları olmazsa bakterinin kokoid formları(dirençli formları) içme sularında ve dışkı içinde yaşamlarını sürdürebilir (12).Morfolojik karakterine ek olarak Hp, biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak karakterize edilebilir.

2.1.2.Üreaz:

Hp'nin hayatta kalması ve kolonizasyonu için çok önemlidir.Bakterial üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir çünkü üreaz bu enfeksiyonun tanısında kullanılan invaziv ve non -invaziv testler için temel oluşturur

2.1.3.H.pylorinin gastrik adaptasyonu:

Organizmanın üreaz, motilite ve gastrik epitele adezyon kabiliyeti hayatta kalabilmesini sağlar (13).Üreaz aktivitesinin, bakteriyel motilitenin ya da bağlanmanın engellenmesi Hp kolonizasyonuna engel olur (14).Bu aktivitelerin altında yatan Hp proteinleri hızla ortaya konmaktadır (15, 16).Bakteriyel üreaz gastrik luminal üreyi hidrolize eder, amonyağa dönüştürür ve gastrik asidi nötralize ederek organizmalar etrafında koruyucu bir bölge oluşturur (17).Hp üreaz gen kümesinde bir spesifik gen bulunur, pH bağımlı üre kanallarını kodlar (18).Organizmanın dışındaki pH düştükçe, üre kanalı uygun intrasellüler Ph'ı sağlayabilmek için ürenin içeri girmesine izin verir, bakterinin asit içerikte hayatta kalmasına olanak sağlar.

Bakterinin spiral şekli, flajella ve mukolitik enzimleri gastrik yüzey epiteline doğru mukus tabakası içinden geçmesini sağlar (12).Diğer yandan gastrik mukus doğal antibiyotik gibi çalışır, konağı Hp enfeksiyonundan korur (19).Hp daha sonra gastrik epitelyal hücrelere spesifik reseptör aracılı adhezyonla bağlanır (20,21).Bu bağlantı bakteriyel yüzey adezinlerinin spesifik epitelyal hücre reseptörlerine bağlanması ile olsa da konak faktörleri bu süreci etkileyebilir. Örneğin bazı bireyler spesifik yüzey reseptörleri veya daha fazla sayıda reseptör içerebilir, bu durum Hp bağlanmasını ve kolonizasyonunu daha da kolaylaştırır (22).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ:

Hp insanlarda görülen yaygın kronik bakteriyel enfeksiyondur (23,24). Genetik sekans analizi yapan çalışmalarda insanların 58.000 yıl önce Afrika'dan göç ettiklerinden beri Hp enfeksiyonu görüldüğü gösterilmiştir (25).Hp dünya çapında ve tüm yaştan insanlarda görülmüştür.Konservatif çalışmalara göre ise dünya nüfusunun yüzde 50'sinin etkilendiği öne sürülmüştür.Enfeksiyon endüstriyel ülkelere kıyasla gelişmekte olan ülkelerde saha sık ve daha erken yaşta görülmektedir (24).Bir kez yakalanıldığında,enfeksiyon kalıcıdır ve gastroduodenal hastalığa neden olabilir veya olmayabilir.Gelişmekte olan toplumlarda,çocukların büyük çoğunluğu 10 yaşına gelmeden enfekte olmaktadır,erişkinlerde 50 yaşına gelmeden önce prevalans yüzde 80'i bulmaktadır (24,26).Herhangi bir yaş grubu içinde beyaz ırka göre Hispanik ve siyahi popülasyonda daha fazla görülür, bu farklılıklar muhtemelen sosyoekonomik faktörlere bağlı ortaya çıkmaktadır (27,28).

Yaşla birlikte enfeksiyon prevalansındaki artış bireyin hayatında sürekli enfeksiyona bir şekilde tekrarlayan maruziyetlerine bağlı olabilir.Ancak epidemiyolojik kanıta göre gelişmiş ülkelerde dahi çoğu enfeksiyon çocukluk çağında kazanılmaktadır (24,29).Organizmalar kusmuk veya gaitadan kültür edilebilir, potansiyel olarak aile üyelerine hastalık periyodu sırasında bulaşabilir. Bir ülkedeki Hp prevelansı o ülkenin ekonomik gelişimine paraleldir (30,31). Japonyada 1950'den önce doğan erişkinlerin % 70-80' i, 1950 ve 1960 arasında doğanların % 45' i, 1960 ve 1970 arasında doğanların %25' i enfektedir (32). Enfeksiyon oranındaki bu hızlı düşüş Japonya'nın savaş sonrası ekonomik gelişimi ve sanitasyonda olan artıştır.Tuzlu yiyeceklerin tüketimi Hp enfeksiyonun olasılığını artırır (33).

2.3.PATOGENEZ:

Enfeksiyonun oluştuğu dizi hala tam olarak bilinmemektedir (23,34).Hp nin fekal / oral veya oral /oral yolla insandan insana geçişi en olası ihtimaldir (31,34).Enfeksiyonun majör rezervi insanlardır (35).Bakterinin fekal/oral geçişi muhtemeldir.Gelişmekte olan ÷lkelerde kontamine su bakterinin çevresel kaynağı olabilir.Organizma suyun içinde günlerce canlı kalır ve polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri ile hastalığın endemik olduğu bölgelerde şebeke suyunca Hp izlerine rastlanabilir (36,37).

