

Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: *Helicobacter Pylori* Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?

An Evidence-Based Medicine Practice: What Should be the Appropriate Approach in the Treatment of Helicobacter Pylori Gastritis?

Mehmet Can KUTLAR¹, Gülser DOĞAN¹, Lara GÜLKAYA¹, Aynur Sema DERİNYOL¹, Kübra Nur YEĞİN¹, Fatma TEKİN¹, Melis Nur ÖZDEMİR¹, Deniz SARIKCIOĞLU¹, Ceren KİŞMİR¹, Almina AKGÜN¹, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III programında yer alan Kanıta Dayalı Tıp Programı 12.10.2021-16.11.2021 tarihleri arasında toplam 13 saatlik altı oturumda yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma grubumuz öğrencileri, kolaylaştırıcı öğretim üyesi ile birlikte seçtikleri olgunun sorunlarına yönelik aralarında iş bölümü yapmış ve çözümde kullanacakları kanıtları elde etmede kanıt piramidini kullanarak literatür bilgisi elde etmişlerdir.

Bulgular: Öğrenciler, kanıta dayalı tıp uygulamasında elde edilen bilgiler üzerinde çalışarak geleneksel üçlü tedavi (klaritromisin, amoksisilin, lansoprazol) verilen ve tedavisinde sorunlar yaşayan *Helicobacter pylori* gastriti tanısı almış hastanın sorunlarına yönelik çözüm önerileri geliştirmişlerdir.

Sonuç: Hastaya uygun tedavi verilmediği düşünülmüştür. Dörtlü bismut veya ikili Amoksisilin tedavisinin uygulanması önerilmiştir. Proton pompa inhibitörü 2x1 olarak verilmeli, hastanın 14 gün olan tedavi süresine uyumu sağlanmalıdır. Tedaviye ek olarak, hastaya probiyotik takviyesi (*Lactobacillus* türleri) de önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Kanıta dayalı tıp, *Helicobacter pylori*, gastrit, tedavi, diyet takviyesi

ABSTRACT

Introduction: Evidence-Based Medicine Program, which is a part of Phase III education program of Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine, was held between 12.10.2021 and 16.11.2021 in six divided sessions, as a total of 13 hours.

Material and Method: Our study group students, together with the facilitator lecturer, divided the work among ourselves for the problems of the case chosen and obtained literature information to find out the solution by using the evidence pyramid.

Results: By working on the information obtained in the practice of evidence-based medicine, the students developed solutions for the problems of a patient diagnosed with *Helicobacter pylori* gastritis, who was given traditional triple therapy (clarithromycin, amoxicillin, lansoprazole) and had problems during the treatment.

Conclusion: It was thought that the patient was not treated appropriately. Quadruple bismuth or dual amoxicillin therapy has been suggested. Proton pump inhibitor should be given bid and the patient should comply with the 14-day treatment period. In addition to drug treatment, probiotic supplement (*Lactobacillus* derivatives) may also be recommended to the patient.

Keywords: Evidence-based medicine, *Helicobacter pylori*, gastritis, treatment, dietary supplement

Cite This Article As: Kutlar MC, Doğan G, Gülkaya L, Derinyol AS, Yeğin KN, Tekin F, Özdemir MN, Sarıkcioğlu D, Kişmir C, Akgün A, Özdamar ŞO. Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: *Helicobacter Pylori* Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?. YIU Sağlık Bil Derg 2022;3:6-14.

Giriş

Kanıta Dayalı Tıp terimi 1990'ların başında Kanada Ontario McMaster Üniversitesinden Sackett ve ark., tarafından ortaya atılmış olup araştırmalardan elde edilen en iyi kanıtların, klinik deneyim ve hastaya ait tercihlerin bir araya getirilmesi sonucunda hasta için en iyi tıbbi yaklaşımın uygulanması olarak tanımlanmıştır (1).

Kanıta Dayalı Tıp (KDT), sistematik araştırmalardan elde edilen klinik dışı kanıtların, klinik tecrübe, mesleki deneyim ve olgunun özellikleri ile birleştirilmesi ve bunun tıp etiği çerçevesinde yapılmasıdır (1-3).

Kanıta Dayalı Tıp yaklaşımına gerek duyulmasının nedeni, sürekli olarak yeni kanıtların ortaya çıkması, bu kanıtlar

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail: sukruoguzozdamar@yiu.edu.tr; **M.C.K.:** <https://orcid.org/0000-0001-7023-7466>, **G.D.:** <https://orcid.org/0000-0002-9827-3546>, **L.G.:** <https://orcid.org/0000-0003-4024-0204>,
A.S.D.: <https://orcid.org/0000-0001-7934-3628>, **K.N.Y.:** <https://orcid.org/0000-0003-4469-9493>, **F.T.:** <https://orcid.org/0000-0003-3383-5154>, **M.N.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0001-9799-8775>,
D.S.: <https://orcid.org/0000-0002-7215-7213>, **C.K.:** <https://orcid.org/0000-0002-2370-9712>, **A.A.:** <https://orcid.org/0000-0002-1183-7696>, **Ş.O.Ö.:** <https://orcid.org/0000-0002-8474-7667>

Received/Geliş Tarihi: 03.12.2021, **Accepted/Kabul Tarihi:** 02.03.2022, **Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 29.04.2022

©Copyright 2022 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2022 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

öğrenildikçe hasta bakımında sık ve önemli değişikliklere yol açmasıdır. Bu bilgilere günü gününe ulaşmamız güçtür. Güncel bilgilerimiz ve klinik performansımız zaman içinde hızla tükenirken eğitim programlarının bu değişim hızına yetişmemesi en önemli sorunlarımızdan birisini oluşturmaktadır. Bu nedenlerle de “Kanıt Dayalı Tıp” temelli öğrenmenin öğrencileri güncel tuttuğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Kanıt Dayalı Tıp uygulamaları sonucunda; soru sorabilmek, soruları yanıtlamak, karar vermek, bilgileri anlamak sağlanırken tanı koymak, en iyi tedaviyi seçmek, riskleri değerlendirmek ve prognozu öngörmek mümkün olabilmektedir (2-5).

