

Birinci basamak *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, metronidazol protokolünün karşılaştırılması

Comparison of 7- and 14-day lansoprazole, metronidazole and amoxicillin protocol as a first-line treatment option in the eradication of *Helicobacter pylori*

Ahmet UYGUN, Murat KANTARCIOĞLU, Zülfikar POLAT, Güldem KİLCİLER, Mustafa GÜLŞEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Ülkemizde günümüzde birinci basamak *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisinde protokollerin süresi ve eradikasyon oranları konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; non-ülser dispepsili *Helikobakter pilori* pozitif hastalarda lansoprazol, amoksisilin, metronidazol'den oluşan 7 ve 14 günlük tedavi protokollerinin eradikasyon oranlarını karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya *Helikobakter pilori* pozitif non-ülser dispepsili 180 hasta (84 kadın, 96 erkek, ortalama yaş 54.2 yıl) alındı. *Helikobakter pilori* mevcudiyeti histopatolojik inceleme ve Üre Nefes testi ile tespit edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 86 hastaya lansoprazol 30 mg 2x1, metronidazol 500 mg 3x1 ve amoksisilin 1 gr 2x1 protokolü 14 gün süre ile, ikinci gruptaki 94 hastaya aynı protokol 7 gün süreyle uygulandı. **Bulgular:** Tedavi bitiminden altı hafta sonra tüm hastalar *Helikobakter pilori* eradikasyonu açısından histopatolojik inceleme ve Üre nefes testi ile tekrar değerlendirildi. Her iki testin de negatif bulunması, eradikasyon olarak değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Birinci grupta 58 hastada (%67.4), ikinci grupta 45 hastada (%47.8) *Helikobakter pilori* eradikasyonu sağlandı. *Helikobakter pilori* eradikasyon oranı 14 gün tedavi uygulanan grupta daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.059$). **Sonuç:** Çalışmamızda *Helikobakter pilori* eradikasyonunda 7 ve 14 günlük lansoprazol, metronidazol, ve amoksisilin protokollerinin birbirlerine üstünlüğü tespit edilmemiştir. Ayrıca her iki tedavi protokolündeki eradikasyon oranları daha önceki çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç başta antibiyotik direnci olmak üzere tedavinin başarısını azaltabilecek nedenlerin ortaya konması gerektiğini ve *Helikobakter pilori* eradikasyonunda birinci basamakta alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dispepsi, *Helikobakter pilori*, eradikasyon

GİRİŞ

Helikobakter pilori (*Hp*) kronik gastritte ve mide-duodenum ülserlerinde başlıca etyolojik faktördür. Ayrıca *Hp*'nin varlığı mide adenokarsinoması ve lenfoması ile yakından ilişkilidir. Peptik ülser hastalarında *Hp* eradikasyonunun,

Background and Aim: There is currently a debate on the duration of treatment protocols for the first-line eradication treatment of *Helicobacter pylori*. The aim of this study was to compare the eradication rates of 7- and 14-day treatment protocols including lansoprazole, metronidazole and amoxicillin in patients with nonulcer dyspepsia. **Materials and Methods:** 180 patients (84 female, 96 male, mean age: 54.2 years) with *Hp*-positive nonulcer dyspepsia were enrolled in the study. The presence of *Hp* was assessed by histological examination and urea breath test. Patients were divided into two groups randomly. The first group, consisting of 86 patients, was given lansoprazole 30 mg bid, metronidazole 500 mg three times and amoxicillin 1 g bid for 14 days, while the second group, consisting of 94 patients, was given the same protocol for 7 days. **Results:** Six weeks after the therapy, both histological examination and urea breath test were repeated. If both tests were negative, it was accepted as eradication success. There were no significant differences between median ages and sex distribution of the groups ($p>0.05$). Eradication was achieved in 58 patients (67.4%) in the first group and in 45 patients (47.8%) in the second group. Although the eradication rate was higher in the group treated for 14 days, the difference between the two groups was not statistically significant ($p=0.059$). **Conclusion:** Our study showed no significant superiority of 7- versus 14-day lansoprazole, metronidazole and amoxicillin protocols in the eradication of *Helicobacter pylori*. Furthermore, the eradication rates with both treatment protocols were lower than in previous studies. Thus, new studies are necessary to demonstrate the factors that may cause this low success rate (including antibiotic resistance), and alternative therapy options are needed for *Helicobacter pylori* eradication.