Sıklıkla nehirlerde, havuzda, içme suyu havuzlarında yüzen çocuklar veya çiğ sebze tüketen çocuklar enfeksiyona daha yatkındır (38).Enfeksiyonun aile içi kümelenmesi insandan insana geçiş ihtimalini desteklemektedir. Enfekte kişiler enfekte olmayan kişilere göre daha yüksek ihtimalle enfekte eşlere ve çocuklara sahiptir (39,40).

Ailesel tip geçiş gelişmiş ve diğer toplumlarda da görülür, insanlar arasında horizontal geçiş çekirdek aileye mensup olmayan kişilerde de prevalansın yüksek olduğu yerlerde görülür (41).Bakterinin oral/oral geçişi henüz kanıtlanmamıştır. Organizmalar dental plakta tanımlanmış (42) ancak prevalans oldukça düşük olabilir (43).Bu nedenle bu konağın kaynak veya rezerv olarak adlandırılabileceği kesin olarak belli değildir. Dental plağa sürekli olarak maruz kalan diş hekimleri ve hijyenistlerde daha yüksek Hp prevalansı görülmemektedir (44).Öte yandan enfekte gastrik sekresyonlar bakteriyel geçiş için bir kaynak oluşturabilir (45,46).

İatrojenik enfeksiyonlar uygun şekilde dezenfekte edilmemiş gastrik aletler, endoskoplar ve endoskopik araçların kullanılmasına sekonder bildirilmiştir (46).

Gastroenterologlar ve hemşireler Hp enfeksiyonu için yüksek risk taşımaktadır. Bu gastrik sekresyonlara sürekli maruziyetten kaynaklanmaktadır (47).Zorunlu önlemler standardize ekipman dezenfektasyonu ve video endoskopların kullanımı mesleksi ve iatrojenik Hp geçişini azaltmalıdır (46).

2.3.1.Re-enfeksiyon:

Başarılı bakteriyel tedaviden sonra Hp enfeksiyonu olağan değildir. Enfeksiyonun rekürrensi en yaygın olarak orijinal bakterinin nüksetmesinden kaynaklanır.Yetişkinlerde bakterinin tekrar kapılması yılda %2'den daha az görülmektedir (48,49).Bu oran enfeksiyonun primer olarak alınmasıyla benzer yüzdededir (50).Yetişkinlerde çocuklara göre düşük re-enfeksiyon riski bulunmaktadır,bu hususta kazanılmış immünite de ayrıca önemlidir.Gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyoekonomik durumlu toplumlarda bu durum görülmektedir.Ancak Çin'de yapılan bir çalışmada reenfeksiyon oranlarının batı ile benzer olduğu görülmüştür(yıllık rekürrens oranı %1) (51).

Benzer şekilde başka bir çalışmada sosyoekonomik durumdan bağımsız şekilde 5 yaşından büyük çocuklarda düşük yıllık re-enfeksiyon oranı görülmüştür (52).

2.3.2. Helikobakter Pylori Enfeksiyonları:

Hp insanlarda gastrik kolonizasyona bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan non ülser dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut aktif gastrite, peptik ülserden, malt lenfomaya ve gastrik karsinomaya kadar değişen spekturumda gastroduodenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur (53,54).

Mide kolonizasyonu ile gastrik atrofiye bağlı olarak kanamasız demir eksikliği anemisine yol açtığı ileri sürülmektedir (54).Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda asemptomatik taşıyıcıların ez az %10'nun takip eden 10 yıl içerisinde klinik olarak yakınmalarının ortaya çıkacağını, klinik yakınması olanların da en az %2-4'ünde takip eden 10 yıl içerisinde mide karsinoması gelişebileceği gösterilmiştir (53,54).

2.4.TANI:

Hp enfeksiyonu tanısında çok sayıda invazif ve non-invazif yöntemler kullanılmaktadır.Mevcut testlerin tümünün kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır.Bu yüzden tanı amacıyla birden fazla testin birlikte uygulanması oldukça yaygındır.

2.4.1. Endoskopik tanı:

Pahalı ve zaman alıcı olması nedeni ile endemik bölgelerde normal hastalarda önerilmeyen endoskopik muayene ve buna bağlı olarak uygulanan invaziv testlerin son derece önemli avantajları bulunmaktadır.Endoskopik muayenede mukozanın görünüşü, gastritin formu, lezyonun lokalizasyonu ve hangi laboratuvar tanı yönteminin kullanılması gerektiği gibi prognozu etkileyecek önemli bulgular elde edilir.Antrumdaki lezyon daha çok duodenal ülserle işaret ederken, korpustaki lezyon atrofik gastrit, gastrik ülser ve gastrik

karsinomalar için önemli bir bulgudur.Endoskopi esnasında, biyopsi alınmasının gerekliliği ve biyopside tanı için yapılması gerekli işlemler de kararlaştırılır (55).

