


## Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Klasik Üçlü Tedavi İle Klasik Üçlü+Bizmut Tedavisinin Karşılaştırılması

### Comparison of Classical Triple Therapy and Classical Triple + Bismuth Therapy for Eradication of Helicobacter Pylori

Umut SERT<sup>1</sup> , Çiğdem CİNDÖĞLU<sup>2</sup> , Ahmet UYANIKOĞLU<sup>3</sup> 

1 Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü / Şanlıurfa

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D. / Şanlıurfa

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Gastroenteroloji B.D./ Şanlıurfa

#### Öz.

**Amaç:** Kliniğimize başvuran peptik ülserli, Helikobakter Piloni (HP) pozitif hastalarda klasik üçlü tedavi verilen hastalarla klasik üçlü tedaviye bizmut eklenen hastalar arasındaki HP eradikasyon oranının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arası prospektif olarak, endoskopilerinde gastrik ve/veya duodenal ülser (peptik ülser) saptanan, histopatoloji, üre nefes testi ya da dışkıda HP antijeni sonuçlarından herhangi birinde pozitiflik saptanan 60 hasta ardışık olarak çalışmaya alındı. Grup 1 hastalara (n=30) klasik üçlü tedavi, grup 2 hastalara (n=30) klasik üçlü tedavi+bizmut tedavileri uygulandı. 3 ay sonra her iki grubun tedavi etkinliği istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dışkıda HP antijeni saptanması ile grup 1' de %83,3, grup 2' de %73,3 eradikasyon olduğu belirlendi. Dışkıda HP antijeni saptanması ile yapılan değerlendirmede her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmadı (p=0,532). Üre nefes testi ile grup 1' de %56,7, grup 2' de %53,3 eradikasyon olduğu belirlendi. Üre nefes testi ile yapılan değerlendirmede her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmadı (p=0,795). Tüm tedavi alanlarda dışkıda HP antijeni testi ile eradike olma oranı üre nefes testine göre daha fazla görüldü, istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,011).

**Sonuç:** Klasik üçlü tedavi ile klasik üçlü tedavi+ bizmut tedavisi arasında eradikasyon açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu yüzden klaritromisin direnci göz önünde bulundurularak seçilecek tedavi ona göre belirlenmelidir. Ayrıca tedavi sonrası etkinliği değerlendirilmede dışkıda HP antijeni testi ile üre nefes testi arasında anlamlı fark bulunup dışkıda HP antijeni ile eradikasyon oranı daha yüksek görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Helikobakter pilori, Klasik üçlü tedavi, Bizmut

#### Abstract

**Background:** Comparison of the Helicobacter Pylori (HP) eradication rate between classical triple therapy and bismuth added into the classical therapy on the HP positive patients with peptic ulcer is aimed.

**Materials and Methods:** Sixty patients whom gastric and/or duodenal ulcer (peptic ulcer) was detected by endoscopy as well as who presented positive results in any of histopathology, urea breath test or HP antigen in the stool between January 2012 and January 2013 were included into the study prospectively. Classical triple therapy was applied to the patients in Group 1 (n=30) whereas classical triple therapy +bismuth were applied to the patients in group 2 (n=30) Therapeutic efficiency of both groups were compared statistically after 3 months.

**Results:** HP antigen detection in the stool revealed eradication rates of 83.3 % and 73.3 % in Group 1 and Group 2, respectively. There was not any difference for therapeutic efficiency between both groups by the evaluation through HP antigen detection in the stool (p=0.532). Urea breath test determined eradication rates of 56.7 % and 53.3 % in Group 1 and Group 2, respectively. No difference was detected for therapeutic efficiency between both groups by the evaluation through urea breath test (p=0.795). Eradication rates by HP antigen test were more than rates by urea breath test for all patients treated; this difference was statistically significant (p=0.011).

**Conclusion:** No difference was detected between classical triple therapy and classical triple therapy + bismuth therapy in terms of eradication. Therefore, the therapy should be planned by considering clarithromycin resistance. Furthermore, a significant difference was detected between Hp antigen in the stool and urea breath test for evaluation of therapeutic efficiency after the therapy and rate of eradication by HP antigen detection in the stool seems higher.

