

HP ERADİKASYONU VE ÜLSER İYİLEŞMESİNDE RANİTİDİN-BİZMUT SİTRAT İLE RANİTİDİN ARASINDA ANLAMLI FARK VAR MIDIR ?

Murat ALADAĞ*
Melih KARINCAOĞLU*
Bülent KANTARÇEKEN*
Yüksel SEÇKİN*
İbrahim DOĞAN*
M. Murat HARPUTLUOĞLU**
Ramazan SARI**
Bülent YILDIRIM*
Fatih HİLMİOĞLU*

İnönü Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve yapılan endoskopilerinde duodenal yada gastrik ülser tespit edilen ve endoskopik biyopsilerinde Hp (+) bulunan yaş ortalaması 37 olan 56 hasta rastgele iki guruba ayrılarak birinci guruptaki 30 hastaya 1 ay süre RBS 2 x 400 mg/gün + 1 hafta Klaritromisin 2 x 500 mg/gün + 1 hafta 2 x 1 gr Amoksisilin verildi. İkinci guruptaki 26 hastaya ise 1 hafta Klaritromisin 2 x 500 mg/gün + Amoksisilin 2 x1 gr/gün + 1 ay Ranitidin 2 x 300 mg/gün verildi. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra tüm olgularda endoskopik biyopsi tekrarlandı ve Hp (-) olanlarda eradikasyon sağlandığı kabul edildi. Birinci guruptaki olgularda 6 hafta sonunda Hp eradikasyon oranı % 100 (24/24), ikinci grupta % 69.5 (16/23) idi ve iki gurup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ülser iyileşme oranları ise birinci gurupta %100 (24/24), ikinci gurupta ise % 86.9 (20/23) idi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori eradikasyonu, ülser, Ranitidin, Ranitidin bismut sitrat.

Is There any Important Difference Between Ranitidine Bismuth Citrate and Ranitidine at Helicobacter Pylori Eradication and Ulcer Healing ?

Fifty-six patients admitted to Inonu University Gastroenterology Department and detected duodenal or gastric ulcer in their endoscopies with Helicobacter pylori positivity in their endoscopic biopsies included in the study. The mean age of the patients was 37. Patients were divided in to two groups. Of 30 patients in the first group were given ranitidine bismuth citrate (RBC), 400 mg twice daily for one month, plus clarithromycin, 500 mg twice daily for one week, and amoxicillin, 1 gr twice daily for one week. Of 26 patients in the second group were given ranitidine, 300 mg twice daily for one month, plus clarithromycin, 500 mg twice daily for one week, and amoxicillin, 1 gr twice daily for one week. Endoscopic biopsies were repeated two weeks later at the end of the therapy and it was accepted as H. Pylori eradicated in negative biopsies. The H.pylori eradication rate was 100 % (24/24) in the first group and 69.5 % (16/23) in the second group with statistically significant difference. Ulcer healing rate was 100 % (24/24) in the first group and 86.9 % (20/23) in the second group with statistically significant difference. Both two regimens were well tolerated.

Key words: Helicobacter pylori eradication,ulcer, Ranitidine, Ranitidine bismuth citrate.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahiliye Anabilim Dalı, MALATYA

Yazışma Adresi:

Dr.Murat Aladağ
Fırat Mah. İndere cad. Huzur
Ap. No: 122, Kat: 2
44300/ MALATYA
Tel: 422 323 7056
Fax: 422 341 0729
Email: maladag@inonu.edu.tr