2.4.2.Histopatolojik inceleme:

Birçok araştırmacı histopatolojik incelemenin Hp enfeksiyonun tanısında en önemli tanı yöntemi olduğunun kabul etmektedirler (56,57).Hp enfeksiyonlarında histolojik tanı dokudaki inflamasyonun ve prekansorojen değişkenlerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.Çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmekle birlikte bu testlerin sensitivitesi <%90 ve spesifitesi >%95 tir.Hp tanısında histopatolojik inceleme ile gastrododenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler tespit edilebilmektedir (57).

2.4.3.Kültür:

En güvenilir yöntemdir ve antibiyotik duyarlılık testlerine olanak sağlar. Biyopsiden elde edilen örneklerle antibiyotik içeren kültür ortamlarında Hp üretilmektedir.(Antibiyotikler mide florasının ortamda çoğalmasını engellemek içindir.) Bunun için zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılmaktadır. Hp, agar içeren besiyerlerinde bazı besin maddelerinin ilavesi ile üreyebilir. Bu ek besin maddeleri için ortama kan ya da serum %5, 7 ya da 10 oranlarında ilave edilebilir.Ayrıca yumurta sarısı, mangal kömürü, nişasta, sığır serum albümini, katalaz da besi yerini zenginleştirmek için kullanılabilir.Hp yi üretmek için en iyi ortam hafif asidik ortamdır (ph:5-6).Ortam nemli olmalı ve ortamda %5 oranında oksijen bulunmalıdır.Hp zor ürer ve çevre koşullarından etkilenir. Üreme yoksa Hp yoktur demek doğru değildir.Bu yöntemin sensitivitesi %90 spesifitesi %90 dır.

2.4.4.Hızlı üreaz testi:

Gastrik biyopsi örneklerinde Hp üreaz aktivitesinin tespiti prensibine dayalı bir testtir.Test besiyeri ortamında kullanılan ürenin örnekte bulunan Hp ye ait üreaz enzimi tarafından hidrolizi sonucu amonyağın açığa çıkması ve ortam pH'sını yükselterek alkali pH'ya dönüştürmesi, bunun sonucu olarak ortamdaki renk indikatörüne (fenol kırmızısı veya brom timol mavisi) bağlı besiyeri renginin sarıdan kırmızıya veya maviye dönmesi esasına dayanır. Testlerin duyarlılığı midedeki bakteri yüküne göre değişir.Test oda ısısında (22derece) iki saat inkübe edilmelidir.Ucuz, hızlı ve kolay uygulanabilen bir testtir.

2.4.5.Üre-nefes testi:

Oral yolla alınan radyoaktif işaretli ürenin Hp 'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO₂'in ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır.C13 ve C14 ile işaretli üre kullanılır.Üre solunum testleri, her yerde uygulama olanağı olmayan ancak non-invazif, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren testlerdir.Ancak C14, radyoaktif bir izotopdur.Bu nedenle gebelerde ve çocuklarda önerilmemektedir.C13 üre solunum testi ise kütle spektrometrisi gerektirdiği için pahalı olup, bazı merkezlerde kullanılabilir.Bu testler Hp enfeksiyonu tanısı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir.Duyarlılık ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir.

2.4.6.Dışkıda Antijen Arayan Testler (HpSA):

Dışkıda antijen testi, feçeste bulunan Hp antijenlerinin varlığını saptamada kullanılan bir elisa testidir.Çalışmalarda sensitivite ve spesifitesinin 13C-üre nefes testine eşdeğer olduğu (>%90) bildirilmiştir ve tekniğin hastanın yanında uygulanan bir test olarak gelişme ihtimali vardır.Öte yandan bu testin

asıl uygulama alanı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tespit edilmesi üzerine yapılan büyük çaplı epidemiyolojik çalışmalardır.

2.4.7.Seroloji:

Hp enfeksiyonu lokal mukozal ve sistemik antikor yanıtı meydana getirir. Elisa antikorları veya lateks aglutinasyon testleriyle dolaşımda meydana getirilmiş olan IgG antikorları saptanabilir. Bu testler genellikle basit, tekrarlanabilir, ucuzdur ve saklanan örneklerle de uygulanabilir.Epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmışlardır.Aktif enfeksiyon olup olmadığını göstermez.Hp antijenlerine karşı antikor yanıtları açısından bireyler arasında önemli derecede farklılık vardır ve bütün olguların serolojilerinde saptanmış tek bir antijen mevcut değildir.Bu sebeple serolojik testlerin doğruluğu testte kullanılan antijenlere bağlıdır.NSAİİ kullanımının elisanın doğruluğunu etkilediği bildirilmiştir. Başarılı eradikasyon sonrasında antikor titreleri yavaş bir düşüş gösterir ve bu sebeple Hp eradikasyonunun belirlenmesi ya da enfeksiyon nüksünün saptanması için seroloji kullanılamaz.