Materyal ve Metod

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III programında yer alan Kanıt Dayalı Tıp Programı 12.10.2021-16.11.2021 tarihleri arasında toplam 13 saatlik altı oturumda yapılmıştır. Kanıt dayalı tıp uygulaması her birinde 13 veya 15 öğrencinin yer aldığı altı grupta yapılmıştır. Aktif 10 öğrencinin çalışmaya katıldığı Grup 5 öğrencileri kolaylaştırıcı öğretim üyesi ile birlikte seçtikleri olgunun sorunlarına yönelik olarak aralarında iş bölümü yapmışlar ve olgunun sorunlarının çözümünde kullanacakları yöntemi belirlemişlerdir. Bunun için uluslararası tıbbi veri tabanlarında (Pubmed, Clinical Key, vb.) sırasıyla mümkün olan en yeni meta analizler, sistematik derlemeler, randomize kontrollü çalışmalar, kohort ve olgu kontrol çalışmaları, olgu raporları ve uzman görüşleri taranmıştır. Kanıt piramidini kullanarak elde ettikleri bilgileri tartışarak sınıflandırmış ve gerekli gördükleri bilgileri belirlemişlerdir. Bu doğrultuda olgunun sorunlarına yönelik çözüm önerilerinin yer aldığı sunumlarını hazırlamışlardır.

Olgu

Midesinde ekşime ve yanma şikayetleri olan 66 yaşında erkek hasta Gastroenteroloji kliniğine başvuruyor. Gastroskopi yapıyor; mide antrum ve kardiya bölgelerinden endoskopik biyopsiler alınıyor. Biyopsilerin patolojik incelemesinde hastada *Helicobacter pylori* gastriti saptanıyor. Bunun üzerine ilgili hekim tarafından 14 gün sürecek olan üçlü tedavi (klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 500 mg 4x1, lansoprazol 30 mg 1x1) veriliyor. Hastaya 15 gün sonra kontrole gelmesi öneriliyor. Hasta kontrole geldiğinde şikayetlerinin geçmediğini belirtiyor.

Pico

P – Patient, problem or population (Hasta, sorun veya popülasyon)

I – Investigated condition (araştırılan durum) (ilgilenilen girişim, maruziyet, risk/prognostik faktör veya test sonucu gibi)

C – Comparison condition (control) (kontrol grubu) (ilgilenilen girişim, maruziyet, risk/prognostik faktör veya test sonucu vb. ne dair alternatif yaklaşımlar)

O – Outcome(s) (Sonuç(lar)) (ilgilenilen semptom, sendrom veya hastalık vb. ile ilgili sonuç veya sonuçlar)

Bazı otörler, T (timing, zamanlama) ve S (çalışma tipi) parametrelerini de eklerler.

T – Timing (zamanlama) (girişimin yapılma zamanı veya yayımlanma tarihi gibi)

S – Study type (çalışma tipi) (randomize kontrollü çalışma, kohort çalışması gibi). (6,7)

Buna göre, “*Helicobacter pylori* gastriti olan hastalar → Populasyon

Üçlü tedavi (Klaritromisin, Amoksisilin, Lansoprazol) → Girişim

Başka ilaç tedavisi uygulanması (BQT) veya kemoterapi uygulanması veya uygulanmaması → Karşılaştırma veya kontrol grubu

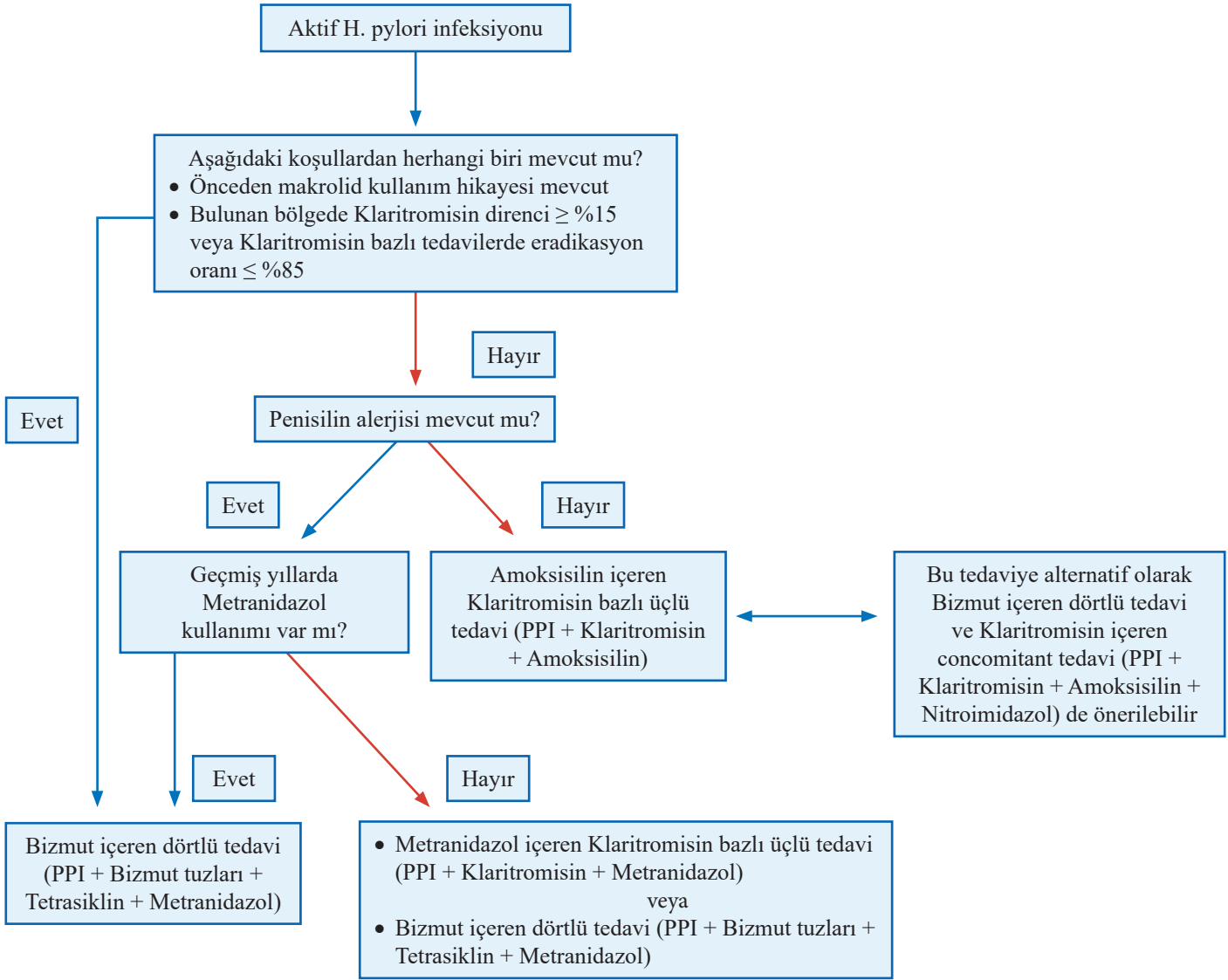
Hastanın iyileşerek taburcu olması, daha etkin kemoterapi → Sonuç” olarak değerlendirildi ve soru veya sorun şöyle tanımlandı:

“*Helicobacter pylori* gastriti olan hastalarda, üçlü tedavi diğer tedavi yöntemlerine göre hastayı iyileştirmede ne kadar etkilidir veya doğrudur?”

