

# HELICOBACTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN (LANSOPRAZOL VE OMEPRAZOL) KIYASLANMASI

Dr. Murat ALADAĞ \*  
Dr. Melih KARINCAOĞLU \*  
Dr. Bülent KANTARÇEKEN \*  
Dr. Yüksel SEÇKİN \*  
Dr. İbrahim DOĞAN \*  
Dr. Ayşe SERTKAYA \*\*  
Dr. Bülent YILDIRIM \*  
Dr. Fatih HİLMİOĞLU \*

*Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonu ülkemizde de bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte, yüksek oranlarda izlenmektedir. Biz bu çalışmamızda iki farklı proton pompa inhibitörünün Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesindeki etkinliğini kıyaslamayı amaçladık.*

*Kliniğimize dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan endoskopilerinde gastrik veya duodenal ülser saptanan 44 hasta rastgele iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden farklılık yoktu. Birinci gruptaki 23 hastaya omeprazol 2x20 mg + amoksisilin 2x1 gr + klaritromisin 2x 500 mg (OAK), ikinci gruptaki 21 hastaya ise lansoprazol 2x30 mg + amoksisilin 2x1 gr + klaritromisin 2x500 mg (LAK) birer hafta süre ile verildi. Tedaviden önce ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra endoskopi yapılarak biyopsi alındı. Hp (-) hastalarda eradikasyon sağlandığı kabul edildi. OAK verilen grupta Hp eradikasyonu % 86.9 (20/23), LAK grubunda ise % 90.4 (19/21) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörlerinin bir hafta süre ile verilmesi ile yüksek oranlarda Hp eradikasyonu sağlanmaktadır (%86.9-%90.4). Kullanılan proton pompa inhibitörlerinin farklı olması sonucu etkilememektedir. İlaç seçiminde maliyetin göz önünde bulundurulmasının daha uygun olacağı sonucuna varıldı.*

**Anahtar kelimeler:** Peptik ülser, Hp eradikasyonu, amoksisilin, klaritromisin, proton pompa inhibitörleri

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı  
MALATYA  
\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dahiliye AD  
MALATYA

## **Comparison of the efficacies of proton pump inhibitors (Lansoprazol and Omeprazol) on Helicobacter pylori eradication**

*Aim of this study was to define the difference between the effectivity of two proton pump inhibitors plus dual antibiotics therapy for eradication of Hp in patients with peptic ulcer. For this study, 44 subjects with documented Hp infection of the stomach were recruited. Patients were treated as follows: 1) omeprazol 20 mg bid plus amoxicillin 1gr bid plus clarithromycin 500 mg bid for one week (OAC); 2) lansoprazole 30 mg bid plus amoxicillin 1 gr bid plus clarithromycin 500 mg bid for one week (LAC). After 4 weeks upper gastrointestinal endoscopy and biopsy was repeated for histological and endoscopic evaluation. Hp eradication rates were respectively % 86.9 and % 90.4 in OAC and LAC groups. Both PPI-based triple therapies tested in this study were safe and effective in curing Hp infection. There were not any statistically significant differences between two groups. OAC and LAC regimens resulted in high cure rates and thus may be considered the treatment of choice.*

**Key words:** Helicobacter pylori eradication, clarithromycin, amoxicillin, peptic ulcer, proton pump inhibitors

**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

Peptik ülser hastalığı mide ve duodenumun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Peptik ülser patogenezi multifaktöriyeldir. Bu faktörler arasında asit sekresyonu ve koruyucu mukoza bariyerindeki bozukluklara ilave olarak sigara, alkol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Helicobacter pylori (Hp) ve HSV-1 rol oynamaktadır.<sup>1</sup> Son zamanlarda ülser üzerinde yapılan çalışmalar Hp'ye odaklanmaktadır. Sekiz haftalık H<sub>2</sub> tedavisi ile yüksek oranlarda ülser iyileşmesi elde edilmesi Hp varlığının ülser iyileşmesini etkilemediğini gösterse de başarılı eradikasyon ile ülser nükslerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>2,3,4</sup> Yapılan bir çalışmada başarılı eradikasyon tedavisinden sonraki bir yılda ülser rekürensi sadece % 2 iken infeksiyonun eradike edilemediği olgularda ülser rekürensi % 85 arasında bulunmuştur.<sup>5</sup> Bu bulgular gastroenterologların Hp infeksiyonu olan hastalarda birinci basamak tedavisinin antibiyotiklerle yapılması konusunda fikir birliğini sağlamıştır.<sup>6</sup>