2.5.TEDAVİ:

Hp tedavisi için birçok tedavi rejimi randomize kontrollü çalışmalar ile belirlenmiştir (58,59).Çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen optimal terapötik rejim belirlenmemiştir.Seçilecek olan tedavi rejimi etkin olmalı, ancak maliyet, yan etki ve kullanım rahatlığı durumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.1.Birinci Basamak Tedavi:

Klaritromisin direncinin düşük olduğu yerlerde (<%15) PPI ile üçlü tedavi kullanılmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde antimikrobiale direnç hakkında kısıtlı bilgi olduğu düşünöldüğünde genellikle üçlü tedavi ve PPI ile başlanır (60).Ancak klaritromisin veya metronidazol yakın zamanda almış veya tekrar alacak olan hastalarda ve klartiromisin direncinin yüksek olduğu yerlerde (>%15) Hp tedavisi için dörtlü tedavi gereklidir (61,62,63,64,65,66,67).

Hp tedavisi için en çok bilinen rejim PPI ile üçlü tedavidir. (lansoprazol 30 mg günde 2 kez, omeprazol 20 mg günde 2 kez, rabeprazol 40 mg günde 2 kez veya esomeprazol 40 mg günde bir kez), amoksisilin 1 g günde 2 kez ve klaritromisin 500 mg günde 2 kez, 7 veya 14 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Genellikle tedavi süresi 10 ile 14 gün arasında önerilmektedir. Daha uzun süren bir tedavi enfeksiyonu tedavi etmede daha etkili olabilir ancak henüz kesinleşmemiştir (68,69,70).

PPI bazlı üçlü tedaviyi 7 günden 14 güne uzatmayı öngören metaanalize göre eradikasyon oranlarında % 5 artış görölmüştür (70).

Çoğu çalışmada amoksisilin temelli üçlü tedavi kullanılmıştır.Metronidazol (500 mg günde 2 kez) penisilin alerjisi olan hastalarda amoksisilin yerine kullanılabilir.PPI, klaritromisin, metronidazol ve PPI, klaritromisin, amoksisilin rejimleri birbirine denktir (63,71).PPI'ın artan dozlarda kullanılmasının eradikasyon oranlarında küçük bir etkisi vardır (72).

2.5.2.Dörtlü Tedavi:

Dörtlü tedavi PPI, bizmut subsalisilat (524 mg günde 4 kez) ve iki antibiyotik (örn. Metronidazol 250 mg günde 4 kez ve tetrasiklin 500 mg günde 4 kez) kombinasyonunun 10 ile 14 gün süreyle verilmesine dayanır.Dörtlü tedavi klaritromisin veya metronidazol direncinin %15 ten fazla olduğu yerlerde birincil tedavi kadar etkilidir (7).Tetrasiklin yok ise, yerine doksisisiklin (100 mg günde 2 kez) kullanılabilir (73,74).

93 çalışma üzerinde yapılan metaanalizde klaritromisin veya metronidazol direnci olan bölgelerde dörtlü tedavinin üçlü tedaviden daha yüksek başarı oranına sahip olduğu görülmüştür (75).Metronidazol direnci olan hastalarda metronidazol yerine 14 gün boyunca klaritromisin kullanımının da etkin olduğu görülmüştür (76).

2.5.3.Ardışık Tedavi:

10 günlük klaritromisin bazlı ardışık tedavi; günde 2 kez PPI ve amoksisilin (1 g günde 2 kez) (5 gün), takibinde PPI(günde 2 kez) ve klaritromisin (500 mg günde 2 kez) ve tinidazol/metronidazol (500 mg günde 2 kez)(5 gün) tedavisini içermektedir .

Penisilin alerjisi olan veya klaritromisin direncinin >%15 olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda levofloksasin 250 mg günde 2 kez kullanılabilir (77).

Yapılan çeşitli randomize çalışmalar dörtlü tedavi rejimi ile ardışık tedavinin Hp eradikasyonunda tedaviye duyarlı hastalarda eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (10,78).

14 günlük ardışık tedavi klaritromisin direncinin yüksek olduğu ve metronidazol direncinin düşük olduğu yerlerde üçlü tedavi rejimine kıyasla daha etkili olabilir (77,79,80).

Tayvan ve Latin Amerikada yapılan randomize kontrollü çalışmalar arasındaki çelişkili eradikasyon oranları antimikrobiale direnç paternleri ile açıklanabilir (81,82).

Tayvanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada Hp ile enfekte olan 900 yetişkin hasta üç grup olarak değerlendirilmiştir. Gruplara 14 günlük üçlü tedavi (lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin) veya 14 günlük ardışık tedavi (lansoprazol, amoksisilin 7 gün ve ardından lansoprazol, klaritromisin ve metronidazol 7 gün) veya 10 günlük ardışık tedavi (lansoprazol ve amoksisilin 5 gün ardından lansoprazol klaritromisin ve metronidazol 5 gün) verilmiştir. Bu çalışmada 14 günlük ardışık tedavi Hp eradikasyon başarısı açısından 14 günlük üçlü tedaviden daha etkin bulunmuştur (82). Bununla birlikte 1463 Hp ile enfekte hasta üzerinde Latin Amerikada yapılan bir randomize çalışmada Hp eradikasyonunda, 14 günlük üçlü tedavi (lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin) 5 günlük dördümlü tedaviden (lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin ve metronidazol) ve 10 günlük klaritromisin içeren ardışık tedaviden (sırasıyla %82, %74 ve %77) daha başarılı bulunmuştur (81). Ancak Hp nin eradike edildiği 1091 hasta arasında bir yıllık rekürrens oranı antibiyotik rejimine göre farklılık göstermemiştir (83).

