

Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Yüksek Doz Omeprazol ve Amoksisilin Kombinasyonunun Etkinliği

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH HIGHDOSE OMEPRAZOLE AND AMOXYCILLIN ON ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Yesari KARTER*, Murat TUNGER**, Aydın TUNÇKALE*, Ahmet ALGARATI", Adnan YALDIRAN*, İbrahim YURDAKUL**, Fikret SİPAHİOĞLU*. Esin ÖZTÜRK*

* Dr.i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD,
** Dr.i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Endoskopik olarak duodenum ülseri ve Helikobakter pilori kolonizasyonu olan 30 hasta, ilk 14 gün omeprazol (günde iki kez 40'ar mg) ve amoksisilin (günde 3 kez 1000'er mg), bunu izleyerek de toplam tedavi süresi 6 hafta olacak şekilde sadece 20 mg omeprazol ile tedavi edildi. Tedaviden önce ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra yapılan endoskopi sırasında her hastadan dört adet antrum biyopsisi alındı. Bu biyopsilerde Helikobakter pilori varlığı modifiye Giemsa boyası kullanılarak araştırıldı. Üç hasta protokolü tamamlamadı. Tedaviden dört hafta sonra ülser iyileşme oranı % 100 ve Helikobakter pilori eradikasyon oranı %90 idi. Duodenum ülserli hastalarda mide mukozasından Helikobakter pilori eradikasyonunda yüksek doz omeprazol ile amoksisilin çok etkili ve iyi tolere edilebilir bir tedavi rejimi olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, Omeprazol, Amoksisilin

T Kiki Gastroenterohepatoloji 1996, 7:18-21

Helikobakter pilori (H.pilori), duodenum ülserinde yeni bir faktör olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır ve Türkiye'de de duodenum ülseri olanlarda H.pilori varlığına sıkça rastlanmaktadır (1,2). H.pilorinin tedavisi ile ülser de iyileştirilebilmektedir (3). Fakat H.piloriye karşı nasıl bir tedavi uygulanacağı hâlâ tartışmalıdır. Bizmut tuzları, metranidazol ve tetrasiklin ya da amoksisilini değişik dozlarda içeren çeşitli üçlü tedavi kombinasyonları bakterinin eradikasyonunda etkili bulunmuştur (4,5), fakat istenmeyen etki sıklığının fazla olması ve çok sayıda ilaç içme zorunluluğu rutin klinik

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: Dr.Yesari KARTER
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
iç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD,
İSTANBUL

18

SUMMARY

Thirty-three patients with endoscopically verified duodenal ulcer and Helicobacter pylori colonization were treated omeprazole (40 mg twice daily) with amoxicillin (100 mg three times daily) for the first 14 days followed by 20 mg omeprazole only for a total duration of 6 weeks. Four antral biopsies from each patient were taken at endoscopy before and four weeks after treatment Modified Giemsa staining was carried out on these biopsies to determine the presence of Helicobacter pylori. Three patients were lost to follow-up. After four weeks of treatment, the ulcer healing rate was 100% and the Helicobacter pylori eradication rate was 90%. We concluded that high-dose omeprazole plus amoxicillin is a highly effective and well tolerated therapy regimen to eradicate Helicobacter pylori from the gastric mucosa of patients with duodenal ulcer disease.

Key Words: Helicobacter pylori, Omeprazole, Amoxicillin

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:18-21

uygulamada tedaviye uyumu güçleştirmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda duodenum ülserli hastalarda omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun kolay uygulanabilir, düşük komplikasyonlu, optimal oranda ülser iyileştiren ve aynı zamanda H.pilori eradikasyonunda etkili bir tedavi rejimi olduğu görülmüştür (6-8).

