

On günlük omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin tedavisi ile duodenal ülser iyileşmesi ve *Helicobacter pylori* eradikasyonu

Duodenal ulcer healing and *Helicobacter Pylori* eradication with 10 day omeprazole, amoxicillin and clarithromycin therapy

Dr. Mehmet CİNDORUK, Dr. Ahmet GÖRGÜL, Dr. Şükrü DUMLU, Dr. Zeynep AKI, Dr. Selahattin ÜNAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET: Duodenal ülseri olan vakaların 95%'de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tesbit edilmiştir. Bakterinin eradikasyonu ile ülser relaps oranında azalmaktadır. *H. pylori* eradikasyonu için çeşitli tedavi modelleri oluşturulmuştur. Çalışmamızda proton pompa inhibitörü omeprazol (40mg/günlük) ile klaritromisin (1000mg/günlük) ve amoksisilin (2000mg/günlük) kombinasyonunun kısa süreli tedavide duodenal ülser iyileşmesi ve *H. pylori* eradikasyonunda etkinliğini araştırdık. Bir ay sonra *H. pylori* eradikasyon oranımızı 74.6%, ülser iyileşme oranını 84.5% saptadık. İki ay sonra *H. pylori* eradikasyon ve ülser iyileşme oranı sırasıyla 70.4% ve 88.6% olarak tesbit edildi. Yüksek etkinliği, iyi tolere edilebilmesi ve kısa tedavi süresi nedeniyle bu kombinasyonun duodenal ülser tedavisinde ve *H. pylori* eradikasyonunda tavsiye edilebileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Amoksisilin, klaritromisin, *Helicobacter pylori*, omeprazol

SUMMARY: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is present in 95% of duodenal ulcer patients. The rate of duodenal ulcer relapses has diminished with eradication of the bacteria. Many different therapy combinations have been evaluated for eradication of *H. pylori*. In this study, we investigated the efficiency of a short period of omeprazol (40 mg/ day) a proton pump inhibitor, clarithromycin (1000 mg/ day) and amoxicillin (2000 mg/ day) combination on healing of duodenal ulcer and eradication of *H. pylori*. After one month, rates of *H. pylori* eradication and ulcer healing were 74.6% and 84.5% respectively. After two months rates of *H. pylori* eradication and ulcer healing were 70.4% and 88.6%, respectively. We concluded that this combination may be advised in treatment of duodenal ulcer and eradication of *H. pylori*, because of high efficiency, good toleration and short duration of treatment.

Key Words: Amoxicillin, clarithromycin, *Helicobacter pylori*, omeprazole

HELICOBACTER *pylori* (*H. pylori*) gram negatif, spiral tarzda, flagellatlara sahip, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır. İlk defa 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından gastrik biyopsi materyalinde saptanmıştır (1). O tarihten itibaren günümüze kadar *H. pylori* üzerindeki ilgi giderek artmıştır. Hp gastrik epitelin bulunduğu mide veya metaplastik gastrik epitel ihtiva eden her yerde lokalize olabilir ve mukus plağının altına yerleşir. Yapmış olduğu fermentlerle özellikle üreaz etkisiyle ortamda bulunan üreyi parçalar, amonyum ve bikarbonat oluşturur. Amonyum etkisi ile pH alkali yöne kayar. Böyle bir ortam *H. pylori*'yi asit etkisinden korumaktadır. *H. pylori* kronik aktif gastritisin sebebi olduğu gibi, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve lenfomada da etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir (2,3). Duodenal ülserli

hastaların % 95'inde ajan patojen olarak *H. pylori* tespit edilmiştir (4). Bundan dolayı bakterinin eradikasyonu ülser hastalığının tedavisi anlamına gelmektedir. Eradikasyonla birlikte ülser relaps oranında azalmaktadır (2). Bu bulgular *H. pylori* eradikasyonuna yönelik çalışmaların hızını arttırmakla birlikte değişik tedavi kombinasyonlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Monoterapi, ikili, üçlü, nihayet dördümlü tedavi modelleri oluşturulmuştur. Çalışmamızda proton pompa inhibitörü omeprazol ile makrolid grubundan klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonunun kısa süreli tedavide duodenal ülser iyileşmesi ve *H. pylori* eradikasyonunda etkinliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği endoskopi laboratuvarına Aralık 1995-Mart 1996 tarihleri arasında dispeptik yakınmalardan dolayı başvuran hastalardan duodenal ül-