Levofloksasin içeren ardışık tedavi klaritromisin içeren tedavi rejimine göre klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde daha maliyet etkin olabilir. Bir randomize çalışmada Hp pozitif 375 hastaya 10 günlük klaritromisin içeren ardışık tedavi veya levofloksasin içeren ardışık tedavi verilmiştir. (250 veya 500

mg).Eradikasyon oranları klaritromisin içeren tedaviye kıyasla levofloksasin içeren tedavide belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %96, %97 ve %81).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda ardışık tedavinin PPI bazlı üçlü tedaviye belirgin üstünlüğü gösterilememiştir (80,84,85).Ardışık tedavi konusunda dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Levofloksasin içeren 10 günlük tedavi rejimleri diğer rejimlerin denendiği fakat eradikasyonun sağlanamadığı hastalarda önerilmektedir.Bazı meta analizlerde PPI, levofloksasin ve amoksisilin içeren rejimler ile dörtlü tedavi protokolleri karşılaştırılmış ve levofloksasin içeren rejimler daha etkin bulunmuştur (86). Ancak bu konuda elimizde yeterli veri bulunmadığı ve levofloksasine direnç gelişiminden kaçınılması için bu tedavi yöntemi ilk tercih olmamalıdır. Rifabutin ve furazolidon içeren rejimlerde Hp eradikasyonunda önerilmiştir. Ancak levofloksasin içeren rejimlerle bu ilaçlara göre çok daha etkili sonuçlar alınması ve bu ilaçların yan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle bu ilaçlar eradikasyon tedavisinde kullanılmamaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar değerlendirildi. Veriler hastane bilgi işlem kayıt sisteminden toplandı. Dispeptik şikayetler ile Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve endoskopide gastrit saptanıp, Hp enfeksiyonu için biyopsi alınan ve biyopside Hp pozitif saptanan, bunu takiben bizmutlu veya bizmutsuz levofloksasinli ardışık tedavi verilmiş olan 95' er hasta olmak üzere toplam 190 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Birinci gruba bizmutlu ardışık tedavi [pantoprazol 2x40 mg (14 gün), bizmut 3x300 mg (14 gün) ,amoksisilin 2x1000 mg (ilk 7 gün), metronidazol 3x500 mg (ikinci 7 gün), levofloksasin 1x500 mg (ikinci 7 gün)] verildi. İkinci gruba bizmutsuz ardışık tedavi [pantoprazol 2x40 mg (14 gün), amoksisilin 2x1000 mg (ilk 7 gün), metronidazol 3x500 mg (ikinci 7 gün), levofloksasin 1x500 mg (ikinci 7 gün)] verildi.

Tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan gaitada Hp ag testi sonuçları kaydedildi. Kontrol için her iki gruptan 91'er hastanın başvurduğu görüldü. Kontrol için başvuran hastaların tedaviyi tamamlayıp tamamlamadıkları, bıraktılar ise niçin bıraktıkları kaydedildi. Ayrıca hastaların tedaviden fayda görüp görmedikleri kaydedildi. Her iki grupta tedavi tamamlama oranları karşılaştırıldı. Birinci gruptan 84 hastanın, ikinci gruptan 86 hastanın tedaviyi tamamladıkları anlaşıldı. Her iki grupta tedaviyi tamamlayan hastalarda yapılan gaitada Hp ag testi sonuçları kaydedildi. Gruplar arasında eradikasyon başarı oranları karşılaştırıldı.

Ayrıca Hp eradikasyonu yapılan tüm hastalar ve yapılamayan tüm hastalar iki grup olarak değerlendirildi. Bu iki grup tedaviden fayda görme, dispepsi şikayetlerinde azalma oranları açısından karşılaştırıldı.

Çalışma protokolü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Non-invaziv Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı.

3.1. Helikobakter Pylori gaita antijen test tekniği:

RDS Laboratuvar Sistemleri, Helikobakter Pylori Antijen(Hp Ag) Test Kiti (RDS Laboratuvar Sistemleri, Ankara, Türkiye) üreticinin önerilerine göre yapılmıştır. Test aracında bir membran bulunur, test bandı bölgesinde Hp antijenleri ile kaplı bir strip ve Hp spesifik monoklonal antikorların olduğu kontrol bant bölgesi bulunmaktadır. Hp antijen-kolloid altın konjugat pedi bu membranın sonuna yerleştirilmiştir. Hastanın örneğinde Hp spesifik antikorlar mevcut ise altın konjugat karışımı test bant bölgesine ilerler ve örnek kapiller aracılığıyla kromatografik olarak membran boyunca ilerler. Bu karışım daha sonra test bant bölgesine ilerler ve gözle görülebilir antijen-antikor-antijen kompleks formu oluşturur. Bu nedenle test bant bölgesinde gözle görülebilir presipitat oluşumu örneğin Hp spesifik antikorları içerdiği durumda olur. Örnekte Hp spesifik antikorlar yok ise test bant bölgesinde görülebilir bir renk çizgisi oluşmayacaktır. Bu nedenle renkli çizginin yokluğu negatif sonucu gösterir.

