

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

***HELİCOBACTER PYLORİ* TEDAVİSİNDE
KULLANILAN FARKLI PROTOKOLLERDE
ERADİKASYON ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ersin KULOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DURSUN

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 13.03.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900087063 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Ersin KULOĞLU'nun "Helicobacter Pylori Tedavisinde Kullanılan Farklı Protokollerde Eradikasyon Oranlarının Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13.03.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

Prof.Dr. Hakan DURSUN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

“*Helicobacter pylori* Tedavisinde Kullanılan Farklı Protokollerde Eradikasyon Oranlarının Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 04.02.2015 tarih ve 02 no’lu oturumunun 2 no’lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 24.05.2017 tarih 2 no’lu oturumunun 18 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09.06.2017 tarih ve 3 no’lu oturumunun 31 no’lu kararı ile Prof. Dr. Hakan DURSUN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Ersin KULOĞLU tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>Hp</i> 'nin Tarihçesi.....	4
2.2. <i>Hp</i> 'nin Mikrobiyolojisi.....	4
2.3. <i>Hp</i> 'nin Epidemiyolojisi	5
2.4. <i>Hp</i> Enfeksiyonunun Bulaşı.....	6
2.4.1. Oral-Oral Yol.....	6
2.4.2. Fekal-Oral Yol	6
2.4.3. Gastro-Oral Yol	7
2.4.4. Gastro-Gastrik Yol.....	7
2.5. <i>Hp</i> Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri.....	7
2.5.1. İnvaziv Testler	8
2.5.1.1. Histopatolojik İnceleme	8
2.5.1.2. Kültür	9
2.5.1.3. Hızlı Üreaz Testi	10
2.5.1.4. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	11
2.5.2. Non-İnvaziv Testler	11
2.5.2.1. Üre Nefes Testi	11
2.5.2.2. Serolojik Testler	12
2.5.2.3. Gaitada <i>Hp</i> Antijen Testi	12
2.6. <i>Hp</i> ve Gastrointestinal Sistem İlişkili Hastalıklar	14
2.7. <i>Hp</i> Enfeksiyonunda Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler	18

3.2. İstatiksel Analizler.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	44



KISALTMALAR DİZİNİ

<i>Hp</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>
ITT	: Intention-To-Treat
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
NSAI	: Non-steroid antiinflatuar
P.O	: Per Oral
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PP	: Per Protocol
ÜNT	: Üre nefes testi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. <i>Hp</i> tanısında kullanılan testler.....	13
Tablo 2. Tedavi gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.....	21
Tablo 3. Tedavi gruplarının sayı ve dağılım yüzdesi	22
Tablo 4. Tedavi gruplarının endoskopik bulgularının dağılımı.....	23
Tablo 5. Çalışmanın <i>Hp</i> eradikasyon başarısı	24
Tablo 6. Tedavi gruplarının eradikasyon başarı oranları.....	24
Tablo 7. Hastaların cinsiyetlerine göre tedaviye yanıt oranları.....	25



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MicrobeWiki. “Helicobacter.” August 16, 2006.	5
---	---



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca çalışmalarımın titizlikle ilerlemesini sağlayan saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hakan DURSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, destekleriyle her zaman yanımda olan eşime, anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürler.

Ersin KULOĞLU

ÖZET

***Helicobacter Pylori* Tedavisinde Kullanılan Farklı Protokollerde Eradikasyon Oranlarının Değerlendirilmesi**

Amaç: *Hp*'nin birinci basamak eradikasyon tedavisinde; 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavi protokollerinin eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'nde 2017-2018 yılları arasında üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsisi ile histopatolojik olarak *Hp* tanısı konulan 229 hasta çalışmamıza prospektif olarak dahil edildi. Hastalar aldıkları üç farklı tedavi protokolüne göre üç gruba ayrıldı. 84 hastaya (Grup 1) 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi (bizmut subsalisilat tb p.o. 2x2 + pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 + tetrasiklin 500 mg tb p.o. 4x1) , 68 hastaya (Grup 2) 14 günlük hibrit tedavi (ilk 7 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; sonraki 7 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1) , 77 hastaya (Grup 3) 10 günlük ardışık tedavi (ilk 5 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; sonraki 5 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 2x1) verildi. Tüm hastalar verilen tedaviyi tamamladı. Tedavi bitiminden en erken altı hafta sonrasında hastalara üre nefes testi (HeliFan Plus®, Leipzig, Germany) veya gaitada antijen testi- Acro Rapid Test (Acro Biotech®, Inc., U.S.A.) yapılarak, *Hp* eradikasyon kontrolü yapıldı ve üç farklı tedavi protokolünün eradikasyon oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'deki 84 hastanın 67'sinde, Grup 2'deki 68 hastanın 55'inde, Grup 3'deki 77 hastanın 64'ünde *Hp* eradikasyonu sağlandı. Per protokol analizde 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranları sırasıyla; %79,8 (84/67), %80,9 (68/55), %83,1 (77/64) olarak saptandı. En yüksek eradikasyon başarı oranı %83,1 ile 10

günlük ardışık tedavide saptandı. *Hp* eradikasyon tedavisinde kullanılan 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin çalışmamızdaki eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi (ki-kare=0,303; p=0,86).

Sonuç: Çalışmamızda *Hp* eradikasyon tedavisinde kullanılan 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarıları %79,8 olarak bulundu. Bu oran kabul edilebilir başarı oranı olan %80'e yakın olsa da, istenen başarı oranına sahip değildi. 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranları istenen oran olan %90 ve üzerinde olmasa da, kabul edilebilir sınırlarda idi. Bölgemizde *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde farklı eradikasyon protokollerinin kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, ardışık tedavi, hibrit tedavi, bizmutlu dörtlü tedavi

ABSTRACT

Evaluation of Eradication Rates in Different Protocols Used in *Helicobacter pylori* Treatment

Aim: Evaluation of the eradication rates of 14-day bismuth based quadruple therapy, 14-day hybrid therapy and 10-day sequential therapy protocols for the first-line eradication treatment of *Helicobacter pylori*

Material and Method: A total of 229 patients diagnosed with *Hp* by upper gastrointestinal endoscopic biopsy between 2017-2018 in the Endoscopy Unit of the Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Atatürk University, Faculty of Medicine, were prospectively included in our study. The patients were divided into three groups according to three different treatment protocols. The study consisted of 14-day bismuth based quadruple therapy (bizmut subsalisilat tb p.o. 2x2 + pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 + tetrasiklin 500 mg tb p.o. 4x1) in 84 patients (Group 1), 14-day hybrid therapy (the first seven days: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; the next seven days: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1) in 68 patients (Group 2), and 10-day sequential therapy (the first five days: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; the next five days: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 2x1) in 77 patients (Group 3). All patients completed the treatment. Four weeks after the end of the treatment, the patients were tested for urea breath test (HeliFan Plus®, Leipzig, Germany) or stool antigen test - Acro Rapid Test (Acro Biotech®, Inc., U.S.A.), *Hp* eradication control was performed and the eradication rates of three different treatment protocols were compared.

Results: *Hp* eradication was achieved in 67 of 84 patients in Group 1, 55 of 68 patients in Group 2 and 64 of 77 patients in Group 3. In the per protocol analysis, the rates of 14 day of bismuth based quadruple therapy, 14 day of hybrid therapy and 10-day sequential therapy were determined 79.8% (84/67), 80.9% (68/55) and 83.1%

(77/64) respectively. The highest eradication success rate was 83.1% in 10-day sequential therapy. In our study, no statistically significant difference was found between eradication rates of 14-day bismuth based quadruple therapy, 14-day hybrid therapy and 10-day sequential therapy (chi-square = 0.303; p = 0.86).

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found between eradication rates of 14-day bismuth based quadruple therapy, 14-day hybrid therapy and 10-day sequential therapy. In this study, the eradication success of the bismuth based quadruple therapy was found 79.8%. Although this rate was close to 80% (an acceptable success rate), it did not have the desired success rate. The eradication success rates of the 14-day hybrid therapy and 10-day sequential therapy were at acceptable limits, although not above 90% (required rate). In our region, the use of different eradication protocols can be recommended for the first-line treatment of *Hp*.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bismuth based quadruple therapy, hybrid therapy, sequential therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*Hp*), insan midesini kolonize eden ve dünya çapında yaygın olan, gram negatif, spor yapmayan spiral şekilli bir bakteridir. *Hp*; peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve gastrik mukozal ilişkili lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (1). Mide kanseri dünyada sıklık açısından dördüncü, kansere bağlı ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır. Mide kanseri etyolojisinde yer alan en önemli etken olan *Hp* meydana getirdiği kronik inflamasyon ile kansere yol açmaktadır (2).

Hp'nin mide ve duodenumda meydana getirdiği hastalıklar dışında bazı hastalıklarla da ilişkisi bilinmektedir. Bunlar arasında idiopatik trombositopenik purpura, nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisi, kardiyovasküler hastalıklar, inme, Parkinson, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar, hepatik ensefalopati, obezite, ürtiker ve bazı otoimmün hastalıklar (diyabet, pankreatit) sayılabilir (3).

Dünya nüfusun yaklaşık %50'si *Hp* ile enfekte olmasına rağmen, prevalans, insidans, yaş dağılımı ve enfeksiyon serileri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli farklılıklar göstermektedir (1). Gelişmiş ülkelerde *Hp* prevalansı %25-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %70-90 arasındadır (4). Ülkemizde *Hp* prevalansı konusunda 2003 yılında TURHEP çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 18 yaş üstü erişkinlerde 5.549 kişide C13 üre nefes testi kullanılarak *Hp*'nin genel prevalansı %82.5 olarak tespit edilmiş, prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur (5).

Konağı ve kaynağı insan olan *Hp*; insandan-insana tükürük ve dışkı ile direkt temas veya bunlarla kirletilmiş gıda ve suyun yanı sıra, endoskoplar gibi medikal cihazlarla da bulaşabilmektedir (6).

Hp tanısında kullanılan testler ; invaziv işlem gerektirip gerektirmemesine göre invaziv testler ve non-invaziv testler olarak ikiye ayrılmaktadır. *Hp* tanısından kullanılan non-invaziv testler ; üre nefes testi, serolojik testler, dışkı örneklerinde kullanılan tanı yöntemleri ve idrar antikör testlerinden oluşmaktadır. *Hp* tanısında

kullanılan invaziv testleri ise; hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme, kültürde izolasyon ve moleküler tanı yöntemlerinden oluşmaktadır. *Hp*'nin tespitinde altın standart; araştıracının deneyimine göre kültür veya histopatolojik inceleme olarak tanımlanabilir. *Hp* infeksiyonlarının doğru ve hızlı tanısı, tedaviye erken başlanması ve eradikasyon tedavisinde başarının takibi için önemlidir (6).

Hp'nin mutlak eradike edilmesi gereken durumlar Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu (EHPSG)' nun 2005 yılı Maastricht-III uzlaşI raporunda belirtilmiştir. Aktif olan ya da olmayan peptik ülser, gastrik mukoza ilişkili lenfoma, atrofik gastrit, gastrik kanser rezeksiyonu sonrası durumlarda, ailesinde 1.dereceden akrabalarında gastrik kanser olanlarda ve son olarak hekimi tarafından ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda *Hp* pozitif olarak saptanan kişilere eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. *Hp* ile enfekte araştırılmamış ülsersiz dispepside de eradikasyon önerilmektedir (7).

1983 yılında Barry Marshall ve Robin Warren tarafından *Hp*'nin varlığı ve gastrite yol açtığı tüm dünyaya duyurulmasına rağmen halen daha *Hp*'nin eradikasyonu için ideal tek bir ilaç yoktur. *Hp*'nin duyarlı olduğu antibiyotikler; eritromisin, klaritromisin, metronidazol, penisilinler, sefalosporinler, streptomisin, rifabutin, tetrasiklin, kanamisin, kloramfenikol, siprofloksasin, levofloksasin, rifampisin olarak karşımıza çıkmaktadır. *Hp* eradikasyonunda bizmut tuzları da önemli rol oynamaktadır. Yalnız tek antibiyotik kullanımı ile elde edilen eradikasyon oranlarının çok düşük olması nedeniyle yeni arayışlar gündeme gelmiştir (8).

Hp eradikasyon rejimleri ; birinci basamak ve ikinci basamak (kurtarma tedavisi) tedavilerinden oluşmaktadır. Birinci basamak antibiyotik tedavisi; makrolid direncini oluşturan risk faktörleri ve penisilin alerjisi durumu göz önüne alınarak düzenlenmelidir. Birinci basamak *Hp* eradikasyon rejimleri; bizmutlu dörtlü tedavi, klaritromisin bazlı klasik üçlü tedavi, birleşik (konkomitant) tedavi, hibrit tedavi, ardışık (sequential) tedavi, levofloksasin-moksifloksasin bazlı tedavilerden oluşmaktadır (8).