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Toplam hasta sayısı	71
Kadın	34
Erkek	37
Ortalama yaş	38.5(range:17-75)
<i>H. pylori</i> insidansı	
Korpus	40 (% 56.3)
Antrum	69 (% 97.1)
Bulbus	4 (% 5.6)

seri ve endoskopik biyopside *H. pylori*'si histopatolojik olarak pozitif tespit edilen olgular çalışma grubuna alındı.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi Olympus GIF-XQ10 endoskop ile yapıldı. Endoskop ve biyopsi forsepsleri her hastadan önce %2'lik gluteraldehit ile dezenfekte edildi. Duodenal ülseri olan vakaların bulbusunda ülser kenarından ve karşısından birer adet, pilordan 2-3 cm uzaklıkta antrumdan 2 adet, korpus pililerinin başladığı yerden 2 adet biyopsi örneği alındı. Biyopsi parçaları ayrı ayrı % 10 formol içeren şişelere konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Preparatlar Hemotoksilen- Eozine ile boyandı. Mukozal inflamasyon ve *H. pylori* yönünden incelendi. Her üç bölgeden (bulbus, antrum, korpus) herhangi birindeki *H. pylori* tespiti, pozitif değer olarak kabul edildi.

Çalışma grubunu son 1 aylık dönemde herhangi bir antibiyotik ve ülser tedavisi için ilaç almayan hastalar oluşturdu. Hastalara 10 gün süre ile 1 gr/gün klaritromisin, 2gr/gün amoksisilin, 40 mg/gün omeprazol verildi. Tedavi bitiminden 1 ve 2 ay sonra kontrol endoskopisi yapıldı. Tedavi bitiminden en az 1 ay sonraki *H. pylori* negatifliği eradikasyon olarak kabul edildi (5).

SONUÇLAR

Duodenal ülseri olan ve *H. pylori*'si pozitif 71 kişi çalışma grubuna alınmıştır (Tablo 1). Hastaların 34'ü kadın, 37'si erkek olup, yaş ortalaması 38.5'dir. Alınan biyopsi örneklerinin ilk histopatolojik tetkiki sonucu 71 vakanın 40'ında (%56.3) korpus- ta, 69'unda (%97.1) antrumda, 4'ünde (%5.6) bulbusta *H. pylori* pozitifliği saptandı.

Tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrole gelen 71 vakanın 53'ünde histopatolojik tetkik ile *H. pylori* negatif bulundu. *H. pylori* eradikasyon oranımız % 74.6 olarak tespit edildi. Aynı sürede ülser iyileşme oranını 71 vakanın 60'ında (%84.5) tespit ettik. Tedavi bitiminden 2 ay sonra kontrole gelen 44 vakanın 31'inde (%70.4) *H. pylori* negatif olarak bulundu. Bu süre içindeki ülser iyileşme oranımız

Tablo 2. *H. pylori* eradikasyonu ve ülser iyileşme oranları

Total kontrol hasta sayısı	71
<i>Tedavi bitiminden 1 ay sonra</i>	
Kontrole gelen hasta sayısı	71
<i>H. pylori</i> negatif hasta sayısı	53
Eradikasyon oranı	%74.6
Ülser iyileşme oranı	%84.5 (60/71)
<i>Tedavi bitiminden 2 ay sonra</i>	
Kontrole gelen hasta sayısı	44
<i>H. pylori</i> negatif hasta sayısı	31
Eradikasyon oranı	% 70.4
Ülser iyileşme oranı	% 88.6 (39/44)

