

Helicobacter pylori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavinin etkinliği*

The efficacy of the classic triple regimen in Helicobacter pylori eradication*

Ayşe Kevser Demir¹, Ayşe Kefeli¹, Hasan Dilaveroğlu²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

²Ladik Devlet Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, Samsun

Ayşe Kevser Demir orcid.org/ 0000-0002-9993-5265

Ayşe Kefeli orcid.org/ 0000-0002-1876-2586

Hasan Dilaveroğlu orcid.org/ 0000-0003-4739-8258

Öz

Amaç: Helicobacter pylori (H. pylori) gastrik ülser, duodenal ülser ve atrofik gastrite neden olan bir mikroorganizmadır. Bu bakterinin eradikasyonu zordur ve eradike etmek için genellikle 14 günlük çoklu antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Bu çalışmada amacımız H. pylori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavinin Tokat ili ve çevresindeki eradikasyon başarısını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2012 - Aralık 2016 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üst endoskopik inceleme yapılan hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Endoskopik biyopsi materyallerinin histolojik incelenmesinde H. pylori pozitifliği saptanan, eradikasyon tedavisinde amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol kombinasyonu alan, tedavi sonrası 3 ay içerisinde H. pylori eradikasyonu kontrol edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 131'i kadın, 87'si erkek toplam 218 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 43,7 idi. 218 hastanın 188 (% 86,2)'inde H. pylori eradikasyonu saptandı. Kadın ve erkekler arasında tedavi başarısı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,417).

Sonuç: Günümüzde H. pylori eradikasyonunda pek çok farklı tedavi rejimi uygulanmaktadır. Klasik 3'lü tedavi ile başarı oranları antibiyotik direnci ve karaciğer enzim metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle bölgeler arasında farklılıklar arz etmektedir. Bu çalışma Tokat ilinde klasik 3'lü tedavinin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, klasik 3'lü tedavi, eradikasyon

Abstract

Objective: Helicobacter pylori (H. pylori) is a microorganism that causes gastric ulcer, duodenal ulcer and atrophic gastritis. The eradication of the bacterium is difficult and it is usually necessary to use multiple antibiotics for 14 days to eradicate it. The aim of this study was to determine the eradication success of the classical triple therapy of H. pylori eradication in and around Tokat province.

Material and Methods: The data of the patients who underwent upper endoscopic examination at the Medical Faculty of Tokat Gaziosmanpaşa University between January 2012 and December 2016 were analyzed retrospectively. The patients who diagnosed as H. pylori positivity by histopathological examination of the endoscopic biopsy specimens treated with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination were evaluated and patients who were controlled within 3 months for H. pylori eradication were included in the study.

Results: A total of 218 patients (131 female, 87 male) were included in the study. The mean age of the patients was 43.7 years. H. pylori eradication was detected in 188 (86.2%) of 218 patients. There was no significant difference in treatment success between men and women (p= 0.417).

Conclusion: There are many different treatment regimens in the eradication of H. pylori. Success rates with classical triple therapy vary among regions due to antibiotic resistance and changes in liver enzyme metabolism. This study is important in terms of showing that the classical triple therapy in Tokat is an effective treatment option and may be preferred as a first-line in the treatment of H. pylori.

Key words: Helicobacter pylori, classical triple therapy, eradication

Genel Tıp Derg 2020;30(1):32-35

Alınan: 30.09.2018 / 18.03.2019 / Yayınlanma: 26.03.2020

Yazışma adresi: Ayşe Kevser Demir, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

E-posta: dr.kevservedemir@yahoo.com

Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) dünya nüfusunun yarısından çoğunu enfekte etmiş önemli bir mikroorganizmadır. Gastrik mukozada atrofi ve metaplazi ile güçlü bir ilişkisi olup özellikle peptik ülser, gastrik kanser, MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması) ve dispepsi gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisinin önemli bir parçasıdır (1, 2).

