

# Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Olan Dispeptik Hastalarda Bizmut+metronidazol+amoksisilin Kombinasyonunun Etkinliği\*

(THE EFFICACY OF BISMUTH+METRONIDAZOLE+AMOXYCILLIN THERAPY IN DYSPEPTIC PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION)

Ahmet AYDIN, Ömer ÖZÜTEMİZ, Murat ALKANAT, Hanefi ÇAVUŞOğLU, Müge TUNÇYÜREK, Nadir YÖNETİCİ, Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Patoloji Ana Bilim Dalı. İZMİR

## ÖZET

Kollaidal bizmut subsitrat (KBS) + Metronidazol (MTN) + Amoksisilin (AMOX) kombinasyonunun etkinliğini araştırmak amacıyla, dispeptik yakınmaları nedeniyle endoskopik inceleme yapılarak *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu saptanan 40 hasta tedaviye alındı. 6 hasta kontrola gelmediğinden, 2'si de tedaviye bağlı olarak gelişen yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 32 olgunun 24'ünde (%75) Hp klirensi ve 21'inde de (%65.6) eradikasyon sağlandı. Ayrıca, 23 olguda (%71.9) gastrit aktivitesinin ortadan kalktığı ve duodenum ülseri olan 9 olgunun 8'inde (%88.9) ülselerin iyileştiği saptandı. Ülsimli hastaların %70'inin ve ülseri olmayanların ise %31.8'inin dispeptik yakınmaları tedaviden sonra tamamen düzeldi. Bu bulgular, KBS+MTN+AMOX kombinasyonunun, Hp (+) dispeptik hastalarda, Hp eradikasyonu, ülser ve gastritin iyileşmesi yönünden oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Tedavi, Bizmut, Metronidazol, Amoksisilin.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 1:17-21

Warren ve Marshall (1) tarafından ilk olarak tanımlandığı 1983 yılından günümüze dek yapılan yoğun çalışmalar sonucunda, *Helicobacter pylori* (Hp) nin non-spesifik kronik gastrit ve peptik ülser (özellikle duodenal ülser) hastalığının etiyopatogenezinde rolü olan önemli faktörlerden biri, hatta en önemlisi olduğu, adeta tartışmasız bir şekilde kabul edilmektedir.

Geliş Tarihi: 06.01.1994

Kabul Tarihi: 28.01.1994

Yazışma adresi: Uz.Dr.Ahmet AYDIN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı  
35100 Bornova — İZMİR

\* X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi'nde (3—7 Ekim 1993, Bursa) sunulmuştur.

*Turk J Gastroenterohepatol* 1994. 1

## SUMMARY

In order to investigate the efficacy of colloidal bismuth subcitrate (CBS) + Metronidazole (MTN) + Amoxicillin (AMOX) therapy, 40 patients undergoing endoscopy for dyspeptic symptoms, in whom *Helicobacter pylori* (Hp) was detected, were entered into this study. Six cases were lost to follow up and 2 cases were excluded because of side-effects. Hp clearance and eradication were achieved in 24(%75) and 21(%65.6) of 32 cases who completed the treatment, respectively. Additionally, disappearance of the active inflammation of the gastric mucosa was observed in 23(%71.9) cases and ulcers healed in 8(%88.9) of 9 duodenal ulcer patients. Seventy percent of the cases with peptic ulcer and %31.8 of those without ulcers became asymptomatic after the treatment. These findings suggest that the combination of CBS+MTN+AMOX is an effective therapy in Hp eradication, ulcer healing and improvement of active gastritis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Treatment, Bismuth, Metronidazole, Amoxicillin.

*Turk J Gastroenterohepatol* 1994; 1:17-21

Hp nin keşfinden önceki dönemlerde uygulanan tedavi yöntemleri, dispeptik yakınmalarla hekime başvuran hastaların bir kısmında yetersiz kalırken, iyileşen olgularda da, nüksler öneli bir sorun oluştur-maktaydı. Hp nin keşfi ve ardından gastrit ve peptik ülserle olan yakın ilişkisinin belirlenmesinden sonra, bu bakterinin ortadan kaldırılmasına yönelik tedavi yöntemleri araştırılmış ve Bizmut (Bi) + Metronidazol (MTN) + Amoksisilin (AMOX) veya Tetrasiklin (TET) kombinasyonu ile, gerek Hp eradikasyonu, gerekse ülser nükslerinin azaltılması konusunda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (2,3). Ancak, değişik ülke ve yörelerde, özellikle MTN e karşı varolan direnç nedeniyle (4), bu kombinasyonla elde edilen başarı oranları farklılıklar gösterebilmektedir.

