

Helicobacter pylori Eradikasyonunda Kullanılan Kombine Tedavilerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Recep ÇAĞLAR ¹

ÖZ

Amaç: *Helicobacter pylori*; ülser, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik adenokanserlere neden olabilmektedir. Bu çalışmada *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan kombine tedaviler ve bu tedavilere bizmut subsitrat (BS) eklenerek *H. pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2019- Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenterolojik Cerrahi Kliniğinde endoskopik biyopside *H. pylori* tespit edilen ve eradikasyonda 14 günlük; 1- Klasik üçlü tedavi, 2- Klasik üçlü tedavi + BS, 3- proton pompa inhibitörleri (PPI) + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol ve 4- PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS kombine tedavileri kullanan 190 hasta retrospektif olarak dört gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 190 hastanın 85'i (%44,70) erkek, 105'i (%55,30) kadın ve yaş ortalaması 41,90 idi. *H. pylori* eradikasyonu için klasik üçlü tedavi kullanan 42 (%22,10) hastanın 27'si (%64,28), klasik üçlü tedavi + BS kullanan 44 (%23,20) hastanın 33'ü (%75), PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kullanan 43 (%22,60) hastanın 35'i (%81,39) ve PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS tedavi kullanan 61 (%32,10) hastanın 54'ünde (%88,52) *H. pylori* eradikasyonunun başarılı olduğu görülmüştür (p=0,027). Her dört grupta da *H. pylori* eradikasyon başarıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: *H. pylori* eradikasyonunda kombine tedavilere BS eklenmesi tedavi başarı oranlarını arttırmıştır. *H. pylori* eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesi, seçilen tedavi rejimi, hastanın uyumu ve antibiyotik direncine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*; bizmut subsitrat; eradikasyon; proton pompa inhibitörleri.

Comparison of the Efficiency of Combined Treatments Used in the Eradication of *Helicobacter Pylori*

ABSTRACT

Aim: *Helicobacter pylori*, can cause ulcer, gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric adenocarcinoma. In this study, it was aimed to compare the *H. pylori* eradication rates obtained with the combined treatments used in *H. pylori* eradication and the addition of bismuth subcitrate (BS) to these treatments.

Material and Methods: 190 patients who were found to have *H. pylori* in endoscopic biopsy in the gastroenterological surgery clinic of Mersin City Training and Research Hospital between January 2019 and January 2022 and used 14-day 1- classical triple therapy, 2- classical triple therapy + BS, 3- proton pump inhibitors (PPI) + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol, and 4- combination of PPI + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol + BS for 14 days for HP eradication, were retrospectively divided into 4 groups and included in the study.

Results: Of 190 patients enrolled in the study, 85 (44.70%) were male and 105 (55.30%) were female; the mean age of the study population was 41.9 years. *H. pylori* eradication was successful in 33 (75%) of 44 (23.20%) patients who used the classical triple therapy; 33 (75%) of 44 (23.20%) patients who used the classical triple therapy + BS; 35 (81.39%) of 42 (22.60%) patients who used PPI + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol; and 54 (88.52%) of 61 (32.10%) patients who used PPI + amoxicillin-clavulonic acid + metranidazol + BS (p=0.027). HP eradication success was statistically significant in each of the four groups (p<0.05).

Conclusion: Adding BS to combination therapies increased the success rates in *H. pylori* eradication. Successful *H. pylori* eradication depends on the treatment regimen chosen, patient compliance, and antibiotic resistance.

Keywords: *Helicobacter pylori*; bismuth subcitrate; eradication; proton pump inhibitors.

¹Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel/Gastroenterolojik Cerrahi Bölümü, Mersin, Türkiye

GİRİŞ

Helicobacter pylori, dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu enfekte eden, görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık gösteren, gastrik mukozada atrofi ve metaplaziye sebep olarak gastroduodenal ülser, gastrik kanser ve MALToma (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması) gelişimine neden olabilen önemli bir mikroorganizmadır. Bu nedenle asemptomatik hastalarda bile *H. pylori* eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Ancak antibiyotiklere direnç geliştirebilme yeteneği nedeniyle *H. pylori*'nin tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır (1-4).

H. pylori enfeksiyonunun tanısı ve tedavisi birçok gastrointestinal sistem bozukluklarının tedavisinin önemli bir parçasıdır. Tanıda, invaziv (kültür, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme, moleküler yöntemler) ve noninvaziv testler (üre- nefes testi, gaitada antijen/nükleik asit aranması, serolojik yöntemler, gaita kültürü) kullanılır (5).

