

# Helikobakter Piloni Pozitif Dispepsili Olgularda Değişik Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi

Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Ömer DÖNDERİCİ, Dr. Şükrü DURLU, Dr. Fahri İŞİTAN,  
Dr. Hülya ÇETINKAYA, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

**Özet:** Çalışma CLO test, histopatoloji ve sitolojiyle helikobakter pilori (HP) saptanan ve yaşları 18-66 arasında değişen 62'si kadın, yaşları 20-66 arasında değişen 60'ı erkek toplam 122 hastada gerçekleştirildi. Bu hastalar farklı tedavi rejimlerini sınamak üzere 4 gruba ayrıldı.

**Grup I:** 16'sı kadın (ort. yaş: 38.4), 18'i erkek (ort. yaş: 42.1) toplam 34 hastadan oluşan grubun endoskopik incelemesinde 6 normal (N), 5 duodenal ülser (DÜ), 2 gastrik ülser (GÜ), 5 deforme bulbus (DB), 16 gastrit veya gastroduodenit (GT, GDT) mevcuttu. Bu gruptakilere koloidal bizmut subsitrat (KBS) 600 mg, günde iki kez, 4 hafta; ornidazol 500 mg, günde iki kez, 2 hafta; amoksisilin 500 mg, günde 3 kez, 2 hafta süreyle oral yoldan verildi.

**Grup II:** 23'ü kadın (ort. yaş: 40.2), 21'i erkek (ort. yaş: 41.5) toplam 44 olgudan oluşan grupta endoskopi bulgusu 7 N, 13 DÜ, 2 GÜ, 22 GT/GDT biçimindeydi. Hastalara omeprazol 20 mg. günde bir kez, 2 hafta ve siprofloksasin 500 mg, günde 2 kez 10 gün verildi.

**Grup III:** 12'si kadın (ort. yaş: 40.0), 16'sı erkek (ort. yaş: 43.4) toplam 28 olgudan oluşan grupta endoskopik olarak 5 N, 9 DÜ, 1 GÜ, 2 DB, 11 GT/GDT'li hasta vardı. Bu gruptakilere yalnız günde iki kez 10 gün süreyle siprofloksasin verildi.

**Grup IV:** 11'i kadın, (ort. yaş: 40.0), 5'i erkek (ort. yaş: 38.0) toplam 16 olguluk grubun endoskopi incelemesinde 2 N, 5 DÜ, 1 GÜ, 3 DB, 5 GT/GDT saptandı. Bu gruba da yalnız omeprazol 40 mg günde bir kez 2 hafta süreyle verildi.

Tedavi bitiminde (klirens) ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra (eradikasyon) yapılan yeniden endoskopi ve biopsi incelemeleriyle HP durumu değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Grup I'de 21 (%61.8) klirens, 16 (%47.1) eradikasyon; grup II'de 6 (%13.6) klirens, grup III'te 2 (%7.1) klirens; grup IV'te 3 (%18.7) klirens saptanırken grup II, III, IV'te hiç eradikasyon gerçekleşmedi.

**Anahtar kelimeler :** Helikobakter Piloni, dispepsi, tedavi.

**Summary :** THE EVALUATION OF DIFFERENT THERAPIES IN THE PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI

This study was carried out in 122 patients with positive Helicobacter Pylori (HP). The presence of HP was identified by CLO test, histopathology and cytology in all cases. Sixty-two of the cases were women between the ages of 18 and 66 years and 60 men between the ages 20 and 66 years.

The patients were randomly divided into four groups for different treatments.

**Group I:** This group comprised of 34 patients, 16 of them female (with a mean age of 38.4 years) and 18 male (with a mean age of 42.1 years). In this group, endoscopic diagnoses were normal in 6 patients, duodenal ulcer in 5 patients, gastric ulcer in 2 patients, healed duodenal ulcer in 5 patients and gastritis or gastro duodenitis in 16 patients. These patients were given one oral colloidal bismuth subcitrate (CBS) (600 mgr) twice a day for 4 weeks, ornidazole (500 mgr) twice a day for 2 weeks and amoxicillin (500 mgr) three times a day for 2 weeks.