Antibiyotik, antisekretuar ilaç kombinasyon protokolleri ile tedavi sonrası yeterli Helikobakter pylori (Hp) eradikasyonu sağlanamayan durumlarda bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç daha sonra uygulanacak tedavi rejimlerinde başarısızlığa yol açacaktır, bu nedenle Hp eradikasyonunda yeni tedavi şemalarına gereksinim olduğu açıkça görülmektedir. Daha yüksek eradikasyon oranları elde etme girişimleri, omeprazol ve klaritromisinden oluşan ikili tedaviye pahalı olmayan bir antibiyotik (amoksisilin ya da metranidazol) eklenmesine yol açtı.¹ Günde 2 kere uygulanan bu üçlü tedaviler, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaklaşık % 90'lar gibi yüksek tedavi yönelimli sonuçlarla, daha yüksek eradikasyon oranlarının elde edilmesini sağlamıştır.^{2,3} Helicobacter pylori (Hp) eradikasyonu için uygulanan bir diğer tedavi protokolü ise bizmut temelli üçlü tedavilerdir⁴. Bizmut temelli rejimlerde 2 hafta süre ile bizmut subsalisilat (4x2 tb), metranidazole (4x250 mg) ve tetrasikline (4x500 mg) ek olarak bir H₂ reseptör antagonisti uygulanmaktadır. Bu tedavi şeması ile elde edilen eradikasyon oranları % 77-82 civarındadır.³

FDA'ya sunulan iki ABD çalışmasında Ranitidin bizmut sitrat (RBS) ikili tedavisinin, % 73 ve % 84'lük değiştirilmiş tedavi yönelimli eradikasyon oranları sağladığı gösterilmiştir.^{5,6} RBS-klaritromisin ikili tedavisi, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir dizi çalışmada değerlendirilmiş olmakla birlikte, RBS temelli üçlü tedavilerle ilgili yayınlanmış deneyimler, 12 ve 11 olguda iki RBS temelli üçlü tedavinin (RBS, tetrasiklin ve metranidazol ya da klaritromisin) değerlendirildiği tek bir çalışmayla sınırlı iken son bir yılda bu konuda yeni çalışmalar yapılmıştır.^{5,6,9} RBS + klaritromisin + Amoksisilinden oluşan üçlü tedavi protokolü ile % 92-96'luk Hp eradikasyon oranları bildirilmiştir.⁴ RBS+Klaritromisin+ Amoksisilin kombinasyonları ile ülkemizde de % 87.5-98 oranlarında Hp eradikasyonu sağladığı bildirilmiştir.¹⁰

Biz yaptığımız çalışmada ikili antibiyotik + RBS tedavisi ile bu protokolde RBS yerine ranitidin uygulanmasının Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Çalışma Dizayını

Bu çalışmaya 1997-1998 yılları arasında İnönü Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğine epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan endoskopilerinde duodenal ülser saptanan ve Hp pozitif olarak tespit edilen 56 olgu alındı. Ülser dışında başka önemli bir hastalığı olmayan olgular çalışmaya alındı ve olguların hepsi 18-60 yaşları arasında idi. Olgular rastgele iki guruba ayrılarak birinci guruptaki 30 olguya 4 hafta süre ile günde 2 kez 400 mg RBS + 1 hafta süre ile günde 2 kez 500 mg klaritromisin + 2x1 gr Amoksisilin, ikinci guruptaki 26 olguya 1 hafta süre ile günde 2 kez 500 mg klaritromisin +2x1 gr Amoksisilin + 1 ay süre ile günde iki kere 2x300 mg Ranitidin verildi. Guruplardaki olgular yaş ve cinsiyet ve diğer klinik özellikleri yönünden farklılık göstermiyordu. Olgulara tedavi öncesi tedavinin önemi anlatılarak kontrollere düzenli gelmeleri konusunda gerekli açıklamalar yapılarak sözlü onayları alındı.

Çalışma dışı tutulma kriterleri

- 1-Endoskopiden önceki son bir hafta içerisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç ve proton pompa inhibitörü alanlar
- 2-Ülser için cerrahi operasyon geçiren olgular
- 3-Endoskopiden önceki 4 hafta içerisinde bizmut tuzları veya helicobacter pyloriye karşı etkinliği bilinen antibiyotik alanlar
- 4-Tedaviye uyumu güç olacağı düşünülen olgular
- 5-Klaritromisin veya amoksisiline karşı alerji anamnezi olan olgular
- 6-İl dışından geldiği için kontrollere düzenli gelemeyecek olgular

Epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla kliniğe başvuran olguların başlangıçta anamnezleri ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra olguların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar incelemeleri yapıldı. Dispeptik yakınması olan ve ülser semptomları veren olgulara özefagogastroduodenoskopi yapılarak bulguları kaydedildi.

