

## ***Helikobakter pilori* (+) fonksiyonel dispepside 7 ve 14 günlük pantoprazol temelli üçlü kombinasyon tedavisinin eradikasyona ve eradikasyonun semptomlara olan etkinliğinin değerlendirilmesi**

The effectiveness of pantoprazole based triple therapy regimen for 7 and 14 day periods, on the eradication of *Helicobacter pylori* and effects of the eradication on dyspeptic symptoms in *Helicobacter pylori* (+) functional dyspepsia

Erkin ÖZTAŞ, Mehmet BEKTAŞ, Ramazan İDILMAN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Fonksiyonel dispepside, *Helikobakter pilori* eradikasyonunun dispeptik semptomlar üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Bu çalışma *Helikobakter pilori* enfeksiyonuna sahip, Roma II Fonksiyonel Dispepsi Kriterleri'ne uyan hastalarda; pantoprazol + klaritromisin + amoksisilin, üçlü tedavi rejiminin 7 ve 14 gün sürelerle verilmesi sonrası, bu rejimin eradikasyondaki etkinliğinin ve eradikasyonun dispeptik semptomlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 93 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 45'ine 7 gün, 48'ine de 14 gün süreyle belirlenen tedavi rejimi verildi. Hastaların dispeptik semptomları, Modifiye Glasgow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması kullanılarak skorlandı. Her iki tedavi grubunda eradikasyon, tedavi bitiminden 1 ay sonra, <sup>13</sup>C üre nefes testi ile değerlendirildi. Tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay'da da aynı skorlama sistemi ile semptom skorlamaları tekrarlandı. **Bulgular:** Hem 7 günlük hem de 14 günlük tedavi, *Helikobakter pilori* eradikasyonunda başarılı değildi. 7 günlük ve 14 günlük tedavilerin eradikasyon oranları sırasıyla; %53.3 ve %70.8 (ITT analizlerine göre), %55.8 ve %75.6 (PP analizlerine göre) bulundu. Eradikasyon sağlanan grupta, 6. ay sonunda dispepsi skoru "0" olan hasta oranı, sağlanamayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla %62.2'ye karşı %20 p<0.05). **Sonuç:** Bu çalışmada kullanılan rejim, *Helikobakter pilori* eradikasyonunda başarılı değildir. Fonksiyonel dispepsili hastalarda *Helikobakter pilori* enfeksiyonu saptandığı taktirde eradikasyon tedavisi verilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Fonksiyonel dispepsi, *Helikobakter pilori*, eradikasyon

**Background and Aims:** The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for dyspepsia symptoms in functional dyspepsia are conflicting. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of pantoprazole + clarithromycin + amoxicillin triple therapy regimen for 7- and 14- day periods on the eradication of *H. pylori* and the effects of the eradication on the dyspeptic symptoms in patients with *H. pylori* infections and fulfilling Rome II Functional Dyspepsia Criteria. **Materials and Methods:** Ninety-three patients were included in this study. This triple therapy regimen was applied for 7 days to 45 patients, and for 14 days to 48 patients. Dyspeptic symptoms were scored according to the "Modified Version of the Glasgow Dyspepsia Severity Score Questionnaire". Eradication was evaluated with <sup>13</sup>C urea breath test, which was done one month after the end of the therapy in both groups. Scoring of dyspeptic symptoms were repeated one week later and 1, 3, and 6 months following the completion of treatments. **Results:** This therapy regimen was found unsuccessful for the eradication of the *H. pylori* with both 7- and 14-day applications. Eradication rates were 53.3% and 70.8%, respectively, according to ITT analysis; and 55.8% and 75.6%, respectively, according to PP analysis. Although the 6<sup>th</sup> month mean dyspepsia scores indicated a statistically significant decrease compared to baseline in the patient groups both with and without successful eradication, at the end of the 6<sup>th</sup> month, the rate of patients with "0" dyspepsia score was statistically significantly higher in the successful eradication group than in patients in whom eradication was not obtained (62.2% vs 20%, respectively, p<0.05). **Conclusions:** The regimen used in this study was not successful on *H. pylori* eradication. Eradication therapy must be applied in patients with functional dyspepsia who have *H. pylori* infection.

**Key words:** Functional dyspepsia, *Helicobacter pylori*, eradication

### **GİRİŞ VE AMAÇ**

Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Dispepsi semptomlarına sa-

hip hastaların yalnızca %40'ında organik nedenler saptanırken çoğunluğunu fonksiyonel dispep-

si (FD)'li hastalar oluşturmaktadır (1). Roma II çalışma grubuna göre FD tanı kriterleri şunlardır: Son bir yıl içerisinde en az 12 hafta aralıklı veya devamlı yakınmalarının olması ve bu yakınmaların; 1-Persistent veya rekürrent üst abdomen odaklı ağrı veya rahatsızlık hissi şekline olması, 2-Semptomları izah edecek hiçbir organik hastalık kanıtının bulunmaması (üst gastrointestinal endoskopisinin de normal olması gerekli) 3-Semptomların defekasyon ile geçmemesi, dışkılama sıklığı ve gaita şeklinde değişiklik ile ilişkisinin olmaması (irritabl barsak olmaması) (2).