Key words: Dyspepsia, *Helicobacter pylori*, eradication

nunun, ülser tekrarında ciddi bir azalma, ülser iyileşmesinde hızlanma ve ülserin yeniden kanaması açısından koruyucu bir etki gibi önemli yararları vardır. Aynı şekilde, düşük dereceli mide lenfoması olan hastalarda infeksiyo-

nun eradikasyonu ile çoğu vakada tümör gerilemektedir. Bu yüzden, uygun eradikasyon tedavisinin seçilmesi en önemli hedeflerden biridir (1).

Fakat ülkemizde *Hp*'ye karşı kullanılan eradikasyon tedavilerinde sıklıkla yanlış ve gereksiz endikasyonlarla yoğun antibiyotik kullanımı sonucunda yüksek oranda antibiyotik direnci büyük bir hızla gelişmektedir. *Hp* tedavisinde pek çok 3'lü veya 4'lü tedavi rejimleri önerilmekle birlikte, halen ülkemizde eradikasyon oranı yeterince (%80 ve üzeri) yüksek 3'lü bir tedavi rejimi tanımlanmamıştır (2).

Günümüzde proton pompa inhibitörü artı iki antibiyotik (PPI, amoksisilin, klaritromisin ve/veya metronidazol) ile üçlü tedavi tüm dünyada ve ülkemizde önerilen tedavilerdir. Bu tedavi rejiminin etkinliği, değişik ülkelerdeki çalışmalarda, %70-95 gibi geniş bir aralıkta bulunmuştur (3-7).

Maastricht-III 2007 Consensus raporunda önerilen 3'lü tedavilerin başarı oranları bizim ülkemizde oldukça düşüktür (2, 8-11).

Biz de bu nedenle bu çalışmada, nonülser dispepsili *Hp* pozitif hastalarda 7 ve 14 günlük lansoprazol + metronidazol + amoksisilin protokolünün eradikasyon oranlarını tespit etmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; 18 yaşını geçmiş, üst karın bölgesinde şişkinlik, ağrı, rahatsızlık vb. gibi dispeptik şikayetleri olup, üst batın ultrasonografisi, rutin biyokimya tetkikleri normal olan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde fonksiyonel dispepsi düşünülen hastalar kabul edildi.

Son 1 ay içinde antisekretuar tedavi, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç, 6 ay içerisinde *Hp* eradikasyon tedavisi ve çeşitli nedenlerle antibiyotik tedavisi alanlar, reflü özofajiti olanlar, gastrik cerrahi geçirenler, hamile olanlar, kronik karaciğer hastalığı ve renal yetmezliği olanlar çalışmaya kabul edilmedi.

Hp tespiti için, hastalarda fundus, korpus ve antrumdan 2'şer adet biyopsi alındı. Biyopsi ve üre nefes testinin (ÜNT) her ikisinin pozitif olması durumunda *Hp* pozitif olarak kabul edildi.

Histopatolojik incelemede ve ÜNT'de *Hp* pozitif olan 200 hasta çalışmaya kaydedildi. 6 hasta ağızda aşırı tat bozukluğu, 3 hasta vajinal kaşıntı nedeniyle tedaviyi bıraktı. 11 hasta gelmedi. Toplam 20 hasta tedaviden çıkarıldı.

Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı.

Bu hastalardan; birinci grupta 86, ikinci grupta 94 kişi çalışmayı bitirdi. Birinci gruptaki hastalara lansoprazol 30

mg 2x1+ metronidazol 500 mg 3x1+ amoksisilin 1 gr 2x1 protokolü 14 gün süre ile, ikinci gruptaki hastalara ise aynı tedavi protokolü 7 gün süreyle uygulandı. Tedaviyi tamamlayan 180 hastanın (84 kadın, 96 erkek) ortalama yaşı 54.2 yıl idi. Tedavi bitiminden altı hafta sonra tüm hastaların *Hp* eradikasyonu, histolojik inceleme ve ÜNT ile değerlendirildi. Her iki testin de negatif olması durumunda, *Hp*'nin eradike olduğu kabul edildi. Hastaların demografik bilgileri ve eradikasyon oranları Tablo-1'de verilmiştir.