Helicobacter pylori tanısı:

Hp tanısı için tüm olgulardan en az iki adet antrumdan ve bir adet korpustan alınan biyopsi materyali formol içerisine konularak histolojik tanı için patoloji laboratuvarına gönderildi ve rutin olarak hematoksilen-eosin ile boyanarak aynı patolog tarafından incelendi. Histopatolojik olarak Hp pozitif olan olgular çalışmaya alındı.

Olgulara tedaviyi tamamlayacak miktarda ilaç reçete edildikten sonra ilaçların tedavi protokolünü tamamlayacak süreye kadar verilip verilmediğinin ve doğru tarif edilip edilmediğinin kontrolü için eczaneden ilaçları aldıktan sonra polikliniğe gelmeleri sağlandı. Olguların ilaçları doğru şekil ve sürece kullanıp kullanmadıklarının kontrolü için çizelgeler düzenlendi ve tedavi sonrası ilaç kutuları incelendi. Hastaların çalışmaya uyumlarının artırmak için hekimlerine ulaşabilecekleri telefon numaraları verilerek hekimine ve tedaviye güvenleri artırılmaya çalışıldı. Hastalar çalışma başlangıcında ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgi verilerek beklenmeyen bir etki görüldüğü zaman hekime başvurmaları öğütlendi.

Olgulara başlangıçta ve 6. haftada (tedavi bitiminden 2 hafta sonra) olmak üzere 2 kez anamnez, fizik muayene ve ilaç yan etkileri açısından değerlendirmeler yapıldı ve özefago-gastroduodenoskopileri yapıldı. Tedaviden sonraki ikinci haftada tekrar 2 antrum ve 1 korpus biyopsisi alınarak histolojik inceleme yapıldı. Kontrol endoskopilerinde önceki bulgulara göre oluşan değişiklikler kaydedilerek bir örneği dosyaya konulurken bir örneği de hastalara verildi.

Kontrol endoskopik biyopsilerinde Hp saptanmayan olgularda Hp'nin eradike olduğu kabul edildi. Kontrole gelip kontrol endoskopiye kabul etmeyen olgular ise ilaç yan etkisi ve yakınmaları yönünden sorgulandı. Kontrol endoskopilerinde ülser tabanının tamamen reepitelize olması endoskopik olarak tam iyileşme olarak kabul edildi. Duodeniti olan olgularda bulbus duodenideki ödem ve erozyonun kaybı, gastritli olgularda ise antrum ve korpustaki hiperemi ve erozyonun kaybı endoskopik iyileşme olarak kabul edildi.

Etkinlik analizi:

Etkinlik tedavi guruplarındaki ülser iyileşmesi, Helikobakter pylori (Hp) eradikasyon oranları ve ülser semptomların kaybolmasına göre değerlendirildi. Emniyetlilik değerlendirilmesi ise yan etki insidansı ve laboratuvar ve fizik muayene sonuçlarına göre yapıldı.

Ülser iyileşme oranları:

Ülser iyileşme oranları ise başlangıçta Hp pozitif bulunan ve ülseri olan, tedavi bitiminden 2 hafta sonra yapılan endoskopilerinde ülser tespit edilmemesi olarak değerlendirildi.

Hp eradikasyon oranları:

Çalışma başında yapılan histopatolojik incelemede Hp pozitifliği tespit edilen ve tedavi tamamlandıktan iki hafta sonrasında yapılan endoskopik biyopsilerinde Hp negatif bulunanlarda Hp eradikasyonu sağlandığı kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme:

Olgulardaki ülser iyileşme oranları Mantzel-Haenszel testi ile Hp eradikasyon oranları ise Fisher-Exact testi ile değerlendirildi. Yan etkiler yönünden guruplar arası değerlendirme de Fischer-exact testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hasta Özellikleri:

Çalışmaya yaş ortalaması 37.5 ± 11.4 olan (yaş aralığı 18-60) 39'u erkek, 17'si kadın toplam 56 olgu alındı. Birinci guruptaki 30 olgunun 20'si (% 66.6) erkek, 10'u (% 33.3) kadın ve yaş ortalamaları 36.5 ± 10.8 idi. İkinci guruptaki olguların 19'u (% 73.07) erkek, 7'si (% 26.9) kadın idi ve iki gurup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu. Endoskopik görünümüne göre birinci guruptaki olguların 24'ünde (% 80) duodenal ülser, 6'ında (%20) gastrik ülser, ikinci guruptaki olguların 22'si (%84.6) duodenal, 4'ü (%15.38) gastrik ülser idi ve iki gurup arasında fark yoktu. Semptomlar yönünden de iki gurup arasında fark yoktu her iki gurupta da tedavi öncesi en sık bildirilen semptomlar şişkinlik, hazımsızlık, mide de ekşime yanma, gece mide ağrısı ile uyanma idi

(Tablo 1). Birinci guruptaki olgulara 1 hafta süre ile Klaritromisin ve Amoksisilinden oluşan ikili antibiyotik kombinasyonuna 1 ay süreli RBS eklenirken, ikinci guruptaki 26 olguya 1 haftalık ikili antibiyotik kombinasyonuna RBS yerine yalnızca Ranitidin verildi.

Hp ve ülser iyileşmesinin değerlendirilmesi

Tedavi süresinin bitiminden 2 hafta sonra yapılan endoskopik biyopside ikili antibiyotik ve RBS kombinasyonu verilen birinci guruptaki 30 olgudan 24'ü kontrole geldi ve bu olguların tamamında (%100) Hp negatif olarak bulundu. Kontrole gelmeyen 6 olgudan birisi tedavinin 10'u gününde şikayetlerinin kaybolmadığını ifade ederek ilacı bıraktı, kontrole gelmeyen diğer 5 olgudan 1'si kontrole geldi ama endoskopi yapmayı kabul etmezken 4 olgu şikayetlerinin kaybolduğunu ve sınav dönemleri olduğu için kontrole gelemeyeceklerini bildirdiler. Bir haftalık ikili antibiyotik tedavisiyle birlikte 1 ay süre ile 2x300 mg ranitidin verilen ikinci guruptaki 26 olgudan 23'ü kontrole geldi ve 16'sında (%69.5) Hp eradikasyonunun sağlandığı görüldü. İki gurup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). İkinci gurupta kontrol endoskopisi yapılamayan 3 olgudan ikisi yakınmaları olmadığı için endoskopiye kabul etmezken 1 olgu sınavları nedeniyle kontrole gelemeyeceğini telefonla bildirdi ve yakınmalarının tamamen kaybolduğunu ifade etti.

Kontrol endoskopisinde birinci guruptaki olgularda Hp eradikasyonu sağlanan 24 olgunun hepsinde % 100 (24/24), ikinci gurupta ise Hp eradikasyonu sağlanan 16 olguya ilave olarak 4 olguda daha ülserin iyileşmiş olduğu görüldü ve ikinci guruptaki ülser iyileşme oranı % 86.9 (20/23) idi. İki gurup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p > 0.05$) (Tablo 2). Birinci gurupta 1 olgu tedavinin 10. gününde ilacı bıraktığı için çalışma gurubundan çıkarıldı. Kontrole gelip endoskopi yapılmasını kabul etmeyen 1 ve kontrole gelmeyen 3 olgu başlangıçtaki semptomlarının tedavinin 3 gününden itibaren azaldığını birinci haftadan sonra tamamen kaybolduğunu ifade ettiler. İkinci gurupta kontrole gelemeyen 3 olguda semptomlarının tamamen kaybolduğunu bildirdiler.