Bu çalışmada, H.pilori pozitif duodenum ülserli hastalarda kısa süreli yüksek doz omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun, H.pilori eradikasyonu üzerine etkinliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 18-75 yaşları arasında endoskopik muayeneleri sonucu >5 mm duodenum ülseri olan ve antrum biyopsilerinde H.pilori (+) bulunan 33 hasta alındı. Mide ya da pilor ülseri olan; endoskopiden 4 hafta öncesine kadar bizmut tuzları, antibiyotik ya da H2 reseptör antagonistleri kullanmış hastalar; korti-

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7

kosteroid, Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAID) ya da düzenli olarak başka bir ilaç kullanan hastalar; ülser cerrahisi geçirmiş olanlar; gebelik ya da emzirme dönemindeki kadınlar; kronik hastalığı (böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği v.b.) ya da penisilin alerjisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tedavi öncesinde tüm hastaların öyküsü alındı; epigastrik ağrı, yanma, bulantı, kusma, şişkinlik ve geçirti yakınmaları olup olmadığı soruldu ve endoskopi yapıldı.

Aç olan hastalara %1'lik lidokain ile 5 dakika süreyle gargara yaptırılarak yerel anestezi sağlandı. Endoskopik incelemelerde Pentax FG32 (fiberoptik gastroskop) kullanıldı. Endoskopi cihazının dezenfeksiyonu için glutaraldehit solüsyonu (%2'lik) Cidex içinde 20 dakika bekletilerek kullanıldı. Endoskopik muayene sırasında antrumdan 4 adet biyopsi alındı. Antrumdan alınan biyopsi örnekleri nötrai tamponlu formalin içine kondu. Alınan biyopsi örnekleri H.pilori koionizasyonu değerlendirmesi için modifiye Giemsa yöntemi ile boyandı ve ışık mikroskopunda aynı kişi tarafından incelendi.

Çalışmaya alınan hastalara 14 gün süre ile günde iki kez 40'ar mg Omeprazol ve 14 gün süre ile günde üç kez 1000'er mg amoksisilin verildi. Daha sonra amoksisilin kesilerek 4 halta daha Omeprazol günde bir kez 20 mg ile devam edilerek tedavi tamamlandı. Tedavi süresince ilaçların istenmeyen etkileri açısından gerekli değerlendirme yapıldı.

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra hastaların semptomlarındaki değişiklikler kayıt edildi ve endoskopik inceleme ve antrum biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi tekrarlandı. Bu incelemelerde H.pilori (-) bulunması eradikasyon olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya H.pilori (+) 33 hasta alındı. Endoskopik kontrole gelmeyen 3 hasta çalışmadan çıkarıldı ve 30 hasta (16 erkek, 14 kadın) üzerinden değerlendirme yapıldı. Tablo 1'de tedavi öncesi hastaların yakınmaları görülmektedir.

Tablo 2'de ise hastalara ilişkin bilgiler görülmektedir. Hastaların yaş ortalaması 36.6±10.1 (22-60) idi. 17 hastada ülser tanısı ilk kez konmuştu ve bu hastaların iki tanesinde aktif kanama vardı. Bir hastanın ise daha önce (10 ay) üst gastrointestinal sistem kanaması geçirdiği öğrenildi. Hastaların %56'sı sigara ve %16'sı alkol kullanıyordu.

Tablo 1. Hastaların yakınmaları

Ağrı (%)	90
Yanma-Ekşime (%)	85
Bulantı-kusma (%)	70
Şişkinlik (%)	60
Geçirti (%)	50

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Yaş ortalaması (yıl)	36.6±10.1 (22-60)
Erkek/Kadın (n)	16/14
Ülser öyküsü olanlar (n)	7
İlk ülser (n)	23
Aktif gastrointestinal kanama (n)	2
Gastrointestinal kanama öyküsü (n)	1
Sigara kullananlar (>10 aoe/gün) (n)	17
Sigara kullanmayanlar (n)	13
Alkol kullananlar (n)	5
Alkol kullanmayanlar (n)	25
Ülserde iyileşme (n)	30 (%100)
H.pilori eradikasyonu (n)	27 (%90)
İstenmeyen etki (diyare) (n)	1 (%3.3)

n-Hasta sayısı

Altı haftalık tedavi süresinin sonunda tüm hastalarda (%100) ülser iyileşti. Hastaların %90'ında H.pilori eradike olduğu görüldü. Tedavi tüm hastalar tarafından iyi tolere edildi, bir hastada tedaviyi bıraktırmayı gerektirmeyecek düzeyde diyare dışında istenmeyen bir etki saptanmadı.