Soruna veya konuya doğru yaklaşım için önce kimlerin *H. pylori* enfeksiyonu için risk altında olduğunun araştırılmasının gerektiğine karar verildi. Yapılan çalışmalarda, yeterli kişisel ve toplumsal hijyenik koşulların sağlanamamasının, düşük sosyoekonomik durumun, restoranyemeği tüketim alışkanlığının, filtre edilmemiş veya temiz olmayan su tüketiminin, kötü hijyen alışkanlıklarının olması ve aile hikayesinin olması gibi parametrelerin ajan patojenin bulaşmasında ve enfeksiyonun seyrinde önemli olduğu belirlendi (8).

H. Pylori Tedavisinin Önemi

H. pylori, dünyada en sık rastlanılan hastalık etkenlerinden biri olup, dünya nüfusunun yarısı bu organizma ile infektidir. *H. pylori* enfeksiyonu ile karşılaşma riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H. pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı %0.5-1 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10 civarındadır. Dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını infekte eden *H. pylori*, infekte kişilerin %20-30'unda duodenal ve gastrik ülserlere sebep olabilmektedir. Mide kanserlerinin %1-4 'ünü oluşturan mide MALT lenfomaları, gastrointestinal lenfomaların da %25'ini meydana getirir. MALT lenfoma olgularında *H. pylori* enfeksiyonu %85-92 oranında saptanabilmektedir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* ile mide kanseri ilişkisi riskinin de yaklaşık %75 olduğunu göstermiştir. (8-12). Ülkemizde *H. pylori* görülme sıklığı oldukça yüksektir. Nüfusun %80'i 20 yaşına kadar infekte olmaktadır (13,14). Maastricht V'e göre *H. pylori* ile infekte tüm hastalara tedavi verilmelidir (15).



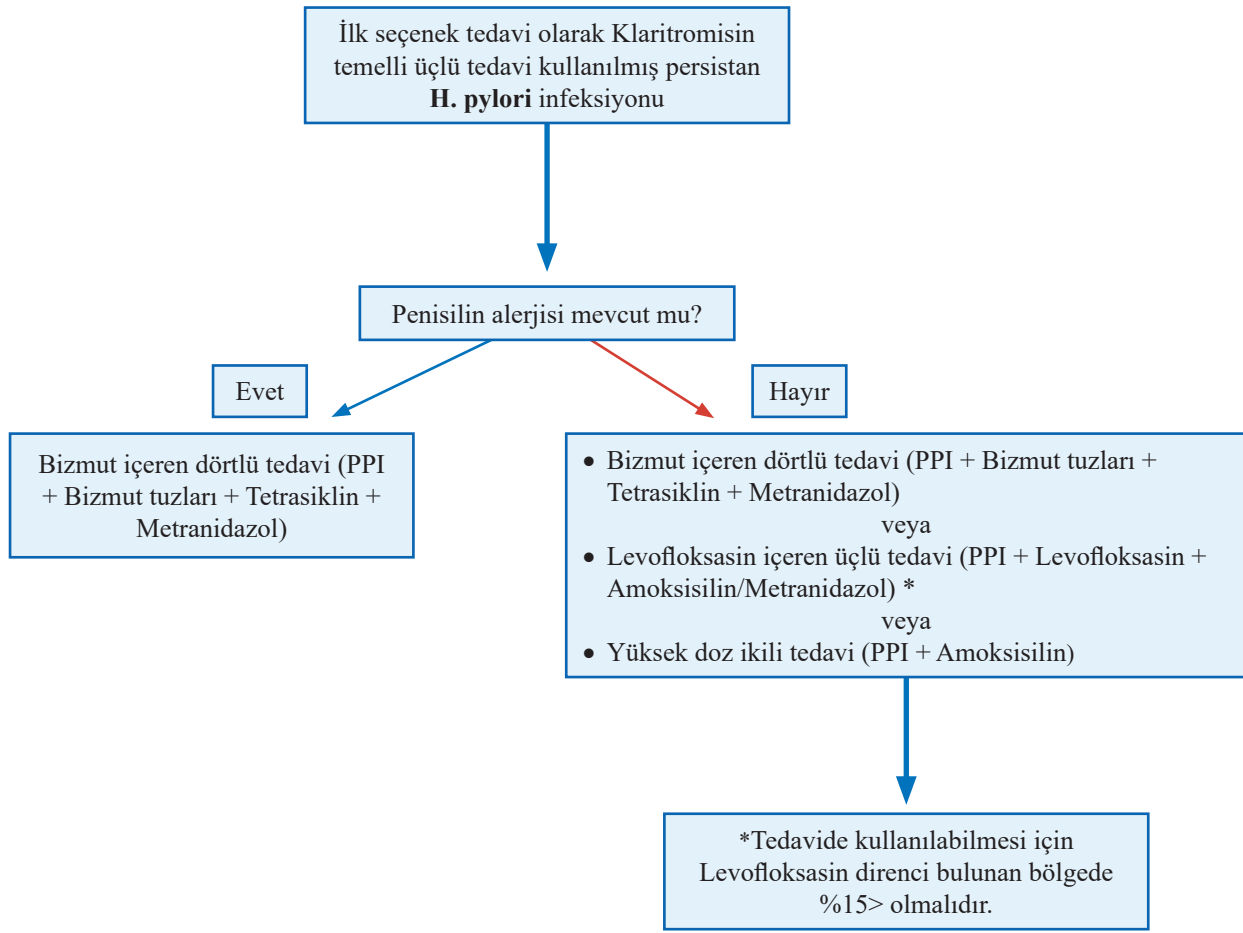
Şekil 1. H. pylori tedavisinde UptoDate tarafından önerilen tedavi protokolü (17)

H. pylori ile infekte bireylerin tümünde kronik gastrik inflamasyon gelişmekte, fakat genellikle belirti vermeden ilerlemektedir. Peptik ülser hastalığı öncelikle sebebi tahmin edilemeyen tipte gelişir. Bununla birlikte; aspirin kullanımı, Zollinger Ellison sendromu, Crohn hastalığı, bazı inflamatuvar bozukluklara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Peptik ülserin sebebi tahmin edilemeyen formları, tüm olguların %60-95'ini temsil etmektedir; hemen hepsinden *H. pylori* sorumlu tutulmaktadır. *H. pylori* gastrik ülserin %70-90'ını, duodenal ülserin ise %90-100'ünü oluşturmaktadır. Antral gastrit ve peptik ülserlerin yıllar sonra, özellikle, gastrik kanser öncüsü olan atrofik gastrit geliştirmesi, bu etkenin yaptığı infeksiyonların en önemli sonuçlarından biridir. Bu hastalarda adenokarsinomlar, en sık rastlanan kanser türüdür. Ayrıca 1994'te Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, *H. pylori*'yi insanlarda kanserojen (kansere neden olan bir madde) olarak sınıflandırmıştır ve bu bakteri insanda kanserojen olarak tanımlanan ilk bakteridir (16).