Tüm hesaplamalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 11.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Student t testi kullanıldı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Birinci ve ikinci grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Lansoprazol 30 mg 2x1+ metronidazol 500 mg 3x1+ amoksisilin 1 gr 2x1 protokolünü 14 gün süre kullanan birinci grupta 86 hastanın 58'sinde (%67.4) *Hp* eradikasyonu sağlanırken, aynı şemayı 7 gün süre ile kullanan ikinci grupta 94 hastanın 45'sinde (%47.8) eradikasyon sağlandı. *Hp* eradikasyon oranı, 14 gün tedavi uygulanan grupta, 7 gün tedavi uygulanan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, Türkiye'de eradikasyon tedavisinde kullanılması uygun değildir.

TARTIŞMA

Şu anda ülkemizde *Hp* eradikasyonunda birinci basamakta klasik üçlü tedavinin ve/veya metronidazol yada levofloksasin içeren 3'lü kombinasyonların kullanılmasının uygun olup olmadığı ve süresi tartışılmakta ve kullanılmaması yönündeki olumsuz sonuç bildiren araştırmalar artmaktadır. Eradikasyon oranları %70'den düşüktür. Sürenin 7 veya 10 gün ya da 14 gün olması gerektiğini ileri süren otörler vardır. Avrupa'da *Hp* infeksiyonunda tedavi süresi 7 gün olup, eradikasyon oranlarının %80'in üzerin-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve eradikasyon oranları

Özellik	I.Grup	II.Grup
Hasta Sayısı	86	94
Yaş (ortalama)	54.2	-----
Cins (K / E)	40 / 56	48 / 44
Eradikasyon Oranı	58 (%67.4)	45 (% 47.8)
Yan etki		
Vajinal Kaşıntı	2	1
Ağızda tat bozukluğu	4	2

de olduğu bildirilmiştir. Ancak ABD’de yapılan çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir. Bu nedenle ABD’de son zamanlarda 14 günlük tedaviler önerilmektedir (3, 12, 13). Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin’den oluşan tedavi protokolü ABD’de FDA tarafından da onaylanan tedaviler arasında yer almakta olup, 10 günlük tedavide %81-84, 14 günlük tedavide ise %83-92 gibi eradikasyon oranları verilmiştir (6).

Son dönemlerde ülkemizde yapılan 3’lü tedavi protokolleri ile bazı çalışmalarda Hp tedavi başarısı oldukça düşük oranlarda bulunmuştur. Bir haftalık tedavi ile Hp eradikasyon oranı bir çalışmada %46, diğer bir çalışmada ise iki hafta uygulanan üçlü tedavi ile %50-65 bulunmuştur (9-11, 14).

Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz düşük eradikasyon oranları da bu çalışmalardaki sonuçlar ile malasef uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda 14 günlük tedavi ile elde edilen %67.4 eradikasyon oranı bile, eradikasyon için kullanılan %80’nin altında olup birinci basamakta kullanılması uygun değildir. Hp infeksiyon tedavisindeki başarısızlıkta pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunların en önemlisi kuşkusuz, antibiyotik direncidir. Ayrıca bakteriyel defans mekanizmaları, hasta uyumu, tedavi süresi, ilaç formülasyonları arasındaki farklılıklar ve eczacı direnci de bu başarısızlıkta rol oynayan faktörlerdir (15).

Başarısızlıkta en önemli faktör olan ilaç direnci açısından bakıldığında; Avrupa ve Amerika’da direnç oranları klaritromisin için sırasıyla %20-57, %10.1’dir (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda geçtiğimiz yıllarda direnç oranları metronidazol için %37.9, klaritromisin için %9.5 ve amoksisilin için %0.9 iken, son yıllarda klaritromisin direnci %55-76.2’ye kadar yükselmiştir (1, 16).