İRDELEME

H.pilori eradikasyonunun duodenum ülserinin iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir (9-11). Duodenum ülserli hastalarda H.pilori eradikasyonu amacıyla bizmut tuzlarını ve çeşitli antibiyotikleri içeren ikili ya da üçlü kombinasyonlar kullanılmaktadır (12,13). Bu kombinasyonlar fazla sayıda ilaç içme zorunluluğu ve istenmeyen etki sıklığının fazlalığı nedeniyle hastalar tarafından tolere edilememekte ve tedavi tamamlanamamaktadır (14). Nitroimidazollere karşı rezistans gelişmesi de bir başka sorundur (9,14) Bu nedenlerle H.piloriyi yüksek oranlarda eradike etmelerine rağmen bu rejimler ideal değildir ve etkili, kullanımı kolay ve istenmeyen etki sıklığı en az olan tedavi rejimleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan rejimler bir asit inhibitörü olan omeprazol ile bir antibiyotik kombinasyonudur.

Unge ve ark. (15) daha düşük doz omeprazol kullanılan bir pilot çalışma yayınladılar. Bu çalışmada günde bir kez 40 mg omeprazol ile günde iki kez 750 mg amoksisilin kullanıldı ve 8 hastanın 5'inde eradikasyon sağlandı. 12 pepök ülser hastasına günde bir kez 40 mg omeprazol ile günde dört kez 120 mg kolloidal bizmut subsitrat (CBS), günde dört kez 500 mg amoksisilin ve günde iki kez 100 mg minosiklinin 7 gün verildiği bir başka çalışmada eradikasyon oranı %50 bulundu (16). Labenz ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada da günde bir kez 40 mg omeprazol ile günde dört kez 500 mg amoksisilin kullanıldı ve H.pilori eradikasyon oranı %61 bulundu. Yine günde bir kez 40 mg omeprazol ile günde iki kez 1000 mg amoksisilin kullanıldığı bir başka çalışmada ise araştırmacılar eradikasyon oranını %66 buldular (18). Bunların dışında

Omeprazol ve amoksisilin ile çok düşük eradikasyon oranlarının bildirildiği çalışmalar da vardır (19,20).

Yüksek doz Omeprazol ile amoksisilin kombine edildiği çalışmalarda ise yüksek eradikasyon oranları bildirilmektedir. Bayerdörffer ve ark. (6) tarafından yapılan ve bizim çalışmamızdaki ile benzer dozların kullanıldığı çalışmada ülser iyileşmesi oranı %100 ve H.pilori eradikasyonu oranı %82 bulundu. Aynı araştırmacılar bu tedavi sonrasında ülserin nüks olasılığını da 9.ayda %0 ve 18.ayda %15 bildirdiler (11). Bu bulgular yüksek doz Omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun H.pilori eradikasyonunda etkin olduğu kadar nüks oluşumunu da azalttığını göstermektedir.

Labenz ve ark. (21) tarafından yapılan yüksek-doz Omeprazol ve amoksisilin ile tedavi edilen mide ülserli hastalarda ise H.pilori eradikasyon oranı %84.8 bulundu.

H.pilori eradikasyonunun nasıl sağlandığı ile ilgili çeşitli hipotezler söz konusudur. Bunlardan biri H.pilori'nin eradikasyonunda omeprazolün antibakteriyel etkisinin sorumlu olabileceği fikridir (22,23). Başka bir hipotez de intragastric pH yükseldiği zaman amoksisilin antibakteriyel etkisinin güçleneceğidir. Hipoklorhidri ile diğer bakterilerin çoğalmalarının sağlandığı ve bunun da diğer bakterilerin H.pilori'nin yerini almalarına yol açtığı öngörüldüğü bu görüş (24) daha fazla kabul görmektedir.