**Group II:** There were 44 patients in this group, 23 of them female (with a mean age of 40.2 years) and 21 male (with a mean age of 41.5 years). In this group, endoscopic diagnoses were normal in 7 patients, duodenal ulcer in 13 patients, gastric ulcer in 2 patients and gastritis or gastro duodenitis in 22 patients. The patients in this group received Omeprazole (20 mgr) a day for 2 weeks and ciprofloxacin (500 mgr) twice a day for 10 days.

**Group III:** In this group, there were a total of 28 patients, 12 of them female (with a mean age of 40.0 years) and 16 male (with a mean age of 43.4 years). Endoscopic diagnoses were normal in 5 patients, duodenal ulcer in 9 patients, gastric ulcer in one patient, healed duodenal ulcer in 2 patients and gastritis or gastro duodenitis in 11 patients. The patients in this group received ciprofloxacin (500 mgr) twice a day for 10 days.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı.

*Group IV: This group included 16 patients, 1 female (with a mean age of 40.0 years) and 5 male (with a mean age of 38.0 years). Endoscopic diagnoses were normal in 2 patients, duodenal ulcer in 5 patients, gastric ulcer in one patient, healed duodenal ulcer in 3 patients and gastritis or gastro duodenitis in 5 patients. The patients in this group were given omeprazole (40 mgr) a day for 2 weeks.*

*All the patients in 4 groups underwent re-endoscopy and re-biopsy after the completion of treatment for clearance and 24 weeks later (for eradication) to determine HP status.*

*Results: In group I: The clearance of HP was found in 21 of 34 patients (61.8 %) and eradication of HP in 16 patients (47.1%). In group II: The clearance of HP was found in 6 of 44 patients (13.6%) and no eradication of HP was observed. In group III: The clearance of HP was found in 2 of 28 patients (7.1%) and no eradication of HP was observed. In group IV: The clearance of HP was found in 3 of 16 patients (18.7%) and no eradication of HP was observed.*

**Key words :** Helicobacter Pylori, dyspepsia, treatment.

**S**on yıllarda Helikobakter Piloni (HP) Gastroenterolojinin yoğun ilgi odaklarından biri haline gelmiştir. Bir çok karanlık noktanın varlığına rağmen HP gastrit, peptik ülser, duodenit ve hatta mide kanserinin oluşumunda major faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksek prevalans ve ensidansa sahip olmalarının ötesinde Türk halkı oldukça yüksek HP oranlarıyla da dikkat çekicidir.

Böylesine önemli bir konuda tedavi de yoğun araştırmalara konu teşkil etmektedir. Antibakteriel spektrumu uygun, mide asit ortamında aktif, mukusa kolay penetre olabilen, etkili, yan etkisi az, ucuz bir tedavi için değişik tedavi şemaları denenmiş ve denenmektedir. Biz de bu çalışmayla dört değişik tedavi şemasının etkinliğini sınamayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya AÜTF Gastroenteroloji polikliniğine dispepsi yakınmasıyla başvuran ve endoskopileri sırasında antrumun iki değişik bölgesinden alınan biopsilerde CLO test, patoloji, sitoloji yöntemleriyle HP pozitif bulunan olgular alındı. Sitolojik inceleme May-Grunwald-Giems; histo-