FD patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan bir tanesi *Helikobakter pilori* (*H. pilori*) gastritidir (2). Özellikle batı toplumlarında asemptomatik bireylerde, *H. pilori* prevalansı %25-28 civarında iken, FD tanısı almış bireylerde prevalansı %50-60 civarındadır (3). *H. pilori* ile FD arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesinde en uygun yol, bu tür hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası semptomatik yanıt ve gastritte iyileşmenin değerlendirilmesidir (2). Bu konuda çok iyi tasarlanmış çalışmalarda bile birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (4-10). Son dönemde konuyla ilgili yapılmış çalışmaların geniş kapsamlı meta-analizlerinde ve sistematik derlemelerinde, eradikasyon tedavisinin plaseboya göre küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede klinik fayda sağladığı (Rölatif risk: 0.91; %95 güven aralığında, 0.87-0.97) ve eradikasyon tedavisinin en azından 1 yıllık takip periyodu için maliyet etkin olduğu sonucuna varılmıştır (11, 12).

Bu çalışmanın amacı; pantoprazol içeren üçlü tedavi rejiminin farklı sürelerde verilmesinin *H. pilori* eradikasyonuna ve eradikasyonun dispeptik semptomlar üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma planı:** İbn-i Sina Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne dispepsi şikayeti ile başvuran, Roma II 2000 fonksiyonel dispepsi kriterlerine uyan, *H. pilori* enfeksiyonu, gastrik antrumdan alınan biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi ile saptanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Tek merkezli, prospektif ve açık olarak planlanan bu çalışma iyi klinik uygulamalar klavuzu ve 2001 yılında revize edilen Helsinki Deklerasyonu'na göre yapıldı. Çalışma öncesi A.Ü.T.F Etik Kurulu onayı ve her hastadan çalışma öncesi, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

**Hasta seçim kriterleri ve çalışma protokolü:** Roma II 2000 fonksiyonel dispepsi kriterlerine uyan, *H. pilori* enfeksiyonu saptanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde patoloji saptanmamış, *H. pilori* ve kronik aktif gastrit varlığı; gastrik antrumdan alınan biyopsilerde histolojik olarak gösterilmiş olan, alarm semptomları bulunmayan, rutin tam kan analizleri (hemoglobün, hematokrit, beyaz küre, trombosit sayımı) ve biyokimya analizleri (BUN, kreatinin, alaninaminotransferaz, gamaglutamyl transferaz, total bilirubin/direkt bilirubin, total protein/albumin) normal sınırlarda olan hastalar alındı.

Retrosternal yanma, ağrı ve non-kardiyak göğüs ağrısı şikayeti olan hastalar, üst gastrointestinal kanalda organik hastalığı olan, gastrointestinal sisteme cerrahi girişim öyküsü olan, daha önceden peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı tanısı alıp tedavi görmüş hastalar, *H. pilori* varlığı tesbit edilme ve eradikasyon tedavisi alma öyküsü bulunan hastalar, kronik steroid ve/veya non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanan, gebe ya da emziren, malignite ya da kronik inflamatuvar hastalık (Örn: Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis) öyküsü bulunan ve bu sebeple ilaç tedavisi alan, renal yetmezlik veya kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan, planlanan kombinasyon tedavisindeki bir ya da daha fazla ilaca alerji öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca son 1 hafta içerisinde histamin-2 (H<sub>2</sub>) reseptör antagonisti, prostoglandin veya prokinetik ajan kullanan ve son 1 ay içerisinde PPI, antibiyotik, bizmut tuzu içeren ajan kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dispeptik semptomları; Smith ve çalışma arkadaşlarınınca ortaya konmuş, geçerliliği yine aynı grup tarafından test edilmiş olan Modifiye Glasgow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması'na göre skorlandı (13). Skorlama sistemi günlük dispeptik semptomların sorgulanması üzerine kurulu bir sistem olduğu için çalışma başlangıcından önceki 1 hafta içerisinde, hastaların kendilerine sözel olarak ta anlatılan form içerisindeki soruları günlük yanıtlamaları ve doldurmaları istendi. Bu formlar temelinde, 1 hafta içerisinde herhangi bir gün dispepsi skoru 3 veya üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma öncesi 15 günlük sürece hastaların yalnızca antiasit (her bir tablette 680 mg kalsiyum karbonat ve 80 mg magnezyum karbonat içeren) günde en çok 6 tablet kullanmalarına izin verildi. Hastalar, Roma II çalışma gru-

bunun belirlemiş olduğu hakim dispeptik yakıma türüne göre; “ülser benzeri”, “motilite bozukluğu benzeri” ve “non-spesifik” dispepsi alt gruplarına ayrıldılar.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların bir bölümüne 7 gün süreyle, bir bölümüne ise 14 gün süreyle pantoprazol 40 mg günde 2 kez, sabah akşam, klaritromisin 500 mg günde 2 kez, amoksisilin 1000 mg günde 2 kez verilmesi planlandı. Hastalar, tedavi bitiminden sonraki 1. hafta, 1. ay, 3. ay, ve 6. aylarda kontrollere çağırıldı. Hastalardan her kontrol öncesi 1 hafta süreyle dispeptik şikayetlerini kendilerine verilen Modifiye Glasgow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması'na göre skorlamaları istendi. O kontroldeki dispepsi skoru, o hafta içerisindeki en yüksek dispepsi skorumun ait olduğu günün skoru kabul edildi.