Hp tedavisinde bugüne kadar birçok ilaç kullanılmış ve son zamanlarda proton pompa inhibitörleri (PPI), amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonu ile daha az yan etki ve daha yüksek kür oranları bildirilmiştir.<sup>7-9</sup> PPI'nin Hp üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir ama mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. PPI tek başına uygulandıklarında Hp eradikasyonu sağlamadan bakteri üremesini azaltmaktadır; eradikasyon oranları ise %4 ile %7 arasında değişmektedir.<sup>10-12</sup> PPI karakteristik olarak çeşitli antibiyotiklerin aktivitelemlerini anlamlı şekilde iyileştirmektedirler. PPI arasında lansoprazolün Hp'ye karşı omeprazol göre 4 kat fazla invitro aktivitesi olduğu gösterilmiştir.<sup>13,14</sup> Invitro olarak aktive olmakla birlikte monoterapide hem omeprazol, hem de lansoprazolün oldukça zayıf etkisi olduğu görülmüştür.<sup>11,12</sup> PPI'nin ikili antibiyotiklerle kombine edildiği ikili ve üçlü tedavilerde Hp eradikasyon oranı %80-90 olarak rapor edilmiştir.<sup>10</sup> Maastricht Consensus konferansında en iyi hasta uyumu ve Hp eradikasyonu için bir haftalık PPI ile ikili antibiyotik kombinasyonları önerilmiştir.<sup>15</sup>

Hp tedavilerinin farklı coğrafik bölgelerde ve

farklı populasyonlarda değişik sonuçlar vermesinden dolayı her bölge ya da populasyonda ideal tedavi rejiminin belirlenmesi için çalışmalar yapılması gereklidir. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda PPI ile amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonu ile başarılı eradikasyon oranları bildirmişlerdir.<sup>16-20</sup> Biz yaptığımız bu çalışmada PPI'lerin ikili antibiyotikle kombinasyonunun bölgemizdeki etkinliğini ve ikili antibiyotikle omeprazol veya lansoprazol uygulamasının farklı sonuç verip vermediğini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

### Çalışma Dizayını

Bu çalışmaya 1997-1998 yılları arasında İnönü Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğine epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan endoskopilerinde duodenal veya gastrik ülser saptanan ve Hp pozitif olarak tesbit edilen 44 olgu alındı. Ülser dışında başka önemli bir hastalığı olmayan olgular 20-60 yaşları arasında idi. Olgular rastgele iki guruba ayrılarak birinci guruptaki 23 olguya bir hafta süre ile omeprazol 2x20 mg + 2x1 gr amoksisilin + 2x500 mg klaritromisin (OAK), ikinci guruptaki 21 olguya 1 hafta süre ile 2x30 mg lansoprazol + 2x1 gr amoksisilin + 2x500 mg klaritromisin (LAK) verildi. Olgulara tedavi öncesi tedavinin önemi anlatılarak kontrollere düzenli gelmeleri konusunda gerekli açıklamalar yapılarak sözlü onayları alındı. Endoskopiden önceki son bir hafta içerisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç ve proton pompa inhibitörü alanlar, ülser için cerrahi operasyon geçiren olgular, endoskopiden önceki dört hafta içerisinde bizmut tuzları veya helicobacter pyloriye karşı etkinliği bilinen antibiyotik alanlar, tedaviye uyumu güç olacağı düşünülen olgular, klaritromisin veya amoksisiline karşı allerji anamnezi olan olgular, il dışından geldiği için kontrollere düzenli gelemeyecek olgular çalışmaya alınmadı.

