

Helikobakter pilori eradikasyonunda levofloksasin bazlı rejime C ve E vitamini eklemenin eradikasyon üzerine etkileri

Efficacy of vitamin C and E supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rate with levofloxacin-based regimen

Mesut SEZIKLI¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA¹, Göktuğ ŞİRİN¹, Fatih GÜZELBULUT²

¹Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Kocaeli

²Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Elazığ

Giriş ve Amaç: Günümüzde *Helicobacter pilori* hastaların %100'ünde eradike edilememektedir. Bu çalışmanın amacı levofloksasin bazlı tedaviye vitamin C ve E eklemenin *Helicobakter pilori* eradikasyon oranları üzerine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** *Helicobakter pilori* pozitif nonülser dispepsili 70 hasta 2 gruba randomize edildi. Grup A'daki hastalara 14 günlük lansoprazol 30 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 ve levofloksasin 500 mg 1x1; grup B'deki hastalara 14 günlük lansoprazol 30 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 ve levofloksasin 500 mg 1x1 ile birlikte 30 günlük vitamin C 500 mg 2x1 ve vitamin E 200 IU 2x1 verildi. *Helicobakter pilori* eradikasyonu tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra C¹⁴ üre nefes testi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Her 2 grupta da tüm hastalar tedaviyi tamamladı. Grup A'daki 35 hastanın 23'ünde (%65.8), grup B'deki 35 hastanın 27'sinde (%77.2) *Helicobakter pilori* eradikasyonu elde edildi. 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.404$). **Sonuç:** Her 2 rejim ile elde edilen *Helicobakter pilori* eradikasyon oranları literatürde bildirilen oranlardan daha yüksektir. Levofloksasin bazlı tedavi ile birlikte vitamin C ve E verilmesi ile elde edilen eradikasyon oranı kabul edilebilir %80'lik orana yakındır. Bu çalışmanın sonucu eradikasyon rejimlerine vitamin C ve E gibi ajanların eklenmesi eradikasyon oranlarını artırabilir.

Anahtar kelimeler: *Helicobakter pilori*, levofloksasin, C ve E vitamini

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*Hp*) infeksiyonu gastrit ve gastroduodenal ülser hastalığına neden olduğu gibi, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma ve gastrik kanser ile de yakından ilişkilidir. Bu yüzden bakterinin eradikasyonunu sağlamaya yönelik çeşitli tedavi rejimleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. *Hp* için klinik olarak yeterli bir tedavi rejimi, en az ilaç kullanarak, en kısa zamanda ve önemli bir yan etkiye sahip olmadan en az %80 eradikasyon oranını sağlamalıdır (1).

Klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitöründen (PPI) oluşan klasik üçlü tedavinin 7-10 günlük kullanımının cevap oranları, antibiyotik direncinin düşük oldu-

Background and Aims: Currently, *Helicobacter pylori* cannot be eradicated in 100% of patients. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of vitamin C and E supplementation on the *Helicobacter pylori* eradication rate with a levofloxacin-based regimen. **Materials and Methods:** Seventy patients with *Helicobacter pylori* -positive nonulcer dyspepsia were randomized into two groups. In group A, patients received lansoprazole 30 mg BID, amoxicillin 1000 mg BID, and levofloxacin 500 mg BID for 14 days; in group B, patients received lansoprazole 30 mg BID, amoxicillin 1000 mg BID, and levofloxacin 500 mg BID for 14 days in combination with vitamin C 500 mg BID and vitamin E 200 IU BID for 30 days. *Helicobacter pylori* eradication was evaluated with C14 urea breath test 4-6 weeks after the completion of therapy. **Results:** All patients in both groups completed the therapy. *Helicobacter pylori* eradication was achieved in 23 of 35 patients (65.8%) in group A and 27 of 35 (77.2%) in group B. The difference was not statistically significant ($p=0.404$). **Conclusions:** *Helicobacter pylori* eradication rates of both regimens were superior to that of standard triple therapy. The eradication rate of levofloxacin-based regimen plus vitamins C and E was close to the acceptable 80% eradication rate. The results of the present study revealed that adjuvant therapies such as vitamins C and E should be added to the eradication regimens.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, levofloxacin, vitamins C and E

ğu ülkelerde 1. basamak olarak hala başarılı gözükse de ülkemiz gibi antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkelerde 14 gün uygulansa bile başarı oranı gün geçtikçe azalmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda klasik 3'lü tedaviye cevap oranları %40-60'lar seviyesine düşmüştür (2-4).