Bu çalışmada retrospektif olarak *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan klasik üçlü tedavi, PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kombinasyonu ve bu iki tedavi kombinasyonuna BS eklenerek *H. pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2019-Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenterolojik Cerrahi Kliniğinde endoskopik biyopside *H. pylori* tespit edilen ve dosyalarına ulaşılabilen 190 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eradikasyonda kullanılan kombine tedaviler, tedavi sonrası *H. pylori* sonuçları kaydedildi. Eradikasyonda kullanılan 14 günlük ilaç tedavisine göre hastalar dört gruba ayrıldı: Grup 1- PPI 2×40 mg/gün + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + klaritromisin 2×500 mg/gün içeren klasik üçlü tedavi, Grup 2- Klasik üçlü tedavi + BS kombinasyonu, Grup 3- PPI 2×40 mg/gün + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + metranidazol 2×500 mg/g kombinasyonu ve Grup 4- PPI + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + metranidazol 2×500 mg/gün + BS kombinasyon tedavileri. Kombine tedavi bitiminden altı hafta sonra, eradikasyon tedavisinin etkinliği non-invaziv yöntem olan gaitada HP antijeni ile kontrol edildi. Gastrik cerrahi geçiren, hamile, tedavisini düzenli kullanmayan ve tedavi sonrası kontrole gelmeyen olgular çalışma dışı tutuldu. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (06/ 07/ 2022 tarih ve 2022/ 458 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizlerinde IBM SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, IL, United States) veri programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n(%) ve ortalama±standart sapma ile sunuldu. Tedavi gruplarının başarısının istatistiksel karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 190 hastanın 85'i (%44,70) erkek, 105'i (%55,30) kadın ve yaş ortalaması 41,90±13,4 idi. *H.*

pylori eradikasyonu için klasik üçlü tedavi kullanan 42 (%22,10) hastanın 27'si (%64,20), klasik üçlü tedavi + BS kullanan 44 (%23,20) hastanın 33'ü (%75), PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kullanan 43 (%22,60) hastanın 35'i (%81,30) ve PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS kullanan 61 (%32,10) hastanın 54'ünde (%88,50) *H. pylori* eradikasyonunun başarılı olduğu görülmüştür ($p=0,027$). Her dört grupta da *H. pylori* eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavi grupları ve eradikasyon oranları

Gruplar	Hasta sayısı (n), (%)	HP (-) (n), (%)	HP (+) (n), (%)	p value
Grup 1	42 (22,10)	27 (64,28)	15 (35,72)	0,027
Grup 2	44 (23,20)	33 (75)	11 (25)	
Grup 3	43 (22,60)	35 (81,39)	8 (18,61)	
Grup 4	61 (32,1)	54 (88,52)	7 (11,48)	

HP: *Helicobacter pylori*

TARTIŞMA

H. pylori eradikasyon tedavisinde farklı tedavi protokolleri kullanılmakla beraber, hala optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır. Günümüzde hala en sık kullanılan tedavi PPI, klaritromisin ve amoksisilin den oluşan klasik 3'lü tedavidir. Bu tedavinin başarı oranı ise %70-95 arasındadır (6).

Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde klaritromisin yerine metranidazol tercih edilerek alternatif diğer bir üçlü veya dördü tedavi de önerilmektedir. Güncellenen Maastricht IV kılavuzuna göre *H. pylori* eradikasyon tedavisi, klaritromisin direnci olan ve olmayan bölgeler olarak ikiye ayrılmış ve farklı tedaviler önerilmiştir. Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde ilk basamak tedavide klasik üçlü tedavi ve BS içeren dördü tedavi, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde ise BS içeren yada içermeyen dördü tedavi veya ardışık tedaviler önerilmektedir. Son yıllarda klasik 3'lü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranları antibiyotik direnci (özellikle klaritromisin), tedavi süresi, hasta uyumu ve bölgesel farklılıklar nedeniyle düşmüştür. Klaritromisin direncinin prevalansı, coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekte olup Türkiye'de yaklaşık %40 civarındadır (6-8).

Altıntaş ve arkadaşları (9) klasik 3'lü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranını %43,5, Gülter ve arkadaşları (10) %45,8, Çekin ve arkadaşları ise (11) %70 bildirmiştir. Uyanıkoğlu ve arkadaşları (12,13) tarafından yapılan çalışmalarda *H. pylori* eradikasyon oranı Doğu Anadolu Bölgesi'nde %71, Şanlıurfa yöresinde ise %60 saptanmıştır. Demir ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada ise Tokat ili ve çevresinde klasik üçlü tedavinin etkinliği %86,2 bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %64,2 idi.