**Tablo I:** Gruplara Göre Yaş ve Cins Dağılımları

		Olgu (n)	Ort. Yaş	Yaş Dağ
I. Grup	K	16	38.4	18-64
	E	18	42.1	25-64
	T	34	40.2	18-64
II. Grup	K	23	40.2	24-66
	E	21	41.5	22-66
	T	44	40.9	22-66
III. Grup	K	12	39.9	20-64
	E	16	43.4	20-64
	T	28	41.9	20-64
IV. Grup	K	11	40.0	20-64
	E	5	38.0	18-64
	T	16	39.4	18-64
TOPLAM	K	62	39.6	18-66
	E	60	41.9	18-66
	T	122	40.7	18-66

patolojik inceleme haematoksilen-eosin boyaması yapılarak gerçekleştirildi ve AÜTF patoloji bölümünde değerlendirildi. Üç yöntemden en az birinde HP pozitifliği saptanan olgular farklı tedavi şemaları sınanmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Her gruba uygulanan tedavi şemasının ardından (klirens) ve 24 hafta sonra (eradikasyon) yeniden endoskopi ve biopsi yapıldı ve sözü edilen üç yöntem kullanılarak HP araştırıldı. Her üç aşamada da incelenen 62'si kadın, 60'ı erkek toplam 122 olgu çalışma grubumuzu oluşturdu. Olguların gruplara göre yaş ve cins dağılımları tablo I'de, endoskopi bulguları tablo II'de gösterildi (bkz. tablo I, II). Gruplar arasında anlamlı yaş, cins ve endoskopik bulgu farklılığı olmadığı görülmektedir.

I. gruba oral kolloidal bizmut subsitrat (KBS) (De-nol tab) 300 mg günde iki kez ikişer, 4 hafta, ornidazol (Biteral tab) 250 mg günde iki kez ikişer, 2 hafta ve amoksisilin (Demoksil) 500 mg günde 3 kez birer, 2 hafta süreyle olmak üzere üçlü tedavi kombinasyonu uygulandı. II.

**Tablo II:** Olgularda Gruplara Göre Endoskopi Bulguları

	N	GÜ	DÜ	DB	GDT
Grup I	6	2	5	5	16
Grup II	7	2	13	—	22
Grup III	5	1	9	2	11
Grup IV	2	1	5	3	5
TOPLAM	20	6	32	10	54

**Tablo III:** Çalışma Gruplarında Klirens ve Eradikasyon Oranları.

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
OLGU (n)	34	44	28	16
KLİRENS	21 (61.8)	6 (13.6)	2 (7.1)	3 (18.7)
ERADİKASYON	16 (47.1)	-	-	-

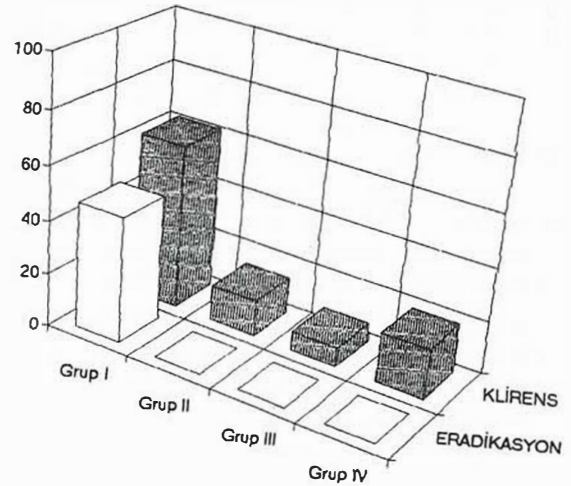
gruba omeprazol (Losec) 20 mg günde bir kez, 2 hafta ve siprofloksasin (Sifloks) 500 mg günde iki kez, 10 gün süreyle olmak üzere ikili tedavi verildi. III. gruba yalnız siprofloksasin 500 mg günde iki kez, 10 gün; IV. gruba yalnız omeprazol 40 mg günde bir kez, 2 hafta süreyle uygulandı.