Tetrasiklin ve metranidazolün olduğu 4'lü rejimler ise gerek kullanım zorluğu gerek yan etki fazlalığı ve gerekse de metranidazole olan direnç yüksekliği nedeni ile bir seçenek olmasına karşın ideal değildir. Metronidazol direnci ülkemiz dahil gelişmekte olan ülkelerde %50'nin üstündedir (5-6).

İletişim: Mesut SEZIKLI

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü,

Kocaeli, Türkiye

E-mail: drsezikli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.01.2013 • **Kabul Tarihi:** 06.01.2013

Zamanla yeni antibiyotikler ile eradikasyon tedavileri denenmiştir. Her ne kadar levofloksasin ve moksifloksasin birinci basamakta Maastricht kriterlerine göre verilebilecek antibiyotikler sınıfında olmasa da diğer antibiyotiklere olan yüksek direnç ve buna bağlı düşük eradikasyon oranları florokinolonlu tedavileri denemeyi zorunluluk haline getirmektedir. Ne yazık ki levofloksasinli rejimlerle de gün geçtikçe azalan eradikasyon oranları bildirilmektedir (7,8).

Sadece antibiyotik kullanarak optimal sonuçları elde edemediğimiz aşıkardır. Bu nedenle antibiyotiklerin yanına adjuvant etkili preparatlar eklemek fayda sağlayabilir. Bu-nu araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur (2,9-12).

Hp gastrik mukozada, kendisini gastrik asitten ve konakçının savunma mekanizmalarından korur. Oluşturduğu bu mikroçevrede vitamin C düzeyleri *Hp* negatif mukozaya göre düşüktür. Buna bağlı olarak oksidatif stres artmıştır (13,14). Vitamin C ve E'nin oksidatif stresin neden olduğu inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (15). Bu çalışmada ilk uygulandığı yıllara göre başarı oranları giderek azalan levofloksasin bazlı tedaviye vitamin C ve E eklemenin eradikasyon oranları üzerine etkisini araştırdık.

MATERYAL-METOD

Çalışmaya gastroenteroloji polikliniğine başvuran non-ülser dispepsi tanısı alan *Hp* (+) 70 hasta alındı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında histolojik inceleme ve hızlı üreaz testi (CLOtest, Ballard Medical Products, USA) için mide antrum ve korpusundan 2 örnek alındı. Daha önce *Hp* eradikasyon tedavisi alanlar, üst gastrointestinal sistem cerrahisi veya malignite öyküsü olanlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, pilor darlığı olanlar, gebeler ve penisilin veya diğer antibiyotiklere allerjisi olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca *Hp* eradikasyonunu etkileyebileceği için son 4 hafta içinde PPI, histamin reseptör blokerleri (H₂RA), bizmut tuzları, non steroid antiinflamatuvar, antibiyotik veya probiyotik kullanımları da çalışmaya alınmadı. Çalışma 2004 Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onandı.

Hastalar 2 gruba randomize edildi. Grup A (n=35): lansoprazol 30 mg 2x1+amoksisillin 1000 mg 2x1+levofloksasin 500 mg 1x1, 14 gün; Grup B (n=35): lansoprazol 30 mg 2x1+amoksisillin 1000 mg 2x1+levofloksasin 500 mg 1x1 14 gün, ek olarak eş zamanlı vitamin C 500 mg 2x1+vitamin E 200 IU 2x1, 30 gün boyunca verildi. Eradikasyon kontrolü 4-6 hafta sonra C¹⁴ üre nefes testi ile yapıldı. 4-6 haftalık bu arada hastalar PPI, H₂RA ve anti-

biyotik kullanmamaları konusunda uyarıldı. Olası yan etkiler konusunda hastalar uyarıldı (bulantı, kusma, diare vb.). Tedavinin en az %80'ini tamamlayanlar tedaviyi başarı ile bitirmiş kabul edildi.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Sonuçlar kantitatif değişkenler için ortalama±standard deviasyon ve kalitatif değerlendirmeler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki *Hp* eradikasyon oranları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirildi ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, eradikasyon tedavisini alan ve tedavi sonrası *Hp* kontrol testini yaptıran 42'si kadın (%60), 28'i erkek (%40) toplam 70 non ülser dispepsili hastada gerçekleştirildi. Hastaların yaşları 24 ile 68 arasında değişiyordu, yaş ortalaması 45,8±12.8 idi. Hastalardan tedaviye ilişkin ciddi, tedaviyi yarım bıraktıracak bir yan etki geri bildirimini olmadı.