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 olgularda 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 hekimlerine ve tedaviye güvenleri artırılmaya çalışıldı. Hastalara çalışma başlangıcında ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgi verilerek beklenmeyen bir etki görüldüğü zaman hekime başvurmaları öğütlendi. Olgulara başlangıçta ve altıncı haftada (tedavi bitiminden dört hafta sonra) olmak üzere iki kez anamnez, fizik muayene ve ilaç yan etkileri açısından değerlendirmeler yapıldı ve özefagogastroduodenoskopi yapıldı. Tedavinin altı haftasında tekrar iki antrum ve bir 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.

### **Etkinlik analizi**

Etkinlik tedavi gruplarındaki ülser iyileşmesi, Hp eradikasyon oranları ve ülser semptomlarının kaybolmasına göre değerlendirildi. Emniyetlilik değerlendirilmesi ise yan etki insidansı ve laboratuvar ve fizik muayene sonuçlarına göre yapıldı. Ülser iyileşme oranları ise başlangıçta Hp pozitif bulunan ve ülseri olan hastaların altıncı hafta-daki endoskopilerinde ülser tesbit edilmemesi olarak değerlendirildi. Çalışma başında yapılan histopatolojik incelemede Hp pozitifliği tesbit edilen ve tedavi bitiminden dört hafta sonra 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 karakteristikleri**

Çalışmaya yaş ortalaması  $39.8 \pm 12.6$  (20-60) olan 44 olgu alındı. Olguların 25'i erkek, 19'u kadın idi. Olgular iki guruba ayrıldı. Birinci guruptaki olguların yaş ortalaması  $39.5 \pm 12.4$ , olguların % 43.4'ü kadın, % 56.5'i erkekti. Olgulardan % 73.9'u sigara kullanmazken, sigara kullananlar % 26.1 idi. Birinci guruptaki olgulardaki endoskopik bulgular gastrik ve duodenal ülser sırasıyla % 21.7 ve % 78.2 idi. İkinci guruptaki 21 olgudan % 42.8'i kadın, % 57.1 erkek ve yaş ortalaması  $40.2 \pm 12.8$  idi. İkinci guruptaki olguların % 71.4'ü sigara kullanmıyor, % 28.5'i kullanıyordu. Endoskopik bulgu olarak gastrik ve duodenal ülser oranları sırasıyla % 19.04 ve % 80.95 idi. Her iki gurup arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanma bakımından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri.

Karakteristik	Grup 1 (OAK) n=23	Grup 2 (LAK) n=21
Cinsiyet		
Kadın	10 (% 43.4)	9 (% 42.8)
Erkek	13 (% 56.5)	12 (% 57.1)
Yaş		
Ortalama	39.5±12.4	40.2±12.8
Range	20-60	20-60
Tütün alışkanlığı		
Kullanmayan	17 (% 73.9)	15 (% 71.4)
Kullanan	6 (% 26.08)	6 (% 28.5)
Endoskopik bulgular		
Gastrik ülser	5 (% 21.7)	4 (% 19.04)
Duodenal ülser	18 (% 78.2)	17 (% 80.95)

**Tablo 2.** Tedavi sonunda H. pylori ve ülser iyileşme oranları.

H. pylori durumu	Grup 1 (OAK) (n=23)	Grup 2 (LAK) (n=21)
H. pylori negatif	%86.9 (n=20)	%90.4 (n=19)
H. pylori pozitif	%13.1 (n=3)	%9.6 (n=2)
Ülser iyileşmesi	%91.3 (n=21)	%95.2(n=20)
Semptom iyileşme	%91.3 (n=21)	%90.4(n=19)

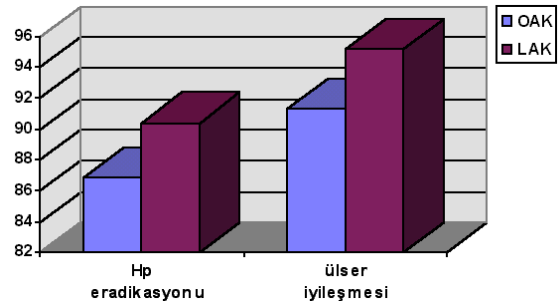
**Tablo 3.** Tedavi boyunca görülen yan etkiler.

