

Bir haftalık tedavi ile duodenal ülser iyileşmesi

Duodenal ulcer healing with one week therapy

Dr. Can UYGURER, Dr. Celalettin ÇETİN, Dr. Mustafa GÜLŞEN, Dr. Aydın BATTAL,
Dr. Ergun SARAÇOĞLU, Dr. Ahmet UYGUN, Dr. Necmettin KARAEREN, Dr. Ahmet ALPER

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET: Duodenal ülserli hastalarda *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradikasyonuna yönelik 7 günlük tedaviyle, daha uzun süreli tedavinin ülser iyileştirme oranları karşılaştırıldı. Bu amaçla endoskopi ile duodenal ülser tanısı konulan *H.pylori*-pozitif 50 hasta alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da 7 gün süreyle klaritromisin, amoksisilin ve omeprazol verildi. İkinci grupta omeprazol tedavisine 14 gün daha devam edildi. Çalışmanın başlangıcında ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra antral ve korporal biyopsiler alındı. Her iki grupta da tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan kontrollerde hastaların tümünde (% 100.0) iyileşme olduğu görüldü. İlk grupta *H.pylori* eradikasyon oranı % 83.9, ikinci grupta % 78.2 olup aradaki fark anlamlı değildi. Sonuç olarak, bir haftalık tedavinin duodenal ülser iyileşmesi için yeterli olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: *Helicobacter pylori*, duodenal ülser

SUMMARY: The aim of this study was to investigate if acid-suppression therapy is needed after a *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradication regimen. Fifty patients with *H.pylori*-positive-duodenal ulcer were included in this study. The patients were randomized into two groups of 25 patients. The same *H.pylori* eradication regimen (clarithromycin, amoxicillin and omeprazole) was given to both groups for one week. In addition, the patients in group II continued to take omeprazole for another 15 days. Antral and corporal biopsies were done on entry to the study and four weeks after treatment. Duodenal ulcer healed in all patients (100%) in both groups. *H.pylori* eradication was achieved in 19 (83.9%) cases in group I and 19 (78.2%) in group II. The difference between two groups was not significant. We conclude that one-week therapy is highly effective in duodenal ulcer healing.

Key words: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer

Helicobacter pylori (*H.pylori*) ile ilgili son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, gastroduodenal ülser hastalığının patogenezi hakkındaki fikirleri değiştirmiştir. "Asit olmadan ülser olmaz" görüşü her ne kadar tam olarak geçerliliğini yitirmemişse de, ülser oluşumunda asit ancak *H.pylori*'nin varlığında etyopatogenetik bir kofaktör olarak kabul edilmektedir (1). Ülser nöksleri ise *H.pylori* eradikasyonu ile sifıra yaklaşmaktadır (1-3). "Duodenal ülserli hastalarda *H.pylori* eradikasyonuna yönelik tedaviden sonra tedavi tamamiyle sonlandırılmalı mıdır, yoksa belirli bir süre daha asit inhibisyonu tedavisine devam edilmeli midir?" sorusu ise halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, sadece bir haftalık antimikrobiyal tedavi uygulanan duodenal ülserli hastalarda ülser iyileşme oranını saptamak ve daha uzun süreli tedavi sonuçları ile kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize başvuran ve endoskopik olarak *H.pylori*-pozitif duodenum ülseri saptanan 50 hasta alındı. Hastaların 30'u erkek, 20'si kadın olup 23-66 yaş (ortalama 42.2) arasındaydılar. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Ülser çapları biyopsi forseps açıklığı ile belirlendi. Bu amaçla kullandığımız forseps Olympus FB 25K modeli olup, uç kısmı açıldığında 6 mm'dir. En az 5 mm çapta ve gözle farkedilen derinliği olan, eksuda ile kaplı lezyonlar ülser kabul edildi.