H. Pylori İnfeksiyonunun Güncel Tedavisi

Aktif *H. pylori* infeksiyonunda UptoDate tarafından derlenen ve ilk seçilecek tedavi olarak önerilenler Tablo-1'de görülebilir. Aktif tedavide ilk kriter makrolid kullanımının sorgulanması ve bölgesel makrolid dirençlerinin değerlendirilmesidir. Bölgesel olarak makrolide karşı olan direnç %15 veya üzerinde ise (eradikasyon oranı %85 ve altındadır) ilaca karşı direnç olduğu kabul edilir. Eğer makrolide karşı direnç veya önceden makrolid kullanımı varsa, hastaya bizmut içeren dördütlü tedavi önerilmektedir. Direnç gelişimi veya önceden makrolid kullanımı yoksa makrolid (klaritromisin) içeren tedaviler kullanılabilir. Ayrıca hastanın penisilin alerjisi de sorgulanmalıdır. Penisilin alerjisi olmayan hastalarda amoksisilin içeren tedaviler ilk seçim tedavisi olarak uygulanabilir (bkz. Şekil 1) (17).

Penisilin alerjisi mevcutsa hastanın metranidazol kullanımı da sorgulanmalıdır. Buna göre, yakın tarihte metranidazol kullanımı varsa bizmut içeren dördütlü tedavi önerilmelidir; metranidazol



Şekil 2. İlk seçenek olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenek tedaviler. (17)

kullanımı yoksa bizmut içeren dörtlü tedavi veya metranidazol içeren klaritromisin temelli üçlü tedavi önerilmektedir (17).

Aktif tedavi için ilk kriter olarak olgumuzun makrolid kullanıp kullanmadığı sorgulanmış ve makrolid kullanmadığı anlaşılmıştır. Bölgesel makrolid direncinin ne düzeyde olduğu incelendiğinde ise 2018’de yayımlanan bir meta analize göre dünyada H. pylori tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı (klaritromisin, metranidazol ve levofloksasin) direnç gelişimi olduğu görülmüş, klinik kullanımlar için bölgesel dirençlerin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (18). Bir başka çalışmada metranidazol kullanımına karşı direncin tedaviye eklenen dörtlü tedavi ile aşılabileceği ileri sürülmüştür (19). Dörtlü bizmut tedavisinin metranidazol direncinden etkilenmediği de gösterilmiştir (20).

Türkiye’de 2021 yılında yapılan bir olgu serisi çalışmasında ise klaritromisin direnci %26.9 ve levofloksasin direnci %25.5 olarak belirlenmiş, klaritromisin ve levofloksasin içeren tedavilerin önerilmemesi vurgulanmıştır (21). Türkiye’den bir başka çalışmada da amoksisilin ve tetrasiklinlere karşı direnç gelişimi görülmezken, direnç gelişim oranları klaritromisin için %36.7, metranidazol için %35.5 ve levofloksasin için %29.5 bulunmuştur (22). Ayrıca Bursa ilinde yapılan bir

çalışmada metranidazol direnci %62, levofloksasin direnci %36, klaritromisin direnci %19 ve rifampisin direnci %12 bulunmuştur; amoksisilin ve tetrasiklin direnci gösteren olgu saptanmamıştır (23).

Bir hafta süren üçlü tetrasiklin tedavisinin (sükralfat + tetrasiklin + metranidazol), klaritromisin temelli üçlü tedavi + omeprazol karşısında etkinliği tatmin edici ancak düşük bulunmuştur; ayrıca yan etkilerinin de klaritromisin içeren üçlü tedaviden az olmadığı ileri sürülmüştür (24).

Bu çalışmalar sonucunda makrolide (klaritromisin) karşı bölgesel direnç geliştiğini düşünebiliriz. Olgumuza verilen tedavinin (klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol), klaritromisin içermesi ve klaritromisin direnci olan bir bölgede kullanılması sebebiyle önerilen ilk seçenek tedavileri arasında yanlış bir seçim olduğu görülmektedir (17).

Bu olguda ikinci seçenek tedavisi olarak ne uygulanabilir sorusuna verilecek yanıt şu olabilir: İlk seçenek tedavinin başarısız olması nedeniyle olgudan endoskopik biyopsi alınabilir ve antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir. Bu testin sonuçlarına göre ikinci seçenek tedavilerden uygun olan da seçilebilir. Ancak bizmut dörtlü tedavi uygulanacak ise antibiyotik duyarlılık testine

gerek kalmayacaktır; çünkü bizmut dördütlü tedavi metranidazol direncinden etkilenmemektedir. Ayrıca tetrasikline direnç kazanmış bir *H. pylori* enfeksiyonunun da olgumuzda bulunma olasılığı oldukça düşüktür (15). Olgumuza hangi yaklaşımın önerilmesi akılcı olacaktır? İlk seçenek tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin tekrar kullanımı, antibiyotik direnci gelişimi sebebiyle önerilmemektedir. Ancak amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir görüldüğünden tekrar kullanılabilir. İlk seçenek olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenek tedaviler de Şekil 2’de görülebilir (17).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği’nin 2017’de yayımlanan kılavuzuna göre ilk seçenek tedavisi olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi kullanan hastalar için önerilen ikinci seçenek tedaviler, bizmut içeren dördütlü tedavi veya levofloksasin içeren üçlü tedavidir (25). Aynı şekilde Maastricht V’e göre de ilk seçenek klaritromisin temelli üçlü tedavi başarısız olursa, önerilen ikinci seçenek tedaviler bizmut içeren dördütlü tedavi veya levofloksasin içeren üçlü tedavidir. Yapılan çalışmalarda iki tedavinin de etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur ve levofloksasin içeren üçlü tedavinin yan etkileri bizmut içeren dördütlü tedaviye göre daha az olduğundan levofloksasin ilk seçim olabilir. Bulunan bölgede levofloksasine direnç gelişirse, ikinci seçenek tedavi olarak bizmut dördütlü tedavi uygulanabilir (15).