### BULGULAR

Değişik tedavi seçeneklerinin denendiği gruplarda tedavinin ardından (klirens) ve tedaviden 24 hafta sonraki (eradikasyon) kontrollerde: KBS, ornidazol ve amoksisilenden oluşan üçlü tedavi seçeneğiyle (grup I) 21/34 (%61.8) klirens, 16/34 (%47.1) eradikasyon elde edildi. Omeprazol ve siprofloksasinin kullanıldığı ikili tedaviyle (grup II) 6/44 (% 13.6) klirens sağlandı. Yalnız siprofloksasinle (grup III) klirens 2/28 (%7.1), yalnız omeprazolla (grup IV) klirens 3/16 (% 18.7) bulundu. II, III ve IV. grupta hiç eradikasyon sağlanamadı. Sonuçlar tablo III ve şekil 1'de gösterildi (bkz. tablo III, şekil 1).

Tablodan da izlenebileceği gibi, üçlü tedaviyle elde edilen klirens ve eradikasyon oranlarının diğer üç grubun her birinden anlamlı olarak ( $0.01 > p$ ) daha iyi olduğu görülmektedir. Diğer üç grupta elde edilen klirens oranları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdır.

32 duodenal, 6 gastrik ülserlinin iyileşmesi ile klirens ilişkileri de incelendi. 32 DÜ'liden 27'sinin iyileştiği; bunlardan 9'unda klirens sağlandı; buna karşılık ülseri iyileşmeyen 5 olgudan hiç birinde klirensin olmadığı görüldü. 6 GÜ'nün ise 5'i iyileşirken bunlardan ikisinde klirens sağlanmış; buna karşılık iyileşmeyen tek GÜ'lide de klirens gerçekleşmişti. Bu bulgular peptik ülser iyileşmesiyle HP klirensi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını düşündürmektedir. Çalışma sırasında bir başka bulgumuz da alkol ve sigara içiminin klirens ve eradikasyon üzerinde anlamlı etkisinin olmadığıdır.



**Şekil 1:** Değişik tedavi seçeneklerinde HP için klirens ve eradikasyon oranları

### TARTIŞMA

"No asit, no ülser" aforizmasının "no HP, no gastrit, no ülser" aforizmasıyla tehdit edilir hale geldiği günümüzde HP'nin tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bu konuda karşılaşılan ilk sorun invitro bir çok antibakteriele duyarlı olan mikroorganizmin invitro pek çoğuna direnmesidir. Yine bir çok tedavi rejimiyle şu ya da bu oranda karşılaşılan klirensin süreklilik göstermemesi yani eradikasyonun sağlanamaması bir başka önemli sorundur. Muhtemelen her iki sorunun da altında yatan temel olay, HP'nin antibakteriel ajanların kolayca ulaşımına engel olan mide yüzey epiteli ile mukus arasındaki doğal barınma ortamıdır. Bu ortam hem lümen, hem de sistemik yolla lamina propriadan bakteriye ulaşımı güçleştirmektedir.

Bir kinolon grubu antibiyotiği olan siprofloksasin, invitro MİC değeri bakımından HP'ye etkili antibakterieller arasında önemli bir yere sahiptir (1). Ancak invivo çalışmalar monoterapi için uygun bir ilaç olmadığını ortaya koymaktadır. Stone ve ark günde iki kez 500 mg, 2 haftalık siprofloksasin tedavisiyle % 35.7'lik bir klirens oranı elde ettiler (2). Buna karşılık kinolonlarla eradikasyon oranı % 0-20 olarak bildirilmektedir (3). Ayrıca siprofloksasinle bir tedavi kürü-

nün başından sonuna kolayca direnç geliştiği gösterildi (2, 4).