Yan etki	Grup 1 (OAK) %	Grup 2 (LAK) %	p değeri
Yan etki yok	91.3	90.5	
Diare	8.69	9.5	>0.05
Tat bozukluğu ve glossit	4.34	4.7	>0.05
Ciltte döküntü	4.34	0,0	-
Dispeptik yakınma	8.69	9.5	>0.05
Kaşıntı	4.34	0,0	-
Vertigo	0.0	4.7	-

### Hp eradikasyonu, ülser iyileşmesi ve yan etkilerin değerlendirilmesi

Tedavi bitiminden dört hafta sonra yapılan endoskopi ve endoskopik biyopside bir hafta süre ile günde 2x20 mg omeprazol, 2x1 gr amoksisilin, 2x500 mg klaritromisin (OAK) verilen birinci gruptaki olguların 20'sinde Hp eradikasyonunun sağlandığı (%86.9) ve 21'inde ülserin iyileşmiş olduğu (%91.3) görüldü. Birinci grupta ülseri iyileşen olguların hepsinde semptomların tamamen kaybolduğu izlendi (%91.3). Bir hafta süre ile günde 2x30 mg lansoprazol, 2x1 gr amoksisilin ve 2x500 mg klaritromisin (LAK) verilen ikinci grupta tedavi bitiminden dört hafta sonra yapılan endoskopide olguların 19'unda Hp eradikasyonu sağlanırken (% 90.4) olguların 20'sinde ülserin iyileşmiş olduğu izlendi (% 95.2). Gerek ülser iyileşmesi gerekse Hp eradikasyonu yönünden iki grup arasında

istatistiksel anlamı olan fark tesbit edilemedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 2, Şekil 1). OAK gurubundaki olguların % 26.0'ı, LAK gurubundaki olguların % 28.5'i sigara kullanıyordu. Her iki grupta da sigara içen ve içmeyenler arasında ülser iyileşmesinde fark olmadığı görüldü. Sigara kullanımı PPI ve ikili antibiyotik kombinasyonu

**Şekil 1.** OAK ve LAK gurubunda Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi.

ile sigara içmeyenler kadar tedaviye iyi yanıt veriyor ve Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi sigara içmeyenlerle aynı oranda idi. OAK gurubunda ülser iyileşmesi gerçekleşmeyen iki olgudan birisi sigara kullanıyor diğeri kullanmıyor, LAK gurubunda ülser iyileşmesi sağlanamayan bir olgu sigara kullanıyordu ve iki gurup arasında anlamlı fark yoktu.

Başlangıçta gece veya gündüz karın ağrıları olguların hemen hepsinde mevcuttu ve tedavi bitiminden dört hafta sonraki poliklinik kontrollerinde OAK gurubundaki olgulardan %91.3'ü semptomlarının tamamen kaybolduğunu bildirirken bu oran LAK gurubunda % 90.4 idi. İlaçlar tüm hastalar tarafından oldukça iyi tolere edildi.

Çalışma boyunca hiçbir olguda ilacın bırakılmasını ya da doz azaltılmasını gerektiren bir yan etki izlenmedi. En sık görülen yan etkiler her iki gurupta da diare (% 8.6, % 9.5), ağızda tat bozukluğu (%4.3, %4.7) ve dispeptik yakınmalardı (%8.6, %9.7). Birinci guruptaki bir olguda (%4.3) hafif cilt döküntüsü ve bir olguda da kaşıntı (%4.3) izlendi. İkinci gurupta ise birinci gurupta izlenmeyen vertigo bir olguda (%4.7) görüldü. İzlenen yan etkiler kısa süreli idi ve birinci hafta sonunda kayboldu (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Helikobakter pylori infeksiyonunun eradikasyonunda henüz ideal bir tedavi şeması bulunamamıştır. Hp bakteriyel bir infeksiyon olduğundan bu tedavide amaç yüksek kür oranıyla birlikte ülser iyileşmesi sağlamak, hem ülser rekürrensini önlenmesi, hem de antibiyotik rezistansının engellenmesidir.<sup>21</sup> Hp tedavisinde amaç tam kür sağlamaktır, mevcut ilaçlarla tedavi oldukça zordur ve amaç % 90'lara ulaşmaktır.<sup>22</sup> Bu başarı oranına ulaşmak için biz yaptığımız çalışmada lansoprazol veya omeprazolla klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonunu kullandık ve farklı PPI'nin etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmada 7 gün süre ile lansoprazol 2x30 mg veya omeprazol 2x20 mg, 2x500 mg

