

Helikobakter pilori eradikasyonunda Omeprazol+Amoksisilin kombinasyonu

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI, Dr. Halis ŞİMŞEK, Dr. Gonca TATAR,
Dr. Mehmet ARSLAN, Dr. Gürol ÖKSÜZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Helikobakter pilori eradikasyonunun peptik ülser iyileşmesini arttırdığı, rekürrens ve komplikasyon gelişme oranlarını ise azalttığı bilinmektedir. Bununla beraber optimal bir eradikasyon rejimi henüz geliştirilememiştir. Son zamanlarda en çok çalışılan rejimlerden birisi omeprazol + amoksisilin kombinasyonudur. Bu çalışmada *H. pilori* pozitif duodenal ülserli 28 hastaya omeprazol 1x 20 mg 14 gün, amoksisilin 2x1 gm 8 gün verilerek eradikasyon oranları araştırıldı. Kontrol endoskopi yapılabilen 23 hastadan sadece 7'sinde eradikasyon sağlanabildi. Bu çalışmada gözlenen düşük eradikasyon oranı amoksisilin toplulumuzda yaygın olarak kullanılmasına ve bakteriyel direnç gelişim oranlarının yüksek olmasına bağlandı.

Anahtar kelimeler: **Helikobakter pilori, omeprazol, amoksisilin, ülser**

HELİKOBAKTER pilori gastrit ve duodenal ülser oluşumunda ve rekürrensinde önemli bir etkindir ve bu bakterinin eradikasyonu ülserin rekürrens ve komplikasyon gelişme oranlarını azaltmaktadır (1,2). Bununla beraber eradikasyon için güvenilir, basit ve etkili bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Klasik üçlü tedavi yan etkileri, uzun süreli ve zor uygulanabilir bir tedavi olması nedeniyle çoğu hasta tarafından uyumlu bir şekilde kullanılmamaktadır (3). Bir proton pompa inhibitörü olan omeprazol'un *H. pilori*nin kolonizasyonunu süprese ettiği ve antibakteriyel ajanların etkinliğini arttırdığı bilinmektedir (4). Diğer taraftan omeprazol hızlı bir ülser iyileşmesi sağlar ve hastanın semptomlarını kısa sürede düzelterek tedaviye olan uyumu artırır (5). Amoksisilin in vitro olarak *H. pilori* üzerinde en etkili antibiyotiklerden birisidir ve en yüksek eradikasyon oranları amoksisilin içeren klasik üçlü tedavilerde bildirilmiştir (6). Omeprazolün amoksisilinle kombine edildiği ikili tedavi son yıllarda en çok araştırılan tedavi rejimi olmuş ve birçok yayında klasik tedavinin yerine ilk basamak tedavi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (7,8). Diğer taraftan, muhtemelen farklı tedavi şemaları ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak eradikasyon oranları

SUMMARY: The effectiveness of omeprazole + amoxicilline combination on helicobacter pylori in duodenal ulcer disease

Eradication of *H. pylori* has been shown to heal peptic ulcer disease and decreased the subsequent rate of recurrence and ulcer complications. Therefore, simple, short, well-tolerated and effective therapeutic regimens are needed. Recently, omeprazole + amoxicilline combination has been suggested as an alternative therapy against *H. pylori*. In this study, 28 patients with *H. pylori* positive duodenal ulcers were given omeprazole 20 mg each morning for 14 days and amoxicilline 1gm twice daily for 8 days. A second endoscopy to assess *H. pylori*'s eradication could be performed in 23 patients after 4 weeks of treatment. Eradication of *H. pylori* has been achieved in only 7 out of patients (30.4%). This result has shown that omeprazole + amoxicilline combination has not been successful in our population. This may be due to excessive use of amoxicilline and high resistant rates of bacteria to this antibiotic.

Key words: Helicobacter pylori, omeprazole, amoxicilline, ulcer

%20 ile %90 arasında değişmekte ve bu kombinasyonun etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (9). Bu çalışmada omeprazol ile amoksisilin kombinasyonunun *H. pilori* eradikasyonu ve ülser iyileşmesi üzerine olan etkinliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya kliniğimizde endoskopik olarak tanı konulan *H. pilori* pozitif 28 duodenal ülserli hasta dahil edildi. Hastaların 17'si erkek 11'i kadın olup yaş ortalaması 40.2 ± 12.4 (22-67) olarak bulundu. Hastalarda *H. pilori* varlığı hem hızlı üreaz testi (CLO) pozitifliği ve hemde endoskopi sırasında alınan en az 2 antral 1 korpus biopsisinde histolojik olarak *H. pilori* saptanmasıyla belirlendi. CLO testi için antral biopsi kullanıldı ve test 60. dakikada değerlendirildi. Endoskopiden 4 hafta öncesine kadar bizmut tuzları ve antibiyotik alan, ülser cerrahisi ve penisilin allerjisi öyküsü olan ve tedaviye uyumuna düşük olacağı düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların son 1 hafta içerisinde non-steroidal anti-inflamatuar ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Tablo 1. CLO testi ve histolojide *H. pilori* eradikasyon oranları