H. pylori enfeksiyonunun tanısında üre nefes testi ve endoskopik biyopsi incelemesi yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip tanı testleridir (3). *H. pylori* enfeksiyonu saptanan hastalara eradikasyon tedavisi önerilmektedir (4). Bu amaçla çoklu antibiyotik kombinasyonlarını içeren 10-14 günlük tedavi rejimleri uygulanmaktadır (5). Klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitöründen (PPI) oluşan klasik 3'lü tedavi en sık kullanılan tedavidir. Son yıllarda özellikle klaritromisin başta olmak üzere antibiyotik direnci ve genotipik farklılıklar, örneğin Sitokrom P450-2C19 (CYP2C19) geninde genetik polimorfizm, nedeniyle klasik 3'lü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranları düşmüştür. Klaritromisin direncinin prevalansı, dünyanın farklı bölgelerinde % 12,5'den % 76,2'ye kadar değişiklik göstermekte olup özellikle İtalya ve Japonya'da yaklaşık % 30, Türkiye'de yaklaşık % 40 ve Çin'de yaklaşık % 50'ye ulaşmıştır (6). Klaritromisin direncinin %15'in üzerinde olduğu bölgelerde klasik 3'ü tedavi verilmesi planlanıyorsa öncesinde antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmektedir (6). Bu nedenle *H. pylori* eradikasyon tedavisi rejimlerinin seçiminde bölgesel klaritromisin direnç oranlarının belirlenmesi ve/veya tedavi rejimlerinin bölgesel etkinliklerinin araştırılması faydalı olacaktır (7, 8).

Bu çalışmada *H. pylori* eradikasyonunda klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitöründen oluşan klasik 3'lü tedavinin Tokat ili ve çevresindeki eradikasyon başarısını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2012 ve Aralık 2016 tarihleri arasında (kabul sonrası belirtilecektir!) Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji bölümlerine başvuran, üst endoskopi yapılan hastaların endoskopi sonuçları geriye

dönük olarak incelendi. Endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde *H. pylori* pozitifliği tespit edilen, *H. pylori* için eradikasyon tedavisinde amoksisilin 2x1 000 mg/g, klaritromisin 2x500 mg/g ve lansoprozol 2x30mg/g kombinasyonu alan, tedavi sonrası 3 ay içerisinde *H. pylori* eradikasyonu endoskopik inceleme ve/veya üre-nefes testi ile kontrol edilen 218 hasta çalışmaya dahil edildi. (Kabul sonrası belirtilecektir!) Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (18 KAEK-075). Hastaların yaşı, cinsiyeti, eradikasyon tedavisi verildiği tarih, tedavi sonrası *H. pylori* saptanma metodları ve tedavi sonrası *H. pylori* eradikasyon başarısı kaydedildi.

Endoskopik biyopsi incelemesinde *H. pylori* pozitif olan olgulardan gastrik cerrahi geçirmiş olanlar, hamileler, i son 3 aydır sistemik herhangi bir antibiyotik tedavisi kullanılan olgular, son 3 aydır H2-reseptör blokörü ya da PPI kullanan olgular, tedavisini düzenli kullanmayan olgular, daha önce *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olgular ve tedavi sonrası kontrole gelmeyen olgular çalışma dışı tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, United States) veri programına aktarıldı. İstatistiksel analizlerde normal dağılıma uyan parametreler t- testi ile, normal dağılıma uymayan parametreler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. P değeri 0,05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

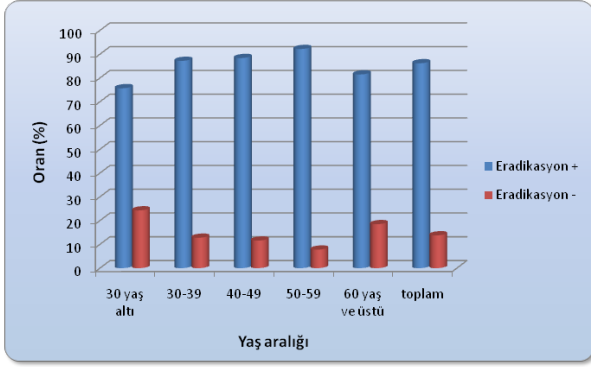
Bulgular

Çalışmaya 131'i kadın, 87'si erkek toplam 218 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 43,7 ±13,1 idi. 218 hastanın 188 (% 86,2)'inde *H. pylori* eradikasyonu saptandı. Kadın hastaların 115'inde (%87,8) ve erkek hastaların 73'ünde (%83,9) *H. pylori* eradikasyonu sağlandı. Kadın ve erkek hastalar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,417).

Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde tedavi başarısı 30 yaş altı olan olgularda %75,7 idi ve bu olgulardaki başarı oranının diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0,194$). H. pylori eradikasyon oranlarının farklı yaş gruplarındaki grafiksel sunumu Őekil 1’de detaylıca sunulmuştur.

Őekil 1. Olgularda H. pylori eradikasyon başarisının yaş gruplarına göre sunumu.



Tartışma

Birçok gastrointestinal hastalıkla ilişkisi olan H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonu gastrik mukozadaki aktif inflamasyonu ve prekanseröz lezyonlara ilerlemeyi azaltmaktadır. Bu nedenle H. Pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda bakterinin mümkün olan en kısa zamanda eradike edilmesi önem arz etmektedir (4, 9).

H. pylori eradikasyonunda klasik 3’l tedavi, bizmut içermeyen dörtlü tedavi, bizmutlu dörtlü tedavi, eř zamanlı tedavi ve florokinolon içeren tedaviler birinci ve ikinci basamak tedavi rejimleridir. Bu tedavi rejimlerinin başarısız olması durumunda nc basamak tedavi kararı için antibiyotik duyarlılık testi ve genotip direnç tayini yapılmalıdır (10). Avrupa H. pylori çalışma grubu %85 ve üzeri eradikasyon oranlarını (per protokol) başarılı eradikasyon olarak kabul etmektedir (11). H. pylori türlerinin virulansının bölgelere göre değişiklik göstermesi, hastaların tedavi uyumundaki değişiklikler, karaciğer enzim metabolizma farklılıkları ve en önemlisi antibiyotik direncinin bölgesel farklılıkları nedeniyle aynı tedavi protokollerinin eradikasyon başarısı, bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir (12). Klasik 3’l tedavi ile eradikasyon başarı oranları tüm dünyada yıllar içersinde giderek değişmekte olup, Türkiye’de klasik 3’l tedavi ile eradikasyon oranının %80’nin altına indiğini gösterir yayınlar vardır (13). Literatürde Türkiye’de klasik 3’l tedavi ile H. pylori era-

dikasyon başarı oranları hakkında oldukça farklı veriler mevcuttur. Altıntaş ve ark. alışmalarında eradikasyon oranını % 43,5, Gülter ve ark. alışmalarında eradikasyon oranını %45,8 olarak bulmuş ve bölgelerinde klasik 3’l tedavinin etkisiz olduğunu belirtmişlerdir (14, 15). Doğu Anadolu bölgesinde H. pylori eradikasyonunda klasik 3’l tedaviyle %97 eradikasyon oranı elde eden Uyanıkoğlu ve ark. bu tedavinin bölgelerinde birinci basamak tedavide etkin olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (16).

Eradikasyon tedavisi başarısız olgular incelendiğinde klaritromisin direnci, H. pylori eradikasyon tedavisinde başarısızlığının en yaygın nedenlerinden biridir. Antibiyotik direncinin gelişmesi ile ilişkili birçok mekanizma bildirilmiş olup, gen mutasyonları direnç gelişiminde önemli bir role sahiptir (17). İtalya’da yapılan bir çalışmada klaritromisin direncinin bölgelere göre değişiklik gösterdiği bildirilmiş ve tedavi seçiminde bölgesel direnç oranlarının göz önünde bulundurulması önerilmiştir (7).

