

Duodenal ülser tedavisinde omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonunun *Helicobacter pylori* eradikasyonuna etkisi

Effect of omeprazole, claritromycine and amoxicillin therapy on duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* eradication

Dr. Vedat Göral¹, Dr. Mehmet Taş¹, Dr. Kadri Güll², Dr. Fikri Canoruç¹,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji B.D.¹, Mikrobiyoloji B.D.²

ÖZET: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) duodenal ülser patogenezinde en önemli faktördür. *H.pylori* eradikasyonu ise, duodenal ülser nüksünün azaltmasına neden olmaktadır. Bu amaçla, duodenal ülser tedavisinde, omeprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü kombinasyon yapılarak ülser tedavisi ve *H.pylori* eradikasyonuna olan etkisi araştırıldı. 2 hafta süre ile omeprazol (2x20 mgr/gün), amoksisilin (2x1000 mgr/gün) ve klaritromisin (2x250 mgr/gün) tedavisi, *H. pylori* (+) olan 24 duodenal ülserli (22 erkek, 2 bayan) hastaya uygulandı. Kontrol grubu olarak, Omeprazol (2x20 mg/gün), Amoksisilin (2x1000 mgr/gün) tedavisi uygulanmış ve *H. pylori* (+) olan 28 duodenal ülserli hasta grubu alındı. Teşhis, üst GIS endoskopisi ile kondu ve antrumdan Hematoksiilen-Eosin, Giemsa ve hızlı üreaz testi için biyopsiler alındı. Tedavi öncesi, tedaviden 15 ve 45 gün sonra tekrar endoskopiler yapıldı. Her 3 testin de negatif olması, eradikasyon olarak kabul edildi. 3. endoskopide *H. pylori* % 8 vakada (+) idi. Eradikasyon oranı ise % 92 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise eradikasyon oranı % 79 olarak bulundu. ($p < 0.05$)

Bu sonuçlar, 2 haftalık üçlü tedavinin duodenal ülser tedavisinde ve *H.pylori* eradikasyonunda çok iyi etkili, iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemi olduğu sonucunu kanıtlamıştır.

Anahtar Kelimeler : Duodenal ülser, *Helicobacter pylori* eradikasyonu.

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H.pylori*) enfeksiyonu, hemen hemen bütün gastrit vakalarının onde gelen nedeni olmakta ve peptik ülser etyopatogenezinde de önemli rol oynamaktadır (1). Ayrıca, *H.pylori*'nin, mide kanseri gelişmesinde bir tehlike göstergesi olduğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Büttün bu nedenler söz konusu bakterinin eradikasyonunu zorunlu kılan, güçlü birer gereklidir. *H.pylori* enfeksiyonu, bizmut, metranidazol ve tet-

SUMMARY: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is the most important factor in the pathogenesis of duodenal ulcer (DU). Eradication of *H.pylori* does lower the recurrence rate of DU. The aim of this study was to evaluate the efficacy, tolerability and compliance of a triple therapy with omeprazole and amoxicillin plus claritomycin. 24 patients (22 males, 2 females, age range 21-27) with duodenal ulcer were treated for 2 weeks with omeprazole 20 mgr b.i.d. 28 plus amoxicilline 1 g b.i.d. plus dantromycin 250 mg. b.i.d. *H.pylori* (+) duodenal ulcer cases which were treated for 2 weeks with omeprazole 20 mgr b.i.d., plus amoxicilline 1 gr b.i.d. using as control groups. Diagnosis was made by upper G.I. endoscopy and by obtaining multiple biopsies from antral mucosa. Standart H.E, Giemsa stains and rapid urease test were performed for the diagnosis of *H.pylori* infection. Patients were endoscoped before and at the end of therapy and 1 month after completion the therapy. Eradication was defined as all tests were negative at the final evaluation. In the third endoscopy *H.pylori* positivity was found as 8% The eradication was therefore reached in 22 patients (92%). At the control group, the eradication rate was calculated as 79% ($p < 0.05$).