Test	(n)	H. pilori(-)	H. pilori(+)
CLO	23	10 (%43)	13 (%57)
Histoloji	23	7 (%30.4)	16 (%69.6)
CLO + Histoloji	23	7 (%30.4)	16 (%69.6)

Onbir hasta 5 adet/gün den fazla sigara kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan tüm hastalara 8 gün 2x1 gm amoksisilin, 14 gün 1x20 mg omeprazol verildi. Tedavinin bitiminden 4 hafta sonra endoskopi tekrarlanarak duodenal ülserin iyileşmesi ve *H. pilori* eradikasyonu hem CLO testi hemde histolojik olarak kontrol edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 28 hastadan 23'ü kontrol endoskopi ile değerlendirelebildi. Bu hastaların 17'sinde (%74) duodenal ülserin tamamen iyileştiği diğer hastalarda ise ülser çapında %50'den fazla azalma olduğu gözlemlendi. Kontrol endoskopiye sigara kullanan 9 hastadan 3'ünde (%33), kullanmayan 14 hastadan ise 4'ünde (%28.7) olmak üzere toplam 7 hastada (%30.4) hem CLO testi negatifleşti, hemde histolojik olarak *H. pilori* belirlenmedi. Bununla beraber 3 hastada kontrol CLO testi negatif olmasına rağmen histolojik olarak az sayıda *H. pilori* saptandı (Tablo 1). *H. pilori*nin eradike olduğu hastalarda duodenal ülserin tamamen iyileşmiş olduğu gözlemlendi. Tedavi sırasında 2 hastada sabahları bulantı, 1 hastada ishal ve 1 hastada baş ağrısı gibi hafif yan etkiler gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki olmadı.

TARTIŞMA

Güçlü asit inhibitörü omeprazol ile bir antibiyotik kombine edildiği ikili tedavi *H. pilori* eradikasyonunda standart üçlü tedaviye hem teorik hem pratik olarak avantajlıdır. Tek antibiyotik kullanıldığı bu yeni yaklaşımda üzerinde en çok çalışılan antibiyotik amoksisilindir. *H. pilori* in vitro olarak amoksisiline karşı oldukça duyarlıdır (10). Amoksisilin + Omeprazol kombinasyonu ile *H. pilori* eradikasyon oranları çeşitli çalışmalarda belirgin farklılık göstermektedir. Bunun nedeni kullanılan farklı tedavi rejimlerine ve diğer bazı bilinmeyen faktörlere bağlı olabilir. Omeprazolün *H. pilori* eradikasyonundaki esas rolü etkili bir asit inhibisyonu sağlaması ve bunun bakterilerin çoğalması üzerinde olumsuz bir etki oluşturmastır. Çeşitli çalışmalarda günde 20 mg omeprazolün mide pH sında *H. pilori* gelişimini baskılayacak yeterli oranda asit süpresyonu yaptığı gösterilmiştir (11). Ayrıca yüksek doz omeprazol kullanılan bazı çalışmalarda *H. pilori* eradikasyon oranının değişmediği bildirilmektedir (12). Bu araş-

tırmalara dayanılarak çalışmamızda daha ekonomik ve pratik olarak tek doz 20 mg omeprazol kullanılması tercih edilmiştir. Amoksisilin 2x1 veya 4x500 mg dozunda 7-15 gün arasında değişen sürelerde kullanılmış ve bazı çalışmalarda 15 günlük sürenin daha etkili olduğu (7), diğer bazı yayınlarda ise daha kısa süreli rejimlerinde aynı etkinliği sağladığı bildirilmiştir (13,14). Omeprazol + Amoksisilin kombinasyonunun başarılı olduğu bildirilen çalışmalarda *H. pilori* eradikasyon oranı genellikle %70-90 arasındadır (7, 12, 13). Biz bu çalışmada literatürde etkili olduğu bildirilen doz ve sürede amoksisilin + omeprazol kullanmamıza rağmen duodenal ülserli hastalarda *H. pilori* eradikasyon oranının oldukça düşük olduğunu saptadık. Ülkemizde bir başka merkezde yapılan benzer bir çalışmada 1x20 mg 14 gün omeprazol ve 4x500 mg 10 gün amoksisilin ile tedavinin 15. gününde ancak %21 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilmektedir (15). Bu sonuçlar bizim toplumumuzda omeprazol + amoksisilin kombinasyonunun *H. pilori* üzerindeki etkinliğinin literatürde bildirilen çoğu çalışmaya göre belirgin oranda düşük olduğunu göstermektedir. Amoksisilin Türkiye'de en çok tüketilen antibiyotiklerden birisi olması ve en hassas bakterilerde bile yüksek oranda direnç geliştiğinin saptanması (16) *H. pilori* üzerindeki düşük etkinliğin bir nedeni olabilir ve yaygın olarak kullanılan bu antibiyotiğe karşı *H. pilori* direncinin yüksek olması beklenir. İsviçrede, 2x40 mg omeprazol ve 3x750 mg amoksisilin 10 gün kullanılarak yapılan bir çalışmada duodenal ülserli hastalarda *H. pilori* eradikasyon oranı bizim çalışmamıza yakın olarak, %35 oranında bildirilmiş ve bu düşük oranların sigara kullanımı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9). Bizim hastalarımızda ise sigara kullanımı ile eradikasyon oranları arasında bir ilişki gözlenmemiştir fakat bu konuda bir değerlendirme yapabilmek için hasta sayısı yeterli değildir.