3.2.İstatistiksel Analiz:

Verilerin karşılaştırılması için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Ki -kare ve t-testleri normal dağılım gösteren verilerin ortalamaları ve oranlarını karşılaştırmak için kullanıldı. P değerinin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS 17.0 kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR:

İki gruba ayrılan 95'er hasta yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı. 1.grubun yaş ortalaması 44.67 ± 13.43 yıl, 2. grubun yaş ortalaması 45.11 ± 14.40 yıl olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). 1. grupta 57 (%60.6) kadın, 2. grupta 55 (%57.9) kadın hasta mevcuttu ve gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastalardan 1.gruptan 91 hasta, 2.gruptan 91 hasta tedavi sonrası kontrole başvurdu. Her iki gruptan 4'er hasta kontrole gelmedi ve çalışmadan çıkarıldı.

1.gruptan 7/91 (%7.6) hastanın, 2.gruptan 5/91 (%5.4) hastanın tedaviyi tamamlayamadığı saptandı. Gruplar arasında tedaviyi bırakma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). 1.gruptan tedaviyi bırakan 7 hastadan 4'ünün GIS intoleransı, 3'ünün ilaç uyumsuzluğu sebebi ile tedaviyi bıraktığı anlaşıldı. 2.gruptan tedaviyi bırakan 5 hastanın 4'ünün GIS intoleransı, 1'inin ilaç uyumsuzluğu sebebi ile tedaviyi bıraktığı anlaşıldı. Her iki gruptan tedaviyi tamamlayan hastalar tedavi sonrası Hp eradikasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Tedavi sonrası 1.gruptan 72/84 (%85.2) hastada, 2.gruptan 71/86 (%82.6) hastada Hp'nin eradike edilebildiği saptandı. İki grup arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (tablo 2).

Tedaviyi tamamlayan 170 hastanın toplam 143'ünde gaitada Hp ag testi negatif, 27 sinde pozitif saptandı. Bu hastalar iki grup olarak değerlendirildi ve

iki grup tedaviden fayda görme oranları açısından karşılaştırıldı. Hp eradike edilen grupta 125/143(%87.4) hastanın tedaviden fayda gördüğü saptandı. Hp eradike edilemeyen grupta 12/27(%44.4) hastanın tedaviden fayda gördüğü saptandı. Hp eradike edilen grupta dispeptik şikayetlerde iyileşme oranı, eradikasyon yapılamayan gruba göre belirgin oranda daha yüksek saptandı ($p<0.001$)(Tablo 3).

4.1.Tablolar:

Tablo 1: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırması

	Grup 1 (n:95)	Grup 2(n:95)	P değeri
Yaş (yıl)	44.67±13.43	45.11±14.40	$p>0.05$
Cins (Kadın)	57(%60.6)	55(%57.9)	$p>0.05$

Grup 1: Bizmutlu ardışık tedavi

Grup 2: Bizmutsuz ardışık tedavi

Tablo 2: Gruplar arasında tedaviyi tamamlama ve başarılı Hp eradikasyon oranları

	Grup 1	Grup 2	P value
Tedaviyi bırakma oranları	7/91(%7.6)	5/91(%7.6)	p>0.05
Başarılı eradikasyon oranları	72/84(%85.2)	71/86(%82.6)	p>0.05

Grup 1: Bizmutlu ardışık tedavi

Grup 2: Bizmutsuz ardışık tedavi

Tablo 3: Hp eradike edilebilen ve edilemeyen dispeptik hastaların tedaviden fayda görme oranları açısından karşılaştırılması:

	Hp eradike edilen hastalar	Hp eradike edilmeyen hastalar	P değeri
Tedaviden fayda görenler	125/143(%87.4)	12/27(%44.4)	P<0.001

5.TARTIŞMA:

Hp enfeksiyonu belli oranda morbidite ve mortaliteye yol açan dünya çapında bilinen bir hastalıktır. Nonülseratif dispepsiden, peptik ülsere, gastrik malt lenfomadan, gastrik kansere kadar çok çeşitli klinik durumlara neden olduğu için Hp'nin eradikasyonu önerilmektedir (53).

Gelişmekte olan toplumlarda, çocukların büyük çoğunluğu 10 yaşına gelmeden enfekte olmaktadır ve bu toplumlarda Hp prevalansı erişkinlerde 50 yaşına gelmeden önce %80'i bulmaktadır (24,26). Hp prevalansının %20 den fazla olduğu yerlerde dispeptik yakınmaları olan genç hastalara yalnızca PPI reçete etmektense Hp ye yönelik test yapmak ve Hp'yi tedavi etmek daha tercih edilmesi gereken bir yöntemdir.

Malignite açısından alarm semptomları olmayan 55 yaşın altındaki hastalar, şayet Hp lokal prevelansı %10'dan fazla ise Hp için test edilmelidir (4). Bir çalışmada Hp eradikasyonunun uzun dönemde hastalarda dispepsi ve düodenal ülser semptomlarının azalmasını sağladığı gösterilmiştir (87).

