

# Helicobacter Pylori (+) Nonülser Dispepsili Hastalarda Antibiyotik Uygulamas\*ı

ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI (+) NONULCER DYSPEPSIS

Dr.Kadri GÜVEN, Dr.Ömer ÖZBAKIR, Dr.Salim ERDOĞAN, Dr.Mehmet YÜCESOY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji Bölümü KAYSERİ

## ÖZET

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji bölümünde Helicobacter pylori (HP) (+) nonülser dispepsili (NÜD) hastalarda, çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının HP eradikasyonu üzerine etkileri ve tedavi sonrasında, HP(+) 'liği ile dispeptik semptomlar arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapıldı.

Yaşları 20-60 arasında değişen (ortalama 37.9±1.7) toplam 29 hasta rastgele 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=10) metronidazol (3x500 mg/gün)+tetrasiklin (4x500 mg/gün), 2. gruba (n = 9) metronidazol (3x500 mg/gün)+kolloidal bizmut subsitrat (KBS-4x120 mg/gün) ve 3. gruba (n=10) omeprazol (1x20 mg/gün)+tetrasiklin (4x500 mg/gün) 10 gün süreyle verildi.

Eradikasyon oranı 1. grupta 5 (%50), 2. grupta 4 (%44) ve 3. grupta 1 (%10) olarak bulundu (1. gruba karşı 3. grup, p<0.05). Tedavi sonrası HP (+) kalan 17 hastada (%58.7) semptomlar sürerken, 2 hasta (%6.9) semptomsuzdu. Buna karşılık HP eradike olmuş 5 hastada (%17.2) semptomlar devam ederken, 5 hastanın (%17.2) ise semptomları düzelmişti (p<0.05).

Bu çalışmanın sonuçları; HP eradikasyonu açısından metronidazole birlikte, tetrasiklin veya KBS içeren kombinasyonların 10 günlük tedavi sonucu etkili olduğunu, tetrasiklin veya KBS'in eradikasyon oranını birbirlerinden farklı olarak değiştirmedğini göstermiştir. Omeprazol+tetrasiklin kombinasyonunun eradikasyon açısından uygun olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca HP nonülser dispepsi açısından önemli bir etyolojik faktör olarak görünmüştür.

Anahtar Kelimeler: Nonülser dispepsi, Helicobacter pylori, Eradikasyon

Türk J Gastroenterohepatoloji 1994, 5: 83-86

Geliş Tarihi: 28.02.1994

Kabul Tarihi: 24.03.1994

Yazışma Adresi: Dr.Kadri GÜVEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD 38039 KAYSERİ

\* Bu araştırma 19-22 Nisan 1993, Kayseri, XI. Gevher Nesibe Tıp Günleri'nde tebliğ edilmiştir.

Türk J Gastroenterohepatol 1994, 5

## SUMMARY

The efficacy of various antibiotic regimens for eradication of Helicobacter pylori (HP) and the relation between the presence of H. pylori and dyspeptic symptoms were investigated in 29 patients with nonulcer dyspepsia at Erciyes University, Internal Medicine Dept., Gastroenterology Division.

Totally 29 patients were randomized into three groups (N1=10, N2=9, N3=10) whose ages were between 20-60 (mean 37.9±1.7). Metronidazole (3x500 mg/d) + tetracycline (4x500 mg/d); metronidazole (3x500 mg/d) + colloidal bismuth subcitrate (4x120 mg/d) and omeprazole (1x20 mg/d) + tetracycline (4x500 mg/d) were given to each group for 10 days.

Eradication rates were %50, %44, %10, respectively for each combination (N1 versus N3, p<0.05). After treatment, 17 (%58.7) of patients with HP (+) had persisting dyspepsia, while two (%6.9) were asymptomatic. In HP eradicated group, five (%17.2) patients had still dyspepsia, although the other five (%17.2) were asymptomatic.

As a conclusion; combinations including metronidazole+tetracycline or colloidal bismuth subcitrate for 10 days seemed effective for the eradication of HP. The eradication rates were not different between tetracycline or colloidal bismuth subcitrate. Omeprazole+tetracycline was an ineffective combination for eradication. HP seemed one of the major etiological factor for nonulcer dyspepsia.

Key Words: Nonulcer dyspepsia, Helicobacter pylori, Eradication.