**Key words:** Helicobacter pylori, Classical triple therapy, Bismuth

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A.B.D.  
Osmanbey Kampüsü / Şanlıurfa

Tel: 0 505 228 13 75  
e mail: ccindoglu@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:**  
02.07.2019

**Kabul tarihi / Accepted:**  
25.10.2019

DOI: 10.35440/hutfd.585601

Bu çalışma Dr. Umut SERT'in tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

## Giriş

İnsan midesini mukozasını kolonize eden HP' nin kronik gastrit ile peptik ülser hastalığına neden olduğu ve ayrıca mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ve mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (1,2). Peptik ülser yaşla birlikte artmakta ve en sık nedeni ise HP' dir. Duodenal ülser kadın ve erkeklerde gastrik ülserden daha sık görülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının HP ile enfekte olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %70' lere ulaştığı bildirilmiştir (3). HP prevalansı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplarda farklılık göstermektedir(4). Türkiye' de HP sıklığı gastroskopi yapılan hastalarda Doğu Anadolu Bölgesi' nde %71 iken, Şanlıurfa yöresinde son 5 yılda %60 saptanmıştır (5,6).

HP enfeksiyonu tanısında, endoskopi gereksinimine göre invazif (kültür, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme, moleküler yöntemler) ve noninvazif testler (üre- nefes testi, dışkıda antijen/ nükleik asit aranması, serolojik yöntemler, dışkı kültürü) kullanılır (7,8). HP eradikasyonu peptik ülser tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır (9,10). HP eradikasyon tedavisi son olarak güncellenen Maastricht IV kılavuzuna göre klaritromisin direnci olmayan ve olan bölgeler olarak ikiye ayrılmış olup bölgelere göre basamak tedavilerinde farklılıklar vardır. Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde klasik üçlü tedavi ve bizmut içeren dördümlü tedavi ilk basamak tedavide önerilmektedir. Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde ise bizmut içeren dördümlü tedavi, bizmut içermeyen dördümlü tedavi ya da ardışık tedaviler birinci basamakta kullanılmaktadır (11).

Randomize prospektif bu çalışmada gastroskopide peptik ülser saptanan, histopatolojik olarak HP pozitif hastalarda klasik üçlü tedavi verilen hastalarla klasik üçlü tedaviye bizmut eklenen hastalar arasındaki HP eradikasyon oranının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve gastroskopisinde duodenal ve/ veya gastrik ülser tespit edilen ve patoloji, üre- nefes testi, gaitada antijen (Laboquick Hp antigen test kit kullanılarak) testlerinden en az ikisinde HP pozitifliği saptanan ardışık 60 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba randomize edildi. Birinci gruba (n:30) klasik amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg, proton pompa inhibitörü (PPI) (lansoprazol) 2x1 14 gün verildi, tedavi sonrası PPI 1x1 iki aya tamamlandı. Diğer gruba (n:30) klasik tedaviye ilave olarak bizmut sitrat 400 mg 2x2 tedavisi 14 gün verildikten sonra PPI 1x1 iki aya tamamlandı. Tedavi bitiminde 1 ay ilaçsız takip sonrası hastalarda, üre- nefes testi yöntemiyle HP eradikasyonu olup olmadığı araştırıldı.

Son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanımı olan, PPI, H2 reseptör blokleri ve/ veya bizmut içeren antiasit kullanan

hastalar, ileri evre demans, SVO, ciddi solunum yetmezliği gibi nedenlerle üre- nefes testini yapamayan hastalar ve endoskopinin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı. İşlem öncesi çalışmaya dahil edilen hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Hastalara en az 12 saat açlık sonrası deneyimli gastroenterologlar tarafından gastroskopi yapıldı. Tedavi öncesi gastroskopi esnasında antrumdan 2 adet biyopsi örneği alındı. Alınan biyopsi örnekleri 0.5 cc Holland solüsyonu (bakır asetat, asetik asit, formalin, pikrik asit, distile su) içeren flakonlar içerisinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı' na gönderildi. Biyopsiler güncel Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi (12).

Tüm hastalara C14 üre- nefes testi, 37kBq(1µCi) C14 üre/ sitrik asit içeren kapsül beraberinde 25 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Sonuçlar Hegedus ve ark' nın önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi (13). Hastalara tedavi bitiminden 4 hafta sonra üre- nefes testi ve dışkıda antijen testleri tekrarlandı. İki grup eradikasyon oranları açısından karşılaştırıldı.

Veri analizleri SPSS (Statistical Package for Social Science) 13 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama standart sapma olarak, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler Ki- Kare, Pearson, veya Fisher' in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile karşılaştırıldı. p< 0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastalarda grup 1' de yaş ortalaması 41.06± 10.97, grup 2' de 39.3± 13.08 idi. Grup 1' de hastaların 13' ü kadın, 17' si erkek, grup 2' de 12' si kadın 18' i erkek idi. Hastaların demografik verileri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet Kadın/Erkek	Hasta sayısı
Grup 1	41.06 ± 10.97	13/17	30
Grup 2	39.30 ± 13.08	12/18	30
Toplam	40.18 ± 12	25/35	60

Tedavi sonrası yapılan üre- nefes testinde grup 1' de hastaların 13' ünde pozitif, 17' sinde negatif idi. Grup 2' de hastaların 14' ünde pozitif, 16' sinda negatif idi. Üre- nefes testi ile grup 1' de %56,7, grup 2' de % 53,3 eradikasyon olduğu belirlendi, her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmadı (p= 0,795) (Tablo 2).