44 vakanın 39'unda (%88.6) olarak tesbit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Gastrik ve duodenal mukoza, agresif faktörler ve mukozal defans arasında denge ile devamlılığını sağlamaktadır. Araştırmacılar önceki dönemlerde asit ve pepsini agresif faktörlerin en önemlisi olarak kabul ediyorlardı. Son yıllarda ise agresif faktörlerin başında *H. pylori*'nin geldiği kabul edilmektedir (2). Gastritis ve duodenal ülserli vakaların %90'ından fazlasında *H. pylori* tesbit edilmiştir (6,7). Bundan dolayı *H. pylori* eradikasyonu ile gastritislerde ve duodenal ülser tedavisinde tam bir iyileşme sağlamak mümkündür. Aynı zamanda ülser relaps oranında azalmaktadır (2). *H. pylori* eradikasyonu için değişik tedavi modelleri oluşturulmaktadır. Tekli, ikili, üçlü, nihayet dördütlü tedavi modelinden bahsedilmektedir. Monoterapinin esas ilacı olarak omeprazol kullanılmaktadır. İkili veya üçlü tedavide omeprazole ilaveten değişik gruplardan antibiyotikler kullanılmaktadır.

Omeprazol irreversible asit pompa inhibitörüdür. Etki süresi uzundur. Doza bağlı etki göstermektedir. Doz artmasıyla asit inhibisyonunda artmaktadır. Bu etki günde iki dozda alınan toplam 40 mg ile belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Omeprazol ile monoterapide antruma yerleşen *H. pylori* sayısında azalma saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumun geçici bir supresyon olduğu, eradikasyonun gerçekleşmediğini ifade etmektedirler (8). Proton pompası inhibitörlerinin asıl etkisi intragastrik pH'yı 7 civarında tutarak birlikte kullanılan asite sensitif antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerini ortaya çıkarmada yardımcı olmaktadır (9). Ayrıca ortam pH'sının alkalen tarafa kayması ile gastrik mukozada fekal mikroorganizmalar kolonize olarak *H. pylori*'nin yaşaması için gerekli olan mikroçevreyi bozmaktadırlar. Aynı zamanda asidik bir ortamda denatüre olan immünglobulinler, alkalen

ortamda *H. pylori*'ye karşı konağın immün cevabını arttırarak mikroorganizmanın eradikasyonuna yardımcı olmaktadır (10).

Amoksisilin yaygın olarak kullanılan minimum inhibitör konsantrasyon (MIC_{90}) değeri 0.12 mg/L olan bir antibiyotiktir. intragastrik pH 7 civarına yaklaştıkça antibakteriyel etkisinde artış olmaktadır. Bundan dolayı proton pompası inhibitörü ile kullanılması etkisini arttırmaktadır. Mikroorganizmanın hücre duvarında peptidoglikan sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkisini göstermektedir. Amoksisiline karşı rezistans bildirilmemiştir (11,12).

Klaritromisin ve onun 14OH metaboliti aside oldukça dirençlidir ve absorpsiyonu iyidir. Eritromisine nazaran doku penetrasyonu daha iyidir. Makrolid grubun yeni bir üyesidir. Bakterinin RNA'ya bağlı protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir(13). Mide içerisinde düşük pH'da bazen inaktif bileşiklerine dönüşebilmektedir. Mide asiditesi bastırılmış durumlarda biyoyararlılığında artma olmaktadır. *H. pylori*'ye karşı in vitro aktivitesi tam olup MIC_{90} değeri 0.03 mg/L olacak kadar düşüktür (14). Klaritromisine karşı %10 civarında rezistans geliştiği bildirilmektedir (15).

Monoterapi ile eradikasyon oranlarının düşük kalması ve erkenden rezistans gelişmesi, klinisyenleri ikili ve üçlü kombinasyonlara yöneltmiştir. Delchier ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 40 mg omeprazol, 1.5 gr/gün amoksisilin 2 hafta süre ile hastalara uygulanmış ve %60 oranında *H. pylori*'yi eradike ettiklerini bildirmişlerdir(16). V. Göral ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise (40 mg omeprazol, 2 gr amoksisilin ve 500 mg klaritromisin 2 hafta süre ile) eradikasyon oranı % 92 olarak tesbit edilmiştir (17). Y. Eralp ve arkadaşlarının yapmış oldukları diğer bir çalışmada ise (40 mg omeprazol, 2 gr amoksisilin, 750 mg klaritromisin 2 hafta süreyle) *H. pylori* eradikasyon oranı % 73.3 olarak bulunmuştur (18).