klaritromisin + 2x1 gr amoksisilin, yüksek oranda bir Hp eradikasyonu ve klaritromisin rezistansının önlenmesi amacı ile seçildi. Bu çalışmada klaritromisinin seçilme nedeni in vitro aktivitesinin iyi olması ve PPI ile kombinasyonunda etkin ve emniyetli olduğunun hem de başarılı Hp eradikasyonu sağladığının daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiş olmasıdır.<sup>19,20,23-25</sup> Metranidazol yerine amoksisilin seçilme nedeni primer metranidazol rezistansının %5-85'lere kadar varmasıdır.<sup>24,25</sup> Bu nedenle metranidazol içeren rejimlerle başarı oranı oldukça düşmektedir.<sup>26,27</sup> Ülkemizde de metranidazol direnci % 50 olarak tesbit edilmiştir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada metranidazol direnci %49.2, Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % 48.2 olarak bulunmuştur.<sup>28,29</sup> Bu nedenle gerek ülkemizde, gerekse bölgemizde Hp eradikasyon rejimlerinde metranidazol iyi bir seçenek değildir. Amoksisilin seçilme nedeni gerek yurt dışında, gerekse ülkemizde amoksisiline karşı bir direnci bildirilmemesidir.<sup>23,28,29</sup>

Biz yaptığımız çalışmada bir hafta süre ile günde 2x20 mg omeprazol, 2x1 gr amoksisilin, 2x500 mg klaritromisin (OAK) verilen birinci guruptaki olguların 20'sinde Hp eradikasyonunun sağlandığı (% 86.9), ve 21'inde ülserin iyileşmiş olduğunu (% 91.3) tesbit ettik. Birinci gurupta ülseri iyileşen olguların hepsinde semptomların tamamen kaybolduğu izlendi (% 91.3). Bir hafta süre ile günde 2x30 mg lansoprazol, 2x1 gr amoksisilin ve 2x500 mg klaritromisin (LAK) verilen ikinci gurupta tedavi bitiminden dört hafta sonra yapılan endoskopide olguların 19'unda Hp eradikasyonu sağlanırken (% 90.4), olguların 20'sinde ülserin iyileşmiş olduğu izlendi (% 95.2). Sonuçlar lansoprazol gurubunda daha iyi olmakla beraber gerek ülser iyileşmesi gerekse Hp eradikasyonu yönünden iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 2).

Çalışmamızın sonuçları daha önce klaritromisin ve amoksisilinle omeprazol<sup>31-33</sup> veya lansoprazolün kombine edildiği üçlü tedavilerdeki sonuçlarla uyumlu idi.<sup>30-33</sup> Riff ve arkadaşları 14 gün ikili antibiyotik ve PPI kombinasyonu ile %

90 oranında Hp kür oranları bildirilmiştir.<sup>21</sup> Scheuetze ve arkadaşları LAK ile bir haftada Hp eradikasyonunu % 95, ülser iyileşmesini % 98 olarak bildirmişlerdir.<sup>34</sup> Avrupa'da kısa dönemli PPI ve antibiyotik kombinasyonunu 7-10 gün vererek yapılan çalışmalarda % 80-95 oranında eradikasyon bildirilmiştir.<sup>30,31,33</sup> Benzer şekilde ülkemizde Kadayıfçı ve arkadaşları bir haftalık omeprazol-klaritromisin-amoksisilin kombinasyonu ile %88, Dobrucalı ve arkadaşları iki hafta süreli OAK tedavisi ile %80.2, Ungan ve Kayhan'ın farklı tedavi rejimlerini değerlendirdikleri çalışmada OAK ile bir aylık eradikasyon %93.3, LAK gurubunda %86.6, omeprazol-ornidazol-amoksisilin gurubunda %90, lansoprazol-klaritromisin-ornidazol-amoksisilin dörtlü tedavisi ile %100 olarak bildirilmiştir.<sup>16,17,20</sup> Bizim sonuçlarımız Avrupa ve ülkemizde yapılan bu çalışmalarla uyum içerisindedir. Özden ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir ve iki haftalık lansoprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonu ile Hp eradikasyonundaki etkinliği araştırmışlar ve bir haftalık LAK ile %82, iki haftalık LAK ile %90 oranında eradikasyon sağlamışlardır.<sup>18</sup> Bunun tersine Sarıtaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hp eradikasyonunda kısa süreli üçlü tedavinin Türk toplumundaki etkinliği değerlendirilmiş; omeprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonunda omeprazol bir ay, ikili antibiyotik ise iki hafta süre ile verildiğinde eradikasyon %87.5, ülser iyileşmesi %87.5, her üç ilacın birer hafta kullanıldığı grupta Hp eradikasyon %46.1, ülser iyileşmesi %85.6 olarak bulunmuştur.<sup>19</sup>