Şu ana kadar yapılan çalışmalar bizimkine benzeyen üçlü tedavi şemalarının HP eradikasyonunda tartışmasız üstünlüğünü ortaya koymaktadır. KBS, amoksisilin ve metranidazol kombinasyonuyla Borody % 94 (5), Rauws % 81 (6), Pajares %90 (7) eradikasyon oranı elde ettiler. Bu başarıda bizmutun payının büyük olduğu kuşkusuzdur. Muhtemelen yalnızca sistemik yolla etkili olan antibiyotiklere karşılık bizmut tuzlarının daha çok lümen yoluyla etkili olduğu kabul edilmektedir. Ultrastrüktürel incelemelerle bizmutun HP'nin en dış membranında lipopolisakkaridlere bağlanarak hasarlanmaya yol açtığı gösterilmiştir (6). Ancak bu hasar her zaman bakteri ölümü için yeterli olmayabildiği gibi, zararlanmanın lümene yakın yerleşimli bakterilerde daha çokken, derine gidildikçe, foveolalarda daha az olduğu görüldü. Bir bakıma antibiyotikler bu eksiklikleri karşılamakta; lümeden bizmutun etkili olamadığı derindeki HP'lere sistemik yolla etki gerçekleşmekte ve hasarlanan bakteriye antibiyotik daha kolayca etki edebilmektedir. Gerçekten de değişik antibiyotik ve bizmut tuzlarının yalnız başlarına ve kombine kullanımlarıyla elde edilen eradikasyon oranları sinerjizm düşüncesini destekler doğrultudadır. Sözcümlü Pajares yalnız KBS'la %20-27, amoksisilin+metranidazol (veya oflaksosin)'le %40 eradikasyon oranı bildirmektedir (7).

Anti asit ve asit azaltıcılar da HP tedavisinde denenmişse de genel kanı bunların eradikasyon için uygun olmadığı yönündedir. Üstelik asit ortamda yaşayamadığı bilinen HP'ye daha uygun bir pH sağlayarak barınmasını ve çoğalmasını kolaylaştırabileceği düşünülebilir. Ancak bu kuramsal yaklaşımla çelişen klirens ve hatta eradikasyon bildirimleriyle karşılaşmaktadır. Gerçekten de duodenal ülserli hastalarda Omeprozolle önce Manquet ve ark. ardından da Biasco ve ark. klirens bildirdiler (8, 9).

Ancak bu incelemelerde eradikasyon araştırılmamıştı. Rokkas ve ark. bu amaçla yaptıkları çalışmada 4 haftalık 20 mg/gün omeprozolle % 60 klirens karşılık tedavi başlangıcından 2 ay sonra % 10, 3 ay sonra % 0 eradikasyon saptadılar (10). Bayerdörfer ve arkadaş'arı da 10 gün 80 mg/gün, sonra 20 mg/gün toplam 6 haftalık

bir omeprazol tedavisiyle % 27 klirens buldular; ancak eradikasyon sağlayamadılar (11). Ancak bu şemaya günde iki kez 1 g amoksisilin eklemekle klirensi % 85, eradikasyonu %82 olarak bildirdiler (11). Hatta son zamanlarda üçlü tedavide daha az yan etkiye sahip olduğu düşünülerek KBS yerine Omeprazolun ikame edilmesi gündeme getirilmiş ve etkinlikte bir değişiklik olmadığı ileri sürülmüştür.

Omeprazolün nasıl olup ta klirens ve hatta eradikasyon sağladığı tam olarak bilinmemektedir. İn vitro incelemeler içerdiği benzimidazol bileşiminin HP'ye antibakteriyel etkisinin olduğunu düşündürmektedir (12, 13). Ayrıca mide asitliğinin azaldığı pernisiyöz anemi ve alkalen reflü gastriti gibi durumlarda da HP'yle beklenenin altında karşılaşılmaktadır (6). Bu nedenle en güçlü asit baskılayıcı Omeprazolle pernisiyöz anemi ve alkalen reflü gastritinin ortak bir paydalarının olup olmadığı da tartışılmalıdır.

Ne var ki, 4 grupta da bizim elde ettiğimiz sonuçların literatürde bildirilen klirens ve eradikasyon oranlarının altında kaldığı görülmektedir. Gereksiz ve düzensiz antibiyotik kullanımından kaynaklanan antibiyotik direnci; tedavi şemasına yeterince uyum gösterilmemesi ilk akla gelen nedenlerse de en çok üzerinde durulması gereken şey, daha erken yaşlardan başlayarak ülkemizde HP prevalansının % 90'lara varın yüksek oranlara ulaşmasıdır (14). Bu durum hem yeniden buluşmanın kolaylığını hem de iyiden iyiye kronikleşen olguların tedavi güçlüğüne çağrıştırmaktadır.

