

Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Bir Günlük Tedavi

ONE DAY THERAPY FOR TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Ahmet DOBRUCALI, Murat TUNCER, Feryal HAMŞIOĞLU, Aykut ÇELİK, Kadir BAL,
Hülya UZUNİSMAİL, İbrahim YURDAKUL, Mehmet ALTIN, Ergun OKTAY, İsmail DİNÇ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada *Helikobakter pilori* (HP) infeksiyonunda yüksek dozda ilaç kombinasyonu ile yapılan bir günlük tedavinin etkinliği araştırıldı. Nonülser dispepsi tanısı ile izlenen ve HP+gastrit saptanan 35 hastaya Omeprazol (40 mg), Amoksisilin (4x2000 mg), Metronidazol (4x500 mg) ve Bizmut subsitrat (4x300 mg) bir gün içinde oral verildi. Endoskopi, üreaz testi ve histopatolojik incelemeler tedaviden sonraki 30. ve 90. günlerde tekrarlandı. Tedaviden sonraki 30. günde 35 hastanın 20'sinde bakterinin eradike edildiği (%57), bunların 14'ünde de (%70) histolojik gastrit şiddetinin gerilediği görüldü. 4 hastada tedavi gerektirmeyen ve kısa sürede kendiliğinden geçen hafif yan etkiler saptandı (% 114). HP eradikasyonu elde edilen hastalardan 19'unun 3. ayda yapılan kontrollerinde 17 hastada HP negatifliğinin devam ettiği (%89), 2 hastada ise reinfeksiyon geliştiği anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: **Helikobakter pilori, Gastrit, Amoksisilin, Metronidazol, Bizmutuzları, Omeprazol**

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:262-265

Helikobakter pilorinin (HP) kronik gastrit ve peptik ülser hastalığı ile birlikteliği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmekte (1-4) ve bakterinin gastroduodenal hastalıkların patogenezi de önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (5,6). Duodenum

Geliş Tarihi: 17.7.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet DOBRUCALI
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD, Gf.sroenterioji BD,
İSTANBUL

SUMMARY

The aim of this study was the evaluation of the effect of one day high dose combined therapy on *Helicobacter Pylori* (HP) infection. Thirty-five patients suffering from nonulcer dyspepsia with HP infection received omeprazole (40 mg) + bismuth subcitrate (300 mgx4) + amoxicillin (2000 mgx4) + metronidazole (500 mgx4) for one day. Endoscopy, urease test and histology were done at entry, 30 and 90 days after the treatment. Successful eradication was obtained in 20/35 (57%) patients and gastritis had resolved in 14 (70%) of them. Side effects were induced by the treatment in 4/35 (11.4%) of patients, but these were self limiting, short lasting and did not require any specific treatment. 19 of eradicated patients were controlled 90 days after the treatment and 17 of them were still uninfected (89%) and reinfection was detected in two patients. Our data suggest that one day therapy with high doses of omeprazole, bismuth, amoxicillin and metronidazole represents relatively lower eradication according to the long term therapy schedules although it was safety, easy and inexpensive.

Key Words: **Helicobacter pylori, Gastritis, Metronidazole, Bismuth salts, Omeprazole**

Turk J Gastroenterohepatol 1995, 6:262-265

ülserli hastalarda HP eradikasyonunun ülser nüksünü azalttığı bilinmektedir (7,8). Bu nedenle HP eradikasyonuna yönelik birçok çalışma yapılmış ve değişik ilaç kombinasyonları denenmiştir. Tek ilaç kullanılarak yapılan tedavilerde elde edilen eradikasyon oranları %0 ile %44 arasında değişirken (9-11) birden fazla ilaç kullanılarak yapılan çalışmalarda bu oranlar %33 ile %94 arasında bildirilmektedir (12-16). Birden fazla ilaçla yapılan uzun süreli tedavilerde başarı oranı yükselmekle birlikte tedaviye bağlı yan etkilerin görülme sıklığı artmakta ve hastaların tedaviyi yarıda kesmeleri gibi durumlarla sık olarak karşılaşmaktadır (7,17-20).

Bu sebeple son yıllarda HP'nin eradikasyonuna **yönelik** kısa süreli tedavi şekilleri geliştirilmeye başlanmıştır (21,22). Çalışmamızda, **yüksek doz Omeprazol**, amoksisilin, bizmut ve metronidazol kullanılarak yapılan bir günlük tedavinin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE METOD

Hastalar

Kronik dispeptik yakınmalarla başvuran ve HP+bulunan 35 hasta çalışmaya alındı. Başka organ sistemlerine bağlı organik, metabolik ve psikiatrik hastalığı olanlar, mideye yönelik cerrahi girişim geçiren, çalışmada kullanılan ilaçlara karşı allerji tanımlayan hastalar, **gebeler** ve endoskopik incelemede gastrit dışında patoloji saptananlar çalışmaya alınmadı. Hastaların 281 kadın, 7si erkek olup yaş ortalamaları 41.8 (18-75)'di. Hastaların hepsinden anamnez alınarak beden muayenesi, kan sayımı, tam idrar tahlili ve biokimyasal testleri, özofagogastroduodenoskopi, üreaz testi ve histopatolojik inceleme yapıldı. Kan sayımları, idrar tahlili ve biokimyasal tetkikleri tedavinin 2 ve 10 gününde tekrarlandı.

Endoskopik ve histopatolojik inceleme

Özofagogastroduodenoskopik incelemede Pentax FG-32 endoskop kullanıldı. Endoskopi sırasında antrumdan (pilorun 3-4 cm proksimalinden 120 derece aralıklarla 3 adet) ve korpusdan (büyük kurvaturdan 1 adet) biyopsi alındı. Endoskopi ve biyopsi forsepsi her kullanımdan sonra %2'lik glutaraldehitte temizlendi. Antrumdan alınan biyopsi örneklerinden biri üreaz testi için %10'luk üre ve indikatör olarak fenol kırmızısı içeren tüplere konularak en geç bir saat içinde solüsyon ve/veya biyopsi materyalinin kırmızılaşması pozitif üreaz testi olarak kabul edildi (23). Diğer biyopsi örnekleri %10'luk formolde saklanarak histopatolojik tetkike hazırlandı. Hematoksilin-Eozin ve Giemsa boyalar kullanılarak hazırlanan preparatlar gastrit, inflamasyon şiddeti ve HP varlığı yönünden incelendi. Histopatolojik incelemede, lamina propriada lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltrasyon varlığında kronik gastrit, bunlara ilaveten mukozal polimorfonükleer hücrelerin sayısında artış görüldüğünde de aktif kronik gastrit varlığı kabul edildi (24,25). Mukozal ödem, glandüler atrofi ve diğer bulguların varlığı ayrıca kaydedildi. Pozitif üreaz testi ve histolojik incelemede bakterilerin görülmesi halinde HP+olduğuna karar verildi. Endoskopi, üreaz testi ve histopatolojik incelemeler tedaviden sonraki 30 ve 90 günlerde tekrarlandı.

Tedavi

Çalışmaya alınan hastalara gece yatmadan önce 40 mg Omeprazol verildikten sonra ertesi gün 8 g amoksisilin (1 g'lık tabletlerden 4x2 adet, yemeklerden 15 dk sonra), 2 g metronidazol (500 mg tabletlerden 4x1. yemeklerden 15 dk sonra) ve 1200 mg koloidal bizmut subsitrat (300 mg tabletlerden 4x1, yemek-

lerden bir saat önce) şeklinde yüksek doz kombine tedavi uygulandı. Bu tedaviden sonra hiperasiditeyi düşürdüren semptomları olan hastalara gerektiğinde antasit kullanmaları tavsiye edildi. Tedaviden sonraki 2 ve 10. günlerde kan sayımı, idrar tahlili ve biokimyasal testler tekrarlanarak kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler yönünden hastalar sorgulandı. Tedaviden bir ve üç ay sonra tekrar özofagogastroduodenoskopi yapılarak üreaz testi ve histopatolojik inceleme tekrarlandı.

İstatistiksel analizlerde Chi-square testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

HP (+) olan 35 hastanın mide mukozasından alınan biyopsi örnekleri incelendiğinde 11 hastada şiddetli, 21 hastada orta, 3 hastada da hafif derecede aktivasyon gösteren kronik aktif gastrit bulguları saptandı. Tedaviden bir ay sonra hastaların 20'sinde (%57) histopatolojik inceleme ve üreaz. testinde HP'nin kaybolduğu görüldü. HP eradike edilen hastaların hepsinde histolojik incelemede kronik gastrit bulgularının devam etmekte birlikte 14'ünde inflamasyon şiddetinin azaldığı (14/20, %70), 6'sında ise inflamasyon şiddetinde değişme olmadığı görüldü. Yine bu 20 hastanın 13'ünde (13/20, %65) tedavi öncesindeki şikayetlerin kaybolduğu 7'sinde ise azalmakla beraber devam ettiği saptandı. HP eradike edilemeyen grupta ise (15. %43) inflamasyon şiddetinin 5 hastada azalırken (5/15, %30) 10 hastada değişmediği tespit edildi (p<0.05). Bu grupta 4 hastanın tedavi öncesindeki şikayetlerinde kaybolma (4/15, %26), 11 hastada ise azalma olduğu anlaşıldı (p<0.05) (Tablo 1). HP eradike edilen 20 hastanın 19'una tedaviden sonraki 3. ayda yapılan üreaz testi ve histopatolojik incelemede 17 hastada HP negatifliğinin devam ettiği (%89), iki hastanın ise reinfekte olduğu saptandı. 3. ayda HP (-) olan 17 hastanın hepsinde histopatolojik incelemede hafif ve orta şiddette kronik yüzeysel gastrit bulgularının devam ettiği, ancak hastaların genelde semptomsuz oldukları görüldü.

35 hastanın 4'ünde (%11.4) tedavi sırasında kısa süren ve kendiliğinden geçen yan etkilere rastlandı, (2 hastada bulantı ve ağızda metalik tat, bir hastada bu-

Tablo 1.

	Kronik aktif gastrit		
	Hasta sayısı	HPM	HP(-)
Tedavi öncesi	35	35	—
Tedaviden 1 ay sonra	35	15	20(%57)
Mukozal			
inflamasyonda azalma	19/35	5/15 (%30)	14/20 (%70)
Tedaviden 3 ay sonra	19	2	17(%89)

lanıtı ve iki gün süren ishal, bir hastada da vajinal kaşıntı). Hastaların hiçbirinde kan sayımı, idrar tahlili ve biokimyasal testlerde anlamlı değişimler saptanmadı. Bir hastada tedavinin ikinci gününde ölçülen transaminaz değerlerinde hafif yükselme olduysa da 10. günde ki kontrolde normal seviyelere İndiği görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, bir günlük yüksek dozda kombine ilaç tedavisi ile hastaların ancak yarısından biraz fazlasında (%57) HP eradikasyonunun sağlanabildiğini göstermiştir. Eradikasyon oranı uzun süreli kombine ilaç tedavilerinde elde edilen sonuçlara göre oldukça düşüktür (12-15). Tuccl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bir günlük kombine ilaç tedavisi sonrasında (Omeprazol, amoksisilin, bizmut ve metronidazol) %72 oranında eradikasyon elde edildiği, tedaviye bağlı yan etki sıklığının da %19 olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, uzun süreli kombine ilaç tedavilerinde elde edilenlere yakın bir sonuç sağladıklarını, yüksek dozda ilaç kullanımının bu başarıdan sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (17). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu değildir. Daha önce omeprazol + siprofloksasin ve bizmut + amoksisilin + metronidazol kombinasyonları ile yapılan bir haftalık tedavilerde elde edilen eradikasyon oranları sırasıyla %15 ve %72 bulunmuştur (21,26). Daha önce yapılan çalışmalarda metronidazol, amoksisilin ve bizmutun değişik kombinasyonlarda kullanılmasının en etkili tedaviyi sağlayabildiği bildirilmekle beraber (27) son yıllarda tedaviye cevap alınamayan hastaların %67'sinde bakterinin metronidazole karşı direnç gösterdiğinin saptanması araştırmacıların metronidazol ihtiva etmeyen ilaç kombinasyonlarını tercih etmelerine yol açmıştır (28-31). Özellikle omeprazol ve antibiyotik kombinasyonları ile (klaritromisin, tetrasiklin vb) yüksek eradikasyon oranları bildirilmektedir (29-31).

Çalışmamızda mide mukozasındaki HP yoğunluğu ile inflamasyon şiddetini gösteren histolojik bulgular arasında anlamlı korelasyon saptanmasına rağmen HP eradike edilen 20 hastanın 14'ünde (%70) mide mukozasındaki inflamasyon şiddetinin azaldığı, 13'ünde (%60) tedavi öncesindeki şikayetlerin kaybolduğu görülmüştür. HP eradike edilemeyen grupta ise bu oranlar sırasıyla %30 ve %25'dir, (p<0.05). Bu bulgular literatürde uyumlu olup (13-16). HP'nin gastrit patogenezinde rol oynayan önemli faktörlerden biri olduğu fikrini desteklemektedir.

Uzun süreli tedavilerin aksine bir günlük tedavide yan etki sıklığı %11.4 gibi düşük bir oran göstermektedir. Tedavi maliyeti açısından incelendiğinde, bir günlük kombine yüksek doz ilaç tedavisinin maliyeti yaklaşık 1.250.000 TL'dir. Bu maliyet 15 günlük omeprazol + amoksisilin tedavisinde 1.500.000 TL'na, 4 haftalık amoksisilin, bizmut ve metronidazol kombinasyonunda da 2.250.000 TL'na yükselmektedir. Maliyet düşüklüğü ve yan etki azlığına rağmen bir günlük tedavinin başarı oranı %57 gibi çok İyi sayılamayacak bir seviyededir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, HP eradikasyonunda yüksek dozda amoksisilin, metronidazol, bizmut ve omeprazolla yapılan bir günlük tedavinin, yan etki azlığı, kısa sürmesi, hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi ve maliyet düşüklüğü gibi avantajlarına rağmen nisbeten düşük olan (%57) etkinliği nedeniyle klinikte sınırlı bir kullanılabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-75.
2. Mc Kinlay AN, Upadhyay R, Gemmell CG, Rossel RL. Helicobacter pylori. Bridging the credibility gap. *Gut* 1990; 31:940-5.
3. Spiro HM ed. *Clinical gastroenterology*, 4th ed. Newyork: Mc Graw-Hill Inc 1993:192-200.
4. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. In: *Gastrointestinal disease*. Sleisenger and Fortran. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:1:551-7.
5. Marshall BJ. Campylobacter pylori; Its link to gastritis and peptic ulcer. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl):97-93 (Abstract).
6. Lee A. Future research in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 30:103-5.
7. Hunt RH. Gastric acid secretion and helicobacter pylori. Implications for ulcer healing and eradication of the organism. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:481-3.
8. Reuws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of helicobacter pylori. *Lancet* 1990; 335:1233-35.
9. Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, Deprez C, DeReuck M, Delfenre M. Campylobacter associated gastritis; A double blind placebo controlled trial with amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:365-72.
10. Borch G, Mai U, Muller KM. Monotherapy or polychemotherapy in the treatment of Campylobacter pylori related gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:101 -6.
11. Gilman R, Leon BR, Ramirez RA, Monjan D, Recavanon S et al. Efficacy of nitrofurans In the treatment of antral gastritis with Campylobacter pyloridis. *Gastroenterology* 1987; 92:1405 (Abstract).
12. Bayerdorffer E, Simon TH, Bastlein CH, Ottenjann R, Kasper G. Bismuth/ofloxacin combination for duodenal ulcer. *Lancet* 1987; 2:1467:6.
13. Axon AT R. Campylobacter pylori therapy review. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:35-8.
14. Marshall BJ, Warren JR, Blincow ED, Philips M et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 2:1437-41.

15. Borch G, Mai U, Opferkoch W. Oral triple therapy may effectively eradicate *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988; 94:44 (Abstract).
16. Borody JB, Cole P, Noonan S, Morgan A et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J* 1989 Aust; 151:431-5 (Abstract).
17. Tucci A, Corinaldesi R, Stannellini V, Paparo JR et al. One-day therapy for treatment of *helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Science* 1993; 38:1670-73.
18. Glupczynski Y, Bordeaux L, Vechas M et al. Short term double or triple oral drug treatment of *helicobacter pylori* in Central Africa. *Gastroenterology* 1990; 98 (Abstract).
19. Borody TJ, Cole, Noonan S et al. Long term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1989; 94 (Abstract).
20. Marshall BJ, Hoffman SR, McCallum RW. Incidence of side effects during bismuth sub-salicylate and antibiotic therapy for *helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1991; 100 (Abstract).
21. Axon AR. Duodenal ulcer; the villain unmasked? *Br Med J* 1991;302:919-21.
22. Weil J, Bell GD, Powell H et al. *Helicobacter pylori* and metronidazole resistance. *Lancet* 1990; 336:1445.
23. Thillainayagam AV, Arvind AS, Cook RS et al. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *helicobacter pylori*. *Gut* 1991; 32:467-9.
24. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopy biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; 25:1-11.
25. Yogeshwar D, Ronald A. The gastrointestinal tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, ed. *Pathologic basis of disease*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988:827-909.
26. Logan RRH, Gummert PA, Misiewicz JJ et al. One week eradication regimen for *helicobacter pylori*. *Lancet* 1991; 2:1249-52.
27. Axon ATR. *Helicobacter pylori* therapy: Effects on peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:131-7.
28. Al-Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, Gentz RM, Graham DY. Clarithromycin, tetracycline and bismuth: A new non metronidazole therapy for *helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 85:1203-05.
29. Labenz J, Röhl GH, Bertrams J, Borsch G. Amoxicillin plus omeprazole for eradication of *helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. II. United European Gastroenterology Week, Barcelona, 1993 July: 99.
30. Adamlek.RJ, Wejener M, Richen D et al. Successful *helicobacter pylori* eradication: a systemic or topic effects of antibiotics? *Gastroenterology* 1993; 104:A-598.
31. Sehaufelberger H, Logan RPH, Misiewicz J et al. The dose and frequency of omeprazole are important in treating H.Pylori with dual therapy. *Gastroenterology* 1993; 104:A-186.
32. Bazzoli F, Zanari RM, Fossi S et al. Efficacy and tolerability of short term, low dose triple therapy for eradication of *helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1993; 104:A-247.
33. Lamoullatte H, Bernard PH, Cayla R, Meraud F, Cavinton A. A controlled study of omeprazole-amoxicillin-tinidazole vs ranitidine, amoxicillin-tinidazole in *helicobacter pylori* associated duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1992; 102:A-106.