Gerek omeprazol, gerekse lansoprazolün diğer bazı antibiyotiklerle tek olarak kombinasyonları da eradikasyonda tatmin edici sonuçlar sağlayamamıştır. Omeprazol ile tek antibiyotik kombinasyonundan istenilen amaca yakın sonuçların alınamaması ve tedavinin bazı dezavantajları PPI'nin iki antibiyotikle kombinasyonunu gündeme getirmiştir. Bu yaklaşımda amaç tedavinin etkinliğini artırmak, yan etki ve maliyeti azaltmaktır. Ayrıca iki antibiyotiğin birlikte verilmesi direnç gelişimini önlemeye yönelik olarak da etkili bir yaklaşımdır.<sup>10,35</sup> PPI'nin iki antibiyotikle kombine edildiği bu güncel yaklaşımlarla oldukça iyi sonuçlar alınmıştır.<sup>35</sup>

Bu yeni üçlü tedavide en çok kullanılan antibiyotikler amoksisilin ve klaritromisine ilave olarak tinidazol ve metranidazol gibi benzimidazol türevlerinin yanısıra tetrasiklidir. PPI ile ikili antibiyotiklerden ikisinin kombinasyonu genel olarak %75-95 arasında eradikasyon sağlamaktadır.<sup>16,35</sup> Birçok çalışmada bu tedavi süresi 7-10 gün ile sınırlandırılmaktadır. Bu kombinasyonlardan önemlileri omeprazol-amoksisilin-klaritromisin (OAK) ve omeprazolün klaritromisine ilave bir benzimidazol türevi ile kombine edilmesidir.

Literatürde bazı çalışmalarda sigara kullanımının eradikasyon oranlarını azaltabileceği bildirilse de bu durumun daha çok ikili ilaç kombinasyonlarında görüldüğü, ikili antibiyotik ve antisekretuar kombinasyonu ile bu durumun ortadan kalktığı bildirilmiş ve ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır.<sup>16,36</sup> Sigara kullanımı PPI ve ikili antibiyotik kombinasyonu ile sigara içmeyenler kadar tedaviye iyi yanıt veriyor ve Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi sigara içmeyenlerle aynı oranda idi. OAK gurubunda ülser iyileşmesi gerçekleşmeyen iki olgudan biri sigara kullanıyor diğeri kullanmıyor, LAK gurubunda ülser iyileşmesi sağlanamayan bir olgu sigara kullanıyordu ve iki gurup arasında anlamlı fark yoktu.

Başlangıçta gece veya gündüz karın ağrıları olguların hemen hepsinde mevcuttu ve tedavi bitiminden dört hafta sonraki poliklinik kontrollerinde OAK gurubundaki olgulardan %91.3'ü semptomlarının tamamen kaybolduğunu bildirirken bu oran LAK gurubunda %90.4 idi. İki gurup arasında semptomların iyileşmesi yönünden anlamlı fark yoktu. İlaçlar tüm hastalar tarafından oldukça iyi tolere edildi. Yapılan çalışmalarda PPI'nin semptomlardaki azalmayı kısa sürede sağladıkları bildirilmiş ve olguların tamamına yakınında semptomların ilk bir kaç günde kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>10,21,34</sup>