Hastalara tedavi bitiminden sonraki 1. ayda, *H. pylori* eradikasyonunun değerlendirilmesi amaçlı <sup>13</sup>C-üre nefes testi uygulandı. Üre nefes testi sonucu (-) olan hastalar, eradikasyon sağlanmış hastalar olarak kabul edildi. Tedavi sonrası 1 aylık süreçte ilaç talebi olan hastaların, yalnızca antiasit (her bir tablette, 680 mg kalsiyum karbonat ve 80 mg magnezyum karbonat içeren) günde en çok 6 tablet kullanmalarına izin verildi. Nefes testinde yanlış negatif sonuç alınma ihtimali nedeniyle, hastalar, kesinlikle PPI ve H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanmamaları konusunda uyarıldılar. Daha sonraki kontrollerde hastaların ilaç talebi olduğu takdirde öncelikle H<sub>2</sub> reseptör antagonisti (famotidin 40 mg), hastaların bu ilacı da değiştirme talepleri olduğunda; PPI (pantoprazol 40 mg) almalarına izin verildi. Antiasit-H<sub>2</sub> reseptör antagonisti, antiasit-PPI birlikte kullanımlarına da izin verildi. Hastalar tedavi esnasında gelişen yan etkiler açısından da tedavi bitiminde sorgulandılar.

**İstatistiksel değerlendirme:** Verilerin değerlendirilmesinde birinci son nokta, 7 ve 14 günlük tedavilerin *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkinliklerinin değerlendirilmesi idi. Bu amaçla *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısının değerlendirilmesinde genel olarak kabul görmüş, “intent-to-treat” (ITT) ve “per protokol” (PP) analizleri kullanıldı (7). ITT analizleri çalışmaya dahil edilmiş ve en az bir doz medikasyon almış tüm hastaları içerdi. PP analizleri ise, çalışmayı herhangi bir nedenle bırakan (tedaviyi yan etki nedeniyle kesme, çalışmaya devam etmek istememe, kontrole gelme) veya çalışma süresince belirlenen şartlara uymayan (tedavi sonrası 1 aylık süreçte kendiliğinden PPI kullanan, çalışma süresince kendili-

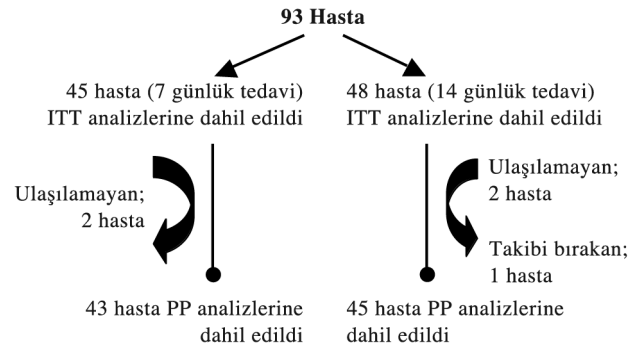
ğinden tekrar eradikasyon tedavisi alan, uyum problemi olan) hastalar dışarıda bırakılarak yapıldı.

İkinci son nokta ise, eradikasyonun dispeptik semptomlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi idi. Başarılı tedavi; 6. ayda, 1 haftalık süreçte, hastaların Modifiye Glasgow Dispepsi Ciddiyet Skorumun “0” olması olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme, SPSS vs 11.0 (SPSS Inc., IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Farklı verilerin karşılaştırılmasında iki örnek t- testi, çoklu değişkenlerin karşılaştırması gerektiğinde Ki-kare testi, dağılımlarının homojen olmadığı gösterilen verilerin karşılaştırılması gerektiğinde ise parametrik olmayan testlerden; Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerlerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

A.Ü.T.F İbn-i Sina Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne dispepsi şikayeti ile başvuran hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 45'ine 7 günlük, 48'ine ise 14 günlük belirlenen üçlü eradikasyon tedavisi verildi. Bu 93 hasta, ITT analizlerine dahil edilirken, 88 hasta PP analizlerine dahil edildi (Şekil 1). 7 günlük tedavi kolunda, 2 hastaya tedavi sonrası 1. ay kontrolünden sonra ulaşılamadı. 14 günlük tedavi kolunda 1 hastaya tedaviden sonraki 1. hafta kontrolü öncesi, 1 hastaya da tedavi sonrası 1. ay kontrolü öncesi ulaşılamazken, 1 hasta 1.ay kontrolü sonrası kendi isteği ile çalışmayı bıraktı.