Bizim çalışmamızda Hp eradike edilebilen grupta, Hp eradike edilemeyen gruba göre dispeptik yakınmalarda iyileşme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu verilerin ışığında Hp eradikasyonunun fonksiyonel dispepsili hastaların iyileşmesi üzerinde oldukça etkili olduğunu söyleyebiliriz. Bu sebeple fonksiyonel dispepsi düşünülen hastalarda Hp eradikasyonunun öncelikle planlanması gerektiğini düşünüyoruz.

Hp ile enfekte tüm hastaları tedavi edebilen tek bir ilaç henüz mevcut değildir. Bu nedenle Hp eradikasyonu için çoklu tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Hp eradikasyonu için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa bilim çevreleri tarafından benimsenmiş standart tedaviler klaritromisin,

metronidazol veya amoksisilin, gastrik asid inhibitörleri ile kombinasyonu'nu içerir (61,63).

Klaritromisin ve metronidazole direnç prevalansı son yıllarda belirgin olarak artmıştır ve buna bağlı olarak Hp eradikasyon başarı oranlarında azalma görülmüştür (88).Hp'nin klaritromisine karşı direnci Türkiye ve Avrupada da giderek artmaktadır (89,90,91,92). Bu nedenle standart üçlü tedaviye alternatif olarak, etkili ve iyi tolere edilebilir tedavi protokollerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Dörtlü tedavi klaritromisin veya metronidazole direncin %15'ten fazla olduğu bölgelerde veya daha önce tekrarlayan klaritromisin veya metronidazol maruziyeti olan hastalarda başlangıç tedavisi için uygundur (7).Dörtlü tedavi içerisinde PPI, bizmut subsalisilat (524 mg günde 4 kez) ve iki antibiyotik(metronidazol 250 mg günde 4 kez ve tetrasiklin 500 mg günde 4 kez) kombinasyonu vardır ve tedavi 10 ile 14 gün arasında sürmektedir.

Birçok randomize çalışmada Hp eradikasyonunda ardışık tedavi ve dörtlü tedavinin tedaviye duyarlı hastalarda eşit derece etkili olduğu gösterilmiştir (8,9,10).

Ardışık tedavi antimikrobiyalleri aynı anda vermek yerine birbiri ardına vermeyi öngören yeni bir tedavi rejimidir. Bu çeşit tedavi aslında yeni değildir ve kullanılan ilaçların hepsi Hp eradikasyonu için onaylanmış ilaçlardır. Ancak uygulama stratejisi yenidir. Ardışık tedavi basitçe PPI a ek olarak amoksisilin 1g (ikisi de günde 2 kez) ilk 5 gün boyunca verilmesi sonrasında klaritromisin 500 mg ve nitroimidazol antimikrobiyal ilaç ve PPI (hepsi günde 2 kez)ın kalan 5 günde verilmesi ilkesine dayanır (93,94).

Bununla birlikte ardışık tedaviyi 14 gün uygulamak veya klaritromisin direnci yüksek olan bölgelerde tinidazol veya levofloksasinli ardışık tedavi uygulamak gibi farklı tedavi protokolleri de denenmektedir.

Klaritromisin içeren 10 günlük ardışık tedavi rejimi; PPI (günde 2 kez) ve amoksisilin (1 g günde 2 kez) (5 gün boyunca) sonrasında PPI (günde 2 kez) ve klaritromisin (500 mg günde 2 kez) ve tinidazol/metroniadazol (500 mg günde 2 kez)(5 gün boyunca) içermektedir. Penisilin alerjisi varsa veya klaritromisin direnci yüksekse (>%15) levofloksasin (250 mg günde 2 kez) kullanılabilir (77). Bir randomize çalışmada Hp ile enfekte olan 375 hasta klaritromisin içeren ardışık tedavi rejimi ile veya levofloksasin (günde 2 kez 250mg veya günde 2 kez 500 mg) içeren ardışık tedavi rejimi ile tedavi edilmiştir. Eradikasyon oranları iki levofloksasin grubunda da klaritromisin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %96, %97 ve %81) (95).

Biz çalışmamızda levofloksasin içeren ardışık tedavinin Hp eradikasyonunda oldukça etkili ve iyi tolere edilebilir bir tedavi rejimi olduğunu gösterdik. Ancak levofloksasin içeren ardışık tedaviye bizmut subsalisilat eklenmesinin Hp eradikasyon oranına anlamlı katkı sağlamadığını saptadık. Bununla birlikte çalışmamızda levofloksasinli ardışık tedaviye bizmut eklenmesinin ilaç uyumu ve tedavi bırakma üzerinde olumsuz bir etkisi de saptanmadı.