Üçlü tedaviyle elde ettiğimiz % 61.8 klirens ve %47.1'lik eradikasyon değerleri çalışma grubumuzun daha önce yaptığı KBS, ornidazol ve amoksisilin üçlü tedavisi ile elde edilen % 68.9'luk klirens ve % 57.8'lik eradikasyon değerlerinin az da olsa altında bulundu (15). Bunda muhtemelen nedenlerden biri, ilk çalışmada KBS'in çiğneme, ikincisinde yutma tabletlerinin kullanılmış olmasıdır. Rauws-Tygat çiğneme tabletlerinin üstünlüğünü ileri sürmektedir (16). Bir diğer neden de yine aynı araştırmacılara göre KBS'ta dörde bölünmüş dozun ikiye bölünmüş dozdan üstünlüğüdür (6).

**KAYNAKLAR**

1. Andreasen JJ, Andersen LP: In vitro susceptibility of *Campylobacter Pyloridis* to cimetidin, sucralfate, bismuth and sixteen antibiotics. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (B)* 1987; 95: 147-9
2. Stone JW, Wise R, Donovan IA, Gearty JC: Failure of ciprofloxacin to eradicate *Campylobacter Pylori* from the stomach. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 92-3
3. Marshall BJ. *Campylobacter Pylori*. Its link to gastritis and peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1990; 12 (suppl I): S87-93
4. Hirschl AM, Hentschel E, Schütze K et al: The efficacy of antimicrobial treatment in *Campylobacter pylori*-associated gastritis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142): 76-81
5. Borody TJ, Cole P, Noonan S et al: Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 94:43
6. Rauws EAJ, Tygat GNJ: *Campylobacter Pylori*. Amsterdam, 1989; 1-165
7. Pajares JM, Carhallo F, Blanco M: Treatment of peptic ulcer disease is *Helicobacter Pylori* a consideration? *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 40-4
8. Mainquet P, Delmee M, Dehongnie JC: Omeprazole, *Campylobacter pylori* and duodenal ulcer. *Lancet* 1989; ii:389-90
9. Biasco G, Miglioni M, Barbara L et al: Omeprazole, *Helicobacter Pylori* and duodenal ulcer. *Lancet* 1989; ii:1403
10. Rokkas T, Karameris A, Kalogeropoulos N et al: Short and long term omeprazole effectiveness on *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients. *Hellenic Jour Gastroenterol* 1992; 5 (2): 120-2
11. Bayerdörffer E, Mannes GA et al: High dose omeprazole treatment combined with amoxicilline eradicates *Helicobacter Pylori*. *European Journal of Gastroenterology-Hepatology* 1992; 4: 697-702
12. Megraud F, Bochar S, Lamouliatte H: Proton pump inhibitors have an antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1991; 100:A123
13. Iwahi Y, Stoh H, Nakao M et al: Lansoprazol, a novel benzimidazole proton pump inhibitor and its related compounds have selective activity against *Helicobacter Pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 490-6
14. Özden A, Ekinci C, Dumlu Ş, Tunç M, Dönderici Ö, Selvi E, Uzunlunoğlu Ö: Üst gastrointestinal sisteme ait yakınmaları olan olgularda *Helikobakter Piloni* prevalansı: *Gastroenteroloji* 1992; 3: 102-8
15. Özden A, Dönderici Ö, Ekinci C, Çetinkaya H, Sipahi N: *Helikobakter Piloni* pozitif olgularda ornidazol, amoksisilin, koloidal bizmat subsitrat tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. IX. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 5-10 Kasım 1991, Nevşehir, p 200
16. Rauws EAJ, Tygat GNJ: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-5