It is concluded that a 2 wedis trial of triple therapy with omeprazole, claritromicine and amoxicillin is very effective and well tolerated for the eradication of *H.pylori* infection.

Key words: Duodenal ulcer, *Helicobacter pylori* eradication.

rasıklın veya amoksisilinden meydana gelen yaygın şekilde kullanılan "üçlü tedavi" ile tedavi edilmektedir. Ancak, yan etkiler ve mikroorganizmanın metranidazole direnç göstermesi bu tedaviyi olumsuz kılmaktadır. Bu nedenle kolay ve iyi tolere edilebilen, *H.pylori*yi tamamen yok eden, ağrıyi etkili bir şekilde gideren ve ülserin iyileşmesini sağlayan daha bir tedaviye ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu nedenle, amoksisilin ve klaritromisin ile birlikte kullanılan omeprazolun, *H.pylori* eradikasyonunu daha iyi sağladığı yapılan çalışmalarla ileri sürülmüştür (2-4).

Biz de çalışmamızda, omeprazolle birlikte amoksisilin ve klaritromisin uygulamasının, ülser iyileşmesine ve H.pylori eradikasyonuna etkisini araştırdık.

MATERIAL VE METOD

Kliniğimize peptik ülser şikayetleri nedeni ile başvuran ve endoskopik (Pentax FG 27X) olarak duodenal ülser tanısı konan ve H.pylori (+) olan 24 olgu çalışmaya alındı. (22 erkek, 2 bayan, 21 - 27 yaş). Hastalarda H.pylori araştırması, antrumdan alınan biyopsilerden Hematoksilen-Eozin, Giemsa boyası ve hızlı üreaz testleri ile bir mikrobiolog tarafından yapıldı. Bu gruba, omeprazol (2x20 mgr/gün), amoksisilin (2x1000 mgr/gün) ve klaritromisin (2x250 mgr/gün) tedavisi 14 gün süreyle uygulandı. Kontrol grubunda ise, H.pylori (+) olan 28 duodenal ülserli hasta mevcuttu. Bu gruba ise, omeprazol (2x20 mg/gün), amoksisilin (2x1000 mgr/gün) tedavisi 14 gün süreyle uygulandı. Her 2 grupta da, tedavi öncesi, tedaviden 15 gün ve 45 gün sonra tekrar endoskopi ile H.pylori araştırılması yapıldı. 3. endoskopide H.pylori ile ilgili 3 testin negatif oluşu, eradikasyon olarak değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar, aynı dönemde tedavi edilmişlerdir. Vakalar rastgele ve önceden seçilmişlerdir. Her 2 grupta da endoskopik işlem, aynı protokole göre yapılmıştır.

SONUÇLAR

24 olgunun 22'si erkek, 2'si bayan olup, yaş ortalaması 23.61 ± 3.76 yıldır (21-27).

Üçlü tedavi uygulanan duodenal ülser grubunda 3. endoskopide % 92 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise eradikasyon % 79 olarak bulundu ($p<0.05$). Üçlü tedavi uygulanan grupta, tedaviye başlandıktan 24 saat sonra ağrı tamamen kayboldu. Bu gruptan sadece 1 kişide 2. endoskopide ülser kaybolmuşken, 3. endoskopide tekrar ülser saptandı. Bu vakada H.pylori (+) idi. Diğer 23 vakada 2. ve 3. endoskopilerde ülserin kaybolduğu görüldü. Tedavide 1 hastada tolere edilebilen başağrısı ve ishal oldu. Diğer vakalarda hiçbir önemli yan etki olmadı. Her 2 grupta da ülser varlığı açısından belirli bir fark yoktu (büyüklük, derinlik vs.)