Türk J Gastroenterohepatol 1994, 5: 83-86

Dispepsi hastayı hekime en sık getiren şikayetlerden birisidir. Yemeklerle ilişkili veya ilişkisiz epigastrik ağrı ya da rahatsızlık hissi, yanma, şişkinlik, gaz, geğirme, bulantı ve kusma gibi peptik ülser benzer şikayetleri içerir. Bu semptomların bir arada bulunduğu, ancak peptik ülser tesbit edilemeyen klinik antite, non-

ülser dispepsi (NÜD) olarak ifade edilmektedir (1,2). Patofizyolojisi tam anlaşılacakla birlikte; başta Helicobacter pylori (HP) olmak üzere kronik antral gastrit, duodenit, antral motilite bozukluğu, mide asiditesi, duodenogastrik retlü, intestinal hormonlar, psikososyal faktörler, stres, diyet, çevresel ve genetik faktörler değişen derecelerde önemli görünmektedir. Dispepsinin sıklığı değişik popülasyon çalışmalarında %38-43 oranlarında bildirilmektedir (3,4).

1983 yılında Warren ve Marshall (5), mide mukozasında Helicobacter pylori (HP)'yi tanımladılar. Bu basil ile kronik antral gastrit arasındaki kuvvetli ilişki gösterilmiştir (1,2,6-8). Yine NÜD'li hastalarda %40-87 oranında HP pozitifliği bildirilmiştir (1,2,9-11). NÜD'de major patojenik rol oynadığı kuvvetle muhtemel bu bakterinin, eradikasyonu ile histolojik ve klinik iyileşme sağlanacağı gösterilmiştir (2,12-14).

Bu çalışmada; HP (+) NÜD tanısı konan vakalarda, değişik tedavi rejimlerinin HP eradikasyonu üzerine etkisi ve HP varlığı ile dispeptik şikayetlerinin ilişkisi araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine en az bir aydır süren dispeptik şikayetlerle baş vuran hastalardan; Olympus GIF-GTO endoskopi yapılan üst s.s. endoskopisinde, peptik ülser saptanmayan 29 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda gastroözefagial reflü, kronik pankreatit veya irritable barsak sendromunu düşündürür hikaye yoktu. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, gaitada parazit, kan biyokimyası, batin ultrasonogramı) normaldi. HP varlığı histopatolojik ve/veya hızlı üreaz testi (CLO<sup>\*</sup>, Delta, West Limited, Western Australia) pozitifliği ile gösterildi. Abdominal operasyon geçirmiş, son bir ayda antibiyotik, antiülser veya antiinflamatuvar tedavi almış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

HP pozitif olan 29 NÜD'li hasta rastgele olarak 3 gruba ayrıldı (Tablo 1). 10 kişiden oluşan 1. gruba metronidazol (3x500 mg/gün)+tetraksiklin (4x500 mg/gün) [M+T], 2. gruba (n=9) metronidazol (3x500 mg/gün)+kolloidal bizmut subsitrat (KBS-4x120 mg/gün) [M+KBS] ve 3. gruba (n=10) omeprazol (1x20 mg/gün)+tetraksiklin (4x500 mg/gün) [O+T] 10 gün süreyle verildi.

Bu sürenin bitiminde hastalar kontrole çağrılarak, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları, dispeptik şikayetlerinde değişiklik olup olmadığı ve tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. Tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrol üst endoskopileri yapıldı. Antral biyopsi materyelleri histopatolojik olarak ve/veya hızlı üreaz testi ile HP varlığı açısından araştırıldı. HP (-)'liği eradikasyon olarak değerlendirildi (15).

İstatistikler: Oranlar arasındaki farkın anlamlılığı ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların tedavi grupları, yaş ve cins özellikleri.

	M+T	M+KBS	O+T
Hasta sayısı	10	9	10
Erkek/bayan	4/6	4/5	7/3
Yaş (yıl)	35	37	42

M: metronidazol, T: tetrasiklin, KBS: kolloidal bizmut subsitrat, O: omeprazol

Tablo 2. HP (+) dispepsili hastalarda semptomların dağılımı.