İlaçlara bağlı yan etkiler bakımından ikili antibiyotiğe ilave RBS verilen birinci gurupta tüm yan etkiler ikinci guruba göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü. Birinci gurupta en sık izlenen yan etkiler % 27.5 gaita rengi siyahlaşması, % 20.6 olguda ağızda metalik tat, % 10.34 ishal ve karın ağrısı ve bunları azalan oranlarda izleyen kabızlık, bulantı ve kusma idi. İkinci gurupta gaita rengi siyahlaşması ve ağızda metalik tat gibi yan etkiler izlenmedi. Bulantı ve kusma 2 olguda, karın ağrısı 2 olguda ve 1 olguda ishal görüldü. Tüm yan etkiler her iki gurupta da kısa süreli idi ve tedavi bırakılmasını yada doz azaltılmasını gerektirmedi. Tedavinin 10. gününde yakınmalarının değişmediği için ilacı bırakan birinci guruptaki 1 olgu çalışma dışında bırakılmıştı.

Her iki gurup tada tedavi öncesi bildirilen yakınmalar tedavinin 3'ü gününden itibaren azalmaya başladı ve birinci haftadan sonra tamamen kayboldu. İlaç her iki gurup tarafından oldukça iyi tolere edildi.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar çeşitli tedavi protokolleri ile başarılı Hp eradikasyonundan sonra idame tedavisi verilmeksizin NSAID kullanılmazsa peptik ülserin önlenemediğini göstermiştir.¹¹ Hp eradikasyonu sonrası birinci yılda ülser reküransı % 2 oranında iken Hp eradike edilemeyen olgularda bu oran % 85 olarak bulunmuştur.¹² Hp'nin antibiyotiklerle eradikasyonundaki yetersizliğin en büyük nedeni hastaların antibiyotiklere uyumsuzluğudur.¹³ Yapılan bir çalışmada ilacı tolere edemeyen olgularda tolere edenlere oranla % 27 oranında daha düşük eradikasyon oranları bildirilmiştir.¹³ Bunlara ilave olarak dünyanın birçok ülkesinde metranidazole olan yüksek direnç oranı da diğer bir problemdir.^{14, 15} Biz de yaptığımız bir çalışmada bölgemizdeki Hp'nin metranidazole olan direncini % 49.2 olarak bulduk.¹⁶

Bizim çalışmamızda tedavi süresinin bitiminden 2 hafta sonra yapılan endoskopik biyopside ikili antibiyotik (1 hafta süre ile 2 x 500 mg Klaritromisin + 2x1 gr Amoksisilin) ve RBS kombinasyonu verilen birinci guruptaki olguların tamamında (%100), bir haftalık ikili antibiyotik tedavisiyle birlikte 1 ay süre ile 2x300 mg ranitidin verilen ikinci gurupta % 69.5 olguda

Hp Eradikasyonu Ve Ülser İyileşmesinde Ranitidin-Bizmut Sitrata İle Ranitidin Arasında Anlamlı Fark Varmıdır ?

Hp eradikasyonunun sağlandığı belirlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı idi ($p<0.05$). İkili antibiyotik kombinasyonu RBS verilen olgulardaki bu yüksek eradikasyon oranı ranitidin antisekretuar özelliğine ilave olarak bizmutun hem sitoprotektif hem de anti-Hp özelliğine bağlıdır. Ranitidin gastrik asit salınımını azaltarak etki ederken, bizmutun anti-ülser etkisi hem mukoza üzerindeki sitoprotektif etkisi hem de anti-Hp etkisine bağlıdır.¹⁷⁻¹⁹ Ranitidin sadece antisekretuar olarak etki etmektedir anti-Hp etkinliği yoktur.¹⁹ Sağlıklı kontroller ve duodenal ülserlilerle yapılan çalışmalarda RBS'nin iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir.²⁰ Yapılan çalışmalarda RBS'nin aynı zamanda invitro olarak Hp eradikasyonunda klaritromisinle sinerjik etki gösterdiği ve metranidazole karşı gelişen direnci de azalttığı gösterilmiştir.²¹