Proton pompa inhibitörü+klaritromisin+amoksisilin (veya metronidazol) üçlü tedavisinin 7-10-14 günlük tedavileri yaygın kullanım alanı bulmuştur. Son 10 yılda metronidazole ve klaritromisine karşı *Hp*'nin direnç kazanması nedeniyle üçlü tedavide başarı oranı %80'lerin altına düşmüştür (8). Avrupa *Hp* Çalışma Grubu 2015 yılında Maastricht V Floransa Bildirgesinde; klaritromisin direncinin %15'in üzerinde olduğu bölgelerde ilk seçenek olarak bizmutlu dördlü tedavi (bizmut+proton pompa inhibitörü+tetrasiklin+metronidazol) önerilmiştir. Klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu bölgelerde de dördlü tedavinin, üçlü tedavi yerine tercih edilebileceği bildirilmiştir (9).

Hp eradikasyon tedavisinde birçok tedavi protokolü kullanılmaktadır; antibiyotik direnci, ilaç yan etkileri, hasta uyumu, bölgesel farklılıklar gibi etkenler çerçevesinde; farklı protokoller arasında ve aynı protokollerin farklı bölgelerdeki eradikasyon oranları değişmektedir.

Biz bu çalışmamızda *Hp* tedavisinde kullanılan; ardışık tedavi, hibrit tedavi ve bizmut içeren dördlü tedavi protokollerinin eradikasyon oranları açısından değerlendirilmesini amaçladık.

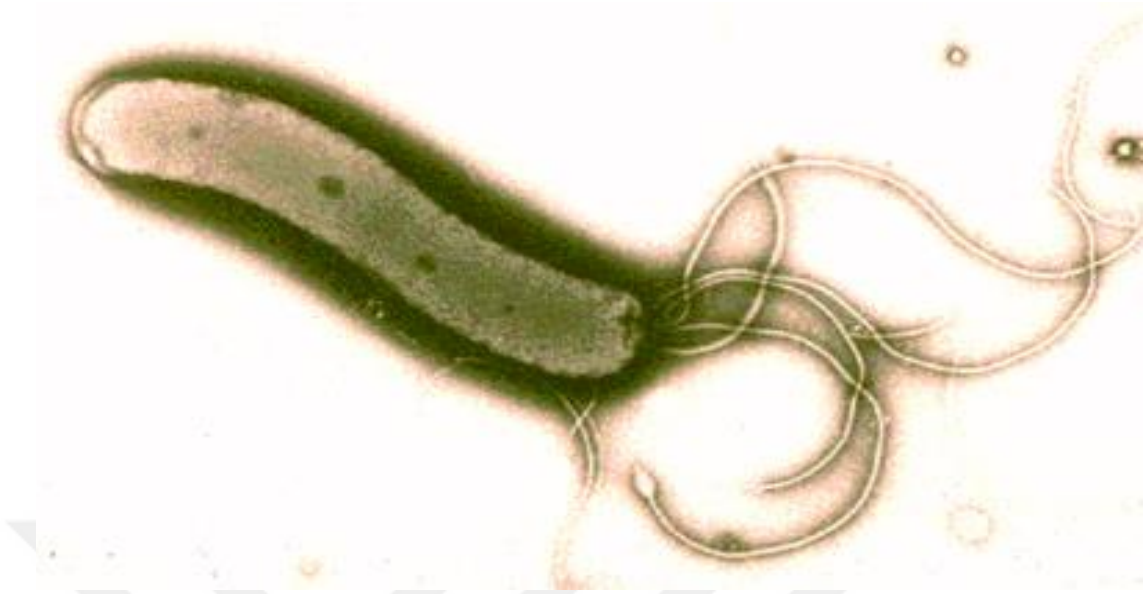
2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Hp*'nin Tarihçesi

Hp ilk olarak 1979 yılında Avustralya'lı patolog Robbin Warren tarafından gözlenmiş, in-vitro şartlarda ise ilk defa Barry Marshall tarafından 1982 yılında üretilmiştir (10). *Hp*'nin peptik ülser, aktif gastrit, mide kanseri ile ilişkisi ilk kez 1983 yılında saptanmıştır (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün bir alt kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Cancer Research) 1994 yılında *Hp*'yi insanlarda Grup I karsinojen olarak kabul etmiştir (12). Marshall ve Warren'a *Hp*'nin peptik ülser ve gastritle ilişkili olduğuna dair çalışmaları 2005 yılında Fizyoloji ve Tıp bilimleri alanında Nobel Ödülü kazandırmıştır (13).

2.2. *Hp*'nin Mikrobiyolojisi

Hp yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde olan spiral şekilli, gram negatif boyanan mikroaerofilik bir bakteridir. *Hp* yavaş üreyen bir mikroorganizmadır, kanlı agar gibi alanlarda 37°C de %5 oksijen içeren ortamda inkübe edilerek üç ile yedi gün aralığında kültüre edilebilir (14). *Hp*; 33-49°C sıcaklıkta ve hafif alkali ortamda (ph: 6,9-8), %10 CO₂ ve %5-70 O₂ varlığında en iyi şekilde çoğalır. Gram boyası, warthin-stray gümüş boyası, hematoksilin-eozin (HE) ve giemsa ile boyanarak doku kesitlerinde ve yaymada saptanabilir (15). *Hp* adını sahip olduğu helikal şekilden alır ve yediye kadar varabilen unipolar kılıflı flagellaya sahip, hareketli bir organizmadır. *Hp*'nin flagellası bakteri hücre duvarının devamı olan dış membran komponentlerinden oluşan bir kılıfla çevrilmiştir. Elektron mikroskopisi çalışmaları aynı zamanda flagelladaki hücre membranının üzerinde 40 nm kalınlığında glikokaliks ya da kapsül benzeri polisakkaritçe zengin bir tabakanın varlığını göstermiştir. *Hp* uzun süreli kültürlerde, besin yetersizliği, artan oksijen miktarı, alkali pH, yüksek sıcaklık, farklı antibiyotiklere maruz kalma gibi durumlarda kokoid forma döner. Kokoid formlar metabolik olarak aktiftir ancak in vitro ortamda kültürü yapılamaz (16). Şekil 1'de *Hp*'nin elektron mikroskopundaki görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 1. MicrobeWiki. “Helicobacter.” August 16, 2006.

2.3. *Hp*’nin Epidemiyolojisi

Yaş, etnik köken, cinsiyet, coğrafya ve sosyoekonomik durum *Hp* enfeksiyonunun insidans ve prevalansını etkileyen faktörlerdendir. *Hp* prevalansı gelişmekte olan ülkelerde yüksek, gelişmiş ülkelerde daha düşüktür. Aynı ülkenin kentsel ve kırsal nüfus bölgeleri arasında da *Hp* prevalansı değişkenlik göstermektedir. *Hp*’nin dünyadaki prevalansı %50’ nin üzerindedir. *Hp* seropozitiflik oranları yaşla birlikte giderek artış göstermektedir. *Hp* enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde; gelişmiş ülkelere göre daha erken yaşta saptanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyonda *Hp* prevalansının sırasıyla; Etiyopya’da %95, Mısır’da %90, Hindistan’da %88, Brezilya’da %82, Suudi Arabistan’da %80, Türkiye’de %80, Japonya’da %70.1, Doğu Avrupa’da %70, Batı Avrupa’da %30-50, ABD ve Kanada’da %30 olduğu gösterilmiştir (17). Özden ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda; *Hp* antikoru sıklığını Türkiye genelinde 1990 yılında %78.5, 2000 yılında ise %66.3, Doğu Anadolu Bölgesinde ise %66.7 olarak bulmuşlar ve 10 yıllık bir dönem içerisinde Türkiye genelinde *Hp* prevalansında düşme olduğunu göstermişlerdir (18). *Hp* ile enfekte olmada risk faktörleri; sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği, kalabalık aile ile yaşam alanının darlığı, tüketilen

yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, toplumda hijyen ve sanitasyon sorununun çözümsüz kalması, annenin çocuğa vereceği yiyecekleri çiğneyerek vermesi, anne sütü ile beslenmeme, annenin çocuğunu emzirmeden önce meme başına tükürüğünü sürmesi ve genetik faktörler olarak bilinmektedir (19).

2.4. *Hp* Enfeksiyonunun Bulaşı

Hp'nin ne kaynağı ne de bulaş yolu kesin olarak ortaya konamamıştır. *Hp*'nin geçişinin insandan insana olduğu düşünülmektedir (20). Bakım evlerinde yaşayanlarda, gastroenterologlarda ve endoskopi hemşirelerinde *Hp* seroprevalansının yüksek olması; enfeksiyon geçişinin insandan insana olduğunu düşündürmektedir (21). *Hp*'nin insandan insana bulaşında oral-oral, fekal-oral, gastro-oral, gastro-gastrik yolların rol oynadığı düşünülmektedir. *Hp*'nin insan dışı rezervuarı olabileceği tartışılmaktadır (20).

2.4.1. Oral-Oral Yol

Dental plak ve tükürükte PCR (Polymerase chain reaction) ile *Hp* DNA'sının saptanması *Hp*'nin dental plakta sürekli kolonize olduğunu düşündürmüştür. PCR yöntemi kendine özgü yanlış pozitif sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Çünkü ağız ve tükürükte mide orijinli materyal saptanabilmektedir. Bangladeş'te Hindu anneler Müslüman annelerin aksine emzirmeden önce meme başlarına tükürüklerini sürmektedirler. Yapılan çalışmalarda Hindu çocuklarda *Hp* sıklığı Müslüman çocuklardan yüksek saptanmıştır (20).

2.4.2. Fekal-Oral Yol

Feçes örneklerinden kültürde *Hp*'nin üretilmesi ve PCR ile de *Hp* DNA'sının varlığının ortaya konması ana bulaş yolunun fekal-oral olduğunu göstermiştir (20).

2.4.3. Gastro-Oral Yol

Kusan çocukların; kustukları içerikle aynı ortamı paylaştıkları diğer çocuklara *Hp*'yi bulaştırdıkları saptanmıştır (20).

2.4.4. Gastro-Gastrik Yol

Nazogastrik tüplerin, endoskopların, mide pH problemlerinin yeterince temizlenmemesi sonucu *Hp* ile bulaş gerçekleşebilmektedir. Gastrik biyopsi forsepsleri *Hp* pozitif bir hastada kullanınca *Hp* ile kontamine olmakta, %70 etanol veya %2 glütaldehit ile temizlense dahi başka bir hastaya bulaş sebepleri olabilmektedir (20). *Hp* enfeksiyonu genelde çocukluk çağında anneden çocuğa ya da kardeşten kardeşe geçiş şeklinde olmaktadır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon kazanma riskinin; anne veya kardeşin enfeksiyon durumu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). *Hp* için cinsel yolla bulaş bildirilmemiştir (23).

2.5. *Hp* Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

Hp tanısında kullanılan testler; endoskopik girişim gerektirip gerektirmemesine göre invaziv ve non-invaziv testler olarak ikiye ayrılmaktadır. Endoskopi gerektiren testler (invaziv testler); hızlı üreaz testi, histolojik inceleme, kültürde izolasyon ve moleküler tanı yöntemlerinden oluşmaktadır. Endoskopi gerektirmeyen testler (non-invaziv testler); gaitada *Hp* antijen testi, serolojik testler, C13 ve C14 atomu içeren üre nefes testlerinden oluşmaktadır (17).

Endoskopik değerlendirme; lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak klinik prognozu (antrumdaki lezyon: duodenal ülser ilişkisi, korpustaki lezyon: atrofik gastrik, gastrik ülser veya gastrik karsinom ilişkisi gibi), gastritin formlarını (normal mukoza, akut veya kronik gastrit, fokal veya granüloamatöz gastrit veya lenfositik gastrit) ve tanı için hangi tanı yönteminin daha uygun olacağının belirlenmesi açısından son derece önemlidir (6). Tanıda kullanılan testlerin seçiminde; testin maliyeti, hastanın klinik durumu, mevcut popülasyondaki *Hp* prevalansı, hastanın

yapılacak test için uyumu, antibiyotik kullanımı gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır (17).

Hp enfeksiyonlarının sporadik olarak görüldüğü gelişmiş ülkelerde; hastaların endoskopi altında klinik ön tanılarının konulması ve endoskopik biyopsi materyali ile tanının desteklenmesi önerilmektedir. Bu ülkelerde non-invaziv testler ikinci derecede tanı kriteri olarak önerilmektedir (6).

Buna karşılık *Hp* enfeksiyonunun endemik olarak görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı, 45 yaş üzeri hastalar ve kanama, inatçı kusma, altta yatan kronik hastalık, kilo kaybı, ailesinde üst gastrointestinal kanser öyküsü, anemi, ilerleyici disfaji gibi alarm semptomlarına sahip tüm yaş grubundaki hastalar hariç; tanıda endoskopi yapılması pahalı ve zaman alıcı olması sebebiyle önerilmemekte, tanının klinik bulgulara dayandırılması ve non-invaziv testlerle desteklenmesi önerilmektedir. Alarm semptomları olan hastalarda ise endoskopik biyopsi bazlı testlerle tanının konulması önerilmektedir. Son yıllarda birinci basamak antibiyotiklere direnç gelişimindeki artış; *Hp*'nin endemik olarak görüldüğü ülkelerde de alarm semptomları olmasa dahi biyopsi bazlı tanıyı gerekli hale getirmiştir (6).