Bu çalışma bizim popülasyonumuzda omeprazol + amoksisilin kombinasyonunun duodenal ülserli hastalarda *H. pilori* üzerinde yeteri kadar başarılı olmadığını göstermektedir. Bunun en muhtemel nedeni ülkemizdeki yüksek amoksisilin direncidir. Yapılan araştırmalarda amoksisiline hassas olduğu bildirilen birçok bakteride ve campylobacter grubunda bu antibiyotiğe karşı yüksek oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir (16-18). Amoksisiline karşı toplumumuzdaki *H. pilori* direncini saptayacak ileri çalışmaların yapılması, bu antibiyotikün *H. pilori* eradikasyonundaki yerini daha iyi belirleyecektir. Diğer taraftan, *H. pilori* üzerinde in vitro olarak etkili olduğu belirlenen diğer antibiyotiklerin omeprazol ile kombine edildiği rejimlerin kendi popülasyonumuz üzerindeki etkinliğinin araştırılması ve optimal bir tedavi rejiminin belirlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Logan RPH, Gummert PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35: 323-326.
2. Rauws EAS, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 35: 1233-35.
3. Graham DY, Lew GM, Malaty HM et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
4. Weil J, Bell DG, Powell K, et al. Omeprazole and *Helicobacter pylori*; temporary suppression rather than true eradication. *Ailment Pharmacol Ther* 1991; 5: 309-13.
5. Farland RJ, Bateson MC, Green JRB et al. Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine. *Gastroenterology* 1990; 98: 278-283.
6. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Sherman PM: Indication for treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic overview. *Can Med Assoc* 1994; 150(2): 189-198.
7. Labenz J, Börsch G: Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35: 19-22.
8. Gad A, Unge P: Editorial: Antibacterial therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease: A new strategy. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(1): 6-10.
9. Zala G, Giazendanner S, Flury R et al: Omeprazole/amoxicillin: Impaired eradication of *Helicobacter pylori* by smoking but not by omeprazole pretreatment. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124(31-32): 1398-1404.
10. Millar MR, Pike J: Bactericidal activity of antimicrobial agents against slowly growing *Helicobacter pylori*. *Antimic Agents Chemother* 1992; 36(1): 185-187.
11. Hui WM, Lam SK, Ho J et al: Effect of omeprazole on duodenal ulcer-associated antral gastritis and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1991; 36(5): 577-582.
12. Labenz J, Rühl GH, Bertrams J et al: Medium-or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(5): 726-730.
13. Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A et al: High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 697-702.
14. Labenz J, Börsch G: Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55: 19-23.
15. Hülögü S, Özel M, Altın M ve ark: *Helikobakter pylori*'nin pozitif olduğu antral gastritli duodenal ülserli olgularda amoksisilin + omeprazol ve koloidal bizmut subsitrat + ornidazol kombinasyonlarının duodenal ülser iyileşmesi üzerine etkileri. *Gastroenteroloji* 1994; 5(1): 54-59.
16. Turfan M, Arıkan E, Mete Ö, ve ark. Çeşitli materyallerden soyutlanan bazı mikroorganizmalara karşı aminoglikozid, sefalosporin ve penisilin grubundan bazı antibiyotiklerin etki durumları. *Ankem* 1987; 1: 429-433.
17. Diker KS, Erdeğer J. Multiple antibiotic resistance in poultry isolates of campylobacter (Abstract). FEMS symposium, Multiple-resistant Enteric Bacilli and their infections. 1994; June 30; İstanbul.
18. Arıkan Akan Ö, Haşçelik G, Akyon Y, ve ark. *Campylobacter* türlerinin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28: 122-126.