Endoskopi sırasında kanayan ülseri ya da diğer komplikasyonu olan hastalar ile anti-*H.pylori* aktivitesi olan bizmut ve/veya antibiyotik alanlar, müracaattan 2 hafta öncesine kadar ülser tedavisi almış olanlar, nonsteroid antienflamatuar ilaç ve antikoagülan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Her endoskopide hızlı üreaz testi (CLO Test) ve

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n	K/E	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Grup I	25	11/14	40.8 ± 3.4	25-59
Grup II	25	9/16	43.6 ± 3.8	23-66
Toplam	50	20/30	42.2 ± 4.2	23-66

histolojik inceleme için antrum ve korpustan ikişer biyopsi alındı. Biyopsi materyali formalinli şişelere alınarak, rutin işlemlerden sonra Hematoksilin-Eozin ile boyandı. Histolojik inceleme Patoloji Anabilim Dalı'ndan bu konuda deneyimi olan bir uzman tarafından yapıldı. *H.pylori*-pozitif diyebilmek için iki yöntemden en az birinin pozitif olması istendi. Her iki yöntemin de negatif sonuç vermesi *H.pylori*-negatif olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=25) 7 gün süreyle omeprazol 40 mg/gün, amoksisilin 2 g/gün, klaritromisin 1 g/gün; ikinci gruba (n=25) 21 gün süreyle omeprazol 40 mg/gün, 7 gün amoksisilin 2 g/gün, 7 gün klaritromisin 1 g/gün per oral verildi.

Endoskopik ve klinik değerlendirme, birbirinden habersiz iki uzman tarafından yapıldı.

Her iki grupta da ülserler 5-8 mm çapta idi.

Hastalar tedavinin yan etkileri hakkında bilgilendirilerek izlendi. Eradikasyon ve endoskopik olarak ülser iyileşme oranını saptayabilmek için de tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrole çağırıldılar. Her iki gruptan da birer hasta kontrole gelmediği, birer hasta ise tedaviyi söylenen şekliyle uygulamadığından çalışma dışı bırakıldı. Böylece, çalışmayı her iki gruptan 23'er hasta tamamladı. Hastaların hepsi de tedaviyi iyi tolere ettiler. Birinci gruptan 9, II. gruptan 7 hastada 3-4. günlerde diare gelişti, ancak tedavinin kesilmesini gerektirmedi.

Her iki grupta tedavi bitiminden bir ay sonraki endoskopik kontrolde ülser iyileşmesi, tam reepitelizasyonun görülmesiyle belirlendi. Yine antrum ve korpus biyopsileri alınarak hem hızlı üreaz testi, hem de histolojik olarak *H.pylori* yönünden incelendi.

Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Her iki grupta elde edilen sonuçlar

	n	İyileşme	Eradikasyon
Grup I	25	25 (% 100)	19 (% 83.9)
Grup II	25	25 (% 100)	18 (% 78.2)
Toplam	50	25 (% 100)	37 (% 81.5)

SONUÇLAR

Birinci gruptaki (n=23) hastaların hepsinde (% 100) tedavi bitiminden 1 ay sonra endoskopik olarak tam ülser iyileşmesi gözlemlendi. İlk haftanın sonunda hastalar asemptomatik hale geldi. İkinci gruptaki (n=23) hastaların da hepsinde (% 100) ülser iyileşmesi oldu. Dolayısıyla, her iki tedavinin etkinliği arasında ülser iyileşmesi yönünden fark bulunamadı.

Diğer taraftan, I. gruptaki 19 (% 83.9) hastada ve II. gruptaki 18 (% 78.2) hastada *H.pylori* eradike edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Bu sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

H.pylori'nin peptik ülser hastalığındaki öneminin anlaşılması ile 1994'de Amerikan Sağlık Enstitüsü'nün (*National Institutes of Health*) duodenal veya mide ülserli bütün hastalarda, ilk olarak bu hastalıklara yakalanmış olsalar da, *H.pylori*'nin eradikasyonuna yönelik antimikrobiyal tedavi önerisi bugün için genel kabul görmektedir (1, 4). Çünkü, ancak *H.pylori* eradikasyonu ile ülser hastalığında etkin bir iyileşmeden söz etmek mümkün olabilmektedir. Mide ve duodenum ülserlerinde % 40-60 olan yıllık nüks oranları *H.pylori* eradikasyonu ile % 2'ye düşmektedir (5, 6).