	M+T (n(%))	M+KBS (n(%))	O+T (n(%))	Toplam (n(%))
Epigastrik ağrı	9(90)	7(77)	9(90)	25(86)
Geçirme	6(69)	6(66)	9(90)	21(72)
Şişkinlik	7(70)	5(55)	8(80)	20(69)
Yanma	7(70)	6(66)	7(70)	20(69)
Gaz	7(70)	5(55)	7(70)	19(65)
Bulantı	3(30)	3(33)	5(50)	11(38)
Gece ağrısı	2(20)	2(22)	3(30)	7(24)
Kusma	-	-	1(10)	1(3)

M: metronidazol, T: tetrasiklin, KBS: kolloidal bizmut subsitrat, O: omeprazol.

## BULGULAR

Çalışmada yer alan 29 hastanın, yaş ve cins özellikleri ile tedavi protokolleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastalarda en sık rastlanan dispeptik şikayetler; epigastrik ağrı (%86), geçirme (%72), şişkinlik, yanma (%69) ve gaz (%65) olarak tesbit edildi (Tablo 2).

M+T tedavisi alan hastalarda, 10 gün sonunda 2/10 (%20) vakada semptomatik düzelme sağlanmışken, tedaviden 1 ay sonra alınan antral biyopside 5/10 (%50) vakada HP'nin eradike edildiği saptandı. Semptomatik düzelme gösteren 2 vakada HP negatifleşmişti. HP (-) diğer 3 vaka ile, HP eradike olmayan 5 vakada semptomlar sürmekteydi. M+KBS tedavisi alan hastalarda, 10 gün sonunda 2/9 (%23) vakada semptomatik düzelme sağlanırken, bir ay sonra alınan antral biyopside 4/9 (%44) vakada HP'nin eradike edildiği gösterildi. HP'nin eradike olduğu 2 vakada semptomlar düzeldi, 2 vakada semptomlar sürmekteydi. HP (+) kalan 5 vakada ise, semptomların devam ettiği saptandı. O+T tedavisi verilen vakalarda, 10. günde 3/10 (%30) vakada semptomatik düzelme olurken, bir ay sonra alınan antral biyopside 1/10 (%10) vakada HP'nin eradike edildiği saptandı. HP eradike edilen 1 vakada semptomlar düzeldi. Buna karşılık semptomlar HP (+) kalan 9 vakanın 2'sinde düzeldi, 7'sinde devam etmekteydi.

Tablo 3. Gruplara alt eradikasyon sonuçları.

Kombinasyon	n	HP(-)	%
M+T*	10	5	50
M+KBS	9	4	44
O+T*	10	1	10

HP: Helicobacter pylori, M: metronidazol, T: tetrasiklin, KBS: koloidal bizmut subsitrat, O: Omeprazol.

\*p<0.05

Tablo 4. Tedavi sonrası HP eradikasyonu ve semptomlarla ilişkisi

	HP(+)	HP(-)	Toplam
Dispepsi var	17	5	22
Dispepsi yok	2	5	7
Toplam	19	10	29

HP: Helicobacter pylori

p<0.05

Çalışma gruplarında HP eradikasyonu oranları değerlendirildiğinde, M+T ile M+KBS tedavileri arasındaki farkın anlamlı olmadığı (%50'ye %44, p>0.05), buna karşılık M+T tedavisiyle O+T tedavisi arasındaki etkinliğin (50'ye karşı %10, p<0.05) anlamlı olarak farklı olduğu tesbit edildi (Tablo 3).

Çalışma gruplarında HP pozitifliği ile semptomların sürmesi arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 4).

Yan etki: Hiç bir vakada tedavinin uygulanmasını engelleyecek derecede ağır yan etki gözlenmedi. M+T grubunda 3/10 (%30) vakada tat bozukluğu, ağız kuruğu ve bulantı saptandı. M+KBS grubunda 3/9 (%33) vakada glossit, hafif deri döküntüsü ve bulantı tesbit edildi. O+T grubunda ise yan etki görülmedi.