Biz de. erken yaşlardan itibaren oldukça yüksek Hp prevalansına sahip olan ülkemizde Bi+MTN+AMOX

kombinasyonu ile yapılan üçlü tedavinin Hp eradikasyonu, gastrit ve ülser iyileşmesi ve hastaların dispeptik yakınmalarına olan etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Epigastriumda ağrı, yanma, şişkinlik hissi, bulantı ve kusma gibi dispeptik yakınmaları nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji Bilim Dalı'na başvuran ve yapılan endoskopik incelemelerinde peptik ülser (mide ve/veya duodenum ülseri) saptanan ya da ülseri olmamakla birlikte, iki aydan uzun süredir yakınmaları devam eden ve yapılan diğer incelemelerinde de herhangi bir patolojik bulgu saptanmayarak nonülser dispepsi olarak kabul edilen toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Olguların 21'i erkek 19'u kadın olup, yaşları 25—67 arasındaydı.

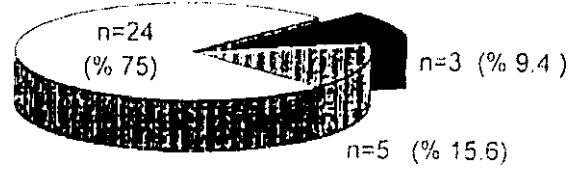
Endoskopik incelemeler, Olympus GIF 1T ve 1T 20 endoskopları ile yapıldı ve prepilörük antrumdan üreaz testi ve histolojik inceleme için ikişer biyopsi alındı. Her işlemden sonra, endoskop ve biyopsi pensi dezenfektan solüsyonla (%2'lik glutaraldehit) temizlendi. Üreaz testi için, alınan biyopsi örnekleri, taze olarak hazırlanmış 0.5 ml %10'luk üre solüsyonuna kondu. Üzerine 2 damla fenol kırmızısı damlatılmasını takiben, biyopsi parçası ve/veya solüsyonun kırmızılaşması halinde, üreaz testi "pozitif olarak kabul edildi (5). Ayrıca, hematoxylein-eosin ve toluidine blue ile boyanarak hazırlanan preparatlar, histolojik olarak gastrit bulguları ve Hp yönünden incelendi. Tüm olguların tedavi öncesi yapılan incelemelerinde, her iki yöntemle de Hp pozitifliği saptanmış olup ayrıca, histolojik olarak kronik aktif antra gastrit (KAAG) bulguları mevcuttu.

Tedavi olarak, tüm hastalara koloidal bizmut subsitrat (KBS) 300 mg 4X1 (yutma tableti şeklinde, yemeklerden yarım saat önce ve yatarken) 28 gün, MTN 500 mg tb 4X1 10 gün ve AMOX 500 mg tb 4X1 10 gün süreyle verildi. Olgular tedavinin bitiminde kontrole çağrılarak, önceden var olan dispeptik yakınmalarının durumu, ülser iyileşmesi, Hp ve histolojik gastrit bulguları yönünden değerlendirildi. Semptomlarının tamamen düzeldiğini belirten hastalar asemptomatik olarak değerlendirilirken, %50'den daha fazla azalma tanımlayanlarda belirgin semptomatik düzelme olduğu kabul edildi. Hem histolojik incelemede bakteri saptanmayan, hem de üreaz testi negatif olarak belirlenen olgular Hp (—) olarak değerlendirildi.

Hastaların 6'sı kontrole gelmediğinden, 2'si de tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tedaviden hemen sonra yapılan kontrolda Hp (—) olarak saptanan 24 olgu, 8-16 (ort:12.5+3.6) ay sonra Hp eradikasyonu yönünden yeniden değerlendirildi.

## SONUÇLAR

KBS+MTN+AMOX tedavisinde alınarak kontrole gelen ve çalışmaya devam edilen 32 hastanın ilk en-



- Klirens sağlanan olgular
- ▒ Bakteri yoğunluğunda azalma > % 50
- Bakteri yoğunluğunda azalma < % 50

Şekil 1. KBS+MTN+AMOX tedavisinin Hp yoğunluğuna etkisi

doskopilerinde, 9'unda duodenum ülseri, 1'inde hem duodenum, hem de mide ülseri, ve 28'inde ise kronik eritematöz antral gastrit mevcuttu.