H.pylori eradikasyonu, antibiyotik ve asit inhibitörlerinin (özellikle proton pompa inhibitörlerinin) kombine uygulanmasıyla yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Bu amaçla sayısız kombine tedavinin etkinliği araştırılmıştır (1, 3, 7-10).

Klaritromisin, omeprazol ve amoksisilinden (alternatif olarak metronidazol) oluşan üçlü tedavi bugün için en etkin tedavi kombinasyonu olarak kabul edilmektedir (5, 11). *Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu*'nun, Eylül 1996'da Maastricht Konsensus Raporu'nda da, uygulanacak üçlü tedavinin, proton pompa

inhibitörüne ek olarak metronidazol + klaritromisin veya amoksisilin + klaritromisin olması gerektiği kararı alınmıştır (6). Tedavi süreleri bir hafta olup doz rejimi değişik olabilmektedir. Bu üçlü tedaviyle % 90'ın üzerinde eradikasyon oranları bildirilmektedir. *H.pylori* tedavisinde klaritromisinin yerine başka bir makrolid antibiyotik kullanılmaması gerektiği, aksi takdirde tedavinin etkinliğinin tamamıyla azalabileceği Rösch tarafından belirtilmiştir (5). Biz metronidazolun yan etkileri ve kolay rezistans gelişmesi nedeniyle tercih etmedik. Klaritromisinin bakterisid etkisi çabuk başlar. Bu özellik mikroorganizmanın klaritromisine karşı rezistans geliştirmesi için zaman bırakmaz. Bu nedenle, bu antimikrobiyal tedaviye cevap oranı nisbeten yüksektir. *Helicobacter pylori*, Sauerbaum'un deneysel çalışmalarının sonucuna göre klaritromisine karşı % 98 oranında duyarlıdır (5). Bugün için önerilen klaritromisin + amoksisilin + omeprazol kombinasyonunda klaritromisin ile omeprazol arasında özel bir karşılıklı etkileşim olmaktadır. Omeprazolün plazma konsantrasyonu artmakta, asit inhibisyonu kuvvetlenmekte ve etki süresi uzamaktadır. Klaritromisin mide mukozası ve antrumda yüksek konsantrasyonlara erişebilmektedir. Petersen'e göre bu karşılıklı pozitif yönde etkileşim, muhtemelen karaciğerde sitokrom enzimi üzerinden olmaktadır (5).

H.pylori eradikasyon tedavisinde hastanın kolay uyum sağlayıp iyi tolere edebildiği, yan etkilerin görülme sıklığı ve ilaçlara rezistans oluşumunun az olduğu kısa süreli tedaviler öncelikle tercih edilmektedir (5, 10). Sadece eradikasyon tedavisinin, duodenal ülser iyileşmesinde ne oranda faydalı olduğu açık değildir. Yani eradikasyon tedavisi sonunda asit inhibisyonuna belli bir süre