TARTIŞMA

Duodenal ülser patogenezinde önemli bir yeri olan H.pylori, flajelleri aracılığı ile özellikle antrumda mide mukozasına yapışır. Üreaz aktivitesinin son derece yüksek olması nedeniyle bu ortamda yaşa-

maya devam eder. Bugün için, peptik ülser, gastrit ve mide kanseri gelişmesi ile bu bakteri arasındaki ilişkiler nedeniyle, yoğun çalışmalar yapılmaktadır. H.pylori enfeksiyonunun duodenal ülser etyopatogenezindeki rolünün kesinleşmesinden sonra bu bakterinin eradikasyonunun ülser nüksünü önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (5,6). Bu nedenle ülser tedavisinde ülserin iyileşmesini sağlayan ve H.pylori'yi eradike eden çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Klasik üçlü tedavide, metranidazol, bizmut ve tetrasiklin veya amoksisilin kullanılmış, yan etkilerin yüksek oluşu, hastanın içinde en az 10 civarında hap alması ve metranidazole direnç gösterilmesi nedeniyle pek avantajlı olmamaktadır. Metranidazole direnç organları, ülkeden ülkeye değişmekte ve Avrupa ülkelerinde % 8-27 arasında iken, Zaire gibi Afrika ülkelerinde % 84'e yükselmektedir. Bu nedenle, yeni tedavi protokollerinde Omeprazolle birlikte bazı antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, H.pylorinin in vitro şartlarında çok geniş bir antibiyotik yelpazesine duyarlımasına karşın, bu antibiyotiklerin çok azı, tek başına kullanıldığında etkili olmaktadır. Bu büyük olasılıkla, bu antibiyotiklerin mide asidindeki zayıf stabilitesine ve/veya H.pylori'nin kendine özgü biyolojik yapısına bağlıdır. Bu güçlükler, tedavide pek çok kombinasyon rejiminin araştırılmasına yol açmuştur. Omeprazolle birlikte amoksisilin uygulamasının son zamanlara kadar en iyi kombinasyon olduğu ve bu grupta % 70-90 oranında H.pylori eradikasyonu sağladığı gösterilmiştir (7,8). Bu sonuçlar, omeprazol ve emoksisilin kombinasyonun duodenum ülser iyileşmesi, H.pylori eradikasyonu ve ülser nüksünün uzun süre önlenmesi bakımından etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, literatürde % 30-40 oranında eradikasyon bildiren çalışmalar da bildirilmiştir (9). Bu düşük eradikasyonun, her 2 ilaç tedavisinin, 2 hafta yerine 1 hafta veya 10 gün uygulanmış olmasına, uygulanan kültür, üreaz ve histolojik tetkiklerin sensitivitesi ve spesifitesinin farklı olmasına, tedavi bitiminden 30-45 gün sonra değil de, tedavinin sonunda H.pylori araştırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Benzer şekilde, makrolid bir antibiyotik olan klaritromisin'le birlikte omeprazol kullanan H.pylori (+) duodenal ülserli hastalarda, % 78-85 oranında eradikasyon sağlanmıştır (10,11,12). Klaritromisin, H.pylori'ye karşı güçlü bir in vitro etkinlik göstermekte, asidik koşullar altında bile etkinliğini devam ettirebilmektedir. Ayrıca, enfeksiyon odağında yüksek antibiyotik konsantrasyonları sağlayacak şekilde mide mukozasında iyi bir dağılıma sahiptir (13). Klaritromisin'in eritromisin'e nazaran, aside

karşı 100 kat daha dirençli olduğu durumlarda arttığı bildirilmektedir. Nagate ve arkadaşları, klaritromisinin *H.pylorinin* 23 klinik suşuna karşı test edilen ajanlar içinde, en düşük MIC değerine sahip olduğunu göstermişlerdir (14). Graham ve Peterson adlı araştırmacılar, klaritromisin'in tek başına kullanıldığında % 42 ve % 54'lük bir eradikasyon oranı sağladığını, bunun tek başına kullanılan diğer ilaçlara nazaran daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (10,15). Bu nedenle, klaritromisinin anti-*H.pylori* tedavi rejimlerine eklenmiştir. Klaritromisinin, omeprazol tedavisine eklenmesi (kombine edilmesi) ise % 78-85 oranında eradikasyona neden olmaktadır (10,11,12). Ayrıca, bu kombinasyonun iyi tolere edildiği vurgulanmaktadır.