Hp tanısında ve eradikasyonunda kullanılacak testler farklılık göstermektedir. *Hp* enfeksiyonunun tanımlanması ve dışlaması için titizlikle yürütülen bir süreç gerekmektedir (17).

2.5.1. İnvaziv Testler

2.5.1.1. Histopatolojik İnceleme

Hp mide mukozasında sıklıkla antrumda yerleşmekle birlikte dağınık bir yerleşim göstermektedir. Bu nedenle gastrik biyopsilerin iki adet antrum, bir adet korpus, bir adet insisura angularis olmak üzere minimum dört kadrandan alınması önerilmektedir (24). Histopatolojik inceleme; alınan gastrik mukozal biyopsi

örneğinin histopatolojik yöntemlerden geçerek mikroskopta incelenmesi esasına dayanmaktadır (25).

Hp gastritinin histolojik görünümü Sdney sınıflandırması ile belirtilmiştir. Bu sınıflandırma; *Hp* yoğunluğunu semikantitatif olarak hafif-orta-yoğun şeklinde ayırabilen, akut gastrit, kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi varlığını ortaya koyabilen görsel bir sınıflandırma sistemidir (25).

Biyopsi örnekleri %10'luk formalin içine konulmalıdır. Kullanılan boyama yöntemleri de tanıyı kolaylaştırmaktadır. Alınan biyopsi örnekleri genellikle Hematoksilen-Eozin ile boyanmaktadır. Histopatolojik incelemede; İmmün Floresan Antikor Testi ve İmmün Peroksidaz gibi immunohistokimyasal boyalar da kullanılmaktadır (26). Histopatolojik inceleme yönteminin sensivite ve spesifitesi; patoloğun tecrübesi, bakteri kolonizasyonunun yoğunluğu, kullanılan boyama yöntemleri gibi faktörlerin etkisiyle değişmekle birlikte yapılan çalışmalarda sırasıyla %66-100 ve %94-100 oranında saptanmıştır (27). *Hp* tanısında immunhistokimyasal boyalar ile histopatolojik inceleme; altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir (28). Bu yöntemin; endoskopik işlem öncesinde PPI ve antibiyotik kullanıldığında yanlış negatif sonuç vermesi, pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması, deneyimli patolog gerektirmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (26).

2.5.1.2. Kültür

Hp'nin kültürde izolasyonu altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Endoskopik biyopsi ile alınan gastrik mukozal biyopsi örneğinin Skirrow besiyeri gibi antibiyotik içeren selektif bir besiyerine, çukolata agar gibi selektif olmayan bir besiyerine çift ekimi yapılır. Biyopsi örneğinin 35-37 °C'de, nemli mikroaerofilik (%5 oksijenli) bir ortamda 2-5 gün süre ile inkübasyonu yapılır. Katalaz, üreaz, oksidaz aktivitesi olan virgül veya S şeklindeki bakteriler *Hp* olarak tanımlanır. *Hp*'nin kültürde izolasyonu bakterinin; antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılmasına, patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlamaktadır (29). Kültürde izolasyon yönteminin *Hp*

tanısındaki spesifite oranı %100 iken, sensitivitesi daha düşüktür. Kültürün laboratuara transportunda gecikme olması, kültürün aerobik ortama maruz kalması, yetersiz sayıda biyopsi alınması, kültürden iki hafta öncesinde PPI, antibiyotik kullanılması gibi faktörler nedeniyle kültürün sensitivite oranı düşmektedir (30).

Bu yöntemin birkaç gün süre gerektirmesi, pahalı olması, kültür izolasyonu yapılan laboratuvarlar arasında optimal duyarlılığın sağlanmasında zorluklar yaşanması gibi dezavantajları bulunmaktadır (29).

2.5.1.3. Hızlı Üreaz Testi

Gastrik biyopsi örneklerinde *Hp* üreaz aktivitesinin saptanmasına dayalı invaziv bir tanı yöntemidir. Test ortamında bulunan üre besiyerinde; endoskopik biyopsi ile elde edilen *Hp*'nin üreyi hidrolizi sonucu açığa çıkan amonyağın; pH'yı yükselterek renk indikatörü olan fenol kırmızısında renk değişikliği oluşturmaya bağlı tanı konulmaktadır. Testin duyarlılığı alınan gastrik materyaldeki bakteri miktarından etkilenmektedir. Testin pozitifliği en az 10^4 bakteri varlığında görülmektedir (6). Testin ilk bir saat içinde pozitif sonuç vermesi *Hp* için özgün olmakla beraber, testin 24 saat içinde pozitifleşmesi; üreaz aktivitesi olan diğer bakterilerin kontaminasyonuna sekonder olabileceğinden bu durum testin özgüllüğünü azaltmaktadır (31).

Mide korpus ve antrum bölgesinden birer adet gastrik mukozal biyopsi alınması önerilmektedir. Endoskopi için endikasyonu olan ve gastrik biyopsi alınması için kontraendikasyon olmayan hastalarda hızlı üreaz testi; birinci basamak tanı testi olarak önerilmektedir. Üreaz testi pozitif gelen hastalar ivedilikle tedavi edilmelidir. Hızlı üreaz testinin *Hp* eradikasyonunun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmemektedir. Üreaz testinin sensitivitesi yaklaşık %90, spesifitesi ise %95-100 olarak saptanmıştır (9). Gastrointestinal kanama geçirmiş olan, PPI, antibiyotik ve bizmut içeren ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda ve gastrik atrofi, intestinal metaplazi durumlarında test yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hızlı üreaz testi yapılacak olan hastaların; testten dört hafta öncesinde antibiyotik ve bizmut içeren ilaçları, iki hafta öncesinde ise PPI kullanmamış olması gerekmektedir.

Hızlı üreaz testinin; hızlı sonuç vermesi, *Hp* eradikasyon kararının verilmesinde pratik bir test olması, ucuz olması gibi üstünlükleri bulunmaktadır (9).

2.5.1.4. Moleküler Tanı Yöntemleri

Son yıllarda moleküler biyolojik tanı yöntemleri; *Hp* biyolojisi, enfeksiyonlarının tanısı, spesifik virülans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan yanıtın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki tekrarlayan enfeksiyonların tespit edilmesi ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlar için kullanılmaya başlanmıştır (6).

PCR; *Hp*'ye özgü 16S rRNA'nın amplifiye edilmesine dayanan pahalı bir tanı yöntemidir (32). PCR sensitivitesi % 95'den daha yüksektir. PCR yöntemi ile CagA ve VacA gibi *Hp*'nin virülans faktörleri belirlenebilmektedir (33).

2.5.2. Non-İnvaziv Testler

2.5.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi (ÜNT); *Hp*'yi test et- tedavi et stratejisindeki en çok önerilen non-invaziv testtir (9). ÜNT, *Hp*'nin non-invaziv tanısında sıklıkla kullanılan altın standart tanı yöntemidir (34). Hastanın sitrik asit içerisinde C-13 veya C-14 işaretli üreyi yutmasından otuz dakika sonrasında toplanan ekspiryum havasında; eğer midede *Hp*'ye ait üreaz enzimi var ise artış gösteren işaretli karbon atomunun saptanması esasına dayanmaktadır (6). Yapılan çoğu çalışmada ÜNT'nin sensitivite ve spesifite oranları %90'ın üzerinde saptanmıştır (34). C13 üre nefes testi; yüksek sensitivite ve spesifite oranları ile tanıda en iyi yaklaşımdır. C14 üre nefes testi; daha düşük maliyeti nedeniyle tanıda kullanılabilir, ancak radyoaktif özelliği nedeniyle çocuklarda ve hamilelerde kullanılmamalıdır (9). ÜNT, *Hp* eradikasyon değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. ÜNT'nin *Hp* tedavisi sonrası yüksek sensitif bir test olması; eradikasyon kontrolünde biyopsi bazlı testler başarısız sonuçlar verdiğinde ÜNT'nin pozitif sonuçlar vermesi ile açıklanabilmektedir (34).

ÜNT; antibiyotik ve bizmut ilaçlarının testten 30 gün öncesine kadar alınması, sükralfat ve PPI'ların testten 15 gün öncesine kadar alınması, geçirilmiş mide rezeksiyonu, tokluk, test kapsülünü yutmada zorluk olması durumlarında yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (35). ÜNT; aklorhidri, potansiyel bakteriyel çoğalmaya neden olan geçirilmiş mide rezeksiyonu durumlarında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (35).

2.5.2.2. Serolojik Testler

Bazı serolojik testler; farklı coğrafi bölgelerdeki farklı antijenik suşlara bağlı olarak değişmekle birlikte tanıda yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahiptir. Diğer testler gibi serolojik testlerin prediktif değeri bölgedeki *Hp* prevalansına göre değişkenlik göstermektedir. Tam kanla yapılan hızlı (hasta başı) serolojik testler; *Hp* tedavisinde kullanılan test et- tedavi et stratejisinde kullanılmaktadır. Ancak hızlı serolojik testlerin sensitivite ve spesifitesi düşük olması nedeniyle bu testler henüz daha onaylanmamıştır (9).

Hp prevalansının düşük olduğu bölgelerde serolojik testler, gaitada antijen testi ve üre nefes testine göre daha düşük doğruluk oranlarına sahiptir. Testin düşük pozitif prediktif değerleri Batı ülkelerinde serolojik testlerden sonra gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmıştır. *Hp* prevalansının düşük olduğu bölgelerde negatif serolojik test sonuçları, pozitif test sonuçlarına göre tanıda daha değerlidir. *Hp* prevalansının yüksek olduğu bölgelerde pozitif serolojik test sonuçları tanıda pozitif olarak kabul edilebilmektedir (17).

2.5.2.3. Gaitada *Hp* Antijen Testi

Gaitada *Hp* antijeni ilk kez 1997 yılında saptanmıştır. Poliklonal antikorlar kullanılarak testin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %88.8 ve %94.5 olarak saptanmıştır. Vaira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada testin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %94.1 ve %91.8 olarak bulunmuştur. Gaitada antijen testinin avantajı *Hp* eradikasyon değerlendirilmesinde kullanılabilir olmasıdır. Eradikasyon değerlendirilmesinde testin tedavi sonlandırılmasından en az dört hafta sonrasında

yapılması gerekmektedir (26). Gaitada *Hp* antijen oranlarının düşük olması durumunda testin yanlış negatif sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (34). Gaitada *Hp* antijenlerinin bağırsaktan geçerken azalabilir olması testin dezavantajıdır. N-asetilsistein benzeri mukolitik ajanların kullanılması testin tanı doğruluğunu azaltmaktadır (34). Sulu dışkı örnekleri olması gerekenden az miktarda dışkı içerdiğinden, tanıda yanlış negatif sonuçlara yol açması sebebiyle test için uygun görülmemektedir (26). Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan gaita antijen testi, üre nefes testi ile eşdeğer tanı doğruluk oranlarına sahip olduğundan Avrupa *Hp* Çalışma Grubu tarafından önerilmektedir (34). *Hp* tanısında kullanılan testler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Hp* tanısında kullanılan testler (27)

İnvaziv testler	Üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite%	Spesifite%
Hızlı üreaz testi	Ucuz, uygulaması basit	Yanlış negativite olasılığı (PPI veya yakınlarda antibiyotik, bizmut kullananlarda)	75-100	84-100
Histopatoloji	İlgili patolojiyi de ortaya koyar	-	66-100	94-100
PCR	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Yaygın kullanımı yok, konunun uzmanı az	75-100	84-100
FISH	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Yaygın kullanımı yok	92-94	100
Kültür	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Konu uzmanına gereksinim var	55-96	100
Non-İnvaziv Testler	Üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite%	Spesifite%
Serolojik	Ucuz, uygulaması kolay	Pozitif sonuç geçmişteki enfeksiyonu gösteriyor olabilir. Eradikasyon değerlendirilmesinde kullanılmaz. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.	85	79
Üre nefes testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesinde yararlı	Yanlış negatif sonuç (PPI kullananlarda, yakınlarda antibiyotik, bizmut preparat alanlarda), Test uzman teknisyenler tarafından yapılmalı	75-100	77-100
Fekal antijen testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesi için uygun	Yanlış negatif sonuç (PPI veya yakınlarda antibiyotik, bizmutlu ilaç kullanımı)	67-100	61-100

2.6. *Hp* ve Gastrointestinal Sistem İlişkili Hastalıklar

Hp, bir dizi gastrointestinal sistem ilişkili hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu hastalıklar; Fonksiyonel Dispepsi (Non-Ülser Dispepsi), Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH), Gastrit, Peptik Ülser, Gastrik Kanser ve Gastrik Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lenfoma olarak gruplandırılmaktadır (36).

2.7. *Hp* Enfeksiyonunda Tedavi

Hp tedavisinde çoklu antibiyotik rejimleri değerlendirilmiştir ancak bunların arasında az sayıda rejim yüksek eradikasyon başarısına ulaşmıştır. *Hp* tedavisinde seçilecek tedavi rejimi; bölgesel antibiyotik direnç oranları, kullanılan antibiyotiklere karşı önceki maruziyet ve alerji durumu, maliyet, antibiyotiklerin yan etki profili ve uygulama kolaylıkları dikkate alınarak seçilmelidir (37). *Hp* eradikasyon tedavisi verilmesi zorunlu olan grup; *Hp* pozitif peptik ülser (aktif veya geçirilmiş) tanılı hastalar, *Hp* pozitif gastroduodenal kanama, perforasyon hikayesi olan hastalar, düşük dereceli gastrik MALT lenfoma tanısı alan hastalar, erken gastrik kanser nedeniyle endoskopik rezeksiyon yapılmış olan hastalar ve birinci derece yakınları gastrik kanser tanısı almış olan hastalardan (*Hp* pozitif ise) oluşmaktadır (38).