Laine ve arkadaşlarının RBS + amoksisilin + klaritromisin (RAK) içeren üçlü ilaç kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada ikinci guruba RBS + metranidazole + tetrasiklin (RMT) verilmiş, RAK gurubunda başarı % 92-96, RMT gurubunda ise % 80-88, ülser iyileşme oranları % 94-100 olarak bildirilmiştir.⁴ Günde iki kere uygulanan klaritromisin ve amoksisilinle birlikte RBS temelli üçlü tedaviler

% 90'ların üzerinde H. Pylori eradikasyon oranları sağlamıştır ve bu oran proton pompa inhibitörü temelli üçlü tedavilerle kıyaslanabilecek düzeydedir.¹⁻⁴ RBS aynı zamanda standart bizmut temelli üçlü tedavide, bizmut subsalisilat ve bir H₂ reseptör antagonisti yerine kullanılabilir kolay bir tedavi protokolü de sağlamaktadır.^(1,4) Laine ve arkadaşlarının ikili antibiyotik + RBS ile yaptıkları çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızla uyumludur. RBS'nin tekli antibiyotikle kombine edildiği çalışmalarda ikili antibiyotik kombinasyonuna göre daha düşük sonuçlar elde edilmektedir. RBS'nin klaritromisin ve Amoksisilin gibi antibiyotiklerle kombine edildiği iki ayrı çalışmada RBS + Klaritromisin gurubunda Hp eradikasyon oranı % 86, ülser iyileşme oranı % 71, RBS + Amoksisilin ile yapılan çalışmada Hp eradikasyon oranı % 55, ülser iyileşme oranı % 74 olarak bulunmuştur.^{1, 22} Bu sonuçlar bizim ikili antibiyotik kombinasyonları ile sağladığımız eradikasyon sonuçlarından düşüktür.

Bizim çalışmamızda birinci gruptaki olgularda Hp eradikasyonu sağlanan 24 olgunun hepsinde % 100 (24/24), ikinci grupta ise Hp eradikasyonu sağlanan 16 olguya ilave olarak 4 olguda daha ülserin iyileşmiş olduğu görüldü ve ikinci gruptaki ülser iyileşme oranı % 86.9

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (RBS+ K+ A)	Grup 2 (RBS+ K+ A)
Sayı (n)	30	26
Yaş	36.5±10.8	38.4±11.2
Cinsiyet		
Kadın	10 (%33.3)	7 (%26.9)
Erkek	20 (%66.6)	19 (%73.07)
Endoskopik bulgular		
Duodenal ülser	24 (%80)	22 (%84.6)
Gastrik ülser	6 (%20)	4 (%15.38)

(RBS: Ranitidine bismuth citrate, K: Klaritromisin A: Amoksisilin, R: Ranitidine)

Tablo 2. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra yapılan kontrol endoskopi sonuçları

	Grup I (BS+A+K)	Grup II (R+A+K)	P
Hp Eradikasyonu	%100 (24/24)	%69.5 (16/23)	<0,05
Ülser iyileşmesi	%100 (24/24)	% 86.9 (20/23)	<0,05

(RBS:Ranitidin-bizmut sitrat A: Amoksisilin K: Klaritromisin R: Ranitidin)

Tablo 3. Tedavi edilen olgularda en sık bildirilen yan etkiler

Yan etki	RBS +K+A (n=30)	R+K+A (n=26)	p değeri
İshal	3 (%10.34)	1 (%3.8)	<0.05
Karın ağrısı	3 (%10.34)	2 (%7.6)	>0.05
Metalik tat	6 (%20.68)	0(%0)	<0.05
Kabızlık	2 (%6.89)	0 (%0)	<0.05
Gaita rengi siyah	8 (%27.5)	0 (%0)	<0.05
Bulantı, kusma	2 (%6.89)	2 (%7.6)	>.05

(RBS: Rantidine bizmutsitrat, K: Klaritromisin, A: Amoksisilin, R: Ranitidin)