Görüldüğü gibi Hp tedavisinde antibiyotiklere karşı di-

renç giderek artan bir problemdir ve toplumda antibiyotik kullanım sıklığı ile yakından ilişkilidir. Gerek birinci gerek ikinci basamakta çeşitli tanılar ile kullanılan antibiyotik endikasyonlarda çok hızlı, gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımından dolayı süratle direnç oranları artmıştır. Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı gibi amoksisilin rezistansı çok düşük veya yoktur. Bu yüzden proton pompa inhibitörü, amoksisilin ve klaritromisin ve/veya metronidazol’dan oluşan üçlü tedavilerde, düşük eradikasyon oranlarının ana sebebi klaritromisin ve metronidazoldeki direnç gibi görünmektedir.

Son 10 yıldır klaritromisin ve metronidazol gerek Hp eradikasyonu amacıyla, gerekse solunum sistemi ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gün geçtikçe direnç oranları daha da artacaktır. Bu nedenle tedaviden önce direnç testlerinin yapılması gerekebilir. Böylece ilacın yan etkileri gibi olumsuz etkilerden hasta korunmuş olacak, dirençli suş artışı azalacaktır.

Özellikle birinci basamak tedavide gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde metronidazol ve klaritromisin başta olmak üzere antibiyotiklere karşı artan bir rezistans söz konusu olması nedeniyle, bu ilaçları içeren tedavi protokollerinin kullanılması uygun değildir. Hp’nin direnç kazanmasını önlediği bilinen bizmut tuzlarının da içinde bulunduğu yeni tedavi seçeneklerinin kullanılması faydalı olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda Hp pozitif dispeptik hastalarda birinci basamakta lansoprazol+ metronidazol + amoksisilin protokolünün 7 gün ve 14 gün kullanılmasının Hp eradikasyonunda yeri yoktur. Hp birinci basamak eradikasyonunda alternatif tedavilere ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Özden A. Mide ve Mide Hastalıkları. Türk Gastroenteroloji Vakfı, 1. Basım, Fersa Matbaacılık, Ankara, Mayıs 2004.
- Malfetheriner P, Megraud F, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter Pylori* Infection. The Maastricht-III 2007 Consensus Report. Gut 2007; 56 :772-81.
- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 985-1001.
- Crowe SE, Feldman M, Treatment regimens for *Helicobacter* 2010 UpToDate.
- O’Connor A, Gisbert J, O’Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2009; 14: 46-51.
- Selgrad M, Kandulski A, Malfetheriner P. *Helicobacter pylori*: diagnosis and treatment. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 549-56.
- Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter 2010; 15: 1-20.
- Özer B, Serin E, Coşar A, et al. *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin ile ranitidin bizmut sitrat + lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin rejiminin etkinliğinin karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2004; 3: 125-8.
- Uygun A, Tüzün A, Yeşilova Z, et al. *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin protokolünün karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2005; 4: 172-5.
- Uygun A, Kadayıfçı A, Erçin CN et al. Birinci basamak *Helikobakter pilori* eradikasyonunda iki farklı ardışık protokolün klasik 3’lü tedavi ile karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 2008; 19 (Suppl 1):SS-28.

11. Polat Z, Uygun A, ve ark. Birinci basamak *HP* tedavisinde 3 farklı tedavi protokolünün karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 2009; 20 (Suppl 1): S-41.
12. Seven G, Çınar K, Yakut M, et al. Naiv *helicobakter pylori* eradikasyonunda yeni rejimler. Turk J Gastroenterol 2009; 20 (Suppl 1): S-43.
13. Chey WD, Scheiman JM. Peptic ulcer disease. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds): Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology, 2nd Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
14. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factor influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102: 493-6.
15. Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, et al. *Helicobacter pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (Suppl 1): 40.
16. Uruç I, Şelçuk H, Gökcan H, et al. *Helikobakter pylori* tedavisinde levofloksasinli protokollerin karşılaştırılması ve in vitro levofloksasin direnci. Turk J Gastroenterol 2009; 20 (Suppl 1): P:311.