7 ve 14 günlük tedavi sürelerine göre 2 gruba ayrılan hastalar; yaş, cinsiyet, dispeptik yakınmaların süresi, başlangıç Modifiye Glasgow Dispepsi semptom skoru ortalamaları, sigara içimi ve al-



**Şekil 1.** Çalışmaya alınan ve çalışmayı tamamlayabilen hasta sayıları

kol tüketimi prevalansı, çalışma öncesindeki 3 ay içerisinde anti-sekretuar ilaç kullanımı prevalansı (son 1 ay içerisinde PPI ve son 1 hafta içerisinde H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ve prokinetik ajanlar çalışmaya alınmadılar), geçmişte gastrointestinal sistem tetkik öyküsüne sahip hasta oranları açısından birbirleriyle benzerdi. Tedavi bitiminden 1 ay sonra uygulanan <sup>13</sup>C-üre nefes testi sonuçları baz alınarak yapılan ITT analizlerine göre, 7 günlük ve 14 günlük tedavilerin eradikasyon oranları sırasıyla; %53.3 (24/45) ve %70.8 (34/48) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.082). Aynı şekilde PP analizleri yapıldığında, oranlar 7 ve 14 günlük tedaviye göre sırasıyla; %55.8 (24/43) ve %75.6 (34/45) idi. Burada aradaki fark istatistiksel anlam taşımaya meyilliydi (p=0.051). Dispepsi alt gruplarına, her iki tedavi grubu birlikte ele alınarak bakıldığında; her 3 alt grupta da eradikasyon sağlanma oranları birbirine benzer bulundu.

Daha sonraki analizlere *H. pilori* eradikasyonu temel alınarak devam edildi. Hastalar, tedavi sonrası 1. ay <sup>13</sup>C üre nefes testleri sonuçlarına göre eradikasyon sağlananlar ve sağlanamayanlar olmak üzere, tedavi süreleri dikkate alınmaksızın 2 gruba ayrıldı. 7 ve 14 günlük tedavi gruplarına benzer şekilde 2 grup arasında yapılan karşılaştırmalar tekrarlandı (Tablo 1). Tablo 1’de görüldüğü üzere eradikasyon sağlanan hastaların yaş ortalamaları, sağlanamayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Eradikasyon sağlanan grubun yaş ortalaması, 38.53± 11.98 iken eradikasyon sağlanamayan grubun yaş ortalaması 45.15±11.34 idi (p<0.05).

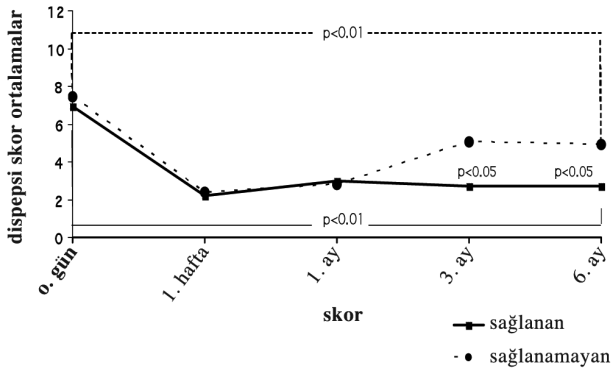
Eradikasyon sağlanmış ve sağlanamamış hastalar; Modifiye Glasgow Dispepsi Skoru ortalamaları açısından karşılaştırıldıklarında; başlangıç, tedavi sonrası 1. hafta ve 1. ay skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, (sırasıyla; başlangıç için p=0.24, t=1.19, %95

**Tablo 1.** Eradikasyon sağlanan ve sağlanamayan hastaların epidemiyolojik özellikleri

Özellikler	Eradikasyon sağlanan	Eradikasyon sağlanamayan	p değeri
Sayı	58	33	
Yaş			
Ortalama ± s.s	38.53 ± 11.98	45.15 ± 11.34	<0.05*
Aralık	17-65	25-68	
Cinsiyet(E/K)	20 / 38	11 / 22	= 0.911
M.Glasgow Dispepsi Skoru			
Ortalama ± s.s	6.95 ± 1.96	7.45 ± 1.912	= 0.242
Aralık	3-10	3-10	
Semptom Süresi (ay olarak)			
Ortalama ± s.s	51.79 ± 63.19	60.30 ± 65.37	= 0.543
Aralık	4-300	4-240	
Dispepsi alt grubu (%)			
Ülser Benzeri	50.0	48.5	} = 0.265
Motilite bozukluğu benzeri	46.6	39.4	
Non spesifik	3.4	12.1	
Önceki 6 ay içinde Sigara kullanım öyküsü(%) †	31.0	24.2	= 0.490
Alkol kullanımı (%) ‡	8.6	9.1	= 0.939
Geçmişte gastro-intestinal sistem tetkik öyküsü (%)	29.3	45.5	= 0.121
Önceki 3 ay içinde ilaç kullanım öyküsü(%)§	51.7	48.5	= 0.125
Antiasit	36.2	24.5	
H2 resept. antagonisti	22.0	18.1	
PPI	13.0	15.0	
Diğer	2.1	1.8	

s.s: standart sapma. \*: p<0.05; istatistiksel olarak anlamlı fark , †: >5 adet/gün sigara içimi ‡: ≤1 gün/hafta alkol tüketimi, § : Hastalar, çalışma öncesindeki 3 ay içerisinde, tek bir ajan kullanma öyküsüne sahip oldukları gibi, farklı sınıflardan ilaç kombinasyonu kullanım öyküsüne de sahiptiler, bu nedenle grupların toplamı, genel toplamı sayıca geçmekteydi.