Bu çalışma antibiyotik tedavisi ile kombine edilen asit inhibisyonunun H.pilori'nin eradikasyonunda çok etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu tedavide fazla sayıda ilaç içme zorunluluğu yoktur ve tedavi rejiminin herhangi bir istenmeyen etkisinin olmadığı da görülmektedir. Duodenum ülseri tedavisinde H.piloriye etkinliği nedeniyle bu tedavi rejiminin göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada kısa süreli yüksek-doz Omeprazol ve amoksisilin kombinasyonu ile %90 oranında H.pilori eradikasyonu elde edildi. Bu sonuç ile H.pilori eradikasyonu için etkili bir tedavi rejimi sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Graham DY. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1989; 96:615-25.
- Özdemir S, Dökmeci G, Özyılmaz F, Tuğrul M et al. Duodenal ülserilerde Helicobacter pylori sıklığı ve pratik tanı yöntemleri. *Turk J Gastroenterohepatol* 1995; 4:258-61.
- Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter pylori. *N Engl J Med* 1993; 328:349-50.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1716-27.

- Burette A, Glupenczyski Y, Prez C. Evaluation of various multi-drug eradication regimens for Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4:817-23.
- Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A et al. High-dose Omeprazol treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4:697-702.
- Labenz J, Gyenes E, Röhl GH et al. Omeprazole plus amoxicillin. Efficacy of various treatment regimens to eradicate Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:491-5.
- Unge P, Gad A, Eriksson K et al. Amoxicillin added to omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:325-31.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 2:1437-42.
- Borody TJ, Noonan S, Cole P et al. Duodenal ulcer recurrence in patients remaining C.pylori-negative long term post-eradication. *Gastroenterology* 1989; 96A52.
- Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A et al. Long-term follow up after eradication of Helicobacter pylori with a combination of Omeprazole and Amoxycillin. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(suppl 196):19-25.
- Glupenczyski Y, Burette A. Drug therapy for H.pylori infection: Problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1545-51.
- Graham DY, Borsch GM. The who's of therapy for Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1552-5.
- Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1990; 2:1223-5.
- Unge P, Gad A, Guarpe A, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 167):49-54.
- De Koster E, Nyst JF, Glupenczyski Y et al. H.pylori treatment: one week CBS-HDmepra[®]+amoxycillin+minocyclin. *Enferm Dig* 1990; 78:134-6.
- Labenz J, Gyenes E, Rühl G, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin: Efficacy of various treatment regimens to eradicate Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:491-5.
- Bell D, Powell K, Weil C et al. Experience with omeprazole in combination with either amoxycillin or colloidal bismuth subcitrate in patients with metronidazole resistant Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3:923-6.
- Logan RPH, Rubio MA, Gummett PA et al. Omeprazole and amoxicillin suspension for Helicobacter pylori. *Ir J Med Sci* 1992; 161(suppl10):16.
- Collins R, Beattie S, O'Morain C. High dose omeprazole plus amoxycillin in the treatment of acute duodenal ulcer. *Ir J Med Sci* 1992; 161(suppl 10):96.

21. Labenz J, Röhl Q, Bertrams J, Borsch G. Medium or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:726-30.
22. Suerbaum S, Leying H, Hemmerle B et al. Antibacterial activity of pantoprazole, omeprazole and other (H⁺/K⁺) ATPase inhibitors against *Helicobacter pylori*. *Enferm Dig* 1990; 78:134.
23. Paradis A, Goldie J, Veldhuyzen van Zanten SJD et al. The in vitro inhibitory effect of omeprazole on *Helicobacter pylori*: a bimodal distribution? *Enferm Digest* 1990; 78:134.
24. Sharma BK, Santana IA, Wood EC et al. Intra-gastric bacterial activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. *Br Med J* 1984; 289:717-9.