Çalışma boyunca hiçbir olguda ilacın bırakılmasını ya da doz azaltılmasını gerektiren bir yan etki izlenmedi. En sık görülen yan etkiler her iki grupta da diare (%8.6, %9.5), ağızda

## Helicobacter pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin etkinliklerinin (lansoprazol ve omeprazol) kıyaslanması

tat bozukluğu (%4.3, %4.7), dispeptik yakınmalar (%8.6, %9.7), birinci guruptaki bir olguda (%4.3) hafif cilt döküntüsü ve bir olguda da kaşıntı (%4.3) izlendi. İkinci gurupta ise birinci gurupta izlenmeyen vertigo bir olguda (%4.7) görüldü izlenen yan etkiler kısa süreli idi ve birinci hafta sonunda kayboldu (Tablo 3). Yan etki bakımından lansoprazol ve omeprazol kullanan olgular arasında anlamlı bir fark yoktu. PPI'lerle yapılan diğer çalışmalarla da benzer oranlarda yan etkiler bildirilmiş en sık izlenen yan etkiler diğer çalışmalarla da diare, dispeptik yakınmalar, ağızda tat bozukluğu, kaşıntı ve nadiren cilt döküntüleri olarak rapor edilmiştir.<sup>10,21,34</sup>

Sonuç olarak PPI ve ikili antibiyotik kombinasyonu bir hafta süre ile kullanımında yüksek oranda Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi sağlarken hastalar tarafından oldukça iyi tolere edildi. Asit supresyonu için seçilen PPI'nin Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesinde birbirine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü tespit edilemedi. İkili antibiyotik kombinasyonu ile her iki ajanın da etkin ve emniyetle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and Liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management. W. B. Saunders and Co. 6<sup>th</sup> ed. 1997; 1: 604-15.
2. Pace F, Colombo E, Ferrara A, et al. Nizatidine and ranitidine in the short-term treatment of duodenal ulcer: a cooperative double-blind study of once-daily bedtime administration. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 643-5.
3. Collins R, Coghlan GG, O' Morain CO. Helicobacter pylori and ulcer treatment. In: Rathbone BJ, Healy RV. Editors. Helicobacter pylori and gastroduodenal disease 1992; 24: 244-58.
4. Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
5. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl Med* 1993; 328: 308-12.
6. NIH consensus development panel. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
7. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, Dev Bardhan K, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh E, Cederberg C, Idström J. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapy combining omeprazole with two antimicrobials. The MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; 1:138-44.
8. Delchier JC, Elamine I, Goldfain D, Chaussade S, Barthelemy P, Idostrom JP. Omeprazole-amoxicillin versus omeprazole-amoxicillin - clarithromycin in the eradication Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 263-8.
9. Labenz J, Stolte M, Peitz U, Tillenburg B, Becker T, Börsch G. One-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin and either clarithromycin or metronidazole for cure of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:207-10.
10. Bazolli F, Pozzato P, Zagari M, Fossi S, Ricciardiello L, Nicolini G, Berretti D, De Luca L. Efficacy of lansoprazole in eradicating Helicobacter pylori: A meta-analysis. *Helicobacter* 1998; 3(3):195-201.
11. Lamouliatte H. Effect of lansoprazole on Helicobacter pylori. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 15(suppl B): 32-6.
12. Jhala NC, McFarland M, Brightman S, et al. Effect of short term treatment with lansoprazole plus antibiotic in the treatment of Helicobacter pylori and antral gastritis in patients with duodenal ulcer (abstract). *Gastroenterology* 1992; 102: A91.
13. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor and its related compounds have selective activity against Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 490-6.
14. Megraud F, Boyanova L, Lamouliatte H. Activity of lansoprazole against Helicobacter pylori. *Lancet* 1991; 337:1486.
15. Malfetheiner PM, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
16. Kadayıfçı, H Şimşek, G Tatar. Helicobacter pilori eradikasyonunda etkili ve ekonomik bir yaklaşım: omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonu. *Turk J Gastroenterol* 1996; 7: 228-32.
17. Dobrucalı A, Canbakan B, Bagatur N, Uzunismail , Eralp Y, Göknel S, Yurdakul İ, Oktay E. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde 1995-1998 Helikobakter pylori Eradikasyon Metaanalizi. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 47, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.
18. Özden A, Soykan İ, Çetinkaya H, İdilman R, Türkay C. Kısa süreli tedavi kombinasyonlarının Helicobacter pilori eradikasyonundaki etkisi. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 54, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.
19. Sarıtaş Ü, Altıparmak E, Parlak E. Helikobakter pilori eradikasyonunda kısa süreli üçlü tedavi Türk toplumunda etkisi. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 56, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.
20. Ungan M, Kayhan B. Helikobakter pozitif duodenal ülserli hastaların tedavisinde farklı tedavi rejimlerinin helikobakter infeksiyonunun eradikasyonu yönünde etkilerini inceleyen prospektif çalışma. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 2, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.
21. Riff DS, Kidd S, Rose P, Haber M, Weissfeld A, Siepman N. Triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin for the cure of Helicobacter pylori infection: A short report. *Helicobacter* 1996; 1(4): 238-242.
22. Tygat GNJ. Review article: Treatment that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 359-68
23. Nagare T, Numata K, Hanada K, Kondo I. The susceptibility of Campylobacter pylori to antiulcer agents and antibiotics. *J Clin Gastroenterology* 1990; 12 (Suppl 1): 135-8.
24. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR, et al. Eradication of Helicobacter pylori and prevention of recurrence of duodenal ulcer: A randomized, double-blind, multicentre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Therap* 1995; 9: 417-23.
25. O'Morain C, Dettmer A, Rambow A, vonFritsch E, Fraser AG. Double-blind, multicenter, placebo controlled evaluation of clarithromycin and omeprazole for Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer. *Helicobacter* 1996; 1: 130-7.
26. Xia HX, Buckley M, Hyde D, et al. Effects of antibiotic-resistance in clarithromycin-combined triple therapy for Helicobacter pylori (abstract 218). *Gut* 1995; 37(Suppl 1):A55.
27. Moayyedi P, Sahay P, Tompkins DS, Axon ATR. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new 1 week triple therapy regimen to eradicate Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:835-40.
28. Kantarçeken B, Yıldırım B, Aladağ M, Karıncaoğlu M, Hilmioğlu F. Helicobacter pilori ve antibiyotik direnci. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 1, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.
29. Aydın A, Bükler Ç, Akiner A, Kansu Z, Demir A, Günan C. Helicobacter pilorinin klaritromisine duyarlılığı azalıyor mu ?. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 55, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.