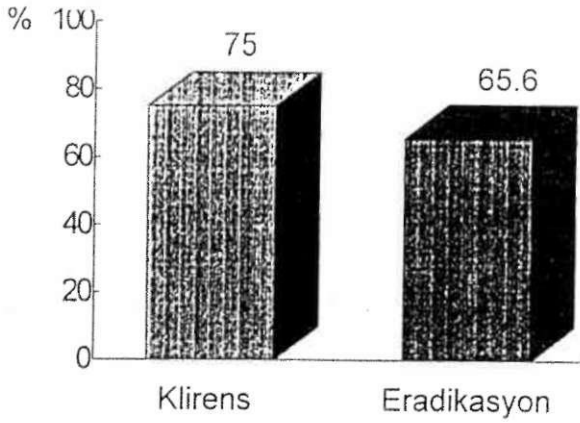
Tedavinin bitiminde yapılan endoskopik kontrolda, duodenum ülseri olan 9 hastanın 8'inde (%88.9) ülserin iyileştiği ve bunların 7'sinde (%87.5) de Hp klirensi olduğu belirlendi. Hem duodenum, hem de mide ülseri olan olguda mide ülserinin iyileştiği, duodenum ülserinin ise küçülmesine rağmen devam ettiği görüldü. Bu olguda histolojik olarak Hp yoğunluğunda azalma gözlenmekle birlikte, klirens sağlanamamıştı.

Hp yönünden yapılan değerlendirmede, olguların 24'ünde (%75) klirens sağlandığı belirlendi. Beş olguda (%15.6) bakteri yoğunluğunda tedavi öncesine oranla %50'den fazla bir azalma izlenirken, 3'ünde (%9.4) ise belirgin bir değişiklik saptanmadı (Şekil 1).

Histolojik incelemede, hastaların 23'ünde (%71.9) aktif gastrit bulgusu olan bez lümeni (BL) ve lamina propria (LP) daki polimorf nüveli lökositelerin (PNL) tamamen kaybolduğu, 4 olguda da (%12.5) belirgin (%50'den fazla) oranda azalmış olduğu izlendi (Şekil 3). Hp klirensi sağlanan 24 olgunun 21'inde (%87.5) BL ve LP daki PNL lerin temizlendiği saptandı.

Tedaviden hemen sonraki kontrollerinde Hp(—) olarak saptanmış olan 24 olgunun, 8-16 (ort:12.5+3.6) ay sonra tekrarlanan incelemelerinde, 21'inde (%87.5) Hp negatifliğinin devam ettiği belirlendi. Böylece, tedaviyi tamamlamış olan toplam 32 hastanın 21'inde (%65.6) Hp eradikasyonu elde edildi (Şekil 2).

Hastaların dispeptik semptomlarının sorgulanması sonucunda, Hp klirensi olan 24 olgunun 12'sinin (%50) asemptomatik hale geldiği ve 11'inin (%46) de tedaviden önce var olan dispeptik semptomlarının belirgin oranda azalmış olduğu saptandı. Ayrıca, klirens sağlanamayan 8 olgudan 2'sinin (%25) asemptomatik hale geldiği ve 4'ünün (%50) yakınmalarının da belirgin oranda azaldığı belirlendi. Ülseri olan ve olmayanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, ülserli grubun %70'inin (7/10) ve ülserli dispeptik olguların da %31 8'inin (7/22) te-



Şekil 2. KBS+MTN+AMOX tedavisinin Hp'ye etkisi.



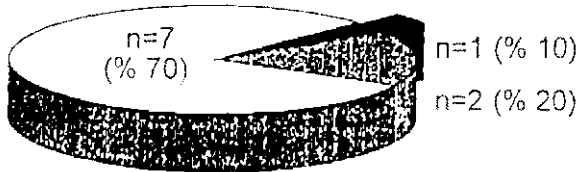
Şekil 5. KBS+MTN+AMOX tedavisinin ülseri olmayan hastaların dispeptik yakınmalarına etkisi.



BL : Bez lümeni PNL : Polimorf nüveli lökosit  
LP : Lamina propria

- PNL tamamen ortadan kaikan olgular
- PNL sayısında azalma > % 50 olanlar
- PNL sayısında azalma < % 50 olanlar

Şekil 3. KBS+MTN+AMOX tedavisinin aktif gastrit bulgusu olan BL ve LP'daki PNL'lere etkisi.



- Tamamen düzelme
- Belirgin azalma
- Hafif azalma ya da değişmeme

Şekil 4. KBS+MTN+AMOX tedavisinin ülserli hastaların dispeptik yakınmalarına etkisi.

tedaviden sonra asemptomatik hale gelmiş olduğu saptandı (Şekil 4,5).

iki olguda, ilacın kesilmesini gerektiren yan etkiler gelişti. Bunlardan birinde AMOX'e bağlı allerjik deri lezyonlarının ortaya çıkması, diğerinde ise MTN'e bağlı bulantı ve kusmalar nedeniyle, adı geçen ilaçlar kesilerek diğer iki ilaçla tedavi sürdürüldü. Her ikisinde de klirens sağlanmış olmasına rağmen, bu olgular değerlendirmeye alınmadı.