Sonuç olarak levofloksasin içeren ardışık tedavi (14 gün verilen) Hp eradikasyonunda oldukça etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi şeklidir. Tedaviye bizmut eklenmesi yan etki ve tedaviyi bırakma açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Bununla birlikte tedaviye bizmut eklenmesinin eradikasyon başarısına anlamlı bir katkısı da yoktur. Dispeptik hastalarda Hp eradikasyonu semptomlarda iyileşmeye anlamlı oranda katkı sağlamaktadır. Bu

sebeple non-ulcer dispepsi hastalarında Hp eradikasyonu yapılması faydalı ve gereklidir.

6.SONUÇ:

1.Levofloksasin içeren ardışık tedavi Hp eradikasyonunda oldukça etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi şeklidir.

2.Tedaviye bizmut eklenmesi yan etki ve tedaviyi bırakma açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktadır.

3.Tedaviye bizmut eklenmesinin eradikasyon başarısına anlamlı bir katkısı da yoktur.

4.Dispeptik hastalarda Hp eradikasyonu semptomlarda anlamlı oranda iyileşmeye katkı sağlamaktadır.

5.Fonksiyonel dispepsi hastalarında Hp eradikasyonu yapılması faydalı ve gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.7.
2. Sipponen P. *Helicobacter pylori* and chronic gastritis: an increased risk of peptic ulcer? *Scand J Gastroenterol*, 1991; 26: 6-10.
3. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-8.
4. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol* 2012; 175:54.
5. İşiksal F, Çolakoğlu S, Köksal F, ve ark. *Helicobacter pylori*-Antibiyotik Direnci. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 20th National Gastroenterology Week Abstracts 2003; 4 (Suppl 1): 40
6. Bağlan PH et al. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2005; 4 (2): 83-87
7. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597
8. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012; 143:55.
9. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:36.
10. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014; 63:244.

11. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010; 59:1465.
12. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
13. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
14. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
15. Rain JC, Selig L, De Reuse H, et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature* 2001; 409:211.
16. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130:188.
17. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
18. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287:482.
19. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305:1003.
20. Rain JC, Selig L, Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
21. Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:3
22. Wadström T, Hirno S, Borén T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:17.

23. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12
24. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
25. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445:915.
26. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089.
27. Smoak BL, Kelley PW, Taylor DN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in a cohort of US Army recruits. *Am J Epidemiol* 1994; 139:513.
28. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181:1359.
29. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45.
30. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282:2240.
31. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701
32. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760.
33. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
34. Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:85

35. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:93.
36. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031.
37. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889.
38. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290.
39. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645.
40. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:927.
41. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* 2008; 4:e1000180.
42. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, et al. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut* 1995; 37:44.
43. Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, et al. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis* 2005; 11:17.
44. Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K, et al. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1728.
45. Axon AT. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:585.
46. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:105.

47. Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:51.
48. Borody TJ, Andrews P, Mancuso N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:529.
49. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, et al. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: implications on duodenal ulcer recurrence: a prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28:345.
50. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45.
51. 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.
52. Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117:336.
53. Suerbaum S and Michetti P, *Helicobacter pylori* infections. *New Engl. J. M* 2002; 347:1175–1186
54. Bazzoli F, Bianchi P, Maconi P, Molteni, Pozzato M, Zagari M Treatment of *Helicobacter pylori*infection. indications and regimens: an update *Digestive and Liver Disease*, 2002; 34:70-83
55. Manisha S, Kashi N P, Surender K Y, Ashish S, Narendra K *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006; 100:227-233
56. Jaime R, Noriega Z, Francisco J, Guillermo P, Rolando T M, Juan P F, Héctor J M G, Elvira G Diagnostic Utility of Invasive Tests and Serology for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Different Clinical Presentations *Archives of Medical Research* 2006; 37:123-128

57. Gomollón J, Ducons A, Santolaria S, Lera I, Omiste R, Guirao M, Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice *Digestive and Liver Disease*, 2003; 9:612-618
58. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
59. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H₂-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1229.
60. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1088.
61. 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; 102:1808.
62. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772,
63. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
64. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012; 143:10.
65. Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1:36.
66. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:534

67. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1255.
68. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:128.
69. Vakil N, Connor J. *Helicobacter pylori* eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1702.
70. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147:553.
71. Gisbert JP, González L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1319.
72. . Vakil N. *Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2393.
73. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012; 53:273.
74. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, et al. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Intern Med* 2009; 20:53.
75. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:343.
76. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233.

77. Moayyedi P, Malfertheiner P. Editorial: Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a new guiding light or a false dawn? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3081.
78. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012; 143:55.
79. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56:1353.
80. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3069.
81. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378:507.
82. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013; 381:205.
83. Morgan DR, Torres J, Sexton R, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013; 309:578.
84. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2011; 159:45.
85. Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:646.
86. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin- based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44

87. Maconi G, Sainaghi M, Molteni M, et al. Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication- a 7-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:387e93.
88. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in European countries: relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
89. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820e3
90. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe 2008-2009. (in press).
91. İşiksal F, Çolakoğlu S, Köksal F, ve ark. *Helicobacter pylori*-Antibiyotik Direnci. The Turkish Journal of Gastroenterology, 20th National Gastroenterology Week Abstracts 2003; 4 (Suppl 1): 40.
92. Bağlan PH et al. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2005; 4 (2): 83-87
93. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. Higher eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-26
94. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
95. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010; 59:1465.