Hp tedavisinde makrolit direnci ve penisilin alerjisi risk faktörlerinin değerlendirilip ona göre başlangıç tedavi rejimi seçilmelidir (37). Makrolit direnci bulunan hastalarda (daha öncesinde makrolit tedavisi almış olanlarda, klaritromisin direncinin %15 ve üzerinde olduğu bölgedeki hastalar ve klaritromisin bazlı üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %85 ve altında olanlarda) klaritromisin bazlı tedavilerden kaçınılmalıdır (39). Makrolit direnci olan hastalarda başlangıç eradikasyon tedavisinde bizmut içeren dördü tedavi kullanılması önerilmektedir (37). Maastricht V konsensus raporunda klaritromisin direncinin sırasıyla İtalya ve Japonya'da yaklaşık %30, Türkiye'de %40, Çin'de %50, İsveç ve Tayvan'da ise yaklaşık %15 oranında olduğu belirtilmiştir (9). Penisilin alerjisi bulunan hastalarda amoksisilin yerine metronidazol tercih edilmektedir (37).

Dünya çapında amoksisilin (<%1) ve tetrasikline (<%0,5 - % 9) dirençli *Hp* suşları ile pek karşılaşılmamaktadır. Çoğu Avrupa ülkesinde metronidazol direnci %20-%40 oranlarında saptanmıştır. Pek çok araştırmacı metronidazol direncinin kadınlarda, erkeklere göre daha sık olduğunu göstermişlerdir. Metronidazol direncinin kadınlarda daha sık olmasının, jinekolojik enfeksiyonlarda tinidazol grubu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (40). *Hp* tedavi başarısızlığına neden olan başlıca etkenler; hekimin tecrübesizliği, ileri yaş, ilaç uyumsuzluğu, ilaç yan etkisi, tedavi süresi, sigara kullanımı, tedavi öncesi midedeki bakteri yükü, bakterinin genotipi, antibiyotik direnci ve kullanılan PPI'ların etkinliği ile ilişkili hastanın sitokrom P450 2C19 polimorfizmi olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken ÜNT ve laboratuvar tabanlı onaylanmış monoklonal gaita testi tavsiye edilen non-invaziv testlerdir. Serolojinin eradikasyon kontrolünde herhangi bir rolü bulunmamaktadır *Hp* eradikasyonunda tedavinin başarısını değerlendirmek için tedaviden sonra en az 4 hafta beklemek gerekmektedir (41). *Hp* eradikasyon oranı; tedavi verilen tüm olgulara (ITT: tanıdan tedaviye analiz) ve tedaviyi tamamlamış olan olgulara (PP: per protokole göre analiz) göre ayrı ayrı belirlenmektedir. *Hp* tedavisinde başarı göstergesi olarak altın standart, %90'ın üzerinde ITT kür oranı olarak kabul edilmektedir (40). Maastricht III kılavuzunda kabul edilebilir en düşük eradikasyonu oranı %80 olarak belirtilmiştir (7).

Hp tedavisinde kullanılan PPI'ların standart dozları; lansoprazol 30 mg tb p.o. 2x1, omeprazol 20 mg tb p.o. 2x1, pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1, rabeprazol 20 mg tb p.o. 2x1, esomeprazol 20 mg tb p.o. 2x1 veya 40 mg tb p.o. 1x1 olarak belirlenmiştir (37). Tüm *Hp* eradikasyon rejimlerinde tedavi süresi 10 ila 14 gün arasında önerilmektedir. Klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve bizmutlu dördümlü tedavide tedavi süresinin 14 güne tamamlanması önerilmektedir (42).

Hp Tedavisinde Birinci Basamak Olarak Kullanılan Rejimler:

- Bizmutlu Dörtlü Tedavi:

Bizmutlu dörtlü tedavi rejimi; PPI tb p.o. 2x1 + bizmut subsitrat veya bizmut subsalisilat tb p.o. 4x1 + tetrasiklin 500 mg tb p.o. 4x1 + metronidazol 250 mg tb p.o. 4x1 veya metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 / 4x1 tedavisinin 10 ila 14 gün verilmesi olarak tanımlanmaktadır (37).

-Klaritromisin Bazlı (Standart) Üçlü Tedavi:

Klaritromisin bazlı klasik üçlü tedavi; PPI tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 / metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 (penisiline karşı alerjisi olan hastalarda) tedavisinin 14 gün verilmesi olarak tanımlanmaktadır (37).

- Konkomitant (Birleşik) Tedavi:

Konkomitant (birleşik) tedavi rejimi; PPI tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 + metronidazol / tinidazol 500 mg tb p.o. 2x1 tedavisinin 10 ila 14 gün verilmesi olarak tanımlanmaktadır (37).

- Hibrit Tedavi:

Hibrit tedavi; ilk yedi gün PPI tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 tedavisinin verilmesi, ikinci yedi gün PPI tb p.o. 2x1 + amoksilin 1 gr tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol / tinidazol 500 mg tb p.o. 2x1 tedavisinin verilerek tedavinin 14 güne tamamlanması olarak tanımlanmaktadır (37).

- Ters Hibrit Tedavi:

Ters hibrit tedavi; 14 günlük PPI tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 tedavisinin ilk yedi gününe klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 2x1 tedavisinin eklenmesi olarak tanımlanmıştır (43).

- Ardışık Tedavi:

Ardışık tedavi; 10 ila 14 günlük tedavinin ilk yarısında PPI tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 verilmesi, ikinci yarısında PPI tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol / tinidazol 500 mg tb p.o. 2x1 verilmesi olarak tanımlanmaktadır (37).

- Levofloksasinli Üçlü Tedavi:

PPI tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 + levofloksasin 500 mg tb p.o. 1x1 tedavisinin 10 ila 14 gün süresince verilmesi olarak tanımlanmaktadır (37). Levofloksasin direnci olduğunda levofloksasin bazlı tedavi rejiminin başarısı %20-%40 oranlarında azalmaktadır (37). *Hp* tedavisinde kullanılan diğer florokinolonlardan olan; moksifloksasin, gatifloksasin bazlı tedavi rejimleriyle yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (44).

***Hp* Tedavisinde İkinci Basamak Olarak Kullanılan Rejimler:**

Birinci basamak *Hp* tedavisinin başarısızlığında; bizmutlu dörtlü tedavi, levofloksasinli üçlü tedavi, konkomitant (birleşik) tedavi, rifabutinli üçlü tedavi (10 gün süresince; PPI tb p.o. 2x1 + rifabutin 300 mg tb p.o. 1x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1), yüksek doz ikili tedavi (14 gün süresince; PPI tb p.o. 3/4x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 3x1 / amoksisilin 750 mg tb p.o. 4x1) ikinci basamak tedavide kullanılan rejimlerdenidir (37).

***Hp* Tedavisinde Üçüncü Basamak Tedavi:**

İkinci basamak tedavi başarısızlığı sonrasında üçüncü basamak tedavi rejiminin ; *Hp* kültürü, antibiyotik duyarlılık testi, *Hp* genotip direncinin moleküler yöntemlerle belirlenmesi esasları doğrultusunda düzenlenmesi önerilmektedir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'nde 2017-2018 yılları arasında üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsi ile histopatolojik olarak *Hp* tanısı konulan; 18 yaş üstü, mide malignitesi, gastrik cerrahi öyküsü olmayan, daha öncesinde *Hp* eradikasyon tedavisi almamış olan, gebelik-laktasyon döneminde olmayan, karaciğer ve renal yetmezliği olmayan hastalar üç gruba ayrılarak ve üç farklı *Hp* eradikasyon tedavi protokolü verilerek prospektif olarak takip edilip çalışmaya alındı.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde hastalara farengeal lokal anestezi ile sedasyonlu anestezi (propofol i.v.) altında tecrübeli gastroenterologlar tarafından Olympus CV-170, Olympus Evis Exera II CLV-180 ve Olympus Evis Exera III CLV-190 video endoskoplar kullanılarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Antrum ve korpustan multipl biyopsiler alındı. Biyopsi materyalleri %10'luk formalin içine konularak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarına gönderildi.

Biyopsi materyalleri tecrübeli patologlar tarafından güncellenmiş Sydney klasifikasyonuna göre *Hp*, inflamasyon aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Endoskopik biyopsi sonucunda *Hp* pozitifliği saptanan hastalar, verilecek olan üç farklı tedavinin eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi için üç gruba ayrıldı.

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yapılacak olan tetkikler ve verilecek olan tedavi için aydınlatılmış onam formu alındı.

Bir gruba 10 günlük ardışık tedavi protokolü; ilk 5 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; sonraki 5 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1

+ klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 2x1 şeklinde verildi. Diğer gruba 14 günlük hibrid tedavi protokolü; ilk 7 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 ; sonraki 7 gün: pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + amoksisilin 1 gr tb p.o. 2x1 + klaritromisin 500 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 şeklinde verildi.

Bir diğer gruba 14 günlük bizmut içeren dörtlü tedavi protokolü; bizmut subsalisilat tb p.o. 2x2 + pantoprazol 40 mg tb p.o. 2x1 + metronidazol 500 mg tb p.o. 3x1 + tetrasiklin 500 mg tb p.o. 4x1 şeklinde verildi. Endoskopisinde gastrik ülser saptanan hastaların pantoprazol tedavisi sekiz haftaya, duodenal ülser saptanan hastaların pantoprazol tedavisi altı haftaya tamamlandı.

Tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmek için hastalara mevcut tedavilerinin bitiminden en erken altı hafta sonrasında üre nefes testi veya gaitada antijen testi yapıldı. Gaitada *Hp* antijen testi için Acro Rapid Test (Acro Biotech®, Inc., U.S.A.) antijen kitleri kullanıldı.

Üre nefes testi için hastalar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Burada hastaya derin bir nefes aldırdıktan sonra hastanın isminin kayıtlı olduğu Helibacter Test INFAI markalı nefes çantasına bir ağızlık ile hastanın bazal nefes örneği dolduruldu.

Hastaya 1 gr sitrik asit yaklaşık 50-75 cc su ile içirildi. Sonrasında 75 mg C13 atomu içeren kit yaklaşık 50-75 cc su ile içirildi. 30 dakika bekledikten sonra hastaya derin bir nefes aldırılarak, hastanın tüm nefesi Helibacter Test INFAI markalı nefes çantasına boşaltıldı. HeliFan Plus® (Fischer ANalysen Instrumente GmbH, Leipzig, Germany) markalı cihazda bazal (0.dakika) ve 30. dakikada okunan değerlerin farkı alındı ve bu değer binde dördün üzerinde ise testin sonucu pozitif, binde dördün altında ise testin sonucu negatif olarak değerlendirildi.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, tek yönlü varyans analizi ve Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmanın tamamında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'nde 2017-2018 yılları arasında tecrübeli gastroenterologlar tarafından yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsi işlemi ile histopatolojik olarak *Hp* pozitifliği saptanan; 18 yaş üstü, mide malignitesi ve gastrik cerrahi öyküsü olmayan, daha öncesinde *Hp* eradikasyon tedavisi almamış olan, gebelik-laktasyon döneminde olmayan, karaciğer ve renal yetmezliği olmayan 229 hasta prospektif olarak dahil edildi.

Çalışmaya alınan toplam 229 hastanın; 114'ü erkek (%49,8) , 115'i (%50,2) kadın idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $46,82 \pm 13,33$ olarak saptandı.

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $44,26 \pm 13,31$, Grup 2'dekilerin $47,66 \pm 13,36$, Grup 3'dekilerin $48,87 \pm 13,03$ olarak saptandı. Grup 1'deki hastaların 40'ı erkek, 44'ü kadın idi. Grup 2'deki hastaların 36'sı erkek, 32'si kadın idi. Grup 3'deki hastaların 38'i erkek, 39'u kadın idi.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı (yaş ve cinsiyet için sırasıyla $p=0,074$ ve $p=0,809$ olarak saptandı).

Tedavi gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Tedavi gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

	Yaş $\pm$ Standart Sapma	Cinsiyet Erkek/Kadın	Hasta sayısı
Grup 1	$44,26 \pm 13,31$	40/44	84
Grup 2	$47,66 \pm 13,36$	36/32	68
Grup 3	$48,87 \pm 13,03$	38/39	77
Ortalama-Toplam	$46,82 \pm 13,33$	114/115 (%49,8/%50,2)	229

Hastalar verilen üç farklı *Hp* eradikasyon tedavisine göre üç gruba ayrıldı. 84 hastaya 14 günlük dördü tedavisi (Grup 1), 68 hastaya 14 günlük hibrit tedavi (Grup 2), 77 hastaya 10 günlük ardışık tedavi (Grup 3) verildi.