Grup A ile grup B arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grup A'da 20 kadın 15 erkek hasta yer alırken grup B'de 22 kadın 13 erkek hasta yer almaktaydı. Demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Grup A'da 35 hastada 23 hastanın (%65.8) C¹⁴ üre-nefes testi negatifleşirken, Grup B'de 35 hastanın 27'sinde (%77.2) C¹⁴ üre-nefes testi negatifleşti. İki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (p<0,05).

TARTIŞMA

Hp tedavisi özellikle ülkemiz gibi yoğun antibiyotik kullanımına bağlı direnç sorunu olan ülkelerde zorluk arz etmektedir (16). Ayrıca bu direncin gelişmesinde, eradikasyon tedavisinde kullanılan kombine ilaçların kimi zaman gereksiz kimi zaman da birden fazla kullanılmasının etkisi bulunmaktadır. Ülkemizde 14 gün olarak kullanımı tavsiye edilen standart üçlü tedavilerin başarı oranları %40'lı

Tablo 1. Grupların demografik dağılımı

	Grup A	Grup B	p
Kadın (n)	20	22	AD
Erkek (n)	15	13	AD
Yaş	44,5±14.8	47,2±10.7	AD

AD: Anlamlı değil

değerlere kadar düşmüştür (17) ve artık önerilmemektedir (4). Üçlü standart tedaviye bizmut tuzlarının eklenmesi bir nebze bu oranları yükseltse de ideal olan %80'li değerlerden uzaktır (10). O zaman iki seçenek önümüze gelmektedir. Antibiyotik kombinasyonunu değiştirmek veya prebiyotik, vitamin ve benzeri adjuvan tedavilerle standart antibiyotiklerin etkisini artırmaya çalışmak. Tetrasiklin, metranidazol, bizmut ve PPI kullanımı halen talep gören ve başarı oranları standart üçlü tedaviden yüksek olan rejimdir. Fakat gerek metranidazole yüksek direnç, gerekse alim ve tolerans zorluğu bu kombinasyonun kullanımını kısıtlamaktadır. Levofloksasin *Hp*'ye DNA ve RNA üzerinden nükleik asit sentezini bozarak etki eden bir antibiyotiktir. Levofloksasin ilk dönemlerde 3. basamak hatta rescue (kurtarıcı) tedavi olarak düşünülmüştür. Fakat zamanla levofloksasine de yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Tayvan'da 2004-2007 yıllarında elde edilen *Hp* izolatlarının %11.8'inde primer levofloksasin direnci tespit edilmiştir (18). Belçika'da 2005 yılında levofloksasin dirençli suşların oranı %16.8 bulunmuştur (19). Çin'de yapılan bir çalışmada ise levofloksasine direnç %35.6 bulunmuştur (20).

Yurdumuzda 2007-2008 yıllarında yapılan bir çalışmada levofloksasin içeren üçlü tedavi 14 gün verilmiştir. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra üre- nefes testi yapılarak eradikasyon kontrolü gerçekleştirilen bir çalışmada eradikasyon oranı %60,5 bulunmuştur (21). 2011 tarihli ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise levofloksasin 500 mg 1 hafta verilmiş ve eradikasyon oranı %68 bulunmuştur (22).

Bizim çalışmamızda elde edilen %65.8'lik değer kabul edilebilir değerlerden uzak fakat yakın literatürle de uyumludur. Ayrıca levofloksasin artık rutin kullanımda rahatlıkla *Hp* eradikasyonu için reçete edilebilen antibiyotik

grubundan değildir. Bu nedenle levofloksasinli rejim klasik 1. basamak *Hp* eradikasyonunda kullanılmamalıdır.

Bu durumda adjuvan tedavi seçeneği öne çıkmaktadır.

Bizim de tedavide eklediğimiz C ve E vitaminleri *Hp* tarafından oluşturulan mikroçevreyi bozarak ve antibiyotik özelliklerinden dolayı bakteriyi doğrudan inhibe ederek eradikasyon oranını yükselttiği tezi kimi araştırmacıların yaptığı çalışmalarda doğrulanırken kimi çalışmalarda da bu sonuçlara ulaşılmamıştır (23). Belki bu farklılık kullanılan vitamin dozlarının farklılığına ve süre değişikliğine bağlı olabilir. *Hp* kolonize olduğu bölgede oksidatif stresi arttırmakta ve kendisini gastrik asitten ve vücudun defans mekanizmalarından koruyacak bir mikroçevre oluşturmaktadır. Burada artmış reaktif oksijen ürünleri de mide kanserine gidişte suçlanan önemli basamaklardandır. C ve E vitamini reaktif oksijen ürünlerini zararsız moleküllere dönüştürme işlemine katılmakta ve reaktif oksijen ürünlerinin etkisini azaltarak veya onlara hidrojen molekülü transfer ederek inaktif moleküllere dönüştürmekte ve baskılayıcı etki göstermektedir (13,14).

Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna oranla eradikasyonda bir artış elde ettik. Bu artış daha önce yaptığımız çalışmalarla uyumludur. Klasik 3'lü tedaviye eklenen vitaminler eradikasyon oranlarının %45'den %82.5'lere yükseltmişti. Bu çalışmadaki oran vitaminli grupta %77,15'le ideal rakamlara yaklaşmıştır. Vitaminsiz grupla arasında istatistiksel fark oluşturacak derecede oran olmamasını levofloksasinli 3'lü tedavinin klasik 3'lü tedaviye göre halen daha az direnç gelişmesine bağlayabiliriz. Tedavide hedef en az %80 ise elde ettiğimiz %77.15 kabul edilebilir değerlere oldukça yakındır. Hasta azlığı belki de çalışmamızın en zayıf noktası olmakla birlikte yaklaşık 4 yılda vitamin ekleyerek yaptığımız toplam 5 çalışmayı destekler niteliktedir (2,3,10,24).

KAYNAKLAR

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht-III 2007 Consensus Report. Gut 2007;56:772-81.
2. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, et al. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Pharm Ther 2012;37:282-5.
3. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Güzelbulut F, et al. Efficacy of vitamins supplementation to therapy on *Helicobacter pylori* eradication in patients with low antioxidant capacity. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:745-9.
4. Kadayıfci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006;28:1960-6.
5. Göral V, Zeyrek FY, Gül K. *Helikobakter pylori* enfeksiyonunda antibiyotik direnci. T Klin Gastroenterohepatol Derg 2000;11:87-92.
6. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, et al. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline-comparison of three 3-year studies. Arch Iran Med 2010;13:177-87.
7. Saracino IM, Zullo A, Holton J, et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy J. Gastrointestin Liver Dis 2012;21:363-5.
8. Çağdaş U, Otağ F, Tezcan S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance in gastric biopsy specimens. Mikrobiyol Bul 2012;46:398-409.
9. B.Yasar,E. Abut,H. Kayadibi, et al. Efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. Turk J Gastroenterol 2010;21:212-7.

10. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Sezikli H, et al. Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? *Helicobacter* 2009;14:280-5.
11. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Dig Liver Dis* 2009;41:644-7.
12. Kaboli SA, Zojaji H, Mirsattari D, et al. Effect of addition of vitamin C to clarithromycin- amoxicillin-omeprazol triple regimen on *Helicobacter pylori* eradication. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72: 222-4.
13. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1:1396-7.
14. Halliwell B, Gutteridge JM eds. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd edn. Oxford, UK: Oxford Science Publications, 2000.
15. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2002;33:323-36.
16. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, et al. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:282-5.
17. Güliter S, Keleş H, Ozkurt ZN, et al. 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.
18. Hung KH, Sheu BS, Chang WL, et al. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter* 2009;14: 61-5.
19. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, et al. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006;11:441-5.
20. Yu C, Li L, Chen W, et al. Levofloxacin susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in China: comparison of E-test and disk diffusion method. *Helicobacter* 2011;16:119-23.
21. Erdoğan AF, Abacı K, Serin E, et al. Birinci tercih *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavileri alarm mı veriyor? *Akademik Gastroenterol Dergisi* 2009;8:59-62.
22. Aydın Y, Nazlıgül Y, Yeniova AÖ, et al. The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication *Dicle Med J* 2011;38:197-201.
23. Li G, Li L, Yu C, Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2011;106:1632-7.
24. Güzelbulut F, Sezikli M, Cetinkaya ZA, et al. 7 günlük standard üçlü tedaviye C ve E vitamini eklenmesi *Helikobakter pilori* eradikasyon oranını arttırır. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9:60-3.