(20/23) idi. İki gurup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p>0.05$). RBS ve amoksisilin kombinasyonu tedaviden 4 hafta sonraki duodenal ülser iyileşmesinde de etkilidir.^{1,4,22} Hp pozitif olgularda duodenal ülser iyileşmesi plaseboya göre % 44 daha etkili bulunmuştur. Bu kür oranı tek başına RBS ile elde edilen % 68 ve tek başına amoksisilinle elde edilen % 50'lik kür oranlarından daha yüksektir.¹ Yine aynı çalışmada Hp eradikasyonu sağlanan olgularda ülser relaps oranı % 28 iken infekte kalan olgularda bu oran % 53 olarak bulunmuştur.¹

Lanza ve arkadaşlarının RBS + Klaritromisin ile yaptığı ikili ilaç rejiminde RBS + Klaritromisin gurubunda duodenal ülser iyileşme oranı % 71, RBS+ plasebo gurubunda % 66 ve tek başına plasebo gurubunda ise bu oran 15, tek başına klaritromisin gurubunda % 49 olarak gerçekleşmiştir. Hp eradikasyon oranları RBS + Klaritromisin gurubunda % 86, tek başına RBS gurubunda % 0, klaritromisin gurubunda % 24 bulunmuştur. 6 ay sonundaki ülser rekürrens oranları Hp eradikasyon oranlarında % 17, eradikasyon yapılmayan olgularda bu oran % 43 olarak bulunmuştur.²² Bu sonuçlar Hp pozitif peptik ülserli olgularda Hp eradikasyonunun ne kadar önemli olduğunu açıkça göstermektedir. Bizim çalışmamızda ikili antibiyotik kombinasyonu ile RBS verilen olgularda Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi % 100 iken, ikili antibiyotik rejimine ranitidinin kombine edildiği gurupta ülser iyileşme oranı % 89.6 olmasına rağmen ancak olguların % 69.5'ünde Hp eradikasyonu sağlanabildi. Muhtemeldir ki Hp eradikasyonu sağlanamayan bu olgularda her ne kadar ülser iyileşmesi sağlansa da kısa sürede relaps oluşabilecektir.

Yaptığımız çalışmada her iki gurupta da tedavi öncesi bildirilen yakınmalar tedavinin 3'ü gününden itibaren azalmaya başladı ve birinci haftadan sonra tamamen kayboldu. İlaç her iki gurup tarafından oldukça iyi tolere edildi. İlaçlara bağlı yan etkiler bakımından ikili antibiyotiğe ilave RBS verilen birinci gurupta tüm yan etkiler ikinci guruba göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü. Birinci gurupta en sık izlenen yan etkiler % 27.5 gaita rengi siyahlaşması, % 20.6 olguda ağızda metalik tat, % 10.34 ishal ve karın ağrısı ve bunları azalan oranlarda izleyen kabızlık, bulantı ve

kusma idi. İkinci gurupta gaita rengi siyahlaşması ve ağızda metalik tat gibi yan etkiler izlenmedi. Bulantı ve kusma 2 olguda, karın ağrısı 2 olguda ve 1 olguda ishal görüldü. Tüm yan etkiler her iki gurupta da kısa süreli idi ve tedavi bırakılmasını yada doz azaltılmasını gerektirmedi tedavinin 10. gününde yakınmalarının değişmediği için ilacı bırakan birinci guruptaki 1 olgu çalışma dışında bırakılmıştı.