Önerilen tedavilerden levofloksasin üçlü tedavisinin uygulanabilmesi için levofloksasin direncinin $\leq 15\%$ olması (düşük levofloksasin direnci) gerekmektedir (21-23). Bu sonuçlara dayanarak olgumuza levofloksasin verilmesi uygun bulunmamıştır. Önerilen tedavilerden bizmut içeren dördütlü tedavinin eradikasyon oranları ve yan etkilerinin klaritromisin bazlı üçlü tedaviye benzer bulunması ve bizmut içeren dördütlü tedavinin, klaritromisin içermemesi ve dolayısıyla klaritromisin direncinden etkilenmemesi (20) nedeniyle olgumuzda tercih edilebileceği düşünülmüştür. Bizmut içeren tedavi olgumuza uygun görüldüğünden hastamıza biyopsi yapmamız gerekmemektedir. Ancak hastaya herhangi başka bir sebeple zaten biyopsi yapılacaksa biyopsi üzerinden alınacak örneklerle antibiyotik duyarlılık testi uygulanması ve sonuçlara göre hareket edilmesi önerilmekteyse de (15), *H. pylori* kültürü yapılmasının zorluğu, diğer bakteriyel hastalıklarda olduğu gibi kültür ve antibiyogramın *H. pylori* enfeksiyonunda rutin olarak kullanılmasını sınırlamaktadır.

Ayrıca hastada bizmut dördütlü tedavi kullanımına engel varsa amoksisilin içeren ikili tedavi de etkili olabilir (17). *H. pylori*’nin birinci basamak tedavisinde bizmut içeren dördütlü tedavi ile modifiye ikili tedavinin (proton pompa inhibitörleri & amoksisilin) eradikasyon etkinliğini karşılaştırılan bir çalışmada, eradikasyon oranlarının, bizmut içeren dördütlü tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiştir. Modifiye ikili tedavi alan grupta, bizmutlu dördütlü tedavi grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az yan etki saptanmıştır. Ayrıca, modifiye ikili tedavide ilaç maliyetinin,

bizmut içeren dördütlü tedavi ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Buna göre modifiye ikili tedavinin, bizmut içeren dördütlü tedaviye göre eşit derecede etkili, daha güvenli ve daha az maliyetli olduğu belirtilmiştir (26).

Birinci basamakta enfeksiyonun eradikasyonu için 14 günlük ikili tedavi (günde dört kez esomeprazol ve amoksisilin) ve üçlü+ bizmutlu tedavinin karşılaştırıldığı randomize bir başka çalışmada da, ikili tedavi grubunda görülen yan etkilerin, diğer grupta görülenlerden önemli ölçüde daha düşük olduğu ortaya konmuştur (27).

***Helicobacter pylori* eradikasyonunda PPI kullanımı:**

H. pylori düşük pH aralığında (pH: 3-6) genellikle non-replikatif formda bulunacaktır. Eğer ortamda pH yükseltirse *H. pylori* replikatif forma geçer; bu form antibiyotiklere (amoksisilin ve klaritromisin) daha duyarlıdır. PPI ilaçların *H. pylori* eradikasyon oranlarını artırdığı birçok meta analizde gösterilmiştir. Bu ilaçlardan ikinci jenerasyon olan esomeprazol ve rabeprazol, ilk jenerasyon PPI’lere göre *H. pylori* eradikasyonunda daha başarılı sonuçlar oluşturmaktadır. Ayrıca bazı metaanalizlerde lansoprazol ve omeprazol’un CYP2C19 polimorfizminden etkilendiği, buna karşın esomeprazol ve rabeprazol’un bu polimorfizmden etkilenmediğini gösterilmiştir. Rabeprazol CYP2C19 polimorfizmlerinden en az etkilenen PPI olarak kabul edilmektedir. Beyaz ırkta, bu ilaçlar Asya toplumlarına göre daha hızlı metabolize edilmektedir (15). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, dispeptik Türk hastaların çoğunluğunda CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 genotipleri saptanmış ve bu hastaların PPI’leri hızlı metabolize ettiği saptanmıştır (28).

Bu hastada planlanan ilk tedavide lansoprazol 1x1 kullanılmıştır. PPI tedavisi *H. pylori* eradikasyonunda bütün PPI’ler için 2x1 olarak kullanılır. Bu hastada PPI dozu da yanlıştır. 2x30 mg olmalıdır. Ayrıca Türk halkı ile ilgili çalışmalarda hızlı metabolize olmaları varsayıldığında doz artışı önerilmektedir. PPI’ler arasındaki etkinlik farklılıkları günümüzde gözardı edilebilir. Ancak hastaların komorbid hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımları varsa pantoprazol ve rabeprazol tavsiye edilmektedir (15,28).

***H. pylori* enfeksiyonunda Vonoprazan ve NAC**

Literatürdeki kanıtlar, gastrik asit sekresyonunun güçlü bir şekilde inhibe edilmesinin *H. pylori* eradikasyonunda çok önemli olduğunu açıkça göstermektedir. Bu nedenle, farklı rejimlerin eradikasyon oranını optimize etmek için çeşitli hileler kullanılmalıdır. Spesifik denemeler gerekli olsa bile, mümkün olan en yüksek dozun uygulanması terapötik etkiyi iyileştirebilir gibi görünmektedir. Bununla birlikte ikinci jenerasyon ajanların metabolizmaları CYP2C19 genetik değişkenlerine daha az bağımlı olduğundan ve daha etkili olduklarından, PPI seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (29).

Vonoprazan (VPZ), asitle ilişkili hastalıkların tedavisi için Japonya'da yakın zamanda tanıtılan bir ajandır. VPZ, gastrik parietal hücrelerin lümen membranında bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'ın bir kompetitif inhibitörüdür. Bağlama gücü geleneksel PPI'lere göre çok daha güçlüdür; biyolojik aktivitesi lansoprazolden 300 kat daha fazladır. VPZ'nin diğer PPI'lere göre asit sekresyonunu inhibe etmek için gastrik asit tarafından farmakolojik aktivasyon gerektirmemesi ve proton pompasından yavaş ayrışma kinetiği nedeniyle daha uzun bir yarı ömüre sahip olması gibi önemli avantajları saptanmıştır. Diğer bir özelliği de etkisinin hızlı başlamasıdır. PPI'ler, maksimum gastrik asit inhibitör etkisini elde etmek için genellikle 75-100 saatten fazla süreye ihtiyaç duyarken VPZ daha hızlı, daha güçlü ve uzun süren gastrik asit inhibisyonuna neden olur. Dolayısıyla VPZ, bunlar yanı sıra sitokrom polimorfizmlerine bağlı metabolik aktivite değişikliklerine daha dayanıklı daha güvenilir ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle de geleneksel PPI'lerden daha iyi bir tercih gibi görünmektedir. Bu konu ile ilgili olarak daha çok araştırma verisine ihtiyaç bulunmaktadır (30-32).