Tedavi gruplarının sayısı ve dağılım yüzdesi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Tedavi gruplarının sayısı ve dağılım yüzdesi

	Sayı	Yüzde (%)
Grup 1	84	36,7
Grup 2	68	29,7
Grup 3	77	33,6

Grup 1'deki hastaların endoskopik tanıları, özefagusta: 15 hastada özefajit, 1 hastada ülserözefajit, 9 hastada kardiyözefagial sfinkter yetmezliği, 59 hastada ise normal özefagus bulguları; midede: 39 hastada eritemli gastrit, 26 hastada eroziv gastrit, 19 hastada gastrik ülser; duodenumda: 17 hastada duodenit, 6 hastada eroziv duodenit, 9 hastada duodenal ülser, 52 hastada normal duodenum bulguları saptandı.

Grup 2'deki hastaların endoskopik tanıları, özefagusta: 8 hastada özefajit, 1 hastada ülserözefajit, 7 hastada kardiyözefagial sfinkter yetmezliği, 52 hastada normal özefagus bulguları; midede: 39 hastada eritemli gastrit, 17 hastada eroziv gastrit, 12 hastada gastrik ülser; duodenumda: 19 hastada duodenit, 5 hastada eroziv duodenit, 1 hastada duodenal ülser, 43 hastada normal duodenum bulguları saptandı.

Grup 3'deki hastaların endoskopik tanıları, özefagusta: 6 hastada özefajit, 4 hastada ülserözefajit, 9 hastada kardiyözefagial sfinkter yetmezliği, 58 hastada normal özefagus bulguları; midede: 36 hastada eritemli gastrit, 34 hastada eroziv gastrit, 6 hastada gastrik ülser, 1 hastada normal gastrik bulgular; özefagusta: 25 hastada duodenit, 2 hastada eroziv duodenit, 50 hastada normal özefagus bulguları saptandı.

Tedavi gruplarının endoskopi bulgularının dağılımı Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi gruplarının endoskopik bulgularının dağılımı

	Özefagus		Mide		Duodenum	
Grup1	Patoloji	Sayı (%)	Patoloji	Sayı (%)	Patoloji	Sayı (%)
	Özefajit	15 (17,9)	Eritemli gastrit	39 (46,4)	Duodenit	17 (20,2)
	Ülsere özefajit	1 (1,2)	Eroziv gastrit	26 (31)	Eroziv duodenit	6 (7,1)
	Kardiyoözefagial sfinkter yetmezliği	9 (10,7)	Gastrik ülser	19 (22,6)	Duodeonal ülser	9 (10,7)
	Normal	59 (70,2)			Normal	52 (61,9)
Grup2	Özefajit	8 (11,8)	Eritemli gastrit	39 (57,4)	Duodenit	19 (27,9)
	Ülsere özefajit	1 (1,5)	Eroziv gastrit	17 (25,0)	Eroziv duodenit	5 (7,4)
	Kardiyoözefagial sfinkter yetmezliği	7 (10,3)	Gastrik ülser	12 (17,6)	Duodenal ülser	1 (1,5)
	Normal	52 (76,5)			Normal	43 (63,2)
Grup3	Özefajit	6 (7,8)	Eritemli gastrit	36 (46,8)	Dudeonit	25 (32,5)
	Ülsere özefajit	4 (5,2)	Eroziv gastrit	34 (44,2)	Eroziv duodenit	2 (2,6)
	Kardiyoözefagial sfinkter yetmezliği	9 (11,7)	Gastrik ülser	6 (7,8)	Normal	50 (64,9)
	Normal	58 (75,3)	Normal	1 (1,3)		

Çalışmaya tedaviyi tamamlayan 229 hasta dahil edildi. 186 hastada *Hp* eradikasyonu sağlandı, 43 hastada *Hp* eradikasyonu sağlanamadı. Çalışmamızın *Hp* eradikasyon başarıları %81,2 saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmanın *Hp* eradikasyon başarısı

	<i>Hp</i> eradikasyonu	
	Sayı	Yüzde (%)
Var	186	81,2
Yok	43	18,8
Toplam hasta sayısı	229	

Grup 1'deki 84 hastanın; 67'sinde *Hp* eradikasyonu sağlanırken, 17'sinde sağlanamadı. Bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı %79,8 saptandı.

Grup 2'deki 68 hastanın; 55'inde *Hp* eradikasyonu sağlanırken, 13'ünde sağlanamadı. 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon başarısı %80,9 saptandı.

Grup 3'deki 77 hastanın; 64'ünde *Hp* eradikasyonu sağlanırken, 13'ünde sağlanamadı. 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarısı %83,1 saptandı.

Hp eradikasyon tedavisinde kullanılan 14 günlük dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin çalışmamızdaki eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare=0,303; p=0,86). Tedavi gruplarının eradikasyon başarı oranları Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Tedavi gruplarının eradikasyon başarı oranları

	Tedaviye yanıt		Hasta sayısı
	Var (%)	Yok (%)	
Grup 1	67 (79,8)	17 (20,2)	84
Grup 2	55 (80,9)	13 (19,1)	68
Grup 3	64 (83,1)	13 (16,9)	77
Toplam hasta sayısı	186 (81,2)	43 (18,8)	229

Çalışmaya alınan 229 hastanın cinsiyet ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,891$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların cinsiyetlerine göre tedaviye yanıt oranları

Cinsiyet	Tedaviye yanıt- Yüzde (%)		Hasta sayısı
	Var	Yok	
Erkek	93 (81,6)	21 (18,4)	114
Kadın	93 (80,9)	22 (19,1)	115
Toplam	186 (81,2)	43 (18,8)	229

Çalışmaya alınan 229 hastada yaş ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,916$).

Endoskopik bulguların *Hp* eradikasyonu üzerine etkisine bakıldığında; özefajit saptanan 29 hastanın 24'ünde (%82,8) tedaviye yanıt olup, 5'inde (%17,2) tedaviye yanıt saptanmadı.

Ülsere özefajit saptanan 6 hastanın 5'inde (%83,3) tedaviye yanıt olup, 1'i (%16,7) tedaviye yanıt yoktu. Kardiyoözefagial sfinkter yetmezliği saptanan 25 hastanın 19'unda (%76) tedaviye yanıt varken, 6'sında (%24) tedaviye yanıt yoktu.

Özefagus bulguları normal olarak saptanan 169 hastanın 138'inde (%81,7) tedaviye yanıt saptanırken, 31'inde (%18,3) tedaviye yanıt saptanmadı.

Tüm gruplarda endoskopik özefagial bulgular ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=0,912$).

Gastrik ülser saptanan 37 hastanın 29'unda (%78,4) tedaviye yanıt olup, 8'inde (%21,6) tedaviye yanıt yoktu. Eroziv gastrit saptanan 77 olgunun 66'sı (%85,7) tedaviye yanıtı, 11'i (%14,3) tedaviye yanıtı saptandı. 114 eritemli gastritli olgunun 90'ı (%78,9) tedaviye yanıtı ve 24'ü (%21,1) tedaviye yanıtı saptandı.

Tüm gruplarda endoskopik gastrik bulgular ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=0,608$).

10 duodenal ülserli hastanın hepsinde tedaviye yanıt alındı. 13 eroziv duodenitli olgunun 9'u (%69,2) tedaviye yanıtı, 4'ü (%30,8) tedaviye yanıtı saptandı. 61 duodenitli olgunun 51'i (%83,6) tedaviye yanıtı, 10'u (%16,4) tedaviye yanıtı saptandı.

Tüm gruplarda endoskopik duodenal bulgular ile tedaviye yanıt arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,272$).



5. TARTIŞMA

- Çalışmamıza endoskopik biyopsi sonucunda *Hp* pozitifliği saptanan daha öncesinde *Hp*'ye yönelik tedavi almamış 229 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların 114'ü erkek (%49,8) , 115'i (%50,2) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $46,82 \pm 13,33$ olarak saptandı. Hastalar üç gruba ayrıldı. Grup 1'deki 84 hastaya 14 günlük dörtlü tedavi, Grup 2'deki 68 hastaya 14 günlük hibrit tedavi, Grup 3'deki 77 hastaya 10 günlük ardışık tedavi verildi.
- Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönüyle istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.
- 229 hastanın hepsi verilen tedaviyi tamamladı. 186 hastada *Hp* eradikasyonu sağlandı, 43 hastada *Hp* eradikasyonu sağlanamadı. Çalışmamızın *Hp* eradikasyon başarıları %81,2 saptandı.
- 14 günlük dörtlü tedavi alan hastalarda eradikasyon başarıları %79,8 , 14 günlük hibrit tedavi alan hastalarda eradikasyon başarıları %80,9 , 10 günlük ardışık tedavi alanlarda eradikasyon başarıları %83,1 olarak saptandı.
- Üç farklı tedavinin eradikasyon başarıları yönüyle aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.
- Hastaların cinsiyet ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.
- Hastaların yaş ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.
- Hastaların endoskopik özefagial-gastrik-duodenal bulguları ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

Hp tüm dünyada insanların %50'den fazlasını enfekte etmektedir. *Hp*; kronik gastrit, peptik ülser, gastrik MALT lenfoma ve gastrik adenokarsinomun başlıca sebebidir. *Hp* eradikasyonu peptik ülser hastalığının nüksünü önleyebilmektedir. *Hp* eradikasyonu, erken evre *Hp* ile ilişkili gastrik MALT lenfoma tedavisinde etkin rol oynamaktadır. Gastrik adenokarsinom insidansının yüksek olduğu bölgelerde *Hp*

eradikasyonu gastrik kanser gelişimini önleyici bir yöntem olarak önerilmektedir (45).

Hp eradikasyon oranı, tedavi verilen tüm olgulara (ITT: intention-to-treat analysis) ve tedaviyi tamamlamış olan olgulara (PP: per protokol analysis) göre ayrı ayrı belirlenmektedir. *Hp* tedavisinde başarı göstergesi olarak altın standart, %90'ın üzerinde ITT kür oranı olarak kabul edilmektedir.

1990'larda %90'ın altında ITT kür oranlarına sahip tedavi protokolleri *Hp* eradikasyonu için önerilmezken, 1997 yılında Maastricht'te yapılan bir konferansta eradikasyon oranı %80'in üzerinde olan rejimler kabul edilebilir tedaviler olarak gösterilmiştir (46).

Graham, *Hp* eradikasyon rejimlerini per protokol analizindeki başarı oranlarına göre sınıflandırmıştır. %95 üzerindeki eradikasyon oranı: mükemmel, %90-95 eradikasyon oranı: iyi, %85-89 eradikasyon oranı: orta düzeyde, %81-84 eradikasyon oranı: kötü-kabul edilebilir, < %80: kabul edilemez olarak değerlendirilmiştir (47).

Bizim çalışmamızda tedaviyi tamamlayan 229 hasta per protokol analizine göre değerlendirildi. 229 hastada yaş ve cinsiyetin tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

Bağlıcakoğlu ve arkadaşlarının ülkemiz İç Anadolu Bölgesinde yapmış olduğu 500 hastanın beş farklı *Hp* eradikasyon tedavisine verdiği yanıtları değerlendirdiği çalışmasında yaş ve cinsiyetin tedaviye yanıt üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (48).

Harmandar ve arkadaşlarının ülkemiz Batı Karadeniz Bölgesinde yapmış olduğu 160 hasta içeren dört farklı *Hp* eradikasyon rejiminin tedavi etkinliğini karşılaştıran çalışmasında yaş ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (49).

Bahat ve arkadaşlarının ülkemiz Doğu Karadeniz bölgesinde yapmış olduğu 102 hasta içeren klasik üçlü tedavi, kinolon bazlı 14 günlük tedavi ve kinolon bazlı 14 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranlarını değerlendiren çalışmasında cinsiyet ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (50).

Çalışmamızda endoskopik bulgular ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Harmandar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 160 hastayı içeren çalışmasında gastrik ülser saptanan 17 hastanın 14'ünde (%82.4) tedaviye yanıt saptanıp, 3'ünde (%17.6) yanıt saptanmamıştır.

30 bulber ülserli olgunun 24'ü (%80) tedaviye yanıtı, 6'sı (%20) yanıtı saptanmıştır. 111 gastritli olgunun 91'i (%82) tedaviye yanıtı, 20'si (%18) tedaviye yanıtı saptanmıştır (49). Harmandar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde endoskopik bulgular ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hong ve arkadaşlarının yapmış olduğu *Hp* pozitif olup klasik üçlü tedavi verilen; non-ülser dispepsili 1050 hastanın ve peptik ülserli 1247 hastanın tedavi yanıt oranlarının kıyaslandığı çalışmada; non-ülser dispepsili ve peptik ülserli hastaların tedavi başarı oranlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (51).

Bölgesel olarak değişkenlik gösterse de yapılan birden çok çalışmada dünyanın tüm bölgelerinde; düşük, orta ve yüksek gelirli tüm ülkelerde *Hp* tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin direnç oranlarında artış olduğu gösterilmiştir. Klaritromisin direnç oranları yaklaşık olarak İtalya ve Japonya'da %30, Çin'de %50, İsveç ve Tayvan'da ise %15 olarak saptanmıştır (9).