Tablo 2. Eradikasyon değerlendirme

	Tedavi Sonrası eradikasyon oranları					P değeri
	Grup 1 (klasik 3'lü tedavi)		Grup 2 (klasik 3'lü+bizmut)			
Üre - nefes testi	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif		0.795
	17(56.7)	13(43.3)	30	16 (53.3)	14(46.7)	

## Tartışma

HP enfeksiyonu dünyada ve ülkemizde yaygın görülmekte ve eradikasyon tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır (14). Demirtaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HP sıklığı ise %78,4 olarak bildirilmiştir (15). Doğu Anadolu' da yapılan başka bir çalışmada HP sıklığı ise %71 olarak belirtilmiştir (16). Yine Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endoskopi için müracaat eden hastalarda Şanlıurfa yöresinde antrumdan biyopsi örneklerinden alınan örneklerde HP sıklığı yaklaşık %50, daha sonra aynı serinin hasta sayısının artırılması sonrası %60 bulunmuş olup bu oran Türkiye' deki %82,5' lik orana göre düşüktür (6,17). Erişkin popülasyonunda sıklığı Türkiye' de %67.6- %81.3 arasındadır (18-20). Bu çalışmaya mutlak eradikasyon endikasyonu olan, HP pozitif peptik ülserli hastalar alınmıştır.

Avrupa kılavuzlarına göre eradikasyon sonrası kontrolde dışkıda antijen bakılması ya da üre- nefes testinin kullanılması önerilmektedir (11). 16 ülkenin katıldığı çok merkezli bir meta-analizde HP enfeksiyonunda kullanılan non-invaziv yöntemlerden biri olan üre-nefes testinin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bulunmuştur (21). Çalışmaya alınan hastalarda üre- nefes testi tedavi öncesi biyopsi sonuçları ile yüksek oranda kolere idi, biyopsi invazif olduğu için eradikasyonu değerlendirmede üre-nefes testi kullanılmıştır.

Yapılan meta- analizlerle 14 günlük tedavinin 7 günlük tedaviye göre eradikasyon oranını %5 arttırdığı bilinmektedir (22). Biz de hastalarımıza 14 günlük tedavi vererek eradikasyon oranlarını arttırmayı amaçladık. Güney Kore' de yapılan retrospektif bir çalışmada ikinci basamakta bizmut içeren dörtlü tedavi ile HP eradikasyon oranı %69,1 bulunmuştur (23). Venerito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada birinci basamak tedavide standart üçlü tedavi ile bizmut içeren dörtlü tedavi karşılaştırıldığında klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %68,9 iken bizmut içeren dörtlü tedavi ile bu oran %77,6 bulunmuştur (24). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisinli ikili kombinasyon tedavisi verilerek eradikasyonda yaklaşık %85' lik başarı oranı elde edilmiş. 3' lü rejime alternatif olabileceği bildirilmiştir (14). Çalışmamızda klasik üçlü tedavi ile %56,7, bizmut içeren dörtlü tedavi ile %53,3 oranında eradikasyon elde edilmiş olup, hem klasik üçlü tedavide, hem de bizmut eklendiğinde literatüre göre daha düşük oranda eradikasyon oranları elde edilmiştir. Bu son yıllarda arttığı bildirilen direnç oranlarında artış ile ilgili olabilir.

Birinci basamakta tedavi başarısız olduğunda ikinci basamak tedavi de zor olmaktadır (25). Bu yüzden HP eradikasyonu için farklı tedavi protokolleri denenmektedir. Dünya çapında eradikasyon oranlarının dramatik olarak düştüğü, HP enfeksiyon tedavisinin değiştiği, ardışık 4' lü yeni rejimler ümit verici sonuçlar vermesine rağmen, lokal direnç oranları hakkında bilgilerin etkili tedavide kilit nokta olduğu bildirilmiştir (26). Klaritromisinli rejimlerden Türkiye' de yüksek direnç nedeniyle kaçınılması gerektiği ileri sürülmüştür (27). Bizim çalışmamızda da her iki grupta düşük eradikasyon oranları saptanmış olup klaritromisinli kombinasyonlardan uzaklaşmayı destekleyici nitelikte sonuçlar çıkmıştır.

