

Helikobakter Pylori Eradikasyonunda Modifiye Hibrit Tedavi Etkinliği

Modified Hybrid Treatment Effectiveness in Helicobacter Pylori Eradication

Sami AÇAR¹

1. Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Helikobakter pilori eradikasyonunda, ilk tercih makrolid grubu antibiyotik içeren üçlü tedavi uygulamasıdır. Antibiyotik direnci sebebiyle, bu rejimin etkin ve kolay ulaşılır alternatifi hibrit protokoldür. Hibrit tedavi planında, başarı oranını arttırmaya yönelik, makrolid grubu antibiyotik yerine tetrasiklin kullanılarak değişiklik yapılmış ve buna göre yapılan uygulama sonrası elde edilen eradikasyon oranlarının sunulması hedeflenmiştir.

Gereçler ve Yöntem: Babaeski Devlet Hastanesi ile Zeynep Kâmil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan, 1570 özofagogastroduodenoskopi işlemi sonrasında alınan biyopsi örneklerinin patoloji raporları, kesitsel olarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Patoloji raporlarına göre, helicobakter pilori infeksiyonu bulunup, eradikasyon tedavisi endikasyonu koyulmuş hasta grubuna, yeniden düzenlenmiş (modifiye) hibrit tedavi protokolü uygulanmıştır. Başarı oranının anlaşılabilmesi için işlemi kabul eden hastalara tedaviden dört – altı hafta sonra kontrol endoskopik biyopsi yapılmış, işlemin tekrarını istemeyen hasta grubunda yine aynı sürede dışkıda helicobakter pilori antijeni bakılmıştır.

Bulgular: Hastaların 828'inde (%52,7) helicobakter pilori varlığı gösterilmiştir. 1444 (%92,1) gastrit, 126 (%7,9) gastropati tanısı konmuştur. Gastropatili hiçbir hastada infeksiyon saptanmamış, gastrit tanısı alanların 828'inde (%52,7) gösterilmiştir. Infeksiyonu olanların 124'ünde (%14,8) gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı gözlenmiş, 151 hastada (%18,2) ise infeksiyon olduğu halde saptanmamıştır. Helikobakter pilori pozitif, gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi bulguları olan tüm hastalarda eradikasyon tedavisi, hastalar asemptomatik olsalar dahi uygulanmıştır. Modifiye hibrit tedavi protokolü uygulanan 658 hastanın 218'ine, tedavi sonrası dördüncü – altıncı hafta arasında kontrol endoskopik biyopsi yapılmış ve bunların 203'ünde (%93,2) infeksiyon saptanmamıştır. 455 hasta kontrol endoskopi işlemi yaptırmamıştır. Bu grubun içerisinde 283 kişiye dışkıda helicobakter pilori antijeni bakılabilmiş ve 262'sinde (%92,5) test negatif saptanmıştır.

Sonuç: Özofagogastroduodenoskopi günümüzde yaygın olarak kullanılan, etkin tanı ve tedavi aracıdır. Kolay ulaşılması, sıkça yapılması, doğru yapıldığı anlamına gelmemelidir. İşlem titizlikle, yeterli teorik bilgi ile uygulanmalıdır. Uygun yerlerden, gerekli sayıda doku örneği alınmalı ve bu örnekleri yetkin patoloğlar değerlendirmelidir. Hele ki güncel olarak antibiyotik direncinin ileri düzeyde arttığı düşünülürse, yapılacak helicobakter pilori eradikasyon tedavilerinin titizlikle seçilmesi ve doğru endikasyonlarda yapılması, toplum sağlığı açısından da değerlidir.

Anahtar Kelimeler: endoskopi, helicobakter pilori, gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukozal atrofi

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Sami AÇAR

Adres: Zeynep Kâmil Kadın ve Çoc. Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Dr. B. Üstünel Sokağı No:10, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (532) 630 6315

E-Posta: acarrsami@yahoo.com

Makale Geliş: 25.07.2020

Makale Kabul: 14.10.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.773921

ABSTRACT

Objective: In helicobacter pylori eradication, the first choice is triple therapy with macrolide group antibiotics. Due to its antibiotic resistance, the effective and easily accessible alternative to this regimen is the hybrid protocol. In the hybrid treatment plan, changes were made using tetracycline instead of macrolide antibiotics. It is aimed to present the eradication rates obtained after treatment according to this regulation.

Material and Methods: 1570 esophagogastroduodenoscopy procedures performed at Babaeski State Hospital and Zeynep Kamil Gynecology and Pediatric Education and Research Hospital were evaluated. Pathology reports of biopsy samples were analyzed retrospectively in cross-section. According to the pathology reports, a modified hybrid treatment protocol was applied to the group of patients who had a helicobacter pylori infection and were indicated for eradication therapy. Patients who accepted the procedure underwent control endoscopic biopsy four to six weeks after treatment. Helicobacter pylori antigen was examined in the stool in the patient group who did not want to repeat the procedure.

Results: The presence of helicobacter pylori was shown in 828 (52,7%) of the patients. 1444 (92,1%) gastritis, 126 (7,9%) gastropathy were diagnosed. No infection was detected in any patient with gastropathy, and it was shown in 828 (52,7%) of those diagnosed with gastritis. Gastric intestinal metaplasia and gastric mucosal atrophy were observed simultaneously in 124 (14,8%) of those with infection, and were not detected in 151 patients (18,2%) even though they had an infection. Eradication therapy was applied in all patients with Helicobacter pylori positive, gastric intestinal metaplasia and gastric mucosal atrophy findings, even if the patients were asymptomatic. 218 of 658 patients undergoing modified hybrid treatment protocol underwent control endoscopic biopsy between the fourth and sixth weeks after treatment, and no infection was detected in 203 (93,2%) of them. 455 patients did not have control endoscopy. Helicobacter pylori antigen could be examined in 283 individuals from this group and 262 (92,5%) test negative.

Conclusion: Upper gastrointestinal system endoscopy is not just a diagnostic tool. It also allows for many therapeutic procedures to be performed. Making the right treatment depends on the correct diagnosis. Taking appropriate biopsies are therefore important. The proper theoretical and practical training of the endoscopist is important for the efficacy of the procedure.

Keywords: endoscopy, helicobacter pylori, gastric intestinal metaplasia, gastric mucosal atrophy

GİRİŞ

Kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve lenfoma ile ilişkili olduğu tam olarak bilinmemekte olan helicobakter pilori (Hp) infeksiyonu, Dünya nüfusunun yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Etken spiral şekilli, gram negatif, 1,5 mikron uzunluğunda 0,5 mikron genişliğindedir ve mikroaerofilik ortamda yaşamaktadır. Oral-oral, fekal-oral, gastro-oral, gastro-gastrik yol ile bulaşabilir.

Yaşamı ve kolonizasyonu için gerekli olan üreaz, organizmanın toplam ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturur ve enfeksiyon için yapılan non invaziv testlerin temelini oluşturması açısından klinik olarak önemlidir. Kronik gastrit olgularının %90'undan Hp sorumludur ve hem diffüz hem de intestinal tipte mide kanseri için risk faktörüdür. Kronik gastrit ile meydana gelen hasar sonucunda zamanla metaplastik epitel ve atrofik gastrit gelişmektedir. Mide kanseri için önemli risk faktörleri olan durumlarda, Hp saptanmışsa, eradikasyon tedavisi yapmak gereklidir.

Hp yavaş çoğalan bir bakteridir ve çevresel koşulların etkisiyle coccooid forma dönüşebilir. Bu durumda yapılan testler 6-12 ay kadar negatif saptanabilir. Uygun koşullara kavuşan Hp, testlerin tekrar pozitifleşmesine neden olabilir. Bu bakımdan verilen tedavinin etkinliğini sağlıklı şekilde anlamak için, hastaların uzun süreli takip edilmeleri gereklidir.

Hp enfeksiyonu konusunda yeterli bilgi birikimi olmasına rağmen, Hp'nin kaynağı ve Hp'ye bağlı enfeksiyonun doğal seyri hala açıklığa kavuşmamıştır. Yetişkinlerde Hp ile doğal olarak infekte olma riskinin yüksek olup olmadığına ortaya konması gerekmektedir. Eğer risk yüksekse eradikasyon tedavisi kaçınılmaz olarak başarısız olacaktır. Çünkü enfeksiyon, tedavi ve yeniden enfeksiyon şeklinde kısır döngü oluşacaktır. Şayet eradikasyondan sonra yeniden infekte olma olasılığı düşükse, eradikasyon tedavisi gündeme getirilmelidir. Diğer yandan Hp enfeksiyonu doğal olarak ortadan kaybolursa, eradikasyon yapmaya gerek yoktur. Tedavi öncesinde bu olasılıklar akılda bulundurulmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Babaeski Devlet Hastanesi ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan 1570 üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve endoskopide alınan biyopsi örneklerinin patoloji raporları geriye dönük olarak incelenmiştir. Patoloji raporları sonrasında, Hp enfeksiyonu bulunup, eradikasyon tedavisi endikasyonu koyulmuş hasta grubunda, tedavi başarı oranı araştırılmıştır.

Çalışmaya kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunmayan, gebe olmayan, patoloji raporunda Hp enfeksiyon varlığı kanıtlanan, 18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Patoloji sonucu bulunmayan, terapötik amaçla endoskopik girişim yapılan ve Hp eradikasyon tedavisinde hibrit tedavi protokolü

Tablo 1: Helikobakter pilori (Hp) eradikasyon tedavi endikasyonu bulunan ve tedavi sonucunun tespit edilmesi gereken durumlar.

Eradikasyon endikasyonları
- Hp pozitif peptik ülser (Duodenal, gastrik)
- Hp pozitif gastro-duodenal kanama, perforasyon
- MALToma
- Prekanseroz lezyonlar (İntestinal metaplazi, mukozal atrofi)
- Hp pozitif fonksiyonel dispepsi
- Mide karsinomu nedeniyle mukozal veya parsiyel rezeksiyon yapılan hastalar
- Mide karsinomu olan hastaların Hp pozitif birinci derece yakınları

uygulanmayan, penisilin allerjisi bulunan ve tedaviye uyum gösteremeyen hastalar değerlendirilmemiştir. Hp eradikasyon endikasyonu konulan (Tablo 1), modifiye hibrit tedavi protokolü (Tablo 2) uygulanan ve tedaviye uyum gösteren 658 hasta incelenmiştir. Hp eradikasyon tedavisinin etkinliğini anlamak adına, işlemi kabul eden hastalarda kontrol endoskopik inceleme, tekrar endoskopik muayene istemeyen hastalara da dışkıda Hp antijeni araştırması yapılmıştır.

Tablo 2: Helikobakter pilori enfeksiyonu eradikasyonunda uygulanan hibrit tedavi protokolü. (Böbrek ve karaciğer yetmezliği, alerji ve ek hastalık durumuna göre değişiklikler yapılmıştır.)

	İlk 7 gün	8.-14. Günler arası
Pantoprozol 40 mg	2*1	2*1
Amoksisilin 1000 mg	2*1	2*1
262 mg bizmut subsalisilat	3*1	3*1
Tetrasiklin 500 mg		2*1
Metranidazol 500 mg		2*1

BULGULAR

Hastaların 954'ü kadın (%60,7), 616'sı erkek (%39,3) olup, ortalama yaşları 55,8'dir. 828 hastada (%52,7) Hp varlığı saptanmıştır. 1444 (%92,1) gastrit, 126 (%7,9) gastropati tanısı konmuştur. 616 gastrit, 126 gastropati tanısı koyulan hastada Hp negatiftir. Gastropati tanısı alan hastalarda Hp saptanmamıştır. 828 gastrit tanısına Hp enfeksiyonu (%57,2) eşlik etmektedir. Hp pozitif hastaların 124'sinde (%14,8) gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı gözlenmiş, 151 hastada (%18,2) ise saptanmamıştır (Tablo 3). 779 hastada gastrik mukozada atrofi (%49,7), 264 hastada (%16,8) ise gastrik intestinal metaplazi bulunmuştur.

68 (%4,3) gastrik, 18 (%1,1) duodenal ülser gözlenmiştir. Duodenal ülseri olan 18 hastanın tümünde eş zamanlı gastrik ülser de bulunmaktadır. Ülsere lezyonu olan tüm hastalarda enfeksiyon, gastrik mukozada atrofi ve metaplazi bulunmaktadır. Modifiye hibrit tedavi protokolü uygulanan 658 hastanın 218'ine tedavi sonrası dördüncü – altıncı hafta arasında kontrol endoskopik biyopsi yapılmış ve bunların 203'ünde (%93,2) enfeksiyon saptanmamıştır. 455 hasta kontrol endoskopi işlemi yaptırmamıştır. Bu grubun içerisinde 283 kişiye dışkıda Hp antijeni bakılabilmiş ve 262'sinde (%92,5) saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 3: Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu olan hasta grubu.

Hp pozitif hasta sayısı	Gastrik intestinal metaplazi	Gastrik mukozal atrofi
124	+	+
151	-	-
26	+	-
527	-	+

Tablo 4: Hibrit tedavi uygulanan hastalarda başarı oranı.

Kontrol yöntemi	Tedavi sonrası helicobakter pilori varlığı gösterilen	Tedavi sonrası helicobakter pilori varlığı gösterilemeyen
Endoskopi	15 (%6,88)	203 (%93,22)
Dışkıda HP antijeni	21 (%7,42)	262 (%92,58)

TARTIŞMA

Hp eradikasyon tedavisinde çok sayıda antibiyotik tedavisi kullanılmış, çok azı yeterli etkinlik sağlayabilmiştir [1-6]. Başarıyı belirleyen önemli faktör, kullanılan antibiyotik tedavisine olan direnç durumudur. Hp aktif infeksiyonu olan tüm kişiler için eradikasyon endikasyonu vardır.

Yaşanabilecek yan etkiler, gelişebilecek direnç durumu gözetilerek, tedavilerin kanıta dayalı yapılmasında fayda vardır. Tedavi başlangıcında antibiyotikler hakkında bilgi alınmalı ve penisilin alerjisinin olup olmadığı tespit edilmelidir [7]. Makrolid grubu antibiyotik tedavisine direnç şüphesi varsa, klaritromisin içeren tedavi rejimlerinden kaçınılmalıdır. Tedavinin başarılı olduğunu söyleyebilmek için, %85'in üzerinde eradikasyon oranının sağlanması ve bunun gösterilmesi gerekmektedir. Eğer %15'den fazla eradikasyon başarısızlığı gözleniyorsa, alternatif antibiyotik tedavilerine geçilmelidir [8, 9]. Başlangıçta klaritromisin, bizmut ve levofloksasin temelli rejimler tercih edilir. Makrolid grubu antibiyotik direnci kuşku yoksa klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü (PPI) içeren üçlü tedavi uygulaması temel protokoldür. Direnç şüphesi varsa, bizmut içeren dördümlü tedavi rejimleri ya da hibrit tedavi protokolleri önerilmektedir [7-9, 10-14]. Penisilin allerjisi varlığında, amoksisilin yerine metranidazol kullanılır. Tedavi süresi olarak genelde 14 gün tercih edilir. Üçlü tedavi alan hastaların yaklaşık %50'sinde yan etki görülür ve bu durum tedavinin yaklaşık %10 oranında bırakılmasına yol açar [3, 15]. Klaritromisin içeren üçlü tedavi rejimleri ile bizmut içeren dördümlü tedavi rejimleri ve hibrit tedavi protokolleri benzer yan etkilere, başarı oranına ve tedavi tolerasyon oranına sahiptir [16]. Bizmut içeren dördümlü tedavi rejiminde ise bizmut, tetrasiklin, metranidazol, PPI bulunmaktadır [17] ve tedavi başarısını belirleyen en önemli etken metranidazol direncidir [18].

Klaritromisin, bazı ülkelerde çeşitli nedenlerle sıkça kullanılmış ve direnç gelişimi sonucunda etkisini kaybetmiştir. Tedavi başarı oranı %25 - 60'lara kadar düşmüştür. Türkiye'de klaritromisin direnci, yaklaşık %40,2 düzeyindedir [19]. Ülkemiz bu grubun içerisinde ve klaritromisin içeren üçlü tedavilerin günümüzde uygulanmaması önerilmektedir. Yine eradikasyon tedavisindeki başarısızlığın nedenlerinden bir diğeri metranidazol direncidir ve Türkiye'de %45,5 düzeyindedir [20]. Bu iki antibiyotik tedavide oynadığı önemli rol göz önünde bulundurulduğunda, yapılacak tedavi protokolünün en doğru şekilde seçilmesi gerekmektedir. Klaritromisin ve metranidazol direnci gerçeğine göre, klaritromisin yerine tetrasiklin kullanılması eradikasyon tedavi başarı oranını arttıracaktır [21]. Hibrit tedavi protokolünde yapılan değişiklik bu temele dayanmaktadır. Yine 178 çalışmanın dahil edildiği sistematik review ve metaanalizde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bölgelerinin çoğunda klaritromisin, metranidazol ve levofloksasin direncinin %15'den fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Çalışmamızın yapıldığı bölgede de başlangıçta verilen üçlü tedavi rejimi ile istenen başarı elde edilememiştir. Yapılan araştırma sonucunda, bölgede oldukça yüksek

oranda kullanıldığı tespit edilen metranidazol ve makrolid grubu antibiyotik tedavilerinin bu duruma yol açtığı düşünülmüştür. Tedavi tercihi, klaritromisin içeren üçlü tedavi rejiminin iyi bir alternatifi konumunda bulunan, hibrit tedavi protokolü olmuştur. Normalde bu rejimde ilk yedi gün hastaya PPI, amoksisilin başlanmakta, devamındaki yedi gün ise klaritromisin ve metranidazol eklenmektedir. Süre 14 güne tamamlanmaktadır. Bu temel bilgi üzerinde, olası başarısızlığın ve antibiyotik direncinin önüne geçmek, levofloksasin ve rifabutin içeren kurtarıcı tedavi rejimlerine gerektiğinde başvurulabilir amacıyla, eradikasyon tedavisi yeniden düzenlenmiştir. Buna göre ilk yedi gün hastalara amoksisilin 2x1 g, 3x262 mg bizmut subsalisilat ve pantoprozol 2x40 mg verilmiş, ikinci yedi gün bu üç ilaca 2x500 mg metranidazol ve 2x500 mg tetrasiklin eklenerek tedavi 14 güne tamamlanarak modifiye edilmiş ve uygulanmıştır (Tablo 3). Böylelikle ilk 7 gün Hp etrafında yer alan tabakanın hasarlanması, ikinci hafta ise genetik içeriğinin yok edilmesi hedeflenmiştir. Klaritromisin direnci gözetilerek, ikinci hafta başlanacak olan antibiyotik olarak tetrasiklin tercih edilmiş, metranidazol değiştirilmemiştir. Tedavinin uygulanmasında izlenen sürecin karışıklığı, uyumun düşük olmasına neden olmaktadır. Bu olumsuzluğun aşılabilmesi için, tedavi şeması her hasta ile detaylı görüşülmeli ve gerektiğinde açık yazılı bir belge verilerek anlatılmalıdır.

Hp pozitifliği saptanan 828 hastanın, hiçbirine Campylobacter Like Organisms (CLO) testi uygulanmamıştır. Bu test ile gastrik mukozanın patolojik bulguları hakkında fikir edinmek mümkün değildir. Oysa tedavinin uygulanıp uygulanmayacağı, gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukozal atrofi veya displazi gibi prekanseröz lezyonların varlığına ya da hastanın süregelen yakınmalarına göre belirlenmelidir. Önemli olan, yakınması olmayan ancak prekanseröz lezyonu bulunan, Hp pozitif hasta grubunu bulmaktır. Bu grubun dikkatli takip altında olması ve uygun tedavi alması gerekmektedir. Etkin bir eradikasyon tedavisi titiz bir değerlendirme gerektirir. En iyi koşullarda dahi antibiyotik tedavisinin başarı oranı %90'lar civarındadır. Tedaviye uyumsuzluk ya da yetersiz ve etkin olmayan bir tedavi planı, antibiyotik direnci konusunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Gastropatisi olan hastalarda Hp saptanmamıştır. Oysa gastrit tanısı konulan hastaların %57,2'sinde Hp pozitif ve bu bulgu gastropatiden gastrite ilerleyen süreçte, Hp'nin kolaylaştırıcı faktör olduğunu desteklemektedir. Hp pozitif hastaların %14,9'unda gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı saptanmış, tamamına Hp eradikasyon tedavisi verilmiştir. Hp negatif olan hastaların ise %20,4'ünde gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi birlikteliği görülmüştür. Bu durumda, kolaylaştırıcı diğer faktörlerin (sigara, nonsteroid anti enflamatuvar ilaç kullanımı, alkol, ek hastalık varlığı vb. gibi) etken olabileceği ya da biyopsi alınan mukozada değil de farklı bir mukozal alanda Hp kolonizasyonunun bulunabileceği ihtimali düşünülmüştür. Böylesi bir durum netleşmesi adına, biyopsi sayısını arttırmanın veya daha gelişmiş endoskopik görüntüleme teknolojilerinin kullanılmasının faydalı olacağına inanılmaktadır.

Ayrıca alt grupların detaylı incelemesinde tüm gastrik intestinal metaplazi saptanan hastaların %54,2'sinde, gastrik mukozal atrofi saptanan hastaların ise %82,2'sinde, Hp pozitifdir. Bu iki prekanseröz lezyon üzerinde Hp'nin olumsuz etkisi, grubumuzda da gözlenmiştir. Yine mide kanseri tanısı koyulan tüm hastalarda histolojik alt tip adenokanserdir ve %66,7'sinde Hp, gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi birlikteliği gözlenmiştir. Tümünde displazi saptanmıştır ve %83,4'ü yüksek dereceli, %16,7'si düşük dereceli displazili mukoza alanına sahiptir. Mide kanseri grubu dışında displazi içeren hasta saptanmamıştır. Bu nedenle ileri endoskopik tedavi yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. 28 hastaya gastrik polipektomi işlemi uygulanmış olup, bunların birinde lenfoma, bir tanesinde de gastrointestinal stromal tümör saptanmıştır. Her ikisi de Hp pozitifdir. Tüm grubun %4,3'ünde peptik ülser (PÜ) saptanmıştır. PÜ olan hastaların %25,4'ünde gastrik ve duodenal ülser eş zamanlı bulunmuştur. İzole duodenal ülser gözlenmemiştir. Tümünde Hp pozitifdir ve gastrik intestinal metaplazi ile gastrik mukozal atrofi varlığı patolojik olarak gösterilmiştir. Bu bulgu Hp infeksiyonunun mukozal hasarın önemli bir etkeni olduğunun göstergesidir. Her PÜ hastası uygun şekilde PPI ve modifiye hibrit eradikasyon protokolü ile tedavi edilmiştir. Refrakter ülseri olan hastaya rastlanmamıştır. Gebe olup PÜ hastalığı bulunan hasta olmamıştır. Tüm PÜ grubunun kontrol endoskopik incelemesi tedaviden 8-10 hafta sonra yapılmıştır. Prekanseröz lezyonu olmayan, yakınması bulunmayan Hp pozitif hastalara eradikasyon tedavisi uygulanmamıştır. Bu gruba konu hakkında bilgilendirme yapılmış, düzenli aralıklarla poliklinik kontrolünde olmaları tavsiye edilmiştir. Modifiye hibrit tedavi protokolü (Tablo 3) toplam 658 hastaya uygulanmıştır. Her hasta ile tedavi detaylı görüşülmüş, yan etkileri anlatılmış ve tedavi sonrasında kontrollerinin yapılması gerektiği ifade edilmiştir.

Kontrol endoskopik girişimi kabul eden her hastadan, endoskopik biyopsi alınmıştır. Tekrar işlemi yaptırmak istemeyen gruba ise dışkıda Hp antijeni çalışılmıştır. Hastaların %76,1'i tedavi sonrasında eradikasyon başarısı test edilebilmiştir. 157 hastanın (%23,9) tedavi sonrası eradikasyon başarısı hakkında, süreç sonunda endoskopik inceleme ya da tetkik istememeleri nedeniyle bilgi edinilememiştir. Değerlendirme yapılabilen grupta, endoskopik biyopsi ile eradikasyon başarısı %93,2, dışkıda Hp antijeni ile %92,6 seviyesinde saptanmıştır. Altı randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde, klasik hibrit tedavi protokolünün Hp eradikasyon başarı oranı %89 düzeyindeyken [23], yapılan değişiklik sonrasında, grubumuzda eradikasyon başarı oranı ortalama %92,9 oranındadır ve ümit vericidir.

Hibrit tedavi ile klaritromisin içeren üçlü eradikasyon tedavisinin doğrudan karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Ancak literatürde klaritromisin içeren üçlü eradikasyon protokolü ile reverse hibrit tedavi, 440 hasta üstünde randomize olarak çalışılmış ve hibrit tedavi protokolünde daha yüksek başarı oranı elde edilmiştir [24]. Hibrit tedavinin bu yönüyle dikkatle incelenmesi ve iyi bir düzenleme ile

kurtarıcı tedavilerden önce kullanılmasının faydalı olacağına inanmaktayız.

Hp eradikasyon tedavisi sonrası negatifleşen hastaların, takiplerinde Hp'nin pozitif saptanması durumu rekürrenstir. Eğer nükste saptanan Hp, tedavi öncesinde saptanan Hp ile aynı genetik özelliğe sahipse rekrüdesens, farklı genetik özellikte Hp ile pozitiflik ortaya çıktıysa reinfeksiyon söz konusudur. Rekrüdesens ve reinfeksiyon ayrımının doğru yapılabilmesi amacıyla mutlaka tedavi öncesinde Hp tanısı için yapılan işlemde hem antrum hem de korpustan biyopsi örnekleri alınmalıdır. Rekürrensin %80-95'i tedaviden sonraki ilk yılda görülür. Ayrıca Hp eradikasyonunda etkin bir tedavi yapılırsa ve %85-90 düzeyinde eradikasyon sağlanırsa, eradike olan olgularda rekürrens görülme olasılığı <%1 / yıl'dır.

Çalışmanın en önemli kısıtlayıcı özelliği modifiye hibrit tedavi verilen ve negatif olduğu saptanan hasta grubunun uzun sürede, ne kadarının pozitifleştiğinin bilinmemesidir. Rekrüdesens ve reinfeksiyon oranları hesaplanamamıştır.

Modifiye hibrit tedavi protokolü sonrası elde edilen yaklaşık %93'lük eradikasyon başarısı önemlidir. Tedavi öncesi hastalarla yapılan görüşmede, ilaçlarla ilgili olası yan etkilerin anlatılması, uyumu arttırmıştır. Protokolün uzun süreli, rekürrens, reinfeksiyon ve rekrüdesens oranlarını da ortaya koyacak şekilde prospektif ve randomize olarak tekrarlanması, değerli bilgilerin elde edilmesine olanak tanıyacak, kurtarma tedavileri öncesinde bir basamak olabilecektir.

Eradikasyon tedavisinde yaşanan en büyük sorun olan antibiyotik direncinin önlenmesi için, basamaklı yaklaşım sergilenmelidir. Kurtarma tedavileri mümkün olduğunca sona bırakılmalıdır. Tedavinin verilme kararı öncesinde her hasta, ayrı ayrı ele alınmalı ve endoskopik inceleme için ikna edilmelidir. Uygun yerlerden, gerekli sayıda doku örneği alınmalıdır. Örnekleri yetkin patologlar değerlendirmeli, prekanseröz lezyon varlığı not edilmeli ve tedavi planı bu temele oturtulmalıdır. Kanıt dayalı olarak eradikasyon başarısı gösterilmeli, saptanan aksaklıklar giderilmelidir. Tedaviye uyumun artırılması için, hastaya gerekli süre ayrılmalı ve yan etkiler tedavi öncesinde anlatılmalıdır. Bu mesleki bir görev olmanın yanında toplum sağlığı açısından da son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2019; 380:1158.
2. 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.
3. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071.
4. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45.

5. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10: 157.
6. 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.
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
8. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646.
10. 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.
11. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012; 143: 10.
12. Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 36.
13. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 534.
14. 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.
15. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 401.
16. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 65.
17. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597.
18. 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.
19. Sezgin O, Aslan G, Altintaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 163-7.
20. Cağdaş U, Otağ F, Tezcan S, Sezgin O, Aslan G, Emekdaş G. Detection of *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance in gastric biopsy specimens. *Bul Mic* 2012; 46: 398409.
21. Akyildiz M, Akay S, Musaoglu A, Tuncyurek M, Aydin A. 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 (1): 53-7.
22. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372.
23. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79.
24. Hsu PI, Kao SS, Wu DC, et al. A Randomized Controlled Study Comparing Reverse Hybrid Therapy and Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2104.