Huang ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları çalışmalarda; 2009 yılında %7 olarak saptanan klaritromisin direncinin, 2011 yılında %16'ya yükseldiği tespit edilmiştir. Japonya'da 1996 yılında %2 olarak saptanan klaritromisin direncinin, 2004 yılında %30'a yükseldiği saptanmıştır (45).

Japonya’da Nishizawa ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında yapmış çalışmada metronidazol direnci %2,1 olarak bulunmuştur (44). Kore’de 2009 yılında %45,1 olarak saptanan metronidazol direncinin, 2011 yılında %56,3’e yükseldiği bildirilmiştir (45).

Metronidazol içeren bizmut temelli veya PPI temelli tedavilerin etkisinin, metronidazol duyarlılarda %90’ larda iken, metronidazol dirençli hastalarda daha düşük olduğu bilinmektedir (52).

İspanya’da 2010 yılında klaritromisin direnci %35,6 olarak saptanmıştır. Kuzey Avrupa ülkelerinde klaritromisin direnci %20’lere kadar çıktığı bildirilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde klaritromisin direnci %10-15, metronidazol direnci %20-40 olarak bildirilmiştir (38). Ülkemizde ise klaritromisin direnç oranı yaklaşık olarak %40 olarak saptanmıştır (9).

Bakır ve arkadaşlarının ülkemiz Marmara Bölgesinde yapmış olduğu 31 *Hp* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılığını belirlemek için yapılan çalışmada; klaritromisin, amoksisilin, metronidazol, tetrasiklin ve siprofloksasine karşı direnç oranları sırasıyla %41,9, %3,2, %41,9, %3,2, %45,2 olarak bulunmuştur (53).

Akyıldız ve arkadaşlarının ülkemiz Doğu Karadeniz Bölgesinde yapmış olduğu çalışmada; endoskopik biyopsi ile *Hp* pozitifliği saptanan 187 hastadan izole edilen 73 *Hp* suşunun 49’una antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Yapılan çalışmada tetrasikline karşı direnç görülmezken, metronidazol, amoksisilin, klaritromisin ve levofloksasine direnç oranları sırasıyla; %40.8, %6.1, %20.4, %40.8 olarak tespit edilmiştir (54).

Cangür ve arkadaşlarının ülkemiz Akdeniz Bölgesinde yapmış olduğu çalışmada; endoskopik biyopsi ile *Hp* pozitifliği saptanan 103 hastadan izole edilen 58 *Hp* suşuna antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Yapılan test sonucunda;

amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin ve levofloksasin için saptanmış olan direnç oranları sırasıyla % 1.7, %10.3, %0 ve %6.9 olarak tespit edilmiştir (55).

Kipritçi ve arkadaşlarının ülkemiz Marmara Bölgesinde yapmış olduğu endoskopik biyopsi ile *Hp* pozitifliği saptanan 69 hastadaki antibiyotik direnç oranlarının değerlendirildiği çalışmada; klaritromisin direnci 31 hastada izlenmiş olup, klaritromisin direnci %39,7 olarak tespit edilmiştir (56).

Klaritromisin bazlı klasik üçlü terapinin tedaviye daha düşük oranda cevap vermesinin nedenleri; azalmış hasta uyumu, yüksek gastrik asidite, yüksek patojenitesi olan bakteriyel suşlar ve en önemlisi *Hp*'nin klaritromisin direncindeki artış olarak değerlendirilmektedir. %15'in üzerinde klaritromisin direnci olan bölgelerde; bizmutlu veya bizmutsuz dörtlü tedavi (konkomitant, hibrit, ardışık tedavi) önerilmektedir. Klaritromisin ve metronidazol direncinin beraber yüksek olduğu bölgelerde (>%15), bizmutlu dörtlü tedavi ilk basamak tedavide önerilmektedir (9).

Metronidazol direncinin bizmutlu dörtlü tedavi etkinliği üzerinde negatif bir etkisi olsa da, klaritromisin bazlı klasik üçlü tedavi üzerindeki klaritromisin direnci kadar derin saptanmamıştır (37). 10-14 gün süre ile verilen bizmutlu dörtlü tedavi, metronidazol direnci yüksek olan bölgelerde dahi %85 ve üzerinde tedavi başarısına ulaşabilmektedir. Bizmut içermeyen dörtlü tedavilerin de (konkomitant, hibrit, ardışık tedavi) klaritromisin bazlı klasik üçlü tedaviden daha başarılı olduğu ve klaritromisin direncine karşı son derece etkili olduğu düşünülmektedir (9).

Çalışmamızdaki tüm hastalar tedaviyi tamamladı ve çalışmamızın toplam eradikasyon başarı oranı %81,2 olarak saptandı. Çalışmamızda 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranları sırasıyla %79,8 , %80,9 , %83,1 olarak tespit edildi.

En yüksek eradikasyon başarı oranı 10 günlük ardışık tedavide saptanmış olsa da; çalışmamızda *Hp*'nin birinci basamak eradikasyon tedavisinde kullanılan bu üç

tedavi protokolünün eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p=0,86$).

Song ve arkadaşlarının yapmış olduğu altı çalışmadan oluşan meta analizde; ardışık ve hibrit tedavi protokollerinin başarı oranları per protokol analizinde sırasıyla %87,8 ve %88,6 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada hibrit tedavi ve ardışık tedavinin ayrı ayrı 10 ve 14 günlük uygulandığındaki eradikasyon başarı kıyasında, her iki tedavide de istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (57).

Harmandar ve arkadaşlarının ülkemiz Batı Karadeniz Bölgesinde yapmış olduğu 40'ar kişilik gruplar halinde; klasik üçlü, 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi, 10 günlük ardışık tedavi ve 14 günlük ardışık tedavi şeklinde dört farklı tedavi alan 160 hastadan oluşan çalışmada; eradikasyon başarı oranları sırasıyla %70, %82,5 , %92,5 ve %82,5 olarak saptanmıştır (49). 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarısı %92,5 oran ile dörtlü tedavinin %82,5 olan oranından daha yüksek olsa da, bizim çalışmamıza benzer şekilde tedavi başarıları yönüyle aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır.

Sardarian ve arkadaşlarının yüksek klaritromisin ve metronidazol direncine sahip bir ülke olan İran'da yaptıkları prospektif randomize çalışmada, 14 günlük hibrit tedavi ile 10 günlük ardışık tedavinin per protokol analizindeki eradikasyon başarı oranları sırasıyla %92,9 ve %79,9 olarak saptanmıştır (58).

Bizim çalışmamızdan farklı olarak 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon başarısı, 10 günlük ardışık tedaviye göre istatistiksel anlamda yüksek bulunmuştur.

Bağlıcakoğlu ve arkadaşlarının ülkemiz İç Anadolu Bölgesinde yapmış olduğu beş farklı *Hp* eradikasyon tedavisinin kıyaslandığı 500 hastadan oluşan çalışmada; 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi alan 100 hastanın per protokol analizindeki eradikasyon başarı oranı %77,5 olarak saptanmıştır (48). Bağlıcakoğlu'nun çalışmasındaki bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı, bizim çalışmamıza kıyasla daha düşük düzeydedir.

Uygun ve arkadaşlarının 2007 yılında ülkemiz İç Anadolu Bölgesinde yapmış olduğu *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde 14 günlük bizmutlu dördlü tedavi ile 14 günlük klaritromisin bazlı klasik üçlü tedavinin eradikasyon başarılarını kıyasladığı çalışmada, 212 hasta tedavi protokollerini tamamlamıştır. Per protokol analizde; bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon başarıları %82,3, 14 günlük üçlü tedavinin eradikasyon başarıları 62,7 olarak tespit edilmiştir (59).

Ülkemizde klaritromisin direnci yüksek olduğundan; bu çalışma ülkemizde klaritromisin bazlı klasik üçlü tedavinin, *Hp* eradikasyon tedavisinde önerilmediğini destekler niteliktedir.

Gatta ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde; ardışık tedavi alan 546 hastanın ve bizmutlu dördlü tedavi alan 545 hastanın eradikasyon oranları karşılaştırılmıştır. Ardışık tedavinin eradikasyon oranı %86,2 iken, bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon oranı %84,9 olarak saptanmıştır (60).

Liou ve arkadaşları *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde 14 günlük ardışık tedavi ve 10 günlük bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon oranlarını kıyaslayan, 620 hastadan oluşan çoklu merkezli randomize çalışma yapmışlardır. ITT analizine göre 14 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranı %91,3 iken, 10 günlük bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon başarı oranı %91,6 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (61).

Tsay ve arkadaşları *Hp*'nin tedavisinde 14 günlük hibrit tedavi ve 14 günlük bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon oranlarını kıyaslayan 330 hastadan oluşan prospektif bir çalışma yapmışlardır. Per protokol analize göre; 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon oranı %94,9 iken, 14 günlük bizmutlu dördlü tedavinin eradikasyon oranı %96,7 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastalardaki klaritromisin direnci %16,7 , amoksisilin direnci %1,3 , metronidazol direnci %25, tetrasiklin direnci ise %0 olarak bulunmuştur. Çalışma popülasyonundaki klaritromisin ve metronidazole karşı ikili direnç oranı ise %6,9 olarak değerlendirilmiştir (62).

Bizmutlu dörtlü tedavi süresinin 10 veya 14 gün olması önerilmektedir (37). Salazar ve arkadaşları 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavi ile 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarılarını kıyaslayan çalışma yapmışlardır. Per protokol analizde; 10 günlük tedavide eradikasyon oranı %92-93 iken, 14 günlük tedavide eradikasyon oranı %97,1 olarak saptanmıştır (63).

Bizim alışmamızda ise bizmutlu dörtlü tedavi 14 güne tamamlandı ve eradikasyon başarısı %79,8 olarak saptandı. Kuzey Amerika’da bizmutlu dörtlü tedavinin etkinlik ve diğerk eradikasyon protokolleri ile karşılaştırılmalık etkinliğini gösteren sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Kuzey Amerika’da iki randomize kontrollü çalışmayı içeren bir literatür araştırmasında 10 günlük süreyle verilen bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarı oranı %91 olarak saptanmıştır (37).

Garcia ve arkadaşları İspanya’da 2018 yılında klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde 14 günlük birleşik dörtlü tedavi (PPI + klaritromisin + amoksisilin + metronidazol) ile 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon oranlarını kıyaslayan prospektif çalışma yapmışlardır. Per protokol analizde; 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon oranı %96,2 iken, 14 günlük birleşik dörtlü tedavinin eradikasyon oranı %97,9 olarak bulunmuştur (64). Bizim alışmamızda bizmutlu dörtlü tedavi 14 gün süreyle verildi ve bu çalışmadaki eradikasyon başarısına ulaşılamadı.

Liou ve arkadaşları 14 günlük ardışık tedavi ve 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavinin *Hp*’nin birinci basamak tedavisinde eradikasyon oranlarını kıyaslayan, 620 hastadan oluşan çok merkezli randomize prospektif bir çalışma yapmışlardır. ITT analizine göre eradikasyon oranları; 14 günlük ardışık tedavide %91,3 iken, 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavide ise %91,6 olarak saptanmıştır (61). Bizim alışmamızda ise 10 günlük ardışık tedavi ve 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi verildi, %90’ların üzerine varan eradikasyon başarısına ulaşılamadı.

Venerito ve arkadaşlarının yapmış olduğu 12 randomize kontrollü çalışmayı içeren 2.753 hastadan oluşan 10 günlük bizmutlu dörtlü tedavi ile yedi günlük klaritromisin bazlı klasik l tedavinin eradikasyon oranlarını kıyaslayan çalışmada;

bizmutlu dörtlü tedavi ve üçlü tedavinin ITT analizde eradikasyon oranları sırasıyla %77,6 ve %68,9 olarak saptanmıştır (65).

Çin’de 215 *Hp* ile enfekte olguda yapılmış bir çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmış ve bir grup 10 günlük dörtlü tedavi, bir grup ardışık tedavi ve diğerk grup da 7 günlük l tedavi almıştır. 10 günlük dörtlü tedavi alan grubun eradikasyon oranı 60/72 (%83.3), ardışık tedavi alan grubun 64/72 (%88.9) ve standart tedavi alan grubun ise 58/71 (%80.5) olarak bulunmuştur. Ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranı yüksek çıkmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (66).

Chen ve arkadaşlarının Tayvan’da yapmış olduğı 10 günlük ardışık tedaviyi tamamlayan 83 hasta ve 14 günlük hibrit tedaviyi tamamlayan 84 hastadan oluşan prospektif randomize çalışmada; per protokol analizine göre eradikasyon başarı oranları sırasıyla %81,9 ve %96,4 olarak saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızdan farklı olarak; 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon başarı oranı, 10 günlük ardışık tedaviye göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Wang ve arkadaşlarının Çin’de yapmış oldukları meta-analizde; 14 günlük hibrit tedavi alan 935 hastanın ve 10 günlük ardışık tedavi alan 570 hastanın per protokol analizine göre eradikasyon başarı oranları sırasıyla %92,1 ve %87,5 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (68).