## TARTIŞMA

HP'nin tanımlanması ve kronik gastrit, peptik ülser ile mide kanseri vakalarında, kontrol gruplarına göre yüksek oranlarda bulunmasından sonra, bu hastalıklarda muhtemelen etyolojik rolü olabileceği düşünülmüştür. Nitekim, bakterinin eradike edilmesiyle gastritin düzelme gösterebildiği veya peptik ülser nüksünün azaltılabildiği bildirilmiştir (2,6,13,14,16-19). Ancak bu mikroorganizmaya optimal etkili tedavi dozu ve süresi henüz standardize edilebilmiş değildir. Bunun sebepleri arasında ilaçların mukusta yeterli konsantrasyona ulaşmaması, asidik pH'da Instabilitesi, formülasyon uygunsuzluğu, tedavi süresindeki yetersizlik veya hastanın tedaviye uyumsuzluğu sayılmaktadır (20). Ayrıca enfeksiyon bölgesinde bakterilerin çoğalma zamanı kültür or-

tamından uzun olduğu için, İnhibisyon aktivite testlerine bakarak, hangi antibiyotiğin HP'ye etkili olacağını kestirmek güçtür (21). Bu nedenlerle bir çok ilacın in vitro yüksek etkinliğine rağmen, in vivo başarısı beklenenden düşük olmaktadır (15).

Metronidazol HP'ye etkili antibiyotiklerden birisidir. Tek başına kullanıldığında bile eradikasyon sağlayabilmektedir (15). Ancak hem bu oran düşüktür, hem de amiblazis veya giardiazis için sık olarak kullanılması dolaylı primer direnç %16-25'lere kadar çıkabilmektedir (22). Ayrıca klinik kullanımda da direnç gelişimi hızlıdır. Bu sebeplerle ilk kombinasyonda direnç gelişmeyen, tetrasiklin ile birlikte kullanıldı. Eradikasyon oranı %50 bulunurken, semptomatik iyileşme %20 oranında sağlanabildi. Metronidazol ikinci kombinasyonda yine direnç gelişmeyen koloidal bizmut subsitrat (KBS) ile birlikte kullanıldı. Bizmut tuzları tek başlarına veya çeşitli kombinasyonlarla HP eradikasyonu sağlayabilen ilaçlardır (6,13,14,16,17,19,23). Etki mekanizması direkt bakterisidal ve mukoprotektif yoldadır (13). Çeşitli çalışmalarda tek başına 4 haftalık tedavide eradikasyon oranı 4x120 mg ile %18 (6), 8 haftalık tedavi ile %88 (14), 2x240 mg 8 hafta süre ile %83.3 (16), bir diğerinde bizmut subsalisilat, 3x600 mg ile %21 bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda M+KBS ile eradikasyon oranı %44 olarak tesbit edildi. Sürenin kısa tutulmuş olması etkiyi azaltmış olabilir. HP ile infekte gastrik mukusta, KBS konsantrasyonunun normale göre düşük kaldığı gösterilmiştir (23). O halde enfeksiyon şiddeti de cevabı mutlaka etkilemektedir. Son kombinasyonda omeprazol tetrasiklin ile kombine edildi. HP'nin mide asidinin azalmasıyla, virulansının da azaldığı gözlemlerine dayanılarak omeprazol HP tedavisinde kullanılmaktadır (15). Omeprazolün HP eradikasyonuna ait etkinliği oldukça farklı oranlarda tesbit edilmiştir (17,24,25). Tek başına etkinliğinin %0.4 (17) gibi hemen hiç etkisiz oranlardan, %56 (24) gibi makul oranlara değin değişmesi enterasandır.

Omeprazol tek başına 4 haftalık sürede %35.5 klirens oluştururken, amoksisilin ile 2 haftalık kombinasyonunda bu oran %73.9'a yükselmiştir (25). Bizim sonuçlarımız tek başına 10 günlük süre için, %10 ile düşük etkinlik ile sonuçlanmıştır. Ve bu sürede tetrasiklin ilavesi başarılı olmamıştır. Ancak HP (+) kaldığı halde %30'a ulaşan semptomatik düzelme NÜD'de mide asidi faktörünün önemini düşündürmektedir. Genelde HP eradikasyonu için üçlü tedavi kombinasyonları daha etkili görünmektedir. Yedi günlük omeprazol+bizmut bileşiği+metronidazol ile %95 oranında yüksek etki tesbit edilmiştir (15). Tetrasiklin (4x500 mg) + metronidazol (3x250 mg) + bizmut subsalisilat (5x140 mg) ile de %87'ye varan başarı rapor edilmiştir (26).

Vaka grupları yüksek sayılarda olmamakla birlikte, araştırmamızın sonuçlarına göre; metronidazol içeren kombinasyonlar 10 günlük süre için kısmen etkili HP

eradikasyonu sağlamaktadır. Tetrasiklin+omeprazol kombinasyonunda herhangi bir ilave etki oluşmamış görünmektedir. Eradikasyon amacıyla, ikili kombinasyonlarda tedavi süresinin daha uzun tutulması ya da 3'lü rejimler önerilebilir. HP eradikasyonu ile semptomların anlamlı oranda düzelmesi, HP (+) NÜD'de tedavi gerekliliğini göstermektedir. Buna karşılık HP eradike olmuş vakalarda semptomların sürmesi, ya da HP (+) kaldığı halde semptomların düzelmesi, NÜD'de HP dışındaki diğer faktörlerin rolünü kanıtlamaktadır.

### KAYNAKLAR

- Talley NJ, Philips SF. Nonulcer dyspepsia: Potential causes and pathophysiology. *Ann Int Med* 1988; 108:865-79.
- Lambert JR. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1):141-51.
- Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298:30-2.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schlech CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102:1259-68.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-75.
- Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effect of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94:33-40.
- Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Tosetti C, Di Febo G, Paparo GF et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992; 103:768-74.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez GI, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Eng J Med* 1989; 321:562-6.
- Aydın A, Akarca U, Musoğlu A, Batur Y, Tunçyürek M. Nonülser dispepsi ve helicobakter pilori. *Gastroenterohepatoloji* 1993; 4(1):6-8.
- Aksoy N, Göral V, Değertekin H, Turhanoğlu M, Arıkan E. Sağlıklı ve hasta bireylerde H. Pylori sıklığı. *Gastroenterohepatoloji* 1993; 4(1):9-11.
- Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer AI, Burhol PG. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992; 304:1276-79.
- Gürbüz AK, Dağalp K, Gülsen M, Karaeren N, Alper A. Helicobacter pylori eradikasyonu nonulcer dyspepsia semptomlarını etkiliyor mu? *Gastroenteroloji* 1993; (4(3):489-94.
- Loffeld RJLF, Potters HVJP, Stobberingh E, Flendring JA, Spreewel JPV, Arends JW. Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: A double blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1989; 30:1206-12.
- Kang JY, Tay HH, Wee A, Ruan R, Math MV, Yap I. Effect of colloidal bismulh subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31:476-80.
- Marshall BJ. Treatment strategies for helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1):183-98.
- Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, Darrington L, Simmons NA, Filipe MC, Sladen GE. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: A placebo controlled trial with particular reference to the role of Campylobacter pylori. *Gut* 1988; 29:1386-91.
- Hosking SW, Ling TKW, Yung MY, Cheng A, Chung SCS, Leung JWC, et al. Randomized controlled trial of short term treatment to eradicate Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992; 305:502-4.
- Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1990; 335:1233-35.
- Wagner S, Gebel M, Haruma K, Bor W, Freise J, Gladziwa U, et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of H2 blocker resistant duodenal ulcers: role of Helicobacter pylori. *Gut* 1992; 33:179-83.
- Glupenzynski Y, Burette A. Drug therapy for Helicobacter pylori infection problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1545-51.
- Millar MR, Pike J. Bactericidal activity of antimicrobial agents against slowly growing Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:185-7.
- Weil J, Bell GD, Powell K, Jobson R, Trowell JE, Gant P, et al. Helicobacter pylori and metranidazole resistance. *Lancet* 1990; 336:1445.
- Munoz DJB, Tasman JC, Pybus J. Effect of Helicobacter pylori infection on colloidal bismuth subcitrate concentration in gastric mucus. *Gut* 1992; 33:592-6.
- Biasco G, Miglioli M, Barbara L, Corinaldesi R, Di Febo G. Omeprazole, Helicobacter pylori, gastritis and duodenal ulcer. *Lancet* 1985:1403.
- Beyler AR, Gören A, Özden A, Soylu K, Kesim E, Palabıyıkoğlu M, ark. Omeprazol ve omeprazol+amoxicilline tedavinin ülser iyileşmesi ve helicobacter pylori klirensine etkisi. *Gastroenteroloji* 1993; 4(3):468-72.
- Graham D, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Klein PD, Alpert LC, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102:493-96.