Sonuç olarak ikili antibiyotik kombinasyonuna RBS eklenmesi hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilen ve yüksek oranlarda Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi sağlayan etkin ve emniyetli bir anti-Hp rejimidir. Bu protokolde RBS yerine ranitidin eklenmesi hem Hp eradikasyonunu hem de ülser iyileşme oranlarını azaltmaktadır. Ranitidin Hp eradikasyonunda değil eradikasyon sonrası idame tedavisinde kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Graham DY, Breiter JR, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ. H. Pylori Study Group. An alternative non-macrolide, non-imidazole treatment regimen for curing Helicobacter pylori and duodenal ulcers: Ranitidine Bismuth Citrate plus Amoxicillin. *Helicobacter*; 1998; 3(2): 125-31.
2. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, et al. Eradication of Helicobacter pylori using oneweek triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1: 38-44.
3. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Randomized comparison of differing periods twice-a-day therapy for the eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996; 10: 1029-33.
4. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Sarvin E. Helicobacter pyloriye yönelik Ranitidine Bizmut Sitrat Temelli Üçlü Tedavilerin Rastgele yöntemle Karşılaştırılması. *Klinik Gastroenteroloji*, 1998; 2: 103.
5. Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino MJ, et al. High cur rates with ranitidine bismuth citrate (pylorid) plus claritromycin given twice daily. *Gut*, 1996; 39(suppl 2): A36 (abstract).
6. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, et al. Ranitidine bismuth citrate plus claritromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating H. Pylori and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996; 10: 251-6.
7. Lanza F, Ciociola AA, Sykes DL, et al. Ranitidine bismuth citrate plus claritromycin is effective in eradicating H. Pylori, healing duodenal ulcer and preventing ulcer relaps. *Gastroenterology* 1996; 110: A 12 (abstract).
8. Wyeth JW, Pounder RF, Duggan AE, et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996; 10: 623-30.
9. O'Riordan T, Mathai E, Tobin A et al. Adjuvant antibiotic therapy in duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate. *Gut*, 1990; 31: 999-1002.
10. Aydın A, Günşar F, Yılmaz M, Karasu Z, Özütemiz Ö, İter T, Tunçyürek M. Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Ranitidin Bizmut Sitrat İkili ve Üçlü Tedaviler. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; İstanbul, 1988; 54.*
11. Tygat GNJ, Lee A, Graham DY, Dixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Internat*, 1993; 6: 76-89.
12. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effects of ranitidine and amoxicillin plus metranidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 1993; 328: 308-12.
13. Graham DY, Lew GM, Mahby HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterol*, 1992; 102: 486-93.

Hp Eradikasyonu Ve Ülser İyileşmesinde Ranitidin-Bizmut Sitrata İle Ranitidin Arasında Anlamlı Fark Varmıdır ?

14. European Study Group on antibiotic susceptibility of helicobacter pylori. Results of a multicentre European Survey in 1991 of metranidazole resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992; 11: 777-81.
15. Glupczynski Y, Burette A, De Koster E, Nyst JF, Deltenre M, Cadranet S, Bourdeaux L, De Vos D. Metranidazole resistance in Helicobacter pylori. Lancet, 1990; 335: 976-7.
16. Kantarçeken B, Yıldırım B, Aladağ M, Karıncaoğlu M, F Hilmioğlu. Helicobacter Pylori ve antibiyotik direnci. Ulusal Gastroenteroloji haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre kitapçığı, İstanbul, 1988; 1.
17. Brater DC, Peters MN, Eshelman FN, Richardson CT. Clinical comparison of cimetidine and ranitidine. Clin Pharmacol Ther, 1982; 32: 4849.
18. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double blind trial of duodenal relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet, 1988; 2: 1437-42.
19. Carrick J. Problem with clinical trials on Campylobacter pylori. J Clin Gastroenterol, 1988; 10: 2478.
20. Bailey RJ, Marlicz K, Rosch W, et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate), a new drug for the treatment of gastric ulcer (abstract). Gastroenterol 1995; 108: A51.
21. McLaren A, McDowell SR, Bagshaw JA, et al. GR122311X and clarithromycin against Helicobacter (abstract). Am J Gastroenterol, 1994; 89: 1382.
22. Lanza FL, Sontag SJ, Ciociola AA, et al. Ranitidine Bismuth Citrate Plus Claritromisin: A dual therapy regimen for patients with duodenal ulcer. Helicobacter; 1998; 3(3): 212-21.
23. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcer, eradicating H.pylori, and reducing ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10: 251-61.
24. Lancaster Smith MJ, Axon ATR, Ireland A. Ranitidine bismuth citrate in combination with clarithromycin either 250 mg qds or 500 mg bd eradicates Helicobacter pylori in up to % 96 of patients with active duodenal ulcer disease (abstract). Gut, 1996; 39 (suppl 1): A 33 : T131.