Gelecek için HP aşısı ve bakterinin cagA zincirine spesifik tedavilerin en etkili eradikasyon yöntemleri olacağı düşünülmektedir (28). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CagA pozitif suşların eradikasyon tedavisine daha duyarlı olduğu gösterilmiş. Serolojik anti-CagA pozitifliğinin, tedaviye cevabını öngördüğü ve tedaviyi modifiye etmekte kullanılabileceği ileri sürülmüştür (29). Ancak o zamana kadar farklı tedavi rejimleri denenmeye devam edilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda birinci basamak tedavide kullanılan klasik üçlü tedavi ile klasik tedaviye bizmut eklenmesi sonrası eradikasyon oranları karşılaştırıldığında, klasik tedaviye bizmut eklenmesinin bir katkısının olmadığı, her iki rejimin hastaların ancak yarısında eradikasyon sağladığı saptanmıştır. Bu sonuçlar bölgemizde muhtemelen klaritromisin direncinin yüksek olduğunu, bu nedenle direnç çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür. Yapılacak yeni bölgesel çalışmalar birinci basamak eradikasyon tedavisinde yol gösterici olacaktır.

## Kaynaklar

1. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of Helicobacter pylori and Helicobacter pylori-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003;July;5(8):693-703.
2. Lehours P, Yılmaz O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007 Oct; 12 Suppl1:1-3
3. Doğan E, ve ark. Helikobakter pilori ile enfekte duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında anti-CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavisi başarısına etkisi. *Dicle Tıp Derg* 2011;38(1):7-11.
4. Ermis F, et al. Second- line levofloxacin- based triple therapy's efficiency for Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer. *South Med J* 2011 Aug;104(8): 579-83.
5. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2012; 11 (1): 24-28.
6. Uyanıkoğlu A, Ağan Z, Yenice N. Eradikasyon Öncesi Test Gerekli Mi ? 2011-2016 Şanlıurfa Yöresi Helikobakter Piloni Sıklığı. 33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası,2016;180
7. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to Detect Helicobacter Pylori From: Culture to Molecular Biology. *Helicobacter* 2007 Nov; 12 Suppl 2:6-11.
8. Uyanık MH, Aktaş O. Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojik Tanısı. *EJAM* 2007; 39(3): 205-9
9. Vale DJ. Peptic ulcer disease and related disorders. *Harrison's 15 th edition Principles of Internal Medicine*. Chapter 317

10. Doğan E, et al. Anti-CagA positivity in duodenal ulcer and functional dyspepsia patients infected with *Helicobacter pylori* and its effect on the outcome of eradication treatment. *Dicle Med J.* 2011; 38(1):7-11.
11. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012 May; 61(5):646-64.
12. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81.
13. Hegedus O, Rydén J, Rehnberg AS, Nilsson S, Hellström PM. Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid *Helicobacter pylori* detection and in-office analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:513-520.
14. Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Toğan M. Ranitidin Bizmut Sitrata ve Klaritromisinli İkili Kombinasyonla alternatif *Helikobakter Piloni* Tedavisi. *İst Tıp Fak Derg.* 2008;71:61-4.
15. Demirtaş L, et al. Distribution of the incidence and location of the *Helicobacter pylori* according to age and gender in patients who undergone endoscopy. *Dicle Med J.* 2014;41:507-511.
16. Uyanıkoğlu A, et al. Frequency of *Helicobacter pylori* in patients underwent endoscopy. *Dicle Med J* 2014;41:507-511.
17. Uyanıkoğlu A, ve ark. Şanlıurfa Yöresinde Gastroskopi Yapılan Hastalarda *Helicobacter Piloni* Sıklığı. 30. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, The Turkish Journal of Gastroenterology 2013, 24(suppl.1): 115:P-136.
18. Alkim H, Iscan M, Oz F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Libyan J Med.* 2011;6:8412
19. Rathbone M, Rathbone B. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2011;185:83-97.
20. Kuipers EJ. When Is Endoscopic Follow-up Appropriate After *Helicobacter pylori* Eradication Therapy?. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):597-608.
21. Ferwana M, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1305-1314.
22. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb;20(6):1438-1449.
23. Hwang JJ, et al. Fourteen - vs seven-day bismuth based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterol.* 2015 Jul;21(26):8132-39.
24. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion.* 2013;88(1):33-45
25. Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *South Med J* 2011;104:579-83.
26. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2011 Oct;27(6):565-70.
27. Toros AB, et al. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter* 2011;16(3):225-8.
28. Zeng M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in china: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386(10002):1424-5
29. Doğan E, et al. Anti-CagA positivity in duodenal ulcer and functional dyspepsia patients infected with *Helicobacter pylori* and its effect on the outcome of eradication treatment. *Dicle Med.J* 2011;38(1):7-11