

Helikobakter pilori (+) kronik aktif gastritli hastalarda değişik iki tedavi protokolünün etkinliği

The efficacy of two treatment regimens in patients with Helicobacter pylori (+) chronic active gastritis

Yılmaz ERGÜN, Bahri ABAYLI

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

Giriş ve amaç: Peptik ülserli hastaların büyük bir kısmında, H. pilori'nin etyolojik bir faktör olduğu kaçınılmazdır. Mutlak tedavi endikasyonu vardır. Eradikasyon için çeşitli tedavi protokolleri bulunmaktadır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza, I. grupta, Lansoprazol 2x30mg + Klaritromisin 2x500 mg +Amoksisilin 2x1000mg tedavisini 14 gün alan, 241 hasta, II. grupta, Bismuth sitrate 4x300mg + Tetrasiklin 4x500 mg + Metranidazol 2x500mg tedavisini 8 gün alan, 54 hasta dahil edildi. **Bulgular:** I. grupta H. pilori eradikasyon oranı %59,3, II. grupta %51,8 olarak bulundu. Her iki grupta, H. pilori eradikasyonu açısından, cinsiyet arası fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. **Sonuç:** Bu sonuçlara dayanarak bölgemizde H. pilori eradikasyon oranının, her iki protokoldede literatürdeki kadar etkin olmadığı, endoskopik iyileşmede, II. protokolün daha etkin olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: H. pilori, tedavi.

Background and aims: Helicobacter pylori is an etiologic factor in a large proportion of peptic ulcer patients and treatment of the infection is essential. Various treatment modalities have been suggested. **Materials and methods:** Two hundred and ninety five patients with peptic ulcer were divided into two treatment groups. Group I comprised 241 patients who were given Lansoprazole 30 mg bid + clarithromycin 500 mg bid + amoxicillin 1000 mg bid while Group II included 54 patients who received Bismuth sitrate 300 mg bid + tetracycline 500 mg bid + metranidazole 500 mg bid. **Results:** The Helicobacter pylori eradication rate was found to be 59.3% in group I, and 51.8% in group II. There was no significant difference in the gender of those in whom Helicobacter pylori eradication was achieved. **Conclusions:** Our results suggest that these treatment modalities are not effective in the eradication of Helicobacter pylori as described in the literature. The bismuth + tetracycline + metranidazole protocol appears to more efficient in producing endoscopic improvement.

Key words: H. pilori, treatment.

Helicobacter pylori (H. pilori) ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde, hem bakteriel hemde konakçı faktörler önemli rol oynarlar. H. pilori ile enfekte çoğu bireyler asemptomatiktir ve mekanizmanın aydınlanması için hastalık süresince sonuçlar büyük önem taşımaktadır. H. pilori; non invaziv bakteri olduğundan, bakteriel bağlanma sonucu oluşan inflamasyon, bakteriel faktörler ve konakçı hücreler arasındaki ilişkilerden dolayı olmalıdır (1). H.pylori türlerinin, mide mukus bariyerlerinden penetre olarak, gastrik epitel hücreleri yüzeyinde kolonize oldukları gösterilmiştir (2). H. pylorinin flagelli, hareketli yapısı, onun spiral hareketlerle mukusa penetre

olmasını sağlar. Flagellası olmayan H. pilori mutantları, hayvan modellerindeki çalışmalarda non-virulan bulunmuştur. Flagella kılıf proteini defektif olan mutantların ise, virulansı daha azdır (3,4).

H. pilori, gastrik epitel hücrelerine yapışır. Bu süreç kompleks ve birçok farklı mekanizmaların harekete geçtiği bir yoldur. Üreaz, lipaz, fosfolipaz, VacA toksini gibi bazı toksinler, epitel hücre harabiyetinden sorumlu tutulurlar (3-6). Epidemiyolojik çalışmalarda, H. pilori örneklerinin yaklaşık yarısında, protein yapısında bir toksinin varlığı bulunmuştur. VacA olarak kısaltılan bu toksin önemli bir virulan faktördür.

Tablo 1. Endoskopik evreleme

Evre I	Mide mukozasında hiperemi, ödem ve mozaik yapı (beyaz, sarı, trabeküler düzensiz çizgiler ile ayrılmış, eritemli, ödemli sahalar)
Evre II	Belirgin ve diffüz hiperemi, ödem, sıkı mozaik patern
Evre III	Grade II + Mukozada eksudatif görünüm.

" Cytotoxin – associated gene A" ürünü olan CagA, genellikle VacA ile birlikte tanımlanır ve doku inflamasyonu ile sitokin üretiminden sorumludur. VacA ve CagA üreten H. pilori suşları, kronik aktif gastrit, gastrik atrofi, ve gastrik kanserin öncü basamağı olan, displazi oluşumuna neden olur. Bu önemli komplikasyonları olan suşlar, tip 1 olarak adlandırılırken (ülserojenik suşlar), VacA ve CagA negatif olan ve daha az virulan olan suşlar tip II olarak adlandırılır (non-ülserojenik suşlar) (5).

Geçmiş yıllarda omeprazol ile birlikte üçlü tedavide, nispeten düşük eradikasyon oranları vardı. Diğer proton pompa inhibitörleri (lansoprazol, pantaprazol, rabeprazol, esomeprazol), ve ranitidine bismuth citrate ile eradikasyon oranları daha yüksek görülmektedir (7).

Çalışmamızın amacı; birinci grup (Lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin), ikinci grup (Bismuth subsitrate, tetrasiklin, metranidazol) tedavi protokollerinin, eradikasyon oranları, cinsiyet arası ilişki, her iki protokolün etkinliğini karşılaştırmak ve her iki grupta endoskopik iyileşmeyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bireysel ileriye dönük, 1998-2002 yılları arasında, dispeptik yakınmalar ile polikliniğimize başvuran, endoskopilerinde özellikle distal mide mukozasında, endoskopik evrelemede grade I, II, III (Tablo I) olarak tasnif edilen hastaların, antru-

mundan alınan biopsilerinde, histolojik olarak hem H. pilori hemde gastrit safhasına bakılan, 295 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 241 hasta (yaş ort. 40, 111 kadın, 130 erkek) birinci grup (Lansoprazol 2x 30 mg, + Klaritromisin 2x500 mg + Amoksisilin 2x1000 mg), 54 hasta (yaş ort .39, 24 kadın, 30 erkek) ikinci gruba (Bismuth sitrate 4x300mg + Tetrasiklin 4x500mg+ Metranidazol 2x500 mg) dahil edildi. Hastaların hiç birinde malignite yok idi. Birinci grup hastaya 14 günlük, II grup hastaya 8 günlük (tetrasiklin'in yan etkilerinin fazla olduğu düşünülerek) eradikasyon tedavisi verildi. Tedavi sonunda endoskopik antral biyopsiler alındı ve histolojik olarak H. pilori araştırıldı ve endoskopik iyileşme değerlendirildi. İstatistiki değerlendirmede, windows SPSS programı kullanıldı. Her bir gruptaki kadın/erkek ve her iki grubun karşılaştırılması, endoskopik skorlamanın, gruplar arası değerlendirilmesinde, Ki-kare testi kullanıldı, P<0,05 değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar ile ilgili tüm özellikler Tablo 2' de gösterilmiştir. I. grupta toplam H. pilori eradikasyonu %59,3, sadece kadınlarda eradikasyon %57,6, erkeklerde eradikasyon %60,7, II. grupta toplam eradikasyon %51,8, sadece kadınlarda eradikasyon %54,1, erkeklerde eradikasyon %50 olarak bulundu.

I. grup ve II. grup etkinlik yönünden karşılaştırıldığında P=0,7, I grupta kadın/erkek karşılaştırıldığında P=0,6, II. grupta kadın/erkek karşılaştırıldığında P=0,9 anlamsız bulundu.

Endoskopik evrelemede gerileme(iyileşme), I protokolde, H. pilori eradike olanlarda %50 iken eradike olmayanlarda %45,5 idi. Aralarındaki fark istatistiki karşılaştırma anlamlı değildi (P=0,4). II protokolde eradike olanlarda endoskopik iyileşme %72,7 iken, eradike

Tablo 2. Her iki grupta H. pilori eradikasyon ve endoskopik iyileşme oranı

	I.Protokol	Hp (-)	Hp(+)	Hp eradik%	II.protokol	Hp (-)	Hp(+)	Hp eradik %
Hasta sayısı	241	143	98	%59,3	54	28	26	%51,8
Kadın	111	64	47	%57,6	24	13	11	%54,1
Erkek	130	79	51	%60,7	30	15	15	%50
Endos iyileşme	116	70	46		32	24	8	

Tablo 3. I ve II grupta H. pilori eradikasyon oranları

Parametre	I Protokol	II Protokol	P
Toplam eradike olan hastalar	143	28	0,7
Kadın eradike olan hastalalar	64	13	
Erkek eradike olanlar hastalar	79	15	
P	0,6	0,9	

olmayanlarda %38,09 olarak bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (P=0,01).

Endoskopik tanı ile histopatolojik tanı arasında korelasyon %98 bulundu.

TARTIŞMA

Peptik ülserli hastaların büyük bir kısmında H. pylorinin etyolojik faktör olduğu kaçınılmaz, H. pilori eradikasyon ve tedavisi mutlak endikasyondur. The Maastricht 2 Consensus” aktif veya iyileşen duodenal ülser, gastrik ülser, komplike ülserli hastalarda H. pilori eradikasyonunu tavsiye etmektedir.

Uzun süreli proton pompa inhibitörü tedavisi alan, gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalarda, H. pilori eradikasyonunun, atrofik gastriti kötüleştirdiğini gösteren Kuipers ve ark (8) tarafından raporların yayınlanmasını takiben, geçen beş yıl içerisinde hararetli tartışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, H. pilori eradikasyon tedavisinin yapılmasının, atrofik gastrit gelişmesini önlediği gösterilmiştir (9). The Maastricht 2 consensus raporu atrofik gastritli hastalarda tedaviyi tavsiye etmektedir.

Bazı çalışmalarda, 3-7 günlük antibiyotik tedavisi ile iyi sonuçlar bulunmuştur (10-12). Hurenkamp ve ark (13) yaptıkları randomize çalışmada omeprazol, klaritromisin, metronidazol sadece 4 günlük tedavinin, 7-10 günlük tedavi rejimleri kadar etkili olduğunu göstermiştir. Bhasin ve ark tarafından yapılan çalışmalarda PPI, klaritromisin, amoksisilin ile 14 günlük tedavi ile 7 günlük tedavi protokolüne göre, daha yüksek oranlar elde edilmiştir (14,15). PPI + ikili antibiyotik tedavisinde iki haftalık tedavide %85,9, bir haftalık tedavide %74,6 eradikasyon oranı bulunmuştur.

Tablo 4. I ve II. grupta endoskopik gerileme görülen hastalar

Parametre	I protokol Hp (-)	I protokol Hp (+)	P
Endoskopik gerileme	70	46	0,4
Endoskopik gerileme	II. protokol Hp (-)	II protokol Hp(+)	
	24	8	0,01

Duodenal ülserli, H. pilori pozitif bulunan 45 vakada yapılan bir çalışmada; lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin’ in bir haftalık kombinasyon tedavilerinin etki ve güvenilirliği incelenmiş, olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra, histolojik tetkik ve üreaz testinin yapıldığı endoskopi uygulanmış, H. pilori eradikasyon oranı %95 olarak bildirilmiştir (16). Kearney ve ark, 38 hastada yapılan incelemede, lansoprazol, tetrasiklin, metranidazol, bismuth sitrate, 14 günlük tedavide %87 eradikasyon oranı bulmuşlardır (17).

Daha önceki yıllarda, ilk eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, dörtlü tedavinin (PPI, bismuth sitrate, tetrasiklin, nitroimidazol) %67 ile %88 arasında eradikasyon oranı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (18,19).

Bu çalışmada I. Protokolde eradikasyon oranı %59,3 olarak bulundu, Endoskopik evrelemede gerileme, I protokolde eradikasyon sağlanan hastalarda %50, eradike edilemeyenlerde %45,5 idi ve aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (P= 0,4). II. protokolde eradikasyon oranını % 51,8 bulduk, Endoskopik evrelemede gerileme, eradike edilen hastalarda oran %72,7 iken eradike edilmeyenlerde bu oran %38,09 olarak bulundu, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (P=0,01).

H. pilori tedavisinde antibiyotiklere rezistans giderek artan bir problemdir ve toplumda antibiyotik kullanım sıklığı ile yakından ilgilidir (20). Bölgemizde, paraziter enfestasyonların yaygınlığından dolayı nitroimidazol grubu ilaçlar sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçlara direnç gelişiminin yüksek olması, tedavinin 8 günlük olması nedeni ile, II. protokolde eradikasyon etkinliğini azaltması mümkündür. H. pilori eradikasyonu için uzun zamandır kullanılan ilaçlara rezistans gelişmesi, şeklinde izah anlamlı görünmemektedir. Çünkü bu tedavi protokolüne

bizden daha önce başlayan batıda, tedaviye cevabın bizden belirgin yüksek olması bunun tamamen aleyhindedir. Bu anlamda yurt içinde yapılan diğer çalışmalarda'da, batı kaynaklarındaki kadar yüksek eradikasyon cevabı almalarına bir anlam veremiyoruz.

H. pilori ve resistans suşları için yeni ilaç kombi-nasyonları geliştirilmesi, her ne kadar ikinci eradikasyon tedavisinin başarısızlığından sonra, antibiyotik duyarlılık testi tavsiye edilmekle

beraber, bu görüşün tekrar gözden geçirilmesi gerekebilir.

Sonuç olarak; titizlikle yürüttüğümüz bu çalışmada, bölgemizde H. pilori eradikasyon oranlarının her iki protokoldede literatürdeki kadar etkin olmadığı, endoskopik iyileşmede, II. protokolün daha etkin olduğunu, endoskopik tanının histopatolojik tanı kadar hassas olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rainer H, Brendan PB, Momoyo A. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 1-5.
2. Valkonen KH, Wadström T, Moran AP. "Interaction of tylopolysaccharides of *Helicobacter pylori* with basement membrane protein laminin". *Infect Immun* 1994; 62:3640-38.
3. Suerbaum S, Joshenhans C, Labigne A. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustulae* fla-B flagellin genes and construction of *Helicobacter pylori* fla A and fla B negative mutants by electroporation mediated allelic exchange. *Journal of Bacteriology* 1993; 175:3278-3228.
4. Geis GS, Fosthoff B et al. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiology* 1993; 38:371-7.
5. Bode G, Malfertheiner P . Ultrastructural localization of urease of *Helicobacter pylori*. *Med Microbiol.Immun* 1993 182:233-42.
6. Perez -Perez GI, Gower CB. Effects of cations on *Helicobacter pylori* urease activity, release and stability. *Infect Immun* 1994; 62:299-302.
7. Javier PG, Jose MP, Istvan R. Therapy. *Current Opinion in Gastroenterology* 2001; 17: 47-54.
8. Kuiper EJ, Leundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334:1018-22.
9. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-21.
10. Catalone F, Branciforte G, Catanzaro R, et al. *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer: three-day antibiotic eradication regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1329-34.
11. Calvet X, Tito L, Comet R, et al. Four-, twice daily, quadruple therapy with amoxicillin, clarithromycin, tinidazole and omeprazole to cure *Helicobacter pylori* infection: a pilot study. *Helicobacter* 2000; 5: 52-6.
12. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, et al. High efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole twice daily for only five days in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2001; 6:157-62.
13. Hurenkamp GJ, Van Der Ende A, Grundmeijer HG, et al. Equally high efficacy of 4, 7 and 10 day triple therapies to eradicate *Helicobacter pylori* infection in patients with ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1065-70.
14. Bhasin DK, Sharma BC. Comparison of seven and fourteen days of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a report from India. *Helicobacter* 2000;5:84-7.
15. Maconi G, Parente F, Russo A, et al. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol* 2001;96:366-9.
16. Schutze-K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7 day treatment a pilot study with lansoprazole, amoxicilline and clarithromycin. *Z Gastroenterol* 1995;33: 651-3.
17. Kearney DJ, Brousal A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States: results from 224 patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:265-1.
18. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two 'rescue' therapies for *Helicobacter pylori*- Infected patients after failure of standart triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
19. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Efficacy of different *Helicobacter Pylori* eradication regimens in patients affected by insulin- dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 260-3.
20. Glupczynski Y. The European study group on Antibiotic susceptibility of *H. pylori*. Result of a multicentre european survey in 1991 of metranidazole resistance in *H. pylori* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:77-81.