

***Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile ranitidin bismut sitrat, lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması**

The comparison of lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin with ranitidine bismuth citrate, lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication therapy

Birol ÖZER¹, Ender SERİN¹, Arif COŞAR¹, Fazilet KAYASELÇUK², Gürden GÜR³, Uğur YILMAZ³, Sedat BOYACIOĞLU³

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji¹, Patoloji Bölümü², Adana

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı³, Ankara

Giriş ve amaç: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyon oranı bölgelere ve tedavi rejimlerine göre farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada ki amacımız farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştırmaktır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya hızlı üreaz testi ve/veya histopatoloji ile *H. pylori* pozitif olduğu gösterilen dispeptik hastalar alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup A'ya lansoprazol 2x30 mg, klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1000 mg, grup B'ye lansoprazol 2x30 mg, klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1000 mg, ranitidin bismut sitrat 2x400 mg 14 gün süreyle verildi. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra kontrol endoskopi yapılarak histopatolojik olarak *H. pylori* durumu araştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya nonülser dispepsisi olan 49 erkek, 86 kadın, toplam 135 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların endoskopik olarak 56 (%41,5)'sında antral gastrit, 79 (%58,5)'unda pangastrit saptandı. Pangastriti olanların 51(%64)'inde; antral gastriti olanların 32 (%57)'sinde eradikasyon sağlandı. Eradikasyon oranları grup A ve B'de sırası ile %56, %68 p=0,099 bulundu. Grup A ve B'de yaş ortalaması ve erkek/kadın oranı sırasıyla (41,2±11vs 42,1±12) (25/50 vs 24/36) idi. Grup A'da %58,6 antral gastrit, %41,3 pangastrit, grup B'de %20 antral gastrit, %80 pangastrit vardı. **Sonuç:** Bismuth içeren tedavi grubunda eradikasyon başarı oranı sayısal olarak daha yüksek olmakla beraber istatistiki fark saptanmamış olup eradikasyon oranları genel literatüre göre düşük bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: *Helicobacter pylori*, gastrit, eradikasyon tedavisi

Background/aim: The eradication rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) shows variation in different geographic regions and treatment regimens. We aimed to study the eradication rates of different regimens in our region. **Materials and methods:** One hundred and thirty-five *H. pylori* positive patients (49 males, 86 females; mean age: 41,7±12 years) with non-ulcer dyspepsia were included in the study. The patients were divided into two groups according to the treatment regimens. Lansoprazole 30 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g were given twice daily for 2 weeks (group A). Patients in group B received ranitidine bismuth subcitrate 400 mg, lansoprazole 30 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g twice daily for 2 weeks. Two biopsies each before and after treatment were obtained from antrum and corpus, and histopathologically evaluated. Eradication was assumed to be successful if no *H. pylori* was detected from four biopsy specimens taken after treatment. **Results:** The overall eradication rate was 61,5%. The rates of eradication were 56%, 68% p=0,099 in groups A and B, respectively. Fifty-six patients (41,5%) were had antral gastritis and 79 (58,5%) patients had pangastritis. Mean ages and male/ female ratio (41,2±11 vs 42,1±12, p=NS) (25/50 vs 24/36, p=NS) in groups A and B, respectively. No correlation between sex and *H. pylori* eradication was found. **Conclusion:** The rate of eradication in group B was higher than group A, but not statistically significant. However, our rates of eradication were significantly lower compared to those reported in literature.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis, eradication therapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) gastrit ve peptik ülserin en önemli etyolojik sebebidir (1, 2). *H. pylori* bütün yetişkinlerin yaklaşık %50'sinde midede kolonize olmaktadır. *H. pylori*'nin kazanılması sonucunu hemen her olguda midede kronik mukozal inflamasyon geliştirmektedir. Genel olarak *H. pylori*

ile enfekte olan hastaların %20'sinde peptik ülser oluşmaktadır (3). *H. pylori* eradikasyonunun gastrit ve ülser iyileşmesini artırdığı, ülser nüksünü ortadan kaldırdığı ya da azalttığı ve ülserden korunmada faydalı olduğu gösterilmiştir (4). Son yıllarda dünya çapında yapılan uzlaşma toplantıla-

rında *H. pylori* eradikasyon tedavisinde birinci basamakta çift doz proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin (A) (1 gr iki doz) ve klaritromisin (K) (500 mg iki doz) veya metranidazol (M) (500 mg iki doz) içeren iki antibiyotikten oluşan üçlü tedavi rejimi önerilmektedir. Bu tedavi rejiminin etkinliği çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen başarı oranı %70- 95 gibi geniş bir aralıkta dalgalanma göstermektedir (5-8). Ülkemizde de geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarda bu tedavi rejimi ile eradikasyon başarı oranı %80'in üzerinde iken son yıllarda bu oran %60'ın altına inmiştir (9-11). Biz de bu çalışmada standart üçlü tedavi rejimi ile bu üçlü tedaviye eklenmiş ranitidin-bismut sitrat (RBS) içeren tedavi rejimini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2003 ile Ekim 2003 tarihleri arasında nonülser dispepsi tanısı alan 49 erkek, 86 kadın; yaş aralığı 16-80 yıl (ortalama yaş 41,7±12 yıl) olan toplam 135 hasta alındı. Bu araştırma için Başkent Üniversitesi Etik Komitesi'nden izin ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay alındı. Tüm hastalara bazal endoskopi yapılarak hızlı üreaz testi (Pronto Dry, Medical Instr, Solothurn, Switzerland) ve/veya histopatoloji ile *H. pylori* pozitifliği gösterildi. Histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan ikişer adet biyopsi alındı. Alınan doku örnekleri hazırlandıktan sonra hem otoksilen eozin ve giemza ile boyandı. Tüm histopatolojik değerlendirmeler aynı patoloğ tarafından Sydney klasifikasyonuna göre (normal=0, hafif=1, orta=2, belirgin=3) yapıldı. Hastalar iki gruba ayrılarak 14 günlük peroral eradikasyon tedavisi verildi. Grup A'ya lansoprozol 2x30 mg, K 2x500 mg, A 2x1000 mg, grup B'ye lansoprozol 2x30 mg, K 2x500 mg, A 2x1000 mg, RBS 2x400 mg verildi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra hastalara tekrar endoskopi yapılarak histopatolojik inceleme ile *H. pylori* eradikasyon durumu değerlendirildi. Alınan 4 örnekte de *H. pylori* saptanmayanlar eradike olmuş kabul edildi.

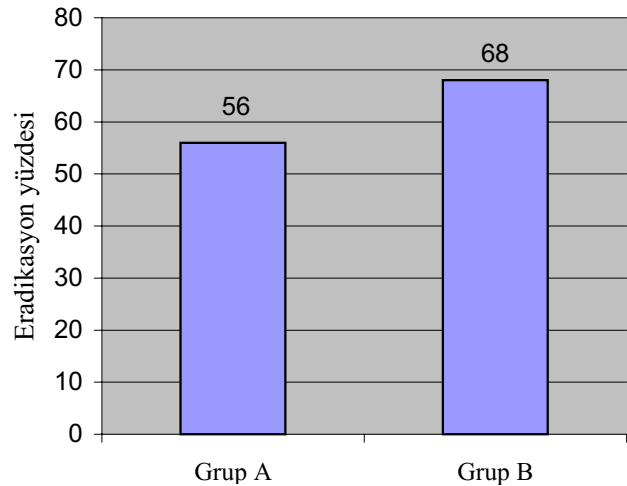
Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus tip 1 veya 2 olanlar, beta bloker, kortikosteroid ve çalışmaya alınmadan önceki 4 hafta içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm hesaplamalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 9.05 kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Ki-kare ve Student's t testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüzotuzbeş hastada total eradikasyon oranı %61,5 olup, grup A ve B'de sırası ile % 56, % 68 p=0,099 bulundu (Resim 1). Çalışmaya alınan hastalarda endoskopik olarak 56 (%41,5)'sında antral gastrit, 79 (%58,5)'unda pangastrit saptandı. Pangastriti olanların 51(%64)' inde; antral gastriti olanların 32 (%57)'sinde eradikasyon sağlandı. Grup A'da %58,6 antral gastrit, %41,3 pangastrit, grup B'de %20 antral gastrit, %80 pangastrit vardı. Kadınların 54 (%62)'ünde; erkeklerin 29 (%59)'unda eradikasyon elde edilmiş olup istatistiki fark saptanmadı. Grup A ve B'de yaş ortalaması ve erkek/kadın oranı sırasıyla



Resim 1. *Helicobacter pylori* eradikasyon oranları

Tablo 1. Tedavi protokollerine göre *H. pylori* eradikasyon oranları, yaş ve cinsiyet dağılımı

Grup	Sayı (n)	E/K	Yaş	Gastrit tipi	Antral/pangastrit	Eradikasyon oranı (%)
Grup A (LKA)	75	25/50	41,2±11		44/31	33/42 (56)
Grup B (LKAB)	60	19/41	42,1±12		12/48	19/41 (68)
Total	135	49/86	41,7±12		56/79	52/83 (61,5)

LKA: Lansoprozol, klaritromisin, amoksisilin, LKAB: Lansoprozol, klaritromisin, amoksisilin, ranitidin bismut subsitrate

(41,2±11 vs 42,1±12) (25/50 vs 24/36) idi (Tablo 1). Grup A ve B'de başvuru nedenleri sırasıyla şişkinlik (%41,3 vs 26,6), ağrı (%33,3 vs 35), yanma-ekşime (%18,6 vs 36,6), bulantı (%0,6 vs 0,1) idi.

TARTIŞMA

Helicobacter pylori infeksiyonunun gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser gibi gastroduodenal hastalıklarla olan ilişkisi iyi bilinmektedir (1-3). Peptik ülser hastalığında *H. pylori* eradikasyonu güçlü bir şekilde önerilmekte iken fonksiyonel (non-ülser) dispepside eradikasyon tedavisi verilmesi konusundaki veriler tartışmalıdır (13). Tedavide kullanılan tüm protokollerde en az iki antibiyotik yanı sıra PPI yada bizmut tuzları bulunmaktadır. İdeal bir eradikasyon tedavisinin ucuz, kullanımı kolay, yan etkisi az ve başarı oranının %80'in üzerinde olması gerekir (14).

H. pylori üzerinde in vivo ve in vitro etkinlikleri gösterilmiş olan PPI'ler kombinasyon protokollerinde sıklıkla yer almaktadır. Ancak eradikasyon tedavisinde birinci basamakta önerilen PPI, K ve A'dan oluşan üçlü tedavi ile Avrupa ve Amerika'da elde edilen yüksek başarı oranları son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (9-11). Tedaviler arasında ortaya çıkan bu farklılıkların muhtemel sebepleri arasında; ilaç direnci, tedavi süresi, ilaç formülasyonları arasındaki farklılıklar, hasta uyumu, *H. pylori* dansitesi sayılabilir.

İlaç direnci açısından bakıldığında; Avrupa ve Amerika'da direnç oranları M, K ve tetrasiklinde sırasıyla %30-40, %2-10, ve <%1 dir. Bu gruplarda PPI, K ve A veya M'den oluşan üçlü tedavi rejimiyle 7-14 günlük tedavide M duyarlı gruplarda %87-100, M dirençli gruplarda %57-88 eradikasyon oranları elde edilmiştir. Antibiyotik direncinin eradikasyon başarısızlığında rolü olduğunu gösteren bu bulgular diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (15-17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda geçtiğimiz yıllarda direnç oranları M %37,9, K %9,5 ve A için %0,9 iken son yıllarda K direnci %55-76,2'ye kadar yükselmiştir (18-20). Direnç oranlarındaki bu artış tedavi başarısızlığının bir nedeni olabilir. Ancak direnç oranları bölgelere göre değişkenlik gösterebilir. Nitekim kliniğimizde yapılan bir çalışmada K direnci %5,2, M direnci %36,8 saptandı (yayınlanmamış veri). Dolayısıyla düşük eradikasyon oranlarını sadece antibiyotik direncine bağlamak doğru olmayabilir.

Tedavi süresi açısından bakıldığında çalışmamız-

da uygulanan 14 günlük süre literatürde bildirilen optimal tedavi süresidir. Oysa ki batı ülkelerinde bir haftalık tedavi sürelerinin yeterli olabileceği bildirilmektedir. Eradikasyon başarısını etkileyebilecek bir diğer faktör ilaç formülasyonlarındaki farklılık olabilir. Literatürde sadece iki farklı omeprazol preparatını karşılaştıran tek çalışmada benzer etkinlik bulunmuştur (17). Ancak kullanılan antiyotiklerin farklı preparatlarını içeren karşılaştırmalı çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

Tedavi başarısını etkileyebilecek bir faktör de hasta uyumudur. Graham ve ark (21), reçete edilen ilaçların %60'ından fazlasını içen hastalarda eradikasyon oranını %96, %60'dan azını içenlerde %69 bulmuşlardır. Bu sonuç hasta uyumunun tedavi başarısına etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Ancak istatistiki değerlendirmelerde tedavi niyet analizlerine bakıldığında da (ITT analiz) bizim sonuçlarımızın ülkemizin batı bölgelerine ve Avrupa'ya göre daha düşük olduğu (%61,5 vs %82) görülmektedir (22).

Tedavide etkili bir diğer faktör *H. pylori* yoğunluğudur. Literatürde *H. pylori* yoğunluğu arttıkça eradikasyon başarısının düştüğünü bildiren yayınlara (23-25) karşılık etkilemediğini de bildiren çalışma vardır (26). Bu çalışmamızda *H. pylori* yoğunluğu değerlendirilmemekle birlikte kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada *H. pylori* yoğunluğu arttıkça eradikasyon oranının düştüğü gösterilmiştir (25). Bizim eradikasyon oranlarımızdaki düşüklüğün bir sebebi bakteri yoğunluğu olabilir.

Son yıllarda bizmutlu tedavi rejimlerinde daha yüksek başarı oranları bildirilmekle birlikte PPI bazlı tedavilerle aralarında istatistiki bir fark saptanmamıştır (27). Bizim çalışmamızda da PPI bazlı tedavide %56, bizmut eklenmiş tedavide %68 eradikasyon sağlanmış olup aralarında istatistiki fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda pangastri olanlarda eradikasyon başarı oranı istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizmut eklenmiş tedavi grubunda pangastritli hastaların çoğunlukta olması bu gruptaki eradikasyon başarısının yüksekliğine katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak nonülser dispepsili hastalarda *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmesinin tartışmalı olduğu günümüzde eradikasyon başarı oranını düşüklüğü gözönüne alındığında bu hasta grubuna tedavi verilmesinin maliyet yarar oranının ciddi şekilde düşünülmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Shiotani A, Nurgalivva ZZ, Yamaoka Y, et al. *Helicobacter pylori*. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1125-36.
2. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
3. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Its role in disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 386-3.
4. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 65-9.
5. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antibiotics: the MACH1 study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
6. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Bradette M, Farley A, et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 289-95.
7. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
9. Özden A. *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan ilaçlar. *İşte Helicobacter pylori*. 114-120.
10. Bölükbaş E, Bölükbaş C, Kılıç H, ve ark. *Helicobacter pylori* tedavisinde eradikasyon oranları ve tedavi süresinin bu oranlara etkisi. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: suppl 1: P-B/29.
11. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ranitidin-bismuth sitrat ve lansoprazol tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: suppl 1: P-B/35.
12. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger GN, Lantz PE. The nonneoplastic stomach. In: *Gastrointestinal Pathology. An atlas and text. Chapter 6, 2nd ed.* Lippincott-Raven. Philadelphia. 1999; 153-236.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb; 16(2): 167-80.
14. Working party of the european *Helicobacter* study group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41(suppl 2): S1-9.
15. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 357-366.
16. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of non-responders. *Gut* 1999; 45 (Suppl1): 140-144.
17. Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metranidazole, claritromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korea. *J Antim Chem* 2001; 47: 459-461.
18. Bayonova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388-96.
19. Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, ve ark. *Helikobakter pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: (suppl 1): 40.
20. Aydın A, Önder GF, Çolak Y, ve ark. Proton pompa inhibitörlü üçlü tedavilerin başarısız olduğu olgularda ranitidin bismuth subsitrate klaritromisin ve metranidazol kombinasyonunun *Helicobacter pylori* eradikasyonundaki etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: (suppl 1): 57.
21. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992Feb; 102(2): 493-6.
22. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2004 Apr; 36(4): 253-9.
23. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, et al. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in *H. pylori* eradication. *Dig Dis Sci*. 1997 Sep; 42(9): 1835-40.
24. Sheu BS, Yang HB, Su IJ, et al. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc*. 1996 Dec; 44(6): 683-8.
25. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(5): 668-671.
26. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Dig Dis Sci*. 2000 Jan; 45(1): 63-7.
27. Avşar E, Kaymakoğlu S, Erzin Y, ve ark. Dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 14 günlük ranitidin bismut sitrat bazlı tedavi ile lansoprazol bazlı üçlü tedaviyi karşılaştıran çok merkezli randomize prospektif bir çalışma. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: (suppl 1): 57.