## Aladağ ve ark

30. Lamouliatte H, Cayla R, Megraud F, et al. Amoxicillin-clarithromycin-omeprazole: The best therapy for Helicobacter pylori infection (abstract) ? Acta Gastroenterol Belg 1993; 56 (Suppl):140.
31. Lamouliatte H, Cayla R, Zerbib F, Talbi P, Megraud F. Triple therapy with PPI-amoxicillin-clarithromycin for H.pylori eradication: The optimal regimen in 1996 (abstract 2586). In. Program and Abstracts of Digestive Diseases Week. San Francisco; 1996; A-647.
32. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Fukunaga K, Neil G. Randomized comparison of 7, 10 and 14 days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for treatment of H.pylori (abstract 4510). In. Program and Abstracts of Digestive Diseases Week. San Francisco; 1996; A-1128.
33. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, Langworthy H. One week low dose triple therapy for eradication of H.pylori.: A multicentre randomized trial (abstract) Gut 1996; 38(Suppl 1): A1.
34. Schuetze K, Hentschel et al. Duodenal ulcer healing after 7day treatment. A pilot study with lansoprazole. Amoxicillin and clarithromycin. Helicobacter 1996; 1(4): 260-1.
35. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standarts for Helicobacter pylori treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:1-3.
36. Zala G, Giazendanner S, Flury R, et al. Omeprazole amoxicillin: Impaired eradication of Helicobacter pylori by smoking but not by omeprazole pretreatment. Schweiz Med Wochenschr 1994;124: 1398-404.