BS; topikal olarak bikarbonat, mukus ve prostoglandin artışına, pepsin aktivasyonu inhibisyonu ile de ülser iyileşmesine katkıda bulunan, bakterisidal etkili bir antibakteriyel ajandır (15). Antibiyotiklerle kullanılması halinde sinerjistik etkisi olabileceği düşünülmektedir. Luther ve arkadaşları (16) tarafından yapılan meta-analizde ve Çekin ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada klasik tedaviye BS eklenmesinin eradikasyon oranı açısından klasik üçlü tedaviden farklı olmadığı bildirilmiştir. Bir başka meta-analizde; PPI, BS, metronidazol ve tetrasiklin içeren dördü tedavi rejimi ile eradikasyon oranının %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (9). Çekin ve arkadaşlarının (11) klasik 3'lü tedaviye BS eklenmesi ile yaptığı çalışmada eradikasyon oranı %72,6 görüldü. Sun ve arkadaşları (17) ve Kore'den bildirilen başka bir çalışmada 14 günlük klasik üçlü tedavi + BS tedavisi ile *H. pylori* eradikasyon oranı %94 olarak bildirilmiştir (18). Asya'da yapılan çalışmada klasik üçlü tedavi ve bizmutlu protokollerin başarı oranları sırasıyla %80 ve %90'ın üzerinde bildirilmiştir (19,20). *H. pylori* eradikasyon tedavilerine BS eklenmesinin başarı oranlarını belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir. Yine PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol ile %81,3 olan eradikasyon oranının, BS eklenmesi ile %88,5'e çıktığı görülmüştür. Graham ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada da 14 gün metronidazol kullanan bizmut dördü tedavisinin, metronidazol direncine rağmen etkili olduğu bildirildi. Ko ve arkadaşlarının (22) yaptığı 7 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde, bizmut içeren rejimlerin bizmut olmayan rejimlere göre üstün olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda ise klasik üçlü tedavi ve bizmutlu protokollerin başarı oranları sırası ile %64,2 ve %75 idi. Dolayısıyla kombine tedavilere BS eklenmesinin, eradikasyonda başarı oranlarını artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızı kısıtlayıcı faktörler; retrospektif olması, bazı hastalarla ilgili yeterli bilgilere ulaşılamaması ve randomizasyonun yapılmamış olmasıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak *H. pylori* eradikasyonunda kombin tedavilere BS eklenmesi tedavi başarı oranlarını arttırmıştır. Özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde *H. pylori* 'nin direnç kazanmasını önlediği bilinen bizmut tuzlarını da içeren tedavi seçeneklerinin kullanılması faydalı olacaktır. *H. pylori* eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesi; seçilen tedavi rejimi, hastanın uyumu ve antibiyotik direncine bağlıdır.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: R.Ç.; Tasarım: R.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: R.Ç.; Analiz ve/veya Yorum: R.Ç.; Literatür Taraması: R.Ç.; Makale Yazımı: R.Ç.; Eleştirel İnceleme: R.Ç.

KAYNAKLAR

1. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. Med J Aust. 2016; 204: 376-80.
2. Kavitt RT, Cifu AS. Management of Helicobacter pylori infection. JAMA. 2017; 317: 1572-3.

3. Ferwana, M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World journal of gastroenterology: WJG. 2015; 21(4): 1305.
4. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017; 112(2): 212-38.
5. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect Helicobacter pylori from: Culture to molecular biology. Helicobacter. 2007; 12 Suppl 2: 6-11.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut. 2012; 61(5): 646-64.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017; 66(1): 6-30.
8. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 343-57.
9. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2004; 10: 1656-8.
10. Güliter S, Keleş H, Özkurt ZN, Cengiz DU, Kolukisa E. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of helicobacter pylori? Turk J Gastroenterol. 2005; 16(1): 29-33.
11. Çekin AH, Tükel NT, Çekin Y, Sezer C, Taşdemir E. Klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmesinin Helicobacter pylori eradikasyonuna etkisi. Dicle Tıp Derg. 2012; 39(1): 54-7.
12. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. Akademik Gastroenteroloji Derg. 2012; 11 (1): 24-8.
13. Uyanıkoğlu A, Ağan Z, Yenice N. Eradikasyon öncesi test gerekli mi? 2011-2016 şanlıurfa yöresi Helikobakter pilori sıklığı. 33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, 2016; 180.
14. Demir AK, Kefeli A, Dilaveroğlu H. Helicobacter pylori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavinin etkinliği. Genel Tıp Derg. 2020; 30(1): 32-5.
15. Schindler R, Heemann U, Haug U, Stoelck B, Karatas A, Pohle C, et al. Bismuth coating of non-tunneled haemodialysis catheters reduces bacterial colonization: a randomized controlled trial.

- Nephrology Dialysis Transplantation. 2010; 25(8): 2651-6.
16. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Official journal of the American College of Gastroenterology. 2010; 105(1): 65-73.
 17. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15(3): 233-8.
 18. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, Lee SH, Park YS, Hwang JH, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter*. 2010; 15(1): 38-45.
 19. Qua CS, Manikam J, Goh KL. Efficacy of 1-week proton pump inhibitor triple therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regime in Asian patients: is it still effective 10 years on? *J Dig Dis*. 2010; 11(4): 244–8.
 20. Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, Kawamura N, Kamiya T, Kataoka H, et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2010; 47(1): 53-8.
 21. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple eradication therapies. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(9): 679-87.
 22. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019; 24(2): e12565.