## TARTIŞMA

Bizmut tuzları, etki mekanizması yeterince bilinmemekle birlikte, uzun bir zamandan beri peptik ülser ve gastrit tedavisinde kullanılmaktadır (6). Hp nin keşfinden önceki dönemlerde tedavideki etkinliğin yanında, özellikle de nükslerin daha az olması (7,8) ile dikkati çeken bizmut preparatları, ilk kez Marshall tarafından (9) in vivo olarak Hp ye karşı bakterisidal etkisinin gösterilmesinden sonra, oldukça popüler hale gelmiştir. Nitekim, yapılan ultrastrüktürel incelemelerde de, bizmutun Hp nin dış membranında bulunan lipopolisakkaridlere bağlanarak hasara yol açtığı gösterilmiştir (2). Ancak, ilk çalışmalarda elde edilen oldukça başarılı klirens sonuçları, eradikasyon oranlarının beklenenin çok altında olması nedeniyle, hayal kırıklığı yaratmıştır (10).

KBS alınımından birkaç saat sonra alınan mide biyopsilerinin incelenmesi sonucunda, bizmutun yol açtığı yapısal bozukluğun, daha çok lümen bakan kısımlardaki mikro organizmalarda belirgin olduğu, daha derinlerdeki, gastrik pitlerde bulunan bakterilerin ise bu durumdan pek etkilenmediği ve dolayısıyla bizmutun bakterisidal etkisinden korunduğu dikkati çekmiştir. Bunun sonucunda bizmutun midedeki tüm mikroorganizmalara yeterince ulaşamamasının, rekolonizasyondan önemli rolünün olduğu sanılmaktadır (10).

Bizmut tuzlarının tek başına kullanıldıklarında yeterli Hp eradikasyonu sağlayamaması, bu mikroorganizmalara etkili olan başka ilaçlarla kombine tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir. Çeşitli ikili ve

üçlü kombinasyon tedavileri üzerinde yapılan klinik çalışmalar, bizmut ile birlikte, sistemik yoldan etkili olan başka antimikrobik ajanların kullanılmasıyla, daha başarılı sonuçlar alınabildiğini ortaya koymuştur. Özellikle Bİ+MTN+AMOK veya TET tedavisi ile oldukça başarılı eradikasyon oranları bildirilmiştir. Literatürdeki çalışmaların bazılarında ilaçların verilmiş dozu ve sürelerinde küçük bazı farklılıklar olmakla birlikte. Bİ+MTN+AMOX üçlü tedavisi ile, O'Blordan ve ark. %74 (11), Rauvs ve ark. %81 (2), Pajares ve ark. %90 (12), Borsch ve ark. %90 (13), Borody ve ark. da %94 oranında (bazı olgularda AMOX yerine TET kullanmışlardır) (14) Hp eradikasyonu sağlamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, KBS+MTN+AMOX kombinasyonu ile. Orh-n ve ark. %73.6 (15), Sandıkçı ve ark. %82.5 (16); Özden ve ark. ise KBS+Ornidazol+AMOX kombinasyonu ile %47.1 (17) ve %57,8 (18) oranlarında Hp eradikasyonu elde etmişlerdir. Değişik çalışmalarda sağlanan eradikasyon oranları arasındaki farklılıkların önemli bir nedeninin, MTN'e direnç ile ilgili olması muhtemeldir. Nitekim. Logan ve ark. (19) bir hafta süreyle uyguladıkları Bİ+MTN+AMOX tedavisi ile genel olarak %74 oranında Hp eradikasyonu elde ederlerken, MTN'e duyarlı Hp suşları ile infekte olan olgularda %93 olan eradikasyon oranının, MTN'e dirençli olgularda %50 gibi oldukça düşük bir düzeyde olduğunu saptamışlardır.