daha devam edip etmeme konusuna açıklık getiren yayın sayısı azdır (12, 13). Örneğin, Hosking ve arkadaşları 1 haftalık etkin bir antibakteriyel tedaviden sonra ülserin tamamen iyileşmesine kadar herhangi bir ilaç tedavisinin gerekli olmadığını söylemişlerdir (12). Çalışmamızda, tedavilerin sonlandırılmasından 1 ay sonra endoskopik olarak her iki grupta da aynı oranda (% 100) iyileşme sağlanmış olması Hosking'in çalışmasını desteklemektedir. Schutze'nin çalışmasında 45 hastaya 1 hafta süreyle lansoprazol (2 x 30 mg), amoxicillin (2 x 1000 mg) ve klaritromisin (2 x 500 mg) verilmiş ve tedavinin sonunda ülser iyileşme oranı % 98, *H.pylori* eradikasyon oranı % 95 olarak bulunmuştur (13). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Bir haftalık klaritromisin+amoksisilin+omeprazol tedavisiyle *H.pylori* eradikasyonu sağlanamayan hastalarda da (I. grupta 4, II. grupta 5 hastada) ülser iyileşmesi gözlemlenmiştir. Bu hastaların hepsinde de hızlı üreaz testi ile *H.pylori* eradikasyonu sağlanmış gibi görünmekteydi, ancak histolojik incelemede *H.pylori*-pozitif idi. Bu durumu mikroorganizmanın klirensi olarak kabul ettik ve klirensin de iyileşmede rolü olduğunu düşündük.

Sonuç olarak, klaritromisin+amoksisilin+omeprazol kombine tedavisinin yüksek oranda eradikasyon sağlaması, hastaların iyi tolere edebilmeleri ve ciddi yan etkilere rastlanmaması gibi avantajlarıyla *H.pylori*-pozitif duodenal ülser tedavisinde tercih edilebilecek bir kombinasyon olduğunu düşünmekteyiz. Duodenal ülserli hastalarda bir haftalık kombine tedavinin yeterli olacağını ve asit inhibisyonu tedavisine bir süre daha devam edilmesinin ilave bir katkı sağlama-yacağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Domschke W, Dettmer A, Fenner T, et al. Helicobacter pylori und peptisches Ulkus-Therapeutische Indikationen und Empfehlungen 1995 einer Expertenrunde in Münster. Z Gastroenterol 1995; 33: 598-601.
2. Gosner L, Hahn EG. Peptischer Ulkus und Erosionen im Duodenum. Klinische Gastroenterologie, 3. Auflage, Begründet von Ludwig Demling. Stuttgart Thieme, 1996; 752-4.
3. Labenz J, Börsch G. Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. DMW 1994; 119: 669-72.
4. Labenz J. Ist die Ulcuskrankheit eine infektionskrankheit? Konsensuskonferenz. DMW 1994; 119: 1488-9.
5. Rösch, Sauerbaum, Petersen. Vortraege anlae (lich "eines Symposiums der Abbott zum Thema (ulcus eine Infektionskrankheit) Januar 1996. Wiesbaden Z Gastroenterol 1996; 34.
6. Malfetheriner P, et al. Current European Concepts on the Management of Helicobacter Pylori Infection. The Maastricht Consensus Report. Submitted for publication, 12-13 September 1996.
7. Logan RPH, Gummett PA, Schaufelberger HD. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole. Gut 1994; 35: 323-6.
8. Katelaris PH, Patchette SE, Zhang ZW. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxicillin in combination with omeprazole for eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (2): 205-8.
9. Karalar M. Farklı tedaviler sonrasında duodenal ülser

- relapsı ve H.pylori reenfeksiyonu. GATA Uzmanlık Tezi 1995.
10. Dobrucalı A, Bagatur N, Uzunismail H, ve ark. Helicobacter pylori eradikasyonunda iki farklı dozda omeprazol, klaritromisin ve metronidazol kombinasyonu ile yapılan bir haftalık tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması. Endoskopi 1996; 3: 122-6
 11. Fischbach W. Helicobacter pylori-Eradikation. In: Ell C, Brambs H, Fischbach W, et al (eds): Gastro Update 1996. Konstanz. Schnetztor Verlag GmbH, 1996; 21: 29.
 12. Hosking SW, Ling TKW, Sydney Chung SC, et al. Duodenal ulcer healing by eradication of Helicobacter pylori without anti-acid treatment: randomised controlled trial. Lancet 1994; 17: 343.
 13. Schutze K. Duodenal ulcer healing after 7 day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxycillin and clarithromycin. Z Gastroenterol 1995; 33: 651-3.