Liou ve arkadaşlarının Tayvan’da yapmış olduğı sekiz hastanedeki verilerin toplandığı çok merkezli randomize prospektif çalışmaya 1300 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada 650 hastaya 10 günlük ardışık tedavi, 650 hastaya 14 günlük klasik l tedavi verilmiş ve eradikasyon oranları per protokol analizinde sırasıyla %91,6 ve %91 olarak bulunmuştur. İki grubun eradikasyon başarısı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

10 günlük ardışık tedaviyi alan gruptaki hastaların klaritromisin direnci %11, metronidazol direnci %24,6 , amoksisilin direnci %1,5 , levofloksasin direnci %10,5 olarak bulunmuştur. 14 günlük klasik l tedaviyi alan gruptaki hastaların ise; klaritromisin direnci %9 , metronidazol direnci %28,6 , amoksisilin direnci %0,7 ,

levofloksasin direnci %11,4 olarak bulunmuştur (69). Literatür incelendiğinde Tayvan'da klaritromisin direncinin ülkemize göre daha düşük seviyelerde olduğu tespit edildi.

Cindoğlu ve arkadaşlarının ülkemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaptığı 10 günlük ardışık tedavi alan 33 hasta ve 14 günlük ardışık tedavi alan 33 hasta olmak üzere toplam 66 hastadan oluşan iki grubun eradikasyon başarılarını kıyaslayan çalışmada; eradikasyon oranları sırasıyla %71,9 ve %69,7 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır (70). Bizim çalışmamızda 77 hastaya 10 günlük ardışık tedavi verildi ve eradikasyon başarı oranı %83,1 olarak bulundu. Şanlıurfa'da yapılan bu çalışmadaki 10 günlük ardışık tedavinin başarı oranı, bizim çalışmamızdaki orana göre daha düşük bulundu.

Ülkemizde Uygun ve arkadaşlarının çalışmasında 7+7; 14 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranı intent to treat % 72.6, per protokol % 80.1 olarak bildirilmiştir (71).

Birçok çalışma ve metaanaliz sonuçları ardışık tedavinin eradikasyon oranlarının >%90 ile eradikasyon oranı <%80'lerde olan standart üçlü tedaviye üstün olduğunu göstermiştir (72). 3000' den fazla hasta ile yapılmış 15 randomize kontrollü çalışmanın verilerini kapsayan bir metaanaliz sonuçlarına baktığımızda, ardışık tedavinin başarı oranı %91.7 iken standart üçlü tedavinin %76.7 olarak bulunmuştur (72).

Hp enfeksiyonunda ardışık tedavi ve standart tedavi ile ilgili yapılmış 11 çalışmadan derlenmiş metaanalizin sonuçlarına baktığımızda; toplam 2299 hastadan oluşan ve 1143'ü ardışık tedavi, 1156'sı 7 günlük standart tedavi alan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında, sırasıyla %93.5, %76.1 ile ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir (73).

Li ve arkadaşlarının yaptığı 32.056 hastanın tedavi etkinlik analizine alındığı, 22.180 hastanın tedavi tolerans analizine alındığı, *Hp* eradikasyon rejimlerinin

kıyaslandığı meta-analiz çalışmasında; 14 günlük hibrit tedavinin, 10-14 günlük ardışık tedavinin ve 10-14 günlük bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon oranları sırasıyla %89, %87, %85 olarak saptanmıştır. Bu üç tedavi rejimin eradikasyon başarı oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (74).

Chang ve arkadaşlarının yapmış olduğu *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde yedi günlük klasik üçlü tedavi ile 10 günlük ardışık tedavinin başarı oranlarını kıyaslayan, üçlü tedavi alan 872 hastadan ve ardışık tedaviyi alan 302 hastadan oluşan retrospektif çalışmada; per protokol analizde yedi günlük üçlü ve 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranları sırasıyla %81,9 ve %90,3 olarak tespit edilmiştir (75).

Bu çalışmadaki 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarısı bizim çalışmamızdan daha yüksek olup, bu çalışmada istenenilen eradikasyon başarı oranı olan %90 seviyesine çıkmıştır.

2007 yılında Zullo ve ark. yaptığı geniş çaplı çalışmalar sonucunda, ardışık tedavi başarı oranlarının %91.3 ve %93.7 olduğu görülmüştür (76). Aynı zamanda yapılan çalışmalar; ardışık tedavinin, standart tedavide olduğu gibi tedavi başarısızlığında etkili olan, CagA (-) bakteri suşu, nonülser dispepsi varlığı ve sigara içimi gibi bazı faktörlerden etkilenmediğini göstermiştir (77).

Muhtemelen bölgesel antibiyotik direnç oranlarındaki farklılıktan ötürü İspanya, İran ve Tayvan'dan yüksek eradikasyon sonuçları alınırken, İtalya ve Kore'den tatmin edici olmayan eradikasyon oranları alınmaktadır (9).

Maastricht V uzlaşısı raporuna göre hibrit tedaviye ait literatür verileri daha az sıklıktadır (9).

Molina- Infante ve arkadaşlarının İspanya'da yapmış olduğu çalışmada 14 günlük hibrit tedavinin per protokol analizindeki eradikasyon oranı %92 olarak bulunmuştur (78).

Zullo ve arkadaşlarının İtalya’da yapmış olduğu 10 günlük ardışık ve 14 günlük hibrit tedavi protokollerinin eradikasyon oranlarını değerlendiren çok merkezli pilot çalışmada, eradikasyon oranları ardışık ve hibrit tedavi için per protokol analizinde sırasıyla %92,1 ve %85,7 olarak bulunmuştur (79).

Francesco ve arkadaşlarının yapmış olduğu *Hp*’nin birinci basamak tedavisinde 10 günlük ardışık ve 14 günlük hibrit tedaviyi kıyaslayan, 440 hastanın dahil edildiği çalışmada; ITT analizde ardışık tedavi ile hibrit tedavinin eradikasyon oranları sırasıyla %90 ve %82,7 olarak bulunmuştur (80).

Georgopoulos ve arkadaşlarının Yunanistan’da yapmış olduğu, yüksek klaritromisin direnci olan bölgede (%25,9) *Hp*’nin birinci basamak tedavisinde 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon oranını inceleyen, 155 hastadan oluşan prospektif çalışmada; ITT analize göre eradikasyon oranı %85,8 , per protokol analize göre %90,2 olarak saptanmıştır (81).

Hsu ve arkadaşları *Hp* eradikasyon tedavisinde 14 günlük hibrit tedavi ile diğer tedavi rejimlerini kıyaslayan, 8 çalışmayı içeren 2516 hastadan oluşan bir meta-analiz çalışması yapmışlardır. ITT analizine göre hibrit tedavinin eradikasyon oranı %88,5 , per protokol analize göre ise %93,3 olarak bulunmuştur. ITT analizine göre 14 günlük hibrit tedavi ile 10 günlük ardışık tedavi arasında eradikasyon oranları yönüyle istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (82). Bizim çalışmamızda da 14 günlük hibrit tedavi ile 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup, bu sonuçlar iki çalışmada da benzer niteliktedir.

Hsu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İtalyan olmayan hastalarda; 14 günlük hibrit tedavi, 10 günlük ardışık tedaviye kıyasla daha etkin bulunmuştur (82).

Jung ve arkadaşları Kore’de, *Hp* eradikasyon tedavilerini kıyaslayan 43 çalışmayı kapsayan, 21 eradikasyon rejimini içeren bir meta-analiz çalışması yapmışlardır. Tüm eradikasyon rejimleri içerisinde ITT analizine göre en yüksek

eradikasyon başarı oranı, %91,4 ile 14 günlük kinolon bazlı ardışık tedavi protokolünde saptanmıştır. ITT analizine göre 7 günlük standart üçlü tedavi, 10 günlük standart ardışık tedavi, 10-14 günlük hibrit tedavi ve 10-14 günlük birleşik (konkomitant) tedavinin eradikasyon başarı oranları sırasıyla; %71,1 , %76,2 , %79,4 , %78,3 olarak bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızdaki 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük standart ardışık tedavinin eradikasyon oranları; bu çalışmaya kıyasla daha yüksek izlendi.

Kefeli ve arkadaşları, ülkemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesinde *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde 14 günlük hibrit ve 14 günlük ardışık tedavinin eradikasyon oranlarını kıyaslayan 340 hastadan oluşan prospektif bir çalışma yapmışlardır. 170 hastaya 14 günlük hibrit tedavi, 170 hastaya 14 günlük ardışık tedavi verilmiştir. Per protokol analize göre eradikasyon oranları; hibrit tedavi ile %96,1 (147/153), ardışık tedavi ile %90,9 (140/154) olarak bulunmuştur ve her iki tedavi arasında eradikasyon başarısı yönüyle istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (84). Bizim çalışmamızda, 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon başarı oranı %80,9 olarak tespit edildi.

Ashokkumar ve arkadaşları, Güney Hindistan'da *Hp*'nin eradikasyon tedavisinde 14 günlük hibrit tedavi ile 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarısını oranlarını kıyaslayan 120 hastadan oluşan çalışma yapmışlardır. Per protokol analize göre; hibrit tedavinin eradikasyon oranı %93, ardışık tedavinin %81,5 olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. ITT analize göre ise eradikasyon oranları sırasıyla %88,3 ve %73,3 olarak tespit edilmiştir ve hibrit tedavinin eradikasyon başarı oranı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (85). Bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda; 10 günlük ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranı, 14 günlük hibrit tedaviye kıyasla daha yüksek saptandı ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Hp eradikasyonunda başarısızlığa yol açan faktörler; bölgesel antibiyotik direnci, hekimin tedaviyi uyguladığı bölgedeki antibiyotik direnç oranları hakkında yetersiz bilgiye sahip olması, ilaç yan etkileri, hastaların tedaviye uyumsuzluğu, ilaçların uygun süre ve dozda verilmemesi, PPI'ların metabolizmalarını düzenleyen

Sitokrom P450 2C19 polimorfizmi hakkında yetersiz bilgiye sahip olunması, artmış bakteri yükü, sigara içimi, *Hp* suşları arasındaki genetik çeşitlilik olarak tanımlanmaktadır (8).

Ardışık tedavi protokolünde tedavi süresi içerisinde antibiyotik değişimi olduğundan, bu durum hastalar açısından kafa karıştırıcı olabilmekte ve tedavi uyumunu etkileyebilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda en yüksek eradikasyon oranı %83,1 ile 10 günlük ardışık tedavi protokolünde sağlandı. 10 günlük ardışık tedavi ile orta düzeyde eradikasyon başarısı elde edildi. Bizmutlu dörtlü tedavi ve hibrit tedavi çalışmamızda 14 gün süreyle verildi.

Çalışmamızda ardışık tedavi süresinin diğer tedavilere göre kısa olmasının; hastaların ilaçları doğru zamanda ve önerilen dozda kullanıp, tedavi uyumlarını arttırarak eradikasyon başarılarını arttığı düşünüldü.

Çalışmamızda bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı %79,8 olarak bulundu. Bu oran kabul edilebilir başarı oranı olan %80'e yakın olsa da, istenen başarı oranına sahip değildi. Bizmutlu dörtlü tedavinin ilaç yoğunluğunun fazla olması, hastaların ilaçlarını gün içinde doğru saatte almaması, ilaçların minör yan etkileri nedeniyle hastaların doz atlaması gibi olası sebeplerin; eradikasyon başarısını düşürdüğü düşünüldü.

Çalışmamızda 14 günlük hibrit tedavinin eradikasyon başarısı %80,9 olarak; istenilen seviyede olmayan ancak kabul edilebilir düzeyde bulundu. Literatür tarandığında *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan ardışık, hibrit ve bizmutlu dörtlü tedavilerin; dünya çapında neredeyse tüm ülkelerdeki eradikasyon oranlarının, ön planda bölgesel antibiyotik direncindeki farklılıklar nedeniyle çeşitlilik gösterdiği gözlemlendi.

Çalışmamızda verilen üç farklı tedavi protokolünden daha düşük ve daha yüksek eradikasyon başarılarına sahip farklı ülkelerde yapılmış çok sayıda çalışma

mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında da, bölgesel antibiyotik direnç oranlarının değiştiği görüldü. Buna bağlı olarak *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan bizmutlu dörtlü, ardışık ve hibrit tedavilerin ülkemizdeki eradikasyon oranlarında bölgesel anlamda farklılıklar izlendi.

Bizim çalışmamızda üç farklı tedavi protokolünde de istenilen eradikasyon oranı olan %90'a ulaşılamadı. Bu durumun nedenleri arasında; gereksiz antibiyotik kullanımı, Doğu Anadolu Bölgesi'nde artmış olduğu düşünülen antibiyotik direnci, hastaların sigara kullanımları, çalışmamızda çok sayıda kırsal bölgede yaşayan ve sosyoekonomik durumları geride olan hastaların bulunması düşünüldü.

Çalışmamızda eradikasyon oranlarını değiştiren faktörlerden olan; hastaların antibiyotik kullanım öyküsü, hastaların sosyoekonomik durumları, hastaların yaşadıkları yer (şehir, kırsal) , sigara kullanımları, eşlik eden hastalıkları ve buna bağlı ilaç kullanımları sorgulanmadı. Bu durum çalışmamızın sınırlı alanları olarak gözlendi.