Bir diğer önemli husus da. verilen tedavinin düzenli ve tam olarak uygulanıp uygulanmadığıdır. Kanaatimizce, ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilmiş olan nispeten daha düşük eradikasyon oranları, bir ölçüde, tedaviye uyumun yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak, Graham ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada da (3), Bİ+MTN+TET kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, ilaçların %60 ve daha fazlasını kullanmış olanlarda başarı oranı %96 iken, %60'dan daha azını kullanmış olan vak'alarda ise bu oranın %69'a düştüğü saptanmıştır. Bu tür tedavilerde alınması gereken günlük ilaç miktarının fazlalığı, tedaviye uyumu genel olarak azaltmakta ve dolayısıyla başarıyı da olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bu gibi dezavantajları olmasına rağmen bu çalışmada elde etmiş olduğumuz %65.6 oranındaki Hp eradikasyonuna ek olarak, olguların %71.9'unda gastrit aktivitesinin ortadan kalkması, %88.9'unda ülserlerin iyileşmesi ve özellikle ülserli hastalarda daha belirgin olmak üzere (%70), dispeptik semptomların düzelmiş olması, KBS+MTN+AMOX kombinasyonunun, Hp(+) dispeptik hastalarda oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Kanaatimizce, daha az ilaçla yapılacak daha kısa süreli tedavilerin geliştirilmesiyle, hastaların tedaviye uyumu kolaylaşabilecek ve buna paralel olarak da uygulanan tedavinin başarısı artacaktır. Ayrıca, ülkemizde de Hp nin antibiyotiklere duyarlılığının belirlenmesine yönelik çalışmaların yapılarak elde edilecek sonuçların pratiğe yansıtılmasının, toplumumuzun büyük bir kesiminde yaygın olarak bulunan Hp in-

feksiyonu ve bununla ilişkili gastroduodenal hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemli katkılar sağlayacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-5.
2. Rauvs EAJ, Tytgat GNJ. *Campylobacter pylori*. Amsterdam: WC den Ouden BV, 1989.
3. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DJ, Klein P D, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6
4. Glupczynski Y, Burette A. Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection: Problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1545-51.
5. Thillainayagam AV, Arvind AS, Cook RS, Harrison IG, Tabaqchali S, Farthing MJG. Diagnostic efficiency of an ultra-rapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991; 32:467-9.
6. Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroent Clin of North Amer* 1993; 22:183-98.
7. Lee FI, Samloff IM, Hardman M. Comparison of tripotassium di-citrato bismuthate tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcers. *Lancet* 1985; 1:1299-302.
8. Hamilton I, O'Connor HJ, Wood NC, Bradbury I, Axon ATR. Healing and recurrence of duodenal ulcer after treatment with tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) tablets or Cimetidine. *Gut* 1986; 27: 106-10.
9. Marshall BJ. Hislop I, Glancy R, Armstrong J. Histological improvement of active gastritis in patients treated with De Nol. *Aust HZ J Med* 1984; 14(suppl 4):907.
10. Rauvs EAJ, Tytgat GNJ, *Campylobacter pylori*: treatment of gastritis. In: Rathbone BJ, Heatley RV (Eds). *Campylobacter pylori*. 2.edition. London: Blackwell Scientific Publications, 1990:225-31.
11. O'Riordan T, Mathai E, Tob-in E, McKenna D, Keane C, Sweeney E, O'Morain C. Adjuvant antibiotic therapy in duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1990; 31:999-1002,
12. Pajares JM, Carballo F, Blanco M. Treatment of peptic ulcer disease is *Helicobacter pylori* a consideration? *Hepatogastroenterology* 1992; 39:40-4.
13. Borsch A, Mai U, Opperkuch W. Oral triple therapy may effectively eradicate *Campylobacter pylori* in man: A pilot study. *Gastroenterology* 1988;94:A44
14. Borody T, Cole P, Noonan S, Morgan A, Ossip G, et al. Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 94:A43.
15. Orhan B, Gülten M, Nak SG, Öztürk M, Memik F. *Helicobacter pylori* pozitif nonülser dispepsili olgularda üçlü tedavinin semptomlara ve *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonuna etkisi. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi (3-7 Ekim 1993 Bursa) Kongre Kitabı 1993; 79,

16. Sandıkçı MÜ, Koksak F, Doran F, Sandıkçı S, Karaer P, Uluhan R ve ark. Helicobacter pylori eradikasyonunda ikili ve üçlü tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi (3-7 Ekim 1993 Bursa) Kongre Kitabı 1993: 68.
17. Özden A, Dönderici Ö, Dumlu Ş, İstaitan F, Çetinkaya H, Uzunallımoğlu Ö. Helicobacter pylori pozitif dispepsili olgularda değişik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi. Gastroenteroloji 1993; 2:287-91.
18. Özden A, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Sipahi N. Helicobacter pylori pozitif olgularda ornidazol, amoksisilin, koloidal bizmut subsitrat tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. IX. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi (5-10 Kasım 1991, Nevşehir) Kongre Kitabı 1991: 200.
19. Logan RPH, Gummert PA, Misiewicz JJ, Karim QN, Walker MM, Baron JH. One week eradication regimen for Helicobacter pylori. Lancet 1991, 338:1249-52.