H. pylori eradikasyon sonuçlarını etkileyen bir diğer etmen olarak ilaç metabolizmasında oluşan farklılıklar gösterilmektedir. CYP2C19 karaciğerde ilaç metabolizmasında en önemli enzimlerden biridir ve özellikle PPI ve antidepresanların etkilerinde değişikliklere neden olur. Bu enzimin farklı polimorfizmleri H. pylori eradikasyonunda %28,6 dan %100 oranına değişen oldukça farklı başarı sonuçlarına neden olmaktadır (18). Ülkemizde yakın bir zamanda yapılan çalışmada CYP2C19 polimorfizminin homozigot olduğu olgular (normal metabolizma, hızlı ilaç yıkımı) %91, heterozigot olgular %7 ve mutasyona uğrayan olgular %2 (yavaş ilaç metabolizması) olarak bildirilmiştir (19). Özdil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise klasik l tedavi ile H. pylori eradikasyonunu CYP2C19 polimorfizmi homozigot olan olgularda %70, heterozigot olgularda %92 ve mutasyona uğrayan olgularda (düşük metabolizma hızı) %80 bildirmişlerdir (20). Bu alışmalar doğrultusunda lkemizde CYP2C19 homozigot olguların %80 üzerinde olması ve buna bağlı PPI metabolizmasının hızlı olması nedeni ile eradikasyon tedavisinde PPI dozunun artırılmasını öneren çalışmalar vardır (21).

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı hususlar vardır. Bunlardan biri çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile eradikasyon başarısız olgularda klaritromisin direnci ve CYP2C19 polimorfizmi değerlendirilememiş olmasıdır. Ayrıca a-

lışmaya sadece tedavi sonrası kontrole gelen olgular dahil edilmiş olup tedavi başlanan tüm olgularda ITT (intention-to-treat analysis) analizi yapılmaması bir diğer kısıtlayıcı husustur.

Klasik 3'l tedavi ülkemiz gibi klaritromisin direncinin yüksek olduğu ülkelerde birinci basamak tedavi olarak önerilmemekle birlikte kolay kullanım, hasta toleransının iyi olması ve ucuz olması nedeniyle halen tercih edilmektedir. Bu alışma ile Tokat ili ve çevresinde klasik 3'l tedavi ile elde ettiğimiz %86,2 başarı oranı klasik 3'l tedavinin bölgemizde etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve birinci basamak tedavi olarak tercih edilebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Kaynaklar

1. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. Med J Aust 2016;204:376-80.
2. Kavitt RT, Cifu AS. Management of Helicobacter pylori Infection. JAMA 2017;317:1572-3.
3. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21:1305-14.
4. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology 2016;151:51-69 e14.
5. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. Helicobacter pylori: clinical management. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:608-14.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
7. De Francesco V, Giorgio F, Ierardi E, et al. Primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori: the Multicentric Italian Clarithromycin Resistance Observational (MICRO) study. J Gastrointestin Liver Dis 2011;20:235-9.
8. Martins GM, Sanches BS, Moretzsohn LD, Lima KS, Cota BD, Coelho LG. Molecular Detection of Clarithromycin and Fluoroquinolones Resistance in Helicobacter Pylori Infection, Directly Applied to Gastric Biopsies, in an Urban Brazilian Population. Arq Gastroenterol 2016;53:113-7.
9. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. Gut 2013;62:676-82.
10. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: A clinical practice update. Eur J Clin Invest 2018;48.
11. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. Helicobacter 2007;12:275-8.

12. Kasapoğlu B, Trkay C. Helicobacter pylori'de tedavi ve direnç. Gncel Gastroenteroloji 2008;12:141-5.
13. Gral V, Dnmez M, Temiz H, şit D. Nonlser dispepside Helikobakter pilori sıklığı ve eradikasyon tedavisine yanıt. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:173-8.
14. Gulter S, Keles H, Ozkurt ZN, Cengiz DU, Kolkusa E. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of helicobacter pylori? Turk J Gastroenterol 2005;16:29-33.
15. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori. World J Gastroenterol 2004;10:1656-8.
16. Uyanikoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'l tedavi Doğu Anadolu blgesinde halen etkilidir. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2012;11:24-8.
17. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. Helicobacter pylori and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. Helicobacter 2016;21:349-63.
18. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998;129:1027-30.
19. Dogan A. CYP2C19*2 and CYP2C19*3 allelomorphism in Turkish population. Int J Cardiol 2017;239:12.
20. Ozdil B, Akkiz H, Bayram S, Bekar A, Akgollu E, Sandikci M. Influence of CYP2C19 functional polymorphism on Helicobacter pylori eradication. Turk J Gastroenterol 2010;21:23-8.
21. Celebi A. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia and influence on H. pylori eradication therapy. Turk J Gastroenterol 2012;23:805-6.