Çalışmamızın prospektif olarak takip edilen 229 hastadan oluşması, *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan bizmutlu dörtlü tedavi, ardışık tedavi ve hibrit tedavinin eradikasyon oranlarının Erzurum ve çevresinde kıyaslandığı ilk çalışma olması da çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza prospektif olarak 229 hasta dahil edildi. Hastalar verilen üç farklı *Hp* eradikasyon tedavisine göre üç gruba ayrıldı. 84 hastaya 14 günlük dördütlü tedavi (Grup 1), 68 hastaya 14 günlük hibrit tedavi (Grup 2), 77 hastaya 10 günlük ardışık tedavi (Grup 3) verildi.
- Çalışmaya alınan toplam 229 hastanın; 114'ü erkek (%49,8) , 115'i (%50,2) kadın idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $46,82 \pm 13,33$ olarak saptandı.
- Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $44,26 \pm 13,31$, Grup 2'dekilerin $47,66 \pm 13,36$, Grup 3'dekilerin $48,87 \pm 13,03$ olarak saptandı.
- Grup 1'deki hastaların 40'ı erkek, 44'ü kadın idi. Grup 2'deki hastaların 36'sı erkek, 32'si kadın idi. Grup 3'deki hastaların 38'i erkek, 39'u kadın idi.
- Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık tespit edilmedi.
- Çalışmaya alınan 229 hastanın hepsi verilen tedaviyi tamamladı. 186 hastada *Hp* eradikasyonu sağlandı, 43 hastada *Hp* eradikasyonu sağlanamadı. Çalışmamızın *Hp* eradikasyon başarı oranı %81,2 olarak saptandı.
- Grup 1'deki 84 hastanın; 67'sinde *Hp* eradikasyonu sağlandı, 17'sinde sağlanamadı. Dördütlü tedavinin eradikasyon başarı oranı %79,8 saptandı.
- Grup 2'deki 68 hastanın; 55'inde *Hp* eradikasyonu sağlandı, 13'ünde sağlanamadı. Hibrit tedavinin eradikasyon başarı oranı %80,9 saptandı.
- Grup 3'deki 77 hastanın; 64'ünde *Hp* eradikasyonu sağlandı, 13'ünde sağlanamadı. Ardışık tedavinin eradikasyon başarı oranı %83,1 saptandı.
- *Hp* eradikasyon tedavisinde kullanılan 14 günlük dördütlü tedavi, 14 günlük hibrit tedavi ve 10 günlük ardışık tedavinin çalışmamızdaki eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

- Çalışmaya alınan 229 hastanın cinsiyet ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- Çalışmaya alınan 229 hastada yaş ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.
- Tüm gruplarda endoskopik özefagial, gastrik ve duodenal bulgular ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

Hp'ye karşı antibiyotik direnç oranları tüm dünyada farklı coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Buna bağlı olarak ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda; *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan bizmutlu dörtlü, hibrit ve ardışık tedavilerin eradikasyon başarı oranları değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamızda verilen üç farklı eradikasyon protokolleri içerisinde sadece 14 günlük bizmutlu dörtlü tedavi %79,8'lik oran ile kabul edilebilir eradikasyon başarı oranı olan %80'in altında kalmıştır. Çalışmamız sonucunda; bölgemizde 14 günlük hibrit ve 10 günlük ardışık tedavinin kabul edilebilir başarı oranına ulaştığı görüldü. Bizmutlu dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı kabul edilebilir sınıra yakın olsa da, kabul edilebilir düzeyde saptanmadığından ve ardışık ile hibrit tedavinin istenilen düzey olan %90'lık eradikasyon oranına ulaşamaması nedeniyle; bölgemizde *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde farklı eradikasyon protokollerinin kullanılması önerilebilir.

Ülkemizde *Hp*'nin birinci basamak tedavisinde en başarılı eradikasyon rejiminin bulunmasına yönelik; bölgesel antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesine, proton pompa inhibitör tedavisinin metabolizma ve direnç farklılığı sebebiyle bireyselleştirilmesine, istenilen eradikasyon başarısına ulaşmaya engel olan faktörlerin incelenmesine ve özellikle gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine yönelik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eshraghian A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: A systematic review of prevalence and risk factors. *World J Gastroenterol* 2014 Dec 14; 20 (46): 17618-25.
2. Ansari S, Yamaoka YJ. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (23): 4158-69.
3. Gale SD, Erickson LD, Brown BL, Hedges DW. Interaction between *Helicobacter pylori* and latent toxoplasmosis and demographic variables on cognitive function in young to middle-aged adults. *Plos One* 2015; 10 (1): e0116874.
4. Hu Y, Wan JH, Li XY, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46 (9): 773-9.
5. Özeydin N, Türkyılmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13 C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13 (1): 1215.
6. Şimşek İ, Binicier Ö. *Helicobacter pylori*. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 13-26.
7. 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 (6): 772-81.
8. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize!! *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17 (2): 119-31.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66 (1): 6-30.
10. Warren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.

11. Greenberg RE, Bank S. The prevalence of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. Importance of stratification according to age. *Arch Intern Med* 1990; 150 (10): 2053-5.
12. Hum R. schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog* 1994; 61: 177-240.
13. Mégraud F. A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. *Cell* 2005; 123 (6): 975-6.
14. Goodwin C, Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 5-19.
15. Lee A, O'rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 21-42.
16. Akgüç M, Özden A, Bozdayı AM. Helikobakter pılori enfeksiyonunda CagA ve Gastrik Kanser İlişkisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15 (2): 87-94.
17. Hunt R, Xiao S, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20 (3): 299-304.
18. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, et al. Bölgemizde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2016; 15 (1): 1-4.
19. Özden A. *Helicobacter pylori* Konusunda Bilmemiz Gerekenler. In: Özden A, editor. *Helicobacter pylori Türkiye: Türk Gastroenteroloji Vakfı*; 2013 p41.
20. Özden A. *Helicobacter Pylori'nin Kaynağı ve Bulaş Yolu*. In: Özden A, editor. *Helicobacter Pylori Türkiye: Türk Gastroenteroloji Vakfı*; 2013 p40.
21. Goh K, Parasakthi N, Ong K. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Endoscopy and Non-Endoscopy Personnel: Results of Field Survey with Serology and 14 C-Urea Breath Test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (2): 268-70.
22. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 2006; 17 (3): 332-4.
23. Polish L, Douglas J, Davidson A, et al. Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending a sexually transmitted disease clinic: lack of evidence for sexual transmission. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (10): 2139-43.

24. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori*-positive and-negative patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (5): 963-69.
25. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (10): 1161-81.
26. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10 (s1): 5-13.
27. Moya DA, Crissinger KD. *Helicobacter pylori* persistence in children: distinguishing inadequate treatment, resistant organisms, and reinfection. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14 (3): 236-42.
28. Öztürk E. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50 (1): 60-4.
29. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonları. *Turk J Infect* 2008; 22 (2): 107-15.
30. Kist M. Impact of German National Reference Centres on monitoring of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol* 2006; 296 (supplement 41): 55-61.
31. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21 (2): 299-313.
32. Fidan I, Türet S. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda patogenezi ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 455-60.
33. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.
34. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (36): 12847-59
35. Balon H, Gold CA, Dworkin HJ, et al. Procedure guideline for carbon-14-urea breath test. *J Nucl Med* 1998; 38: 2012-14
36. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007 Jul; 41 (6): 548-58.
37. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (2): 212-38.
38. Özden A. Proton Pompa İnhibitörlerinin *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Tedavisindeki Etkinlikleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18 (1): 59-66.

39. 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 (6): 1088-94.
40. Kasapoğlu B, Türkay C. *Helicobacter pylori*'de tedavi ve direnç. *Güncel gastroenteroloji* 2008; 12: 141-5.
41. Coşkun M, Dobrucalı A. Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar ve *Helicobacter pylori*. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 1 (51): 26.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61 (5): 646-64.
43. Hsu P-I, Kao S-S, Wu D-C, et al. A randomized controlled study comparing reverse hybrid therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Medicine* 2015; 94 (48).
44. Nishizawa T, Suzuki H, Hibi TJJobc, nutrition. Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 44 (2): 119-24.
45. Huang C-C, Tsai K-W, Tsai T-J, Hsu P-I. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection-a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res* 2017; 5 (1): 23.
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht Consensus Report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9 (1): 1-2.
47. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (2): 177-86.
48. Bağlıcakoğlu M. Bölgemizde *Helikobakter pylori*'nin İlk Seçenek Ampirik Tedavisinde Ardışık ve Birleşik Protokollerin, Diğer Rejimlerle Karşılaştırılması. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011, Konya (Danışman: Prof. Dr. Ertuğrul Kayaçetin).
49. Harmandar F. *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Ardışık Tedavinin Etkinliği. Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi, 2012, Zonguldak (Danışman: Prof. Dr. Yücel Üstündağ).

50. Bahat K. *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Kinolon Bazlı Tedavi ve Üçlü Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Trabzon (Danışman: Prof. Dr. Orhan Özgür).
51. Hong EJ, Park DI, Oh SJ, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer diseases according to proton pump inhibitors. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52 (2): 80-5.
52. Okada M, Nishimura H, Kawashima M, et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (6): 769-74.
53. Bakir SO, Ozakin C, Keskin M. Antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* isolates and the comparison of E-test and fluorescent in situ hybridization methods for the detection of clarithromycin resistant strains. *Mikrobiyoloji bülteni* 2009; 43 (2): 227-34.
54. Akyıldız E. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Hastalardan İzole Edilen *Helicobacter Pylori* Suşlarının Klaritromisin, Tetrasiklin, Metronidazol, Amoksisilin, Levofloksasin Dirençlerinin Belirlenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Trabzon (Danışman: Doç. Dr. Neşe Kaklıkkaya).
55. Cangür C. *Helicobacter Pylori*'de Fenotipik Ve Genotipik Yöntemlerle Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi Ve Genotiplerle İlişkisi. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Kahramanmaraş (Danışman: Prof. Dr. Bülent Kantarçeken).
56. Kipritçi Z. *Helicobacter Pylori*'nin Virulans Faktörleri Ve İlaç Dirençlerinin Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2016, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Yeşim Gürol).
57. Song Z-Q, Zhou L-Y. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (19): 4766-75

58. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, et al. Comparison of Hybrid and Sequential Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication in Iran: A Prospective Randomized Trial. *Helicobacter* 2013; 18 (2): 129-34.
59. Uygun A, Kadayifci A, Safali M, et al. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2007; 8 (4): 211-5.
60. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *Bmj* 2013; 347: f4587.
61. Liou J-M, Chen C-C, Fang Y-J, et al. 14 day sequential therapy versus 10 day bismuth quadruple therapy containing high-dose esomeprazole in the first-line and second-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, non-inferiority, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (9): 2510-8.
62. Tsay F-W, Wu D-C, Yu H-C, et al. Both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance: a randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2017: 00140-17.
63. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater Than 95% Success with 14-day Bismuth Quadruple Anti-*Helicobacter pylori* Therapy: A Pilot Study in US Hispanics. *Helicobacter* 2012; 17 (5): 382-90.
64. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, et al. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter Pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter* 2019; 24 (1): e12546.
65. Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88 (1): 33-45.
66. Gao X-Z, Qiao X-L, Song W-C, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (34): 4357-62

67. Chen K-Y, Lin T-J, Lin C-L, et al. Hybrid vs sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Taiwan: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (36): 10435-42
68. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20 (2): 79-88.
69. Liou J-M, Chen C-C, Chang C-Y, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: a randomised trial. *Gut* 2016; 65 (11): 1784-92.
70. Cindoğlu Ç. *Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Ardişık 5+5 (10) Günlük Ve Ardişık 7+7 (14) Günlük Tedavilerin Karşılaştırılması*. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015, Şanlıurfa (Danışman: Doç. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu).
71. Uygun A, Kadayıfci A, Yesilova Z, et al. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008; 30 (3): 528-34.
72. Park H, Jung M, Jung J, et al. Randomised clinical trial: comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (1): 56-65.
73. Tong J, Ran Z, Shen J, et al. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2009; 34 (1): 41-53.
74. Li B-Z, Threapleton DE, Wang J-Y, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2015; 351: h4052.
75. Chang JY, Shim K-N, Tae CH, et al. Triple therapy versus sequential therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 16.
76. Vaira D, Zullo A, Hassan C, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the time is now! *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2 (6): 317-22.

77. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (4): 407-14.
78. Molina–Infante J, Romano M, Fernandez–Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 121-8. e1.
79. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37 (6): 647-50.
80. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014; 63 (5): 748-52.
81. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Martinez-Gonzalez B, et al. Hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (2): 205-10.
82. Hsu P-I, Lin P-C, Graham DY. Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (45): 12954-62.
83. Jung YS, Park CH, Park JH, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies in Korea: A systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter* 2017; 22 (4): e12389.
84. Kefeli A, Başıyigit S, Yeniova AO, et al. Comparison of the efficacy and safety of hybrid and sequential therapies as a first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection in Turkey. *Arch Med Sci* 2018; 14 (2): 276-80.
85. Ashokkumar S, Agrawal S, Mandal J, et al. Hybrid therapy versus sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother* 2017; 8 (2): 62-7