Ancak son zamanlarda, Omeprazol ile birlikte amoksisilin ve klaritromisin'den oluşan üçlü tedavinin, çok mükemmel sonuçlar verdiği, en az % 90

civarında eradikasyon sağlandığı bildirilmektedir (2,3,4). Perotto ve ark.ları % 97, Lamoliatte ve ark.ları % 91 oranında eradikasyon oranı sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, % 92 oranında *H.pylori* eradikasyonu sağlamış olmamız, bu kombinasyonun, şu andaki en mükemmel bir tedavi şekli olduğunu düşünmektedir. Ortalama 24 saat sonra ülser ağrısının kaybolması ve 15 gün sonra ülserin görülmeyışı, tedavinin iyi tolere edilmesi, önemli bir komplikasyona neden olmaması, bu tedaviyi mükemmel kılmaktadır.

Sonuç olarak, peptik ülser tedavisi ve *H.pylori* eradikasyonunda uygulanan tedavi protokollerini sürekli değişmektedir. Bu değişikliği, en ideal bulma açısından, olumlu olarak kabul etmekteyiz. Ancak şu aşamada en iyi sonuç veren kombinasyonun omeprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan kombinasyon olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89 (Suppl): 116-S118.
- Gasud (Abruzzo Group for the study of Duodenal Ulcer), Ferrini G, Fanis C-De, et al. Effect of Omeprazole Claritromycin and Amoxicillin for a short Time on Helicobacter Pylori Eradication, 4th United European Gastroenterology week 17-21 September, 1995, Abstr. 2133.
- Lamoliatte H, Cayla R, Zerbib F, et al. Triple Therapy Using Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin and claritromycin for Helicobacter Pylori Eradication. 4 th United European Gastroenterology Week 17-21 September 1995. Abstr. 1300.
- Perotto C, Morgando A, Sanseverino P, et al. 97 % Cure for Helicobacter Pylori Infection in Duodenal ulcer Patients. 4th United European Gastroenterology Week 17-21 September 1995, Abst. 2037.
- Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994; 343: 258-260.
- Rauws EAS, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1990; 35: 1233-35.
- 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.
- Labenz J, Rühl GH, Bertram J, et al. Medium-or-high dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Am J Gastroenterol 1994; 89: 726-730.
- Şimşek H, Kadayıfçı A, Tatar G. Low eradication rates of *Helicobacter pylori* with omeprazol plus amoxicilline combination in a Turkish population. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1062.
- Graham DY, Opekun AR, Klein PD, Claritromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 1993, 16 (4) 292 - 294.
- Logan RPH, Gummett PA, Heparty BT, et al. Claritromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*. Lancet 1992; 340: 239.
- Logan RPH, Gummet PA, Schaufelberger, et al. Eradication of *Helicobacter Pylori* with claritromycin and omeprazole. Gut 1994; 35: 323 - 326.
- Chang K, Wyle F, Skankey G, et al. Claritromycin achieves highest gastric mucosa tissue level among anti-*Helicobacter pylori* antibiotics. Gastroenterology (abstr) 1993; 101: 2399.
- Nagate T, Numata K, Hanada K et al. The Susceptibility of *compylobacter pylori* to antiulcer agents and antibiotics. J Clin Gastroenterol 1990; 12 (Suppl 1): 135-138.
- Peterson WL, Graham DY, Marshall B, et al. Claritromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1860-1864.