güven aralığında (G.A.):1.35-0.34, 1. hafta için  $p=0.72$ ,  $t=0.36$ , %95 GA:1.22-0.85, 1. ay için  $p=0.82$ ,  $t=0.23$ , %95 GA:1.12-1.41) 3. ay ve 6. ay kontrollerinde eradikasyon sağlanan hastaların dispepsi skor ortalamaları, sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. (sırasıyla 3. ay için  $p<0.05$ ,  $t=3.08$ , %95 GA:3.91-0.84, 6. ay için  $p<0.05$ ,  $t=2.75$ , %95 GA:3.81-0.61) (Şekil 2 ve Tablo 2).



**Şekil 2.** Eradikasyon sağlanan ve sağlanamayan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay dispepsi skor ortalamalarının karşılaştırılması

Diğer taraftan, hem eradikasyon sağlanan hem de sağlanamayan hastaların 6. ay dispepsi skor ortalamaları, başlangıç dispepsi skor ortalamaları ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı. Eradikasyon sağlanan hastalarda, dispepsi skor

ortalamaları tedavi öncesi  $6.95\pm 1.97$ , tedavi sonrası 6. ayda  $2.72\pm 3.78$ 'di ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ,  $t=8.087$ , %95 G.A.:3.18-5.27). Eradikasyon sağlanamayan hastalar açısından bakıldığında da her iki dönemde elde edilen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (tedavi öncesi,  $7.45\pm 1.92$ , 6. ayda  $4.93\pm 3.15$ ,  $p<0.01$   $t=4.486$ , %95GA:1.38-3.69) (Şekil 2).

Bu iki grup; tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay sonunda, Modifiye Dispepsi Glasgow Dispepsi Ciddiyet skoru "0" olan hasta oranları açısından karşılaştırıldıklarında; eradikasyon sağlanan hastalar ile eradikasyon sağlanamayanlar arasında 1. hafta ve 1. ay karşılaştırmalarında fark yokken, (sırasıyla 1. hafta: %46.6 (27/58)'ye karşı, %45.5 (15/33)  $p=0.920$ , 1. ay: % 37.9 (22/58)'a karşı, %42.4 (14/33)  $p=0.673$ ) 3. ve 6. ayda ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla 3. ay: %60,3 (35/58)'e karşı, %16.7(5/30)  $p<0.001$ , 6. ay: %62.1 (36/58)'e karşı %20 (6/30)  $p<0.001$ ). 3. ve 6. ayda dispepsi skoru "0" olan hasta sayısı eradikasyon sağlanan grupta anlamlı oranda fazla idi. Eradikasyon durumu analiz dışında bırakılarak 6. ay'da Modifiye Glasgow Dispepsi skoru "0" olan ve "0"dan büyük olan hastalar yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol kullanımı, dispepsi alt grubu, semptom süresi açısından ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldıklarında, bu değişkenler açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3). Eradikasyon tedavisi sonrası 6 aylık süreçte, hastaların ilaç talepleri oldukça, ilaçlar, önceden belirlenen şekilde reçete edildi. Eradikasyon sağlanan ve

**Tablo 2.** Eradikasyon sağlanan ve sağlanamayan hastaların belirlenen kontrol zamanlarındaki Modifiye Glasgow Dispepsi ortalamalarının karşılaştırılması

Kontrol zamanı*	Eradikasyon	N †	Ortalama±s.s.	t ve p değerleri	%95 Güven aralığı
Başlangıç	Sağlanan	58	6.95 ± 1.97	t=1.19	1,35-0.34
	Sağlanamayan	33	7.45 ± 1.92	<b>p=0.24</b>	
1. hafta	Sağlanan	58	2.21 ± 2.39	t=0.36	1.22-0.85
	Sağlanamayan	33	2.39 ± 2.38	<b>p=0.72</b>	
1. ay	Sağlanan	58	2.97 ± 2.84	t=0.23	1.12-1.41
	Sağlanamayan	33	2.82 ± 3.05	<b>p=0.82</b>	
3. ay	Sağlanan	58	2.69 ± 3.62	t=3.08	3.91-0.84
	Sağlanamayan	30	5.07 ± 3.05	<b>p&lt;0.05</b>	
6. ay	Sağlanan	58	2.72 ± 3.78	t=2.75	3.81-0.61
	Sağlanamayan	30	4.93 ± 3.15	<b>p&lt;0.05</b>	

\*: Başlangıç; tedavi başlangıcından önceki 1 haftalık dönemi, 1. hafta; tedavi sonrası 1 haftalık dönemi, 1. ay, 3. ay, 6. ay ise; bu kontrol zamanlarından önceki 1 haftalık dönemi temsil etmektedir. †: Çalışmaya toplam 93 hasta alınmıştır. Ancak toplamda 2 hasta <sup>13</sup>C-Üre nefes testi öncesi, 3 hasta da <sup>13</sup>C Üre nefes testi sonrası çalışma dışı kalmıştır. Bu nedenle toplamda hasta sayıları farklı kontrol zamanlarında birbirinden farklılık göstermektedir.

sağlanamayan hastaların, eradikasyon tedavisi sonrası ilaç kullanım oranlarına bakıldığında; oranlar sırayla %48.3 (28/58), %60 (18/30) idi. Oranlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0.297$ ). Kullanılan ilaçlar ise eşit oranda antiasit, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti, PPI idi (sırasıyla kullanım yüzdeleri; %33,7, %31,1, %31,0).

7 ve 14 günlük eradikasyon tedavilerinin her ikisi birlikte değerlendirildiğinde, ciddi yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan veya ilaçların yanlış kullanımını nedeni ile çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada birinci son nokta; 7 ve 14 günlük, pantoprazol+klaritromisin+amoksisilin tedavi kombinasyonunun, *H. pilori* eradikasyonu üzerine olan etkisi idi ve oranları sırasıyla; ITT analizlerine göre %53.3 ve % 70.8, PP analizlerine göre %55.8 ve %75.6 idi. Bu veriler ışığında bakıldığında; her iki rejim de *H. pilori* eradikasyonunda başarılı değildir. Son dönemde ülkemizde yapılan pek çok çalışmada gösterildiği üzere bu durumdan klaritromisin direnci (primer ve/veya sekunder) sorumlu tutulmaktadır. Klaritromisine karşı direnç ile ilgili geçmiş dönemde Türkiye’de yapılmış çalışmalara bakıldığında, 1996-1997 yıllarında direnç %0-%3.2 iken, (14-16) günümüzde

%27.6’dan %58.8’e kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (17, 18).

Günümüze kadar FD ve *H. pilori* arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, semptomların ciddiyeti, genellikle Likert skalaları kullanılarak skorlanmakta, ilave olarak yine bu skalalarla eş zamanlı yaşam kalite ölçümleri de yapılmaktadır (6, 7, 19-23). Smith ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada, semptom ciddiyeti; uykudan uyandırıyor mu, etrafta bulunanlara var olan semptomlarla ilgili yakınma da bulunacak kadar ciddi mi? gibi sorularla, daha geniş oranda yansıtacak şekilde modifiye edilmiş Glasgow Dispepsi Ciddiyet Skalası kullanılmıştır (13). Biz hastalarımızı daha kısa aralıklarla takip etmek istediğimiz için çalışmamızda bu anket formunun kullanılmasının daha uygun olacağını düşündük. Belirlenen zamanlarda yapılan kontrollerde, kontrol öncesindeki bir haftalık süreçte, hastalardan anket formunu günlük doldurmaları istendi ve o hafta içerisinde en yüksek skora sahip olan gün, o kontrol tarihinin skoru olarak belirlendi, yani skorların toplamı alınarak 7’ye bölünmedi. Çünkü böyle yapıldığında her gün hafif düzeyde dispeptik yakınması olan hastaların o kontrole ait skoru, hafta içerisinde kısa süreli ancak çok ciddi dispeptik şikayeti olan hastalardan yüksek çıkabilirdi.

**Tablo 3.** Eradikasyon durumu dikkate alınmaksızın, 6. ay Modifiye Glasgow Dispepsi Skoru “0” olan veya “0” dan yüksek olan hastaların karşılaştırılması

Özellikler	6. ay skoru				Toplam		X <sup>2</sup> ve p
	0		>0		N	%†	
	N	%*	N	%*			
<b>Yaş</b>							
17-34	15	62.5	9	37.5	24	27.3	X <sup>2</sup> =3.35
35-52	23	44.2	29	55.8	52	59.1	p=0.187
53-68	4	33.3	8	66.7	12	13.6	
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	24	42.1	33	57.9	57	64.8	X <sup>2</sup> =2.05
Erkek	18	58.1	13	41.9	31	35.2	p=0.113
<b>Sigara kullanımı</b>							
Var	12	48.0	13	52.0	25	28.4	X <sup>2</sup> =0.001
Yok	30	47.6	33	52.4	63	71.6	p=0.580
<b>Alkol kullanımı</b>							
Var	4	57.1	3	42.9	7	8.0	X <sup>2</sup> =0.270
Yok	38	46.9	43	53.1	81	92.0	p=0.449
<b>Semptom süresi</b>							
0-12 ay	18	60.0	12	40.0	30	34.1	X <sup>2</sup> =3.26
13-60 ay	14	37.8	23	62.2	37	42.0	p=0.196
61 ay ve üzeri	10	47.6	11	52.4	21	23.9	
<b>Dispepsi alt grubu</b>							
Ülser benzeri	21	48.8	22	51.2	43	48.9	X <sup>2</sup> =4.95
Dismotilite benzeri	21	52.5	19	47.5	40	45.5	p=0.084
Diğer	0	0.0	5	100.0	5	5.6	

\* :satur yüzdesi †:süütün yüzdesi

*H. pylori* gastritinin, FD patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmekle birlikte, neden sonuç ilişkisi net olarak ortaya konulamamaktadır. Bunun en büyük sebebi, eradikasyon tedavisine yanıtın değerlendirildiği geniş kapsamlı çok iyi tasarlanmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmesidir (4-10). Son dönemde yapılan çalışmalara bakıldığında, konuyla ilgili birbirinden farklı sonuçlar yayınlanmaya devam etmektedir (19, 23-28). Semptomatik yanıtın değerlendirilebilmesi için, takip süresinin tedaviden sonra en az 1 yıl olması öne sürülmektedir (29). Bu açıdan bakıldığında takip süresi çalışmamızda kısa bulunabilir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi yakın dönemde bile takip süresinin 3-6 ay olduğu çalışmalar yayınlanmaya devam etmektedir (19, 28). *H. pylori* ilişkili gastritte, polimorfonükleer hücre infiltrasyonunun, etkin antimikrobiyal tedaviden sonraki birkaç gün içerisinde belirgin azaldığı, yüzeysel epitel hasarının ise birkaç hafta içerisinde düzeldiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, kronik inflamatuvar hücrelerin kaybolması uzun sürmekte, hatta yıllar sonra bile alınan biyopsi örneklerinde bu hücreler gösterilebilmektedir (19). Daha da önemlisi yapılan çalışmalara bakıldığında, bir yıl sonunda görülen tedavinin faydalı etkilerinin halihazırda 6. ayda da var olmadığını söyleyebilmek mümkün değildir (4, 5). Moayyedi'nin meta-analizlerine göre daha erken dönemde yapılmış bir başka meta-analizde *H. pylori* eradikasyonu sağlanan grupta semptomatik iyileşme %73, sağlanamayanlarda ise %45 bulunmuş olup, sağlanamayan grupta semptomatik iyileşmenin oldukça kısa sürdüğü öne sürülmektedir (30). Bu sebeplerden ötürü 6 aylık takip sürecinin dispeptik semptomların tedaviye yanıtının belirlenmesinde yeterli olabileceği de iddia edilebilir.

FD patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan biri olan psikolojik stresin de hastalarımızda dispeptik semptomlarla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Talley'e göre FD'nin idaresinde anahtar basamak pozitif klinik tanı ve hastanın güveninin tam olarak kazanılmasıdır (31). Kesin tanı konulduktan sonra hastaların bir kısmı dispeptik yakınmaları nedeniyle ilaç kullanmayı dahi istememektedir. Semptomların ne anlama geldiği ve benign seyir varlığının dikkatli bir şekilde açıklanması sonrası, bazı hastalarda pozitif tanı sonrası semptomlar kendiliğinden kaybolmaktadır (31). Göz önünde bulundurulması gereken bir başka nokta ise hastalar semptomlarının en şiddetli olduğu dönemde doktora başvurmaktadır ve

bunun yanında, hastalık kronik seyirli bir hastalıktır (2, 31). Hem hastalığın doğal seyri, hem de hastaların düzenli doktor kontrollerinde olmalarını bilmelerinin de farklı kontrol dönemlerinde ölçülen dispepsi skorları üzerine etkisi olduğu düşünülebilir. Bununla ilgili çalışmamızda elde ettiğimiz en somut veri, eradikasyon sağlanamayan hastaların da dispepsi skor ortalamalarının başlangıça göre anlamlı oranda düşüş göstermesidir. Diğer taraftan tedavi ile enfeksiyon tam olarak eradike edilemese bile, bakteri sayısı azaltılmış olabilir ve bu durum da eradikasyonun sağlanmadığı hasta grubunda, semptomatik kısmi rahatlama sorumlu olabilir. Bu hasta grubunda, erken dönemde semptomatik rahatlama maksimum iken, belki de zaman içerisinde bakteri sayısının eski düzeyine gelmesi ile dispeptik semptomların yeniden ortaya çıkışı veya tedavi sonrası hafiflemiş olan semptomların şiddetinde artış söz konusu olabilir.

FD'li hasta popülasyonunun oldukça heterojen bir popülasyon olduğu inkar edilemez. Keza eradikasyon sağlanan grupta 22 hasta (%38.2)'nin 6. ay dispepsi skorları "0" değildi, hatta bu hastalardan bazılarının skorları başlangıça göre daha yüksekti. Aynı şekilde eradikasyon sağlanamayan grupta 6 hastanın (%20) 6. ay dispepsi skoru "0" dı. Biz takip sürecinde hastalarımıza asit supresif tedavi dışında başka bir tedavi kesinlikle önermedik. FD tedavisinde; asit supresif tedavi, *H. pylori* eradikasyon tedavisi (*H. pylori* saptanmışsa) ve prokinetik ajanlar yaygın olarak kullanılmakta olup (19) biz tedavi öncesi 15 günlük süreçte hastalara antiasit tabletler vererek bu tedaviye rağmen dispepsi skoru 3 ve üzerinde olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Yani bir şekilde, asit supresif tedaviye dirençli hastaları çalışmamıza dahil ettik. Hastaların sonraki idaresinde ise prokinetik ajanlardan kaçındık, çünkü bu ajanları kullandığımız taktirde gözlenmesi muhtemel faydalı etkilerin *H. pylori* eradikasyonuna mı yoksa prokinetik ajana mı ait olduğunu ayırt edemedik.

Ayrıca bazı çalışmalarda öne sürülen bulguların tersine (4, 5, 32), dispeptik semptomlarda düzelmeye ile, semptom süresi ve dispepsi alt türünün herhangi bir ilişkisinin olmadığını da bu çalışma sonuçlarına göre söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, 7 ve 14 günlük pantoprazol+klaritromisin+amoksisilin üçlü kombinasyon tedavisi *H. pylori* eradikasyonunda başarılı değildir. Yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut bulgularla biz FD'li hastalarda *H. pylori* saptandı-

ği taktirde eradikasyon tedavisi verilmesini öneriyoruz. Diğer taraftan çalışmamız eradikasyonun

semptomlar üzerine uzun dönemli etkilerini incelemek üzere devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;182:11-6.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Rome II The Functional Gastrointestinal Disorders; Chapter 6B1. Functional Dyspepsia. 2<sup>nd</sup> Edition. Senior Editor: Drossman DA, 2000;301-25.
3. Loffeld RJ, van der Hulst RW. Helicobacter pylori and functional dyspepsia. What to do after the Maastricht II consensus meeting? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2002;236:19-21.
4. McColl K, Murray L, El-Omar E. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
5. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S. Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
6. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;318:833-7.
7. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCA Y) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.
8. Koelz HR, Arnold R, Stolte M. Treatment of Helicobacter pylori does not improve symptoms of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:182A.
9. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.
10. Greenberg PD, Cello JP. Prospective, double-blind treatment of Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;109:A123
11. Moayyedi P, Soo S, Deeks J. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000;321:659-64.
12. Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:347-61.
13. Smith AD, Gillen D, Cochran KM. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1209-13.
14. Palabıyıköğlü M, Şahin F, Çetinkaya H. Disk difüzyon yöntemi ile Helicobacter pylori klinik izolatlarında amoksisiline ve klaritromisine karşı primer dirençliliğın araştırılması ve tedavi sonrası muhtemel duyarlılık değışikliğının incelenmesi. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Kitapçığı 1996;pp:B5.
15. Büke AÇ, Aydın A, Tünger A, Helicobacter pylori'nin amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol'e karşı duyarlılığının disk difüzyon yöntemi ile araştırılması. *Turk J Infect* 1997;11:267-9.
16. Beşışık F, Çalışkan M, Sürücü F, et al. Helicobacter pylori infeksiyonu ve antibiyotik direnci İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi. 14. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Kitapçığı 1997;pp:62.
17. Aydın A, Onder G, Akarca U et al.. Comparison of 1- and 2-week pantoprazole-based triple therapies in clarithromycin-sensitive and resistant cases. *Eur J Intern Med* 2007;18:496-500.
18. Bağlan PH, Bozday G, Özkan M et al. Clarithromycin resistance prevalence and IcaA gene status in Helicobacter pylori clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol* 2006;44:409-16.
19. Koelz HR, Arnold R, Stolte M. Treatment of Helicobacter pylori in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. *Gut* 2003;52:40-6.
20. Talley NJ, Wakil N, Ballard ED 2<sup>nd</sup>. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
21. Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for Helicobacter pylori on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999;159:2283-8.
22. Dhali GK, Garg PK, Sharma MP. Role of anti-Helicobacter pylori treatment in H. pylori-positive and cytoprotective drugs in H. pylori-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomized, double-blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:523-8.
23. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-72.
24. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-9.
25. Malferteiner P, MOssner J, Fischbach W. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-25.
26. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R et al. Lack of benefit of treating Helicobacter pylori infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:303-8.
27. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007;12:541-6.
28. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G et al. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1652-60.
29. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH. Eradication of Helicobacter pylori prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
30. Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk EH. Review article: symptom improvement through eradication of Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:843-50.
31. Talley NJ. Review article: dyspepsia: how to manage and how to treat? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 (Suppl 4):95-104.
32. Veldhuyzen van Zanten SJ, Talley NJ, Blum AL. Combined analysis of the ORCHID and OCA Y studies: does eradication of Helicobacter pylori lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *Gut* 2002;50(Suppl 4):iv26-30.