Sonuç olarak antibiyotik direnci çağında, eradikasyon oranını iyileştirme stratejileri azalmaktadır. Yeni antibiyotikler keşfedilene kadar uygun antibiyotik kombinasyonu seçimi, antibiyotik duyarlılığı bilgisine dayalı (tercihen invaziv olmayan bir modalite ile) özel bir yaklaşım uygulamak akılcı görünmektedir. Yine de PPI optimizasyonu, aşı, probiyotikler veya fito-kimya gibi antibiyotik direnci sorununu atlayan yaklaşımlar alternatif yöntemler olabilir. Özellikle yeni ve daha etkili PPI'lerin güçlü kanıtlar ile uygulama alanına girmesi, *H. pylori*'ye karşı ek bir silah olabilir (33,34).

İnfeksiyonu tedavi etmek için çeşitli antibiyotik rejimleri vardır, ancak antibiyotik direnci dünya çapında artmaktadır. Probiyotikler, statinler, kurkumin ve N-asetilsistein (NAC) gibi yeni adjuvan ilaçlar, eradikasyon oranlarını artırmak için test edilmektedir. N-asetilsistein biyofilm yapısını istikrarsızlaştırabilir; ayrıca antibiyotiklerle sinerjik etkiye ve bakterisidal etkilere sahiptir. Ek olarak, NAC antioksidan özelliklere sahiptir ve gastrik mukus tabakasının kalınlığını azaltan primer mukolitik etkiye sahiptir, bunların her ikisi de *H. pylori* eradikasyonu üzerinde faydalı adjuvan etkiler gösterebilir. Tedaviye NAC eklenmesinin kontrol grubuna göre eradikasyon oranlarını iyileştirebileceği ileri sürülmüştür (35). Bu konuyla ilgili kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyet ve *H. pylori* İnfeksiyonu

Eradikasyon tedavisinin sorunu, *H. pylori*'nin en sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç gelişimi ve uzun süreli tedaviye hastanın uyumunun azalmasıdır.

Eradikasyonun başarısızlığı; başta diyare, mide bulantısı ve tad alma bozuklukları olmak üzere tedavinin kesilmesine neden olabilen yan etkiler ve tedavinin yüksek maliyeti ile de

ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, uzun süreli antibiyotik tedavisi, bağırsak florasının kalitatif ve kantitatif modifikasyonuna bağlı olarak gastrointestinal traktta *Clostridium difficile* infeksiyonuna da zemin hazırlayabilir.

Yalnızca belirli probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyon tedavilerinin yan etkilerini azalttığı konusunda görüş birliği bulunmasına rağmen (15), kemoterapiye destek olarak önerilebilecek diyetlerde *H. pylori*'ye karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ileri sürülen birçok besin ögesi üzerinde de çalışılmıştır. Diyetle müdahaleler, *H. pylori* kolonizasyonunda ve gastrit prevalansında azalma ile sonuçlanabilir ve potansiyel olarak mide adenokarsinomu gelişimi riskini de azaltır. Diyetle eklenen bitkisel ajanlar, probiyotikler, peptidler ve polisakkaridler kalıcı *H. pylori* eradikasyonuna izin vermese de bakteri kolonizasyonunu, mide inflamasyonunun derecesini ve mukozal atrofiyi hafifletebilir. Diğer bazıları ise geleneksel antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırır ve aynı zamanda kullanılan antibiyotiklerin yan etkilerini de azaltabilir (33,34).

Probiyotikler

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda, standart tedavilerin probiyotiklerle desteklenmesinin *H. pylori* eradikasyon tedavisinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini artırabileceğini göstermektedir. *H. pylori* gastritinin eradikasyon oranlarının incelendiği ve 2016'da yayımlanan bir meta analizde 2306 hastayı kapsayan 13 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmada eradikasyon oranları probiyotik ile takviye yapılan grupta önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Antibiyotige bağlı toplam yan etki insidansı, probiyotik takviyesi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon gibi yan etkiler, probiyotik takviyesi grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, probiyotik takviyesinin üçlü tedavi, yedi günlük tedavi ve 14 günlük tedavi gruplarında eradikasyon oranlarını artırdığı da belirlenmiştir (36).

Tek başına *Lactobacillus* ile veya çoklu suşlu probiyotiklerle takviyenin, *H. pylori* eradikasyon oranlarını iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur. *H. pylori* eradikasyon tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında probiyotik takviyesinin, takviye süresinden bağımsız olarak eradikasyon oranlarını iyileştirdiğini göstermektedir (34,36). Yine de probiyotik kullanımı ve suşların farklılıkları konusunda yeni genomik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laktoferrin

Laktoferrin, transferrin ailesinden antibakteriyel özellikler sergileyen bir glikoproteindir. Demir iyonlarını şelatlar ve böylece bu elementin bakterilere erişimini sınırlar. Laktoferrin anne ve inek sütünde, nötrofil granüllerinde, tükürükte, gözyaşında bulunur. Wang ve ark., tarafından bir fare modelinde laktoferrinin bakteri kolonizasyonunu ve *H. pylori* ile indüklenen gastriti azalttığı gösterilmiştir (36).

Üçlü veya dördü eradikasyon rejimlerine laktoferrinin eklenmesinin etkisini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, laktoferrin etkili eradikasyon oranını önemli ölçüde artırmış ve yan etki şiddetini azaltmıştır. Demir iyonlarının mevcudiyetindeki azalmanın yanı sıra, laktoferrin, hücre membranından penetrasyonu kolaylaştırması nedeniyle antibiyotiklerle sinerjistik etkiler gösterebilir (36,37).

İzotiyosiyanatlar

Brassica sebzeleri (karnabahar, kırmızı lahana, kolza, turp) izotiyosiyanat adı verilen maddeler içerirler.

Bu maddelerin, apoptoz indüksiyonu, hücresel proliferasyonun inhibisyonu ve kanserojen metabolizmasında yer alan karaciğer sitokromlarının modülasyonu gibi anti-kanser aktivitesi sergiledikleri gösterilmiştir.