H. pylori eradikasyonunda en iyi tedavi modeli nedir? Hala tartışma konusu olan bir soru. Günümüzde en iyi tedaviye başlangıç stratejisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Bizim seçeneğimizde etkinlik (tedavi oranları), basitlik (daha basit olan daha iyidir), tedavi süresi (daha kısa olan daha iyidir), yan etki profili ve fiyatlar göz önüne alınmalıdır. Bundan dolayı kısa süreli, daha etkili, yan etkisi az, ilaç etkileşimleri olmayan üçlü tedavi modelleri daha ön plana çıkmıştır. Omeprazol, amoksisilin, metranidazol/tinidazol kombinasyon-

ları bu amaçla sık kullanılmaktadır. Son günlerde metranidazole karşı erken rezistans gelişmesi başka bir grup antibiyotik seçilmesine neden olmuştur (19). Metranidazolün yerine bazen tetrasiklin, bazende klaritromisin verilerek eradikasyon oranları araştırılmıştır. Amoksisiline karşı primer rezistans saptanmadığı için üçlü tedavide yer vermenin önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Ucuz olması, proton pompası iyi etkisinde artış gözlenmesi iyi tolere edilmesi önemli özellikleridir. Bundan dolayı omeprazol, klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonu en iyi tedavi modeli olarak güncelliğini korumaktadır. Hamley ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 1 hafta süre ile 40 mg omeprazol, 1 gr klaritromisin ve 2 gr amoksisilin günlük dozda kullanılmıştır. % 83 oranında *H. pylori* eradikasyonu bildirmişlerdir (20).

Yapmış olduğumuz çalışmada 10 gün süre ile 1 gr klaritromisin, 1 hafta süre ile 40 mg omeprazol ve 2 gr amoksisilin tedavisi günlük olarak verildi. Tedavi bitiminden 1 ay sonraki *H. pylori* negatifliği eradikasyon olarak kabul edilmiştir. Bu oranı % 74.6 olarak saptadık. Aynı sürede ülser iyileşme oranımızı % 84.5 olarak tesbit ettik. Tedavi bitiminden 2 ay sonra *H. pylori* eradikasyon oranımızı % 70.4, ülser iyileşme oranımızı % 88.6 olarak saptadık. (Tablo-2) Eradikasyon oranlarımız Hawbey ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki değerlere uygundur. Literatür taramasında, aynı tedavi modelinin aynı sürede uygulanmış olduğu çalışmalarda % 80-95 arasında değişen *H. pylori* eradikasyon oranları bildirilmektedir. Tedavi öncesi ve tedavi esnasında antibiyotik rezistans testleri yapılamadığı için eradikasyonda başarısızlığın bir nedenini buna bağlıyoruz. Her ne kadar amoksisiline karşı primer rezistans bildirilmemiş olmasına rağmen klaritromisin hakkında yorum yapmak güçtür. % 10 civarında dirençli vakalar bildirilmektedir. Tedavi öncesi antibiyotik direnç testinin yapılamamasını bu çalışmanın eksikliği olarak kabul ediyoruz.

Tedavi verdiğimiz vakalardan 1 hasta hemolitik anemi, 2 hastada ağır ishal, 7 hastada ağızda metalik tat hissi yakınması oldu. Diğer vakalar tedaviyi iyi tolere ettiler. Sonuç olarak omeprazol, klaritromisin, amoksisilin kombinasyonu ile *H. pylori* eradikasyonunu % 74.6 olarak saptadık. Sonuçlarımız literatüre yakın değerlerdir. Tedavi süresinin kısalığı, iyi tolere edilmesi, etkinliğinin iyi olması tedavi modelinin avantajları olmakla beraber, pahalılığı, karmaşıklığı (fazla tablet alımı) dezavantajları olarak kabul etmek gerekir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984; 1:1311-1315.
2. M.Brian Fennerty, MD. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1994 Vol 154: 721-727.
3. Correa P, Fox S, Fantam E, et al. *Helicobacter* gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risk. *Cancer* 1990; 66:2569-2574.
4. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer; a randomