

Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Kısa Süreli Uygulanan Dörtlü Tedavinin Etkinliği

Serpil D. Aydın¹, Tankut Köseoğlu², Dr. Faruk Çetin²

¹*Yrd. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta*

²*Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, Ankara*

Özet:

AMAÇ: İki günlük dörtlü tedavinin *Helicobacter pylori* eradikasyonundaki etkinliğinin araştırılması. **MATERYAL VE METOD:** Aralık 1998-Temmuz 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurup endoskopi endikasyonu konan hastalar, anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, endoskopi ve histopatoloji sonuçları tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ayda değerlendirildi. Her hastaya beş gün 2*30mg/gün lansoprazol (Lansor, Sanovel) tedavisinden sonra, iki gün lansoprazolle birlikte tribismutsüsitrat (De-Nol, Eczacıbaşı) 4*300mg/gün, amoksisilin (Largopen, Bilim) 2*1000mg/gün ve ornidazol (Biteral, Roche) 2*500mg/gün uygulandı. **SONUÇLAR:** 36 hastanın 31'inde (% 86.1) eradikasyon sağlandı. Eradikasyon oranı, tedavi öncesi endoskopik tanısı ülser olan 11 hastada % 100, gastrit olan 24 hastada % 83.3 olarak saptandı. Yan etki nedeniyle sadece 3 hastada (% 7.1) tedavi devam ettirilemedi. **TARTIŞMA:** Bu çalışmada saptanan eradikasyon oranları, diğer uzun ve kısa süreli tedavi yöntemlerine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, peptik ülser tedavisi ve *Helicobacter pylori* eradikasyonunda kolay uygulanabilen ve tedavi başarısı yüksek bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, *Helicobacter Pylori*, lansoprazol, tribismutsüsitrat, amoksisilin, ornidazol

Efficacy Of A Two Day Quadruple Therapy For Eradication Of Helicobacter Pylori

Abstract

AIM: To find on effective short therapy regimen for eradication of *Helicobacter pylori*. **MATERIALS AND METHODS:** Patients who had upper gastrointestinal system complaints were evaluated by physical examination, laboratory, endoscopy and histopathological findings before and 1 month after treatment. Patients were given lansoprazole for 5 days and then tribismuthsubcitrate, ornidazole and amoxicillin were added for two days. **RESULTS:** We obtained the eradication rate as 86.3 % in all patients. Eradication rates were determined as 100 % in patients with ulcer and 80 % in non-ulcer patients. Side effects were seen in only 3 patients (7.1 %). **DISCUSSION:** Many studies were held for eradication of *Helicobacter pylori*. Nowadays, short therapy regimens are preferable because of lesser side effects. If eradication rate is the same with the long term therapy, why do patients get drugs for a long time? We found our eradication rate was similar so many of the studies. So, this therapy regimen can be used as it was an effective treatment.

Key words: Peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, lansoprazole, tribismuthsubcitrate, ornidazole, amoxicilline

Giriş

Dünyada en sık görülen enfeksiyon olarak tanımlanan *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun gastrit, peptik ülser (PÜ) ve hatta kansere yol açtığına gösterilmesiyle (1) tedavisinin gerekliliği kabul edilmiştir. Bununla ilgili olarak pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, ideal bir tedavi protokolü oluşturulama-

mıştır. Daha önce kabul edilen klasik üçlü tedavilere direnç gelişimi, yan etkiler ve hasta uyumunun zorluğu yüzünden yeni tedavi protokolleri gündeme gelmiştir. Uzun süreli tedaviler hasta uyumunu zorlaştırmakta ve yan etki insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle kısa süreli tedavi protokolleri denenmektedir. Türkiye gibi

gelişmekte olan ve HP enfeksiyonunun sık görüldüğü bir ülkede hasta uyumunun zor olması, sık ve endikasyonsuz antibiyotik kullanımı, uzun süreli tedavi protokolleri yerine kısa süreli tedaviyi gündeme getirmektedir. Bu çalışmanın amacı, ülkemiz için etkili ve hasta uyumunun kolay olabileceği bir kombine tedavi yönteminin belirlenmesi ve kısa süreli uygulanan dörtlü tedavinin etkinliğinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Hasta Grubu

Ankara Numune Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Aralık 1998- Temmuz 1999 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem şikayetleri nedeniyle başvuran, daha önce antasit ve/ veya H2 reseptör antagonisti (H2-RA) ile tedavi edildiği halde şikayetleri geçmeyen veya tekrarlayan, endoskopi endikasyonu konup anamnez, klinik ve laboratuvar olarak incelendiğinde başka hiçbir sistemik hastalığı olmadığı saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma Protokolü

Endoskopiden en az 15 gün öncesinde hastanın kullandığı ilaçlar varsa kesildi. Hastalar, tedavi öncesinde ve tedavi sonrası birinci ayda anamnez, fiziksel inceleme, hematolojik, biyokimyasal, ultrasonografik olarak değerlendirildi. Bu testler sonucunda organik başka bir patoloji tespit edilmedi. Tedavi bitiminden bir ay sonra endoskopileri tekrarlandı.

Endoskopik İnceleme

Hastalar endoskopiye 12 saat açlık sonrası alındı ve endoskopi öncesi Jetocaine ile 4 dakika farinks anestezisi uygulandı. Endoskopi için Pentax FG29X önden görüşlü fleksibl gastroskop kullanıldı. CLOtest (HP için hızlı üreaz testi) (Delta West, Australia) ve histopatolojik inceleme için antrumdan 3, korpustan 2, fundustan 2 adet biopsi alındı. Histolojik inceleme için alınan preparatlar %70'lik alkol içine konarak, yarım saati geçmeyen sürelerde laboratuvara ulaştırıldı ve Hemotoksilen-Eozin boyasıyla boyanarak incelendi.

Tedavi Protokolü

HP tespit edilen hastalara beş gün 2*30mg/gün lansoprazol (Lansor, Sanovel) tedavisinden sonra, iki gün lansoprazolle birlikte tribizmutsubsitrat (De-Nol, Eczacıbaşı) 4*300mg/gün, amoksisilin (Largopen, Bilim) 2*1000mg/gün ve ornidazol (Biteral, Roche) 2*500mg/gün uygulandı. Hastalara ilaçları nasıl

ve hangi dozlarda kullanacakları anlatıldı. Soruları için ulaşabilecekleri telefon numaraları verildi. Tüm hastalar tedavi bitiminden bir ay sonra kontrole alınarak endoskopik, histopatolojik ve CLOtest için yapılan incelemeler tekrarlandı.

Bulgular

Toplam 42 hasta çalışmaya alındı. Üç hasta şikayeti tamamen geçtiği gerekçesiyle kontrol endoskopi yaptırmak istemedi. Üç hasta da yan etkileri dolayısıyla ilacı kestiğini bildirdi (% 7.1). Kalan 36 hastaya kontrol endoskopisi yapıldı. Hasta dökümleri tablo 1'de verilmiştir. Tam eradikasyon 31 hastada sağlandı (% 88.1). Eradikasyon sağlanamayan bir hasta sigara, bir hasta nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ), bir hasta da hem alkol hem sigara kullanıyordu. Ülserli hastaların (11 kişi) tümünde mikroorganizma eradike edilirken, 24 gastrit hastasının 20'sinde eradikasyon sağlandı (% 83.3).

Tedavi sonrası tüm hastaların semptomlarında belirgin düzelme sağlanırken, en iyi sonuçlar bulantı-kusma şikayetinde görüldü. Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik çalışma tanısı aynı olup kronik superfisyel gastrit olarak saptandı (Tablo1).

Yan etki yüzünden ilacı bırakma 42 hastanın sadece üçünde söz konusu idi (% 7.1). Bu hastaların ikisi diare (% 4.7), biri de bulantı (%2.3) nedeniyle tedaviyi kestiklerini belirtti.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulguları.(Arka Sayfada)

Tartışma

HP'nin bulunuşundan beri, kronik gastrit(2), duodenal ülser(3), gastrik ülser(4) ve distal mide adenokarsinomasi(5) ile ilgisini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu gözlemler araştırmacıları, mikroorganizmayı mide mukozasından elimine etmeyi amaçlayan terapötik araştırmalara itmiştir(6). Fakat HP için uygun tedavi bulunması oldukça zordur. HP, invitro olarak pek çok antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen, invivo olarak antibiyotik monoterapilerinin HP üzerinde çok az etkili veya etkisiz olduğu görülmüştür(7).

Birçok tedavi şekli denenmiştir. Bu tedavilerden monoterapilerin eradikasyon oranları % 0-44 arasında(8,9), kombine terapilerin eradikasyon oranları ise % 33-94 arasında bulunmuştur(10,11).İki haftalık üçlü tedavi halen kabul gören tedavi şekli olmasına rağmen(12), yan etkileri başlıca dezavantajıdır. Yan etkileri azaltıp hasta uyumunu arttırmak için, kısa süreli rejim-

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bulguları.

Hasta No	Ad Soyad	Yaş	Cins	Sigara	Alkol	NSAID	TO TS Endoskopi	Endoskopi	Tam Eradikasyon
1	R.K.	48	E	Var	Yok	Yok	Ülser	Gastrit	+
2	N.İ.	38	K	Var	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
3	H.B.	30	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	--
4	K.K.	50	K	Yok	Yok	Var	Ülser	Gastrit	+
5	L.K.	44	K	Yok	Yok	Var	Gastrit	Gastrit	+
6	A.Ş.	50	E	Yok	Yok	Var	Gastrit	Gastrit	+
7	R.O.	45	E	Var	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	--
8	F.K.	46	E	Var	Yok	Var	Ülser	Gastrit	+
9	S.D.	28	K	Yok	Yok	Yok	Ülser	Normal	+
10	S.T.	19	K	Var	Yok	Yok	Gastrit	Normal	+
11	M.Ş.	24	E	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
12	N.P.	30	K	Yok	Yok	Yok	Ülser	Gastrit	+
13	S.K.	47	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	--
14	D.E.	26	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
15	A.Ç.	40	E	Var	Var	Yok	Gastrit	Gastrit	--
16	H.C.	72	E	Yok	Var	Yok	Gastrit	Gastrit	+
17	L.D.	20	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
18	N.K.	38	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
19	C.İ.	40	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
20	O.E.	39	K	Yok	Yok	Yok	Ülser	Gastrit	+
21	H.D.	64	E	Yok	Yok	Var	Gastrit	Gastrit	+
22	H.G.	40	E	Var	Var	Yok	Ülser	Gastrit	+
23	A.B.	33	K	Var	Yok	Yok	Ülser	Normal	+
24	F.V.	45	E	Yok	Var	Yok	Gastrit	Gastrit	+
25	R.Ç.	40	K	Var	Yok	Yok	Ülser	Gastrit	+
26	R.K.	47	E	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
27	A.A.	37	K	Yok	Yok	Var	Gastrit	Gastrit	--
28	H.Ö.	49	K	Var	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
29	Y.K.	48	E	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
30	H.Ö.	40	K	Yok	Yok	Yok	Ülser	Normal	+
31	M.Y.	20	E	Yok	Yok	Yok	Ülser	Gastrit	+
32	Ç.M.	55	K	Var	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
33	E.O.	40	E	Var	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
34	HT.	53	E	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
35	A.A.	47	K	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+
36	R.T.	52	E	Yok	Yok	Yok	Gastrit	Gastrit	+

ler denenmeye başlanmıştır(13,14).

Amoksisilin, bizmut tuzları ve ornidazolün değişik kombinasyonlarda oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır(15). Bunlara proton pompa inhibitörlerinin(PPI) eklenmesi, antibiyotiklerin in vivo aktivitesini ve stabilitesini artırması açısından oldukça etkilidir. Ayrıca HP için selektif aktivite gösterir ve kombine terapilerin yan etkilerini azaltır. Teorik olarak antibiyotikler, HP'ye karşı, asidik olmayan bir çevrede daha etkilidir. PPI'ların, antibiyotiklerin daha bakterisidal olabileceği bir ortama neden oldukları bildirilmiştir(16). Bu etki, asit supresyonuna veya gastrik salgıları azaltarak gastrik mukozadaki antibiyotik konsantrasyonunun artmasına bağlı olabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 14-18

Antibiyotikler, asidik olmayan bir ortamda daha stabil olabilir veya yıkımları gecikebilir. PPI'ların indüklediği asit inhibisyonu, antibiyotiklerin bakterisidal potansiyelini artırabilir.

Lansoprazolün antibakteriyel aktivitesi, omeprazol ve H₂-RA'lerinden fazla, tripotasyum-distratobizmutat'a (TDB) eşittir. Invitro olarak, lansoprazolün omeprazolden 4-10 kez daha iyi anti-helikobakterik etki yaptığı bildirilmiştir(17). Ayrıca daha çabuk asit supresyonu yaptığı da bildirilmektedir (18). Bu yüzden lansoprazol tedavi rejimlerinde omeprazolün yerini almıştır.

PPI ve iki antibakteriyel ajanın daha kısa tedaviye olanak sağladığı gösterilmiştir (19). Kısa tedaviler yan etkileri de azaltmaktadır. Yedi gün-

lük tedavilerle de kür oranı % 90'ın üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle tedaviye iki haftadan uzun süre devam etmeye gerek olmadığı belirtilmiştir(20,21). Yedi günlük üçlü ve dördü tedavilerde yan etki oranı %2.8 olarak bulunmuştur(22,23). Ayrıca daha kısa süreli dördü çalışmalarda da, eradikasyon oranları diğer çalışmalara yakın bulunmuştur(24,25).

Houben ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı bir araştırmada(26), bizmuta dayalı bir ya da iki haftalık üçlü tedavilerin % 80'in altında bir eradikasyon sağladıkları bildirilmektedir. Bunun tek istisnası iki haftalık bizmut-tetrasiklin-metranidazol tedavisidir ki bunun oranı % 94'tür. Bir haftalık PPI'lara dayalı üçlü tedavi protokollerinde ise eradikasyon ortalaması % 84 olarak bulunmuştur.

De Boer ve arkadaşlarının 51 hastada yaptığı başka bir çalışmada ise (27), üç günlük lansoprazol tedavisinin ardından dört gün boyunca lansoprazol-bizmut-tetrasiklin-metranidazol protokolü uygulanmış ve eradikasyon oranı % 94 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda oranın bu kadar yüksek olmamasının sebebi, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla, enfeksiyonun ve direnç gelişiminin çok daha fazla görülmesi olabilir(27). Ayrıca yurdumuzdaki helicobacter suşları da, Avrupa'dakinden farklı olabilir(28).

İtalya'da yapılan bir diğer araştırmada da (24), Tucci ve arkadaşları, 34 duodenal ülserli ve 37 ülsersiz dispepsili hastaya yedi günlük omeprazol tedavisi ile birlikte son iki gününde eklenmek üzere, günde dört defa 240mg bizmut, günde 4gram amoksisilin ve günde üç defa 500mg tinidazol vermişler ve eradikasyon oranını, çalışmamıza yakın olarak, % 84 bulmuşlardır. Yine benzer şekilde, ülserde eradikasyon oranını daha yüksek bulmuşlardır.

Tüm bu ve benzeri çalışmaların ışığında, kısa süreli tedavilerin en az uzun süreli tedaviler kadar etkin olduğu; yan etkilerin daha az, fakat hasta uyumunun daha fazla görüldüğü sonucuna varılabilir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyum gösteren sonuçlar elde ettik ve HP eradikasyonunda tedavimizin ülkemiz için, yan etkisinin az, uyumun ve etkinliğinin fazla olması nedeniyle iyi bir alternatif olabileceği sonucuna vardık.

Yazışma adresi:

Dr. Serpil AYDIN

P.K.12 32000 Isparta

Kaynaklar

1. Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk of management of associated diseases; gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 1(suppl):71-88
2. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroent* 1989; 96: 615-625
3. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the "leaking roof" concept. *Lancet* 1988; 2: 1467-1469
4. Labenz J, Börsch G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35: 19-22
5. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-323
6. Hogan RPH, Gummet PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35: 323-326
7. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235
8. Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, Deprez C, De Reuck M, Deltenre M. *Campylobacter pylori*-associated gastritis: A double blind placebo controlled trial with amoxycillin. *Am J Gastroent* 1988; 83: 365-372
9. Gilman R, Leon-Barva R, Ramirez-Ramos A, Morgan D, et al. Efficacy of nitrofurans in the treatment of antral gastritis with *Campylobacter pyloridis*. *Gastroent* 1987(abstract); 92: 1405
10. Bayerdorffer E, Simon TH, Bastlein CH, Ottenjann R, Kasper G. Bismuth/Ofloxacin combination for duodenal ulcer. *Lancet* 1987; 2: 1467-1468
11. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 1: 1233-1235
12. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroent* 1992; 87: 1716-1727
13. Labenz J, Gyenes E, Peitz U, Borsch G. Ciprofloxacin-omeprazole treatment for eradication of *Helicobacter pylori*. *Enferm Dig* 1990(abstract); 78: 104
14. Logan RPH, Gummet PA, Misiewicz JJ, Karim QN, et al. One week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991; 2: 1249-1252
15. Rauws EAJ. Therapeutic attempts at eradication of *Campylobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 1: 34-41

16. McLaren A, McColm AA; Bangshaw J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* without antibiotics. *Gut* 1995(abstract); 37: A 63
17. Nagata K, Takagi E, Tsuda M, et al. Inhibitory action of lansoprazole and its analogs against *Helicobacter pylori*: Inhibition of growth is not related to inhibition of urease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 567-570
18. Ripke H, Fuder H, Kleistl P, et al. Intragastric pH under various dosage regimens of lansoprazole as compared to a reference treatment with omeprazole. *Gut* 1995(abstract); 37: A 23
19. Soll AH. Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease: Practice guidelines. *JAMA* 1996; 275: 622-629
20. de Boer WA, Driessen WMM, et al. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating *H.pylori*. *Am J Gastroent* 1994; 89: 1993-1997
21. Rodionoff P, Hyland L, Ostapowicz N, et al. Triple therapy for *H.pylori* eradication- 1, 2, 4 weeks? *W Cong Gastroent* 1990; Abstract p 938
22. Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *H pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 697-702
23. de Boer WA. Treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroent* 1994; 19: 347-350
24. Tucci A, Poli L, et al. Weekend therapy for the treatment of *helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroent* 1998; 93: 737-742
25. de Boer WA, Driessen WMM, Tytgat NJ. Only four days quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 633-638
26. Hoben MHMG, van de Beek D, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy in Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 1999; supp 230: 17-22
27. de Boer WA, va Etten RJXM, Schade RWB, et al. 4-Day lansoprazole quadruple therapy: A highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroent* 1996; 91: 1778-1781
28. Whitaker CJ, Dubrel AJ, Galpin OP. Social and geographical risk factors in *Helicobacter* infection. *Epidemiol Infec* 1993; 111: 63-70
29. Blaser MJ. Role of *vac A* and the *cag A* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 73-77