Brokoli ve filizlerinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunan sülforafan, *H. pylori*'nin proliferasyonunu engelleyen izotiyosiyanatlardan biri olarak kabul edilmektedir. Sülforafan ayrıca klaritromisine dirençli suşlar dahil olmak üzere *H. pylori*'ye (MIC – 2 µg/ml) karşı in vitro bakterisidal aktivite de sergilemektedir. Yanaka ve ark., *H. pylori* enfeksiyonu saptanan asemptomatik hastaları içeren bir çalışmada 70 g/gün brokoli filizi (420 µmol glukorafanın içerir) yenildikten sonra kolonizasyon yoğunluğunda önemli bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavinin iyi tolere edildiği ve brokoli filizi ile ilişkili hiçbir yan etki olmadığı bildirilmiştir (38).

Fenolik Türevler

Birçok meyvenin, *H. pylori*'ye karşı in vitro bakteriyostatik aktivite sergilediği gösterilmiştir. Meyve ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesinin, fenolik türev içeriklerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda (*Highbush*) yaban mersini özünün, *H. pylori*'nin mukus, eritrositler ve mide epitel hücre kültürüne yapışmasını invitro düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Chatterjee ve ark. ahududu, çilek, böğürtlen ve yaban mersini özlerinin klaritromisine dirençli *H. pylori* suşlarına karşı güçlü bakteriyostatik aktivite gösterdiğini kanıtlamıştır (39). Zhang ve ark., 90 günlük bir süre içinde 250 ml yaban mersini suyu içen *H. pylori* enfeksiyonlu 189 yetişkin üzerinde ileriye dönük randomize çift kör bir çalışma yürütmüştür. Bu hastaların %14.46'sında 35. günde üreaz nefes testinin negatifleştiği görülmüştür (40).

Bal

Meşe ağacı balı ve manuka balları gibi bazı bal türlerinin, *H. pylori*'ye karşı güçlü in vitro bakteriyostatik aktivite sergilediği ve üreaz aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 150 dispepsi hastasının beslenme alışkanlıklarını değerlendirilmiş ve haftada en az bir kez bal alımının, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının düşüklüğü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. (41).

Yağlar ve Yağ Asitleri

Thompson ve ark., 1994'te çoklu doymamış yağ asitleri olan omega-3 ve -6'nın, *H. pylori*'nin in vitro büyümesini engellediğini göstermiştir. Ayrıca bitki kökenli yağlar, *H. pylori*'ye karşı bakteriyostatik aktivite sergileyen polifenoller içerir. Laboratuvar koşullarında, frenk üzümü tohumu yağı, balık yağı, havuç tohumu veya greyfurt çekirdeği yağlarının da *H. pylori*'ye karşı bakteriyostatik aktivite sergilediği gösterilmiştir (42). Prospektif çalışmalarında, Castro ve ark., zeytinyağının bakteriyostatik aktivitesini gösterirken, Ito ve ark., çoklu doymamış yağ asitleri alımının, atrofik gastrit prevalansını azalttığını belirtmişlerdir (43,44).

Allisin

Proton pompa inhibitörleri, amoksisilin ve klaritromisin gibi iki antibiyotikten oluşan üçlü tedavi (PTT), önerilen ilk tedavidir. Ancak bu tedavi ile eradikasyon oranları yaklaşık %70'e kadar (bu oran Türkiye'de yaklaşık %45'tir) düşmüştür. Klaritromisin ve metronidazol direnci bu düşüşün başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Dördü tedavi (BCQT) yer alan bizmut artık yüksek klaritromisin ve metronidazol direnci olan popülasyonlarda (>%15) ana tedavi olarak önerilmektedir.

Eradikasyon oranı yüksek, yan etkisi az ve hasta uyumunun en iyi olduğu maksimum süreli yeni alternatifler belirlemek, *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda, bitkiler, probiyotikler ve mide musinleri gibi çeşitli ajanların alternatif anti-*H. pylori* aktiviteleri ve klinik uygulamaları araştırılmıştır. PTT ve BCQT'ye ek olarak hastalara verilen sarımsaktan elde edilen Allisin'in (2-propen-1-sülnotezirik asit S- 2-propenil ester, dialil tiyosulfonat) *H. pylori* eradikasyonunda, ülserlerin iyileşmesinde ve semptomların remisyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (45).

Enfeksiyonun Önlenmesi

Asya'da yapılan bir çalışmada ev hijyeninin artırılmasının, çöplerin doğru ve yeterli şekilde uzaklaştırılmasının ve suların kaynatılarak içilmesinin, *H. pylori* enfeksiyonunun edinilmesini ve bulaştırılmasını önlediği gösterilmiştir (46). Son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada da *H. pylori* enfeksiyonunun iyi hijyen koşulları ile ters orantılı olduğu belirlenmiştir (47). Reinfeksiyon halen tartışmalı bir konudur.

Sorular

1. Sizce hastaya uygun tedavi verilmiş midir?
2. Siz hastaya nasıl bir tedavi uygulanmasını önerirsiniz?
3. Tedaviye ek olarak, hastaya önerileriniz olabilir mi?

Yanıtlar

1. Bizce hastaya uygun tedavi verilmemiştir.
2. Literatür bilgileri ışığında, dördü bizmut tedavisi uygulanması önerilebilir. Proton pompa düzeyi 2x1 olarak verilmeli,

hastanın 14 gün olan tedavi süresine uyumu sağlanmalıdır. Bizmut kullanımına engel varsa, ikili amoksisilin tedavisi ikinci seçenek olmalıdır. Olgumuza antibiyotik duyarlılık testi uygulanması ve sonuçlara göre hareket edilmesi Kanıta Dayalı Tıp açısından sağlam bir adım olsa da, uygulamadaki zorluk nedeni ile günümüzde PCR testleri kültür ve antibiyogram yerine kullanılmakta ve en azından ilaç direncini belirleyebilmektedir.

3. Komorbid hastalık varsa PPI seçiminde CYP2C19 polimorfizmi gözönüne alınmalıdır. Türklerin PPI'leri hızlı metabolize ettiği göz önüne alınarak hastaya uygun doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.
4. Tedaviye ek olarak, olgumuza probiyotik takviyesi (Lactobacillus türleri) de önerilebilir, ancak elde edilen bulguların kanıt değerlerinin düşük olması nedeniyle, diğer besin öğelerinin diyetle eklenmesinin gerekmediği kanısını taşıyoruz.
5. Ayrıca enfeksiyonun önlenmesinde bireysel hijyenik koşulların iyileştirilmesi, suların kaynatılarak içilmesi, çöplerin doğru ve yeterli düzeyde uzaklaştırılması yönünde önerilerde bulunulabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Yüksek İhtisas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı 08.04.2022-2022/05/07)

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazar Katkıları: Fikir - MCK, GD, LG, ASD; Tasarım - KNY, FT, MNÖ, DS; Denetleme - CK, AA, ŞÖÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MCK, GD, LK, ASD; Analiz ve/veya Yorum - KNY, FT, MCK, ŞÖÖ; Literatür Taraması - FT, MNÖ, DS; Yazıyı Yazan - CK, MCK, GD, ŞÖÖ; Eleştirel İnceleme - ŞÖÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by Yüksek İhtisas University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (date and number of approval: 08.04.2022-2022/05/07).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Author Contributions: Concept - MCK, GD, LG, ASD; Design - KNY, FT, MNÖ, DS; Supervision - CK, AA, ŞÖÖ; Data Collection and/ or Processing - MCK, GD, LK, ASD; Analysis and/or Interpretation - KNY, FT, MCK, ŞÖÖ; Literature Search - FT, MNÖ, DS; Writing - CK, MCK, GD, ŞÖÖ; Critical Reviews - ŞÖÖ.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Sackett, DL, Straus, SE, Richardson, WS, et al. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000.
2. Badenoch D, Heneghan C. Evidence-based medicine toolkit. BMJ Books. Navarra, 2002.
3. Erden A. Kanıta Dayalı Radyoloji. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2004; 10:89-91.
4. Akan H. Kanıta Dayalı Tıp. http://tfd.org.tr/sites/default/files/Klasor/Dosyalar/ebultenler/ktcg/53_3_hamdi_akan_yazi.pdf

5. Babaoğlu MÖ, Yaşar Ü, Dost T, Kayaalp SO. Kanıta Dayalı Tıp: Kavramlar, Örnekler Ve Görüşler. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(5):1298-305. <http://docplayer.biz.tr/32190134-Kanita-dayali-tip-kavramlar-ornekler-ve-gorusler.html>
6. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. AMIA Annu Symp Proc 2006;2006:359-63.
7. Lujendijk HJ. How to create PICO questions about diagnostic tests. BMJ Evid Based Med 2021;26:155-7.
8. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9 Suppl 2 33-39.
9. Stolte M. et al. (1996) Clinical presentation, diagnosis and treatment of Helicobacter pylori-related gastric lymphoma. In: Hunt R.H., Tytgat G.N.J. (eds) Helicobacter pylori. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-1792-7_22
10. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis 2000;181:1359-63.
11. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.
12. Makola Di Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2007;41:548-58.
13. Altındış M., Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. Kocatepe Tıp Derg 2003; 4: 1-12.
14. Nagiyev T, Yula E, Abaylı B, Koksall F. Prevalence and genotypes of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens from patients with gastroduodenal pathologies in the Cukurova Region of Turkey. J Clin Microbiol 2009; 47: 4150-4153.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
16. Polat Mümin, Helicobacter pylori tanımlanmasında farklı yöntemlerin uygulanması, (Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi), 2013.
17. Lamont JT. Treatment regimens for Helicobacter pylori in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021Nov25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori-in-adults>
18. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology 2018;155:1372-1382.e17.
19. Zou Y, Qian X, Liu X, Song Y, Song C, Wu S, et al. The effect of antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2020;25:e12714.
20. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion 2013;88:33-45.
21. Gökçekuyu BM, Yılmaz Ö, Soytürk M, Ellidokuz H, Akpınar H, Şimşek İ. Unacceptable Antibiotic Resistance Rates for Helicobacter pylori in Turkey: Something Must Change. Turk J Gastroenterol 2021;32:269-275.
22. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Rev Soc Bras Med Trop 2015;48:278-84.
23. Akar M, Aydın F, Kayman T, Abay S, Karakaya E. Detection of Helicobacter pylori by invasive tests in adult dyspeptic patients and antibacterial resistance to six antibiotics, including rifampicin in Turkey. Is clarithromycin resistance rate decreasing? Turk J Med Sci 2021;51:1445-1464.
24. Sung JJ, Leung VK, Chung SC, Ling TK, Suen R, Cheng AF, Li AK. Triple therapy with sucralfate, tetracycline, and metronidazole for Helicobacter pylori-associated duodenal ulcers. Am J Gastroenterol 1995;90:1424-7.
25. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: Am J Gastroenterol 2018;113:1102.
26. Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu YJ, Wang TY, Wang XW, et al. Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2019;114:437-445. doi: 10.14309/ajg.000000000000132. Erratum in: Am J Gastroenterol 2019;114:835.

27. Song Z, Zhou L, Xue Y, Suo B, Tian X, Niu Z. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: A randomized trial. *Helicobacter* 2020;25:e12762. Epub 2020 Oct 11.
28. Celebi A, Kocaman O, Savli H, Aygün C, Konduk BT, Sentürk O, Hülagu S. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia. *Türk J Gastroenterol* 2009;20:161-4.
29. Waldum HL, Kleveland PM, Sørdal ØF. *Helicobacter pylori* and gastric acid: an intimate and reciprocal relationship. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:836-844.
30. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-46.
31. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, et al. Vonoprazan- Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
32. Sue S, Shibata W, Sasaki T, Kaneko H, Irie K, Kondo M, Maeda S. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:686-692.
33. Ierardi E, Goni E, Losurdo G, Di Mario F. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:27-31. doi: 10.1111/hel.12157.
34. Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol* 2016;11:150-154. doi: 10.5114/pg.2016.61487.
35. Fontes LES, Martimbianco ALC, Zanin C, Riera R. N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD012357.
36. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11:e0163743.
37. Wang X, Hirno S, Willén R, Wadström T. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection by bovine milk glycoconjugates in a BALB/cA mouse model. *J Med Microbiol* 2001;50:430-435.
37. Hablass FH, Lashen SA, Alsayed EA. Efficacy of lactoferrin with standard triple therapy or sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial. *Türk J Gastroenterol* 2021; 32: 742-74 9.
38. Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, Nakayama M, Inoue S, Zhang S, et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:353-60.
39. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, Stohs SJ. Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem* 2004;265:19-26.
40. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005;10:139-45.
41. Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Vladimirov B, Nikolov R, Mitov I. Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of *Helicobacter pylori* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:85-6.
42. Thompson L, Cockayne A, Spiller RC. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration. *Gut* 1994;35:1557-61.
43. Castro M, Romero C, de Castro A, Vargas J, Medina E, Millán R, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil. *Helicobacter* 2012;17:305-11.
44. Ito Y, Suzuki K, Ichino N. The risk of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis from food and drink intake: a cross-sectional study in Hokkaido, Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2000; 1:147-56.
45. Si XB, Zhang XM, Wang S, Lan Y, Zhang S, Huo LY. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:6025-6040.
46. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb A, Ahi JD, Abid Z, Ahmed N, Habibullah CM. Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of *Helicobacter pylori*: a South Indian perspective. *Singapore Med J* 2007;48:543-9.
47. Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter*, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol* 2017;8:1034.