

# GASTROINTESTINAL

## "Helicobacter Pylori" Saptanan Non-Ülser Dispepsi Olgularında Metranidazol ve Bizmut Subsitrat'ın Etkisinin Karşılaştırılmalı Çift Kör Çalışması

TUE EFFECT OF BISMUTH SUBCITRATE AND METRONIDAZOLE ON HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED PATIENTS WITH NON-ULCER DYSPEPSIA

Yard.Doç.Dr.Nadir KAYA\*, Dr.Ercüment OVALI\*, Dr.Fatma SAVRAN\*\*,  
Dr.Sancar BARIŞ\*\*\*, İnt.Dr.Metin ESER\*\*\*\*, Prof.Dr.Sait KAPICIOĞLU\*

\*19 Mayıs Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıklar ABD, \*\*Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD,  
\*\*\* Patoloji ABD. \*\*\*\* Son sınıf öğrencisi, SAMSUN

### ÖZET

31 *Helicobacter pylori* (HP) pozitif non-ülser dispepsi olgusu randomize olarak bizmut subsitrat günde 4 kez 300 mg, 21 gün veya metranidazol günde 3 kez 250 mg, 14 gün olmak üzere tedaviye alındı. Tedavinin sonunda antritülden HP'nin negatifleştirilmesi metranidazol alan grupta %61 bizmut subsitrat alan grupta %69 idi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Bu sonuçlar HP eradikasyonunda monoterapinin etkisinin düşük olduğu göstermektedir, bu nedenle kombine tedavi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Helicobacter pylori*, Metranidazol, Bizmut subsitrat, Non-ülser dispepsi.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1991, 2:153-158

İlk kez 1983 yılında Warren ve Marshall antral gastrik mukozada *Campylobacter* benzeri organizmayı göstermişlerdir (1). Önceleri *Campylobacter pylori* ve daha sonrada *Helicobacter pylori* (HP) olarak adlandırılan organizmanın gastrit, duodenit, peptik ülser, non-ülser dispepsi (NÜD) gibi birçok üst gastrointestinal sistem hastalığının etiolojisinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur (2-8). Gerçekten HP yüksek oranlarda bu hastalıklarla

Geliş Tarihi: 1.5.1991

Kabul Tarihi: 22.5.1991

Yazışma Adresi: Dr.Nadir KAYA  
19 Mayıs Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıklar ABD  
SAMSUN

### SUMMARY

37 *Helicobacter pylori*-positive patients with non-ulcer dyspepsia were randomized to treatment with bismuth subcitrate 300 mg four times daily for 21 days or metronidazole 250 mg three times daily 14 days. At the end of therapy > 69% of patients treated with bismuth subcitrate demonstrated clearance of the organism from the antrum, compared with 61% in metronidazole group. No significant difference was observed among these groups.

These results support that monotherapy is low for clearance of *Helicobacter pylori*, combined therapy is recommended.

**KeyWords:** *Helicobacter pylori*, Metranidazole, Bismuth subcitrate, Non-ulcer dyspepsia.

Turk J Gastroenterohepatol 1991, 2:153-158

beraber gözlenebilmekte, bu nedenle hastalığın tedavisi yanında, HP eradikasyonu iyileşme açısından önem kazanmaktadır. HP eradikasyonu için in vivo ve in vitro birçok ilaç denenmiştir (3,9-13).

Çalışmamızda HP pozitif NÜD olgularında metranidazol veya bizmut subsitrat kullanılarak HP'nin eradikasyonu çift kör olarak araştırılmış ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

### MATERYEL VE METOD

Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tıp fakültesi gastroenteroloji ünitesine başvuran, NÜD tanısı alan HP pozitif hastalar alındı. Hastaların yaşları 18-66 arasında (median yaş 49) olup 15

erkek, 16 kadın toplam 31 olgu üzerinde çalışıldı. Hastaların hiçbiri antibiyotik, H2 reseptör blokörü, antisekretuar ajan ve sucralfate kullanmıyordu. Endoskopiye, histolojik ve mikrobiyolojik tanı araştırmalarını yapan ve verilecek ilacı belirleyen gruplar birbirlerinden habersizdi. NUD tanısı için; a) En az 2 haftadır süregelen epigastrik ağrı, distres olması, b) Endoskopik olarak gastrik ülser (GÜ), GÜ, duodenal ülser (DÜ) DÜ'un ve gastroduodenitin gösterilememiş olması, c) Ve diğer incelemelerde (ultrasonografi, radyoloji gibi) son 6 aydır başka bir hastalığın saptanamamış olması esas alındı. Alınan antral mukozal biopsi örneklerinde HP saptanması için kültür, üreaz testi, histolojik inceleme ve gram boyası yapıldı. Olgular da HP pozitifliği için kültür pozitifliği veya diğer testlerden ikisinin pozitifliği esas alındı.

Tüm HP pozitif olgular rastgele ikiye ayrıldı, 1.gruba (13 olgu) bizmut subsitrat (De-nol-Eczacıbaşı) 4x300 mg/gün 21 gün süre ile, 2. gruba (18 olgu) metranidazol (metrajil-Mulda) 3x250 mg/gün 14 gün süre ile uygulandı. Her iki gruba 21. gün tekrar endoskopi yapılarak antral mukozal biopsi örneklerinde kültür, üreaz testi, histolojik değerlendirme ve gram boyama yapılarak HP araştırıldı. Endoskopik işlem tüm olgularda Olympus XQ10 tip panendoskop ile yapıldı. Acil endoskopiler ve pıhtılaşma bozukluğu olanlar çalışma dışı tutuldu. Endoskopi yapılan tüm olgulardan HP için antral biopsiler, pilorun 4 cm proksimalinden ve küçük kurvatür tarafından 4 adet olarak alındı. Örnekler gram boyası ve üreaz için steril petri kutusuna, histolojik tetkikler için %10'luk formalinc, kültür için steril serum fizyolojik içine konuldu. Endoskop her işlem öncesi dezenfektan solüsyon Gigascpt (Schülke & Mayr GmbH) ile temizlendi. Endoskopik bulgular endoskopist tarafından değerlendirildi.

**Kültür:** Örnekler steril şartlarda içerisinde vancomyine, amphotericine ve trimelhoprime-sulphamethaksazole bulunan kanlı besi yerine ekilip anaerob jar içine konuldu ayrıca içine mikroaerofilik ortam sağlamak amacıyla Campy-BAP kili yerleştirildi. 37°C'de etüvde enkübe edildi. 3 ve 7. günlerde kontre' edilerek üreme değerlendirildi. Şüpheli kolonilerden gram boyası için örnekler alındı, biyokimyasal testler açısından da üreaz, katalaz, oksidaz, glukoz, indol, hidrojen sülfür (H2S) çalışıldı.

**Üreaz testi:** Örnekler Christensen-üre besi yerine ekildi. 24 saat içindeki renk değişimi gözlemlendi. Pembeye dönüşüm pozitif olarak kabul edildi. İlk 3 saatteki renk değişimleri daha anlamlı bulundu.

**Gram boyama:** Örnekler direkt lam üzerine yayılarak gram boyası yapıldı. Kıvrık, spiral, martıkanadı şeklindeki gram negatif mikroorganizmalar tanımlandı.

**Histoloji:** Histolojik tetkik için antral doku Hematoksilen eosin ile boyandı. Histolojik incelemeler grupların dağılımından habersiz bir patolog tarafından yapıldı ve mukozal hücre yüzeylerindeki karakteristik mikroorganizmalar 100x immersiyon mikroskopisi ile değerlendirildi.

Tedavi gruplarının sonuçları Kİ-kare istatistiksel testi ile karşılaştırıldı. Ancak beklenen frekanslardan birinin 5'den az olması nedeniyle Fisher Ki-karc testi uygulandı.

## SONUÇLAR

Çalışma gruplarında 3 hafta sonra yapılan HP değerlendirmesinde metranidazol verilen gruptaki 18 hastanın 7'sinde tedaviye rağmen HP pozitifliği devam etmekte iken (%39), 11 hastada negatifleşmişti (%61). Bizmut subsitrat verilen grupta 13 hastanın 4'ünde HP pozitif iken (%31), 9 hastada ise HP negatifleşmişti (%69). Tablo 1'de gruplar görülmektedir. Şekil 1'de ise sonuçlar grafik olarak verilmiştir.

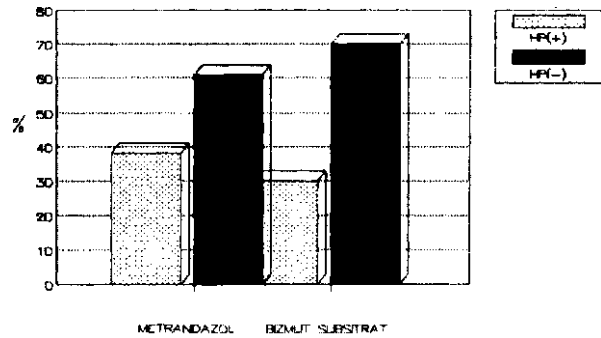
Her iki tedavinin etkinliği ki-kare analizi ile araştırıldı ve etkinlik açısından aralarında bir fark bulunamadı.

Tablo 1. Tedavi Gruplarında HP Değerlendirmesi

Tedavi grubu	IIP (+)	IIP (-)	Toplam
Metranidazol*	7 (%39)	11 (%61)	18
Bizmut subsitrat**	4 (%31)	9 (%69)	13
Toplam	11	20	31

\* 3x250 mg 14 gün

\*\* 4x300 mg 21 gün



Şekil 1. Tedavi sonrası Metranidazol ve Bizmut subsitrat alan gruplarda Helicobacter pylori (IIP) eradikasyonu

## TARTIŞMA

Son yıllarda HP'in birçok üst gastrointestinal sistem hastalıklarının etiolojisinde rolü olduğunun anlaşılmasından sonra, bu organizmanın elimine edilmesine yönelik çeşitli ajanlar kullanılmış, etkinlikleri araştırılmıştır (3).

Ülser olmaksızın kronik epigastrik ağrı önemli bir klinik sorundur. Bu hastaların çoğunda endoskopi normaldir ve NÜD'li olgular standart ülser tedavisine yeterli yanıt verememektedirler. NÜD olgularında HP pozitifliği geniş serilerde %50-70 olarak bulunmuştur (3,4,8). Bu nedenle NÜD tedavisinde HP'nin eradikasyonu tedavi yönünden önem kazanmaktadır. HP negatif olsa bile bazı NÜD olgularında yakınmaların sürdüğü bilinmektedir.

HP eritromisin, tetrasiklin, penisilin, ampicilin, sefotaksim, siprofloksasin, kanamisin gibi antibiyotiklere duyarlı, nalidiksik asid, sulfonamidlere ve trimetoprim'e ise rezistandır (14,15). Metranidazol'de HP eradikasyonunda etkilidir (16-18). HP'e sipiramisin, simetidin, ranitidin ve sukralfatın belirgin etkileri saptanamamıştır (19).

Bizmut tuzları (tripotasyum di sitrato bizmutat ve bizmut sodyum tartrat) gastrik lümeninde 4-32 microgram/ml konsantrasyonlarında HP üremesini inhibe etmektedir (15). Bizmut tuzlarının 200 yılı aşkın süredir gastrik hastalıkların tedavisinde kullanılmasına karşın etkileri yeterli olarak anlaşılmış değildir. HP inhibisyonu yanında antiasit, gastrik mukozayı kaplayıcı, muküs sekresyonunu artırıcı ve intestinal motiliteyi azaltıcı etkileri vardır (20).

Lambert ve ark. (21) gastrik antrumda HP tespit ettikleri olgularda 4 hafta süre ile tripotasyum di sitratö bizmutat kullanarak %69-73 oranında HP eradikasyonu sağlayabildiklerini göstermişlerdir.

Lanza ve ark. (22). HP pozitif olgularda bizmut disitrat ile %70 oranında HP eradikasyonu sağlamışlardır. Bazı çalışmalarda ise tek başına bizmut disitrat ile ancak %19-33 arasında HP eradikasyonu sağlanabildiği gösterilmiştir (23-24).

Metranidazol'de HP pozitif olan üstgastrointestinal hastalıklarda tedavide uygulanmış ve etkinliği geniş serilerde %50 olarak bulunmuştur (16,17,25).

Çalışmamızda Denol (bizmut sibsitrat) ile tedaviye alınan olgularda HP eradikasyonu %69 oranında bulunmuştur (Tablo 1). Mctra idazol

alan olgularda ise HP eliminasyonu %61 olarak saptanmıştır (Şekil 1). Her iki ilacın etkinliği açısından aralarında bir fark bulunamamıştır.

Önceki çalışmalar ve şimdiki araştırmamız HP eradikasyonu için tek ilaç tedavisinin yeterli olmadığını göstermektedir.

Yine tek ilaç tedavisi ile bakteri rezistansının arttığı ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü belirtilmektedir (26). Bu nedenle son yıllarda kombine tedaviler denenmektedir. Borody ve ark. (27) 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda bizmut, tetrasiklin, metranidazol üçlü tedavisi ile %94 oranında HP eradikasyonu sağlamışlardır. Yine bizmut-amoksisilin-metranidazol veya bizmut-tetrasiklin-metranidazol üçlü tedavileri ile %90'nın üzerinde HP eradikasyonu sağlandığı gösterilmiştir (23,27). Bizmut tuzlarının antibiyotiğe rezistans oluşmasını önlediği bu nedenle tedavide mutlaka kullanılması gerektiği ileri sürülmektedir (27). Üçlü kemoterapinin bir diğer avantajı da uzun süreli eradikasyon salamasıdır.

Sonuç olarak, HP eradikasyonunda metranidazol ile bizmut subsitrat kullanımı arasında etkinlik açısından fark bulunamamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ, Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-75.
2. Scubbert TT, Schnel GA: Prevalance of *Campylobacter pylori* in patients undergoing upper endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 637-42.
3. Blaser M.I: Gastric *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterol gy.* 1989; 96: 615-25.
5. Price AB, I,evi J, Dolby .IM, et al: *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease. *Gut.* 1985; 26: 1183-8.
6. Rauws AJ, Ixingenberg W, Ilouloff IU. Zanen IIC, Tytgat GNJ: *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. *Gastrocnctrology.* 1988; 94: 33-40.
7. Dooley CP, Mc Kenna D, Humpreys II, et al: Histological gastritis in duodenal ulcer *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 278-82.
8. Chamberlain MJ, Peura CD: *Campylobacter (helicobacter) pylori*; is peptic disease a bacterial infection? *Arch Intern Med.* 1990. 150: 951-5.
9. Mc Nulty C A M, Gearty .IC, Crump B, et al: *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: Investigator blind placebo-controlled trial of bizmuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J.* 1986; 645-9.

10. Oilman R, Ramincz-Ramos A, Recavarren S, et al: Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1988, 95: 1178-84.
11. Marshall B, Dye K, Plankey M, et al: Eradication of *Campylobacter pylori* infection with bismuth subsalicylate and antibiotic combination. *Am J Gastroenterol*. 1988, 83: 1035.
12. Marshall B, Warren J, Blincow E, et al: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988,1437-42.
13. Hailey FJ, Newson JII, Evaluation of bismuth subsalicylate in relieving symptoms of indigestion, *Arch Intern Med*. 1984,144:269-72.
14. Kasper G, Dickgiesser N: Antibiotic sensitivity of "*Campylobacter pyloridis*" *Eur J Clin Microbiol*. 1984, 3: 444.
15. MC Nulty C A M, Dent J, Wise R: Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pyloridis* to 11 antimicrobial agents. Pearson AD, Skirrow MB, Lior H, Rowc B eds: *Campylobacter III proceedings of the Third International Workshop on Campylobacter infections*. London: PHLS, 1985,169-70.
16. Elta Gil, Murphy R, Behler EM, Barnett JL, Nostrant IT, Kern S, Appelmann II: *Campylobacter pylori* in patients with dyspeptic symptoms and endoscopic evidence of erosion (s). *Am J Gastroenterol*. 1988,643-46.
17. Velasco Elizalde C, Quintaro Diaz M, Soto Escobart A, Bucusu Muroz F, Gonzales Cansino J, Haedo Quinorcs W: Gaslroduodenal ulcer and *Campylobacter pylori*. Behavior under treatment with de-nol metronidazole. *GEN*. 1987. 41:99-103.
18. Hirschol A M, Mentschel E, Schutze K, Nemec II, Potzi R Gang IA, Weis W, Pltschette M, Stanck G, Rotter M L: The efficacy of antimicrobial treatment in *Campylobacter pylori* associated gastritis and duodenal ulcer, *scan J Gastroenterol. (Suppl)*. 1988,142: 76-81.
19. Goodwin CS, Blake P, Blincow E: The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *J Antimicrob Chemother* 1986,17: 309-14.
20. Wilson TR: The pharmacology of tri-potassium di-citrate bismuthate (TDB) *Postgrad Med J*. 1975, 51 (Suppls) 18-11.
21. Lambert JR Dunn KL, Turner II, Korman MG: Effect on histological gastritis following eradication of *Campylobacter pyloridis* (abstr). *Gastroenterology*. 1986,90: 1509.
22. Lanza FL, Skoglund ML, Rack MF, Yardley JII: The effect of bismuth subsalicylate on the histologic gastritis seen with *Campylobacter pylori* A placebo-controlled, randomized study *Am J Gastroenterol*. 1989, 84: 1060-64.
23. Axon AT: *Campylobacter pylori* therapy review. *Scand J Gastroenterol*. 1989, 160: 35-28.
24. Marshall B.I, Goodwin CS, Warren JR et al: Longterm healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pyloridis*. A prospective double-blind study. *Gastroenterology*. 1987,92: 1518.
25. Quintero Diaz B, Sotto Escobar A: Metranidazole versus cimetidine in treatment of gastroduodenal ulcer. *lancet* 1986, I: 907.
26. Tytgut GM, Rauws EA, De Kortcr Oil: *Campylobacter pylori*. Diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1989, 11:849-53.
27. Borody T.I. Cole P, Noonan S, Morgan D, Jenne J, Ilyland L, Brandl S, Borody EG, George LL, Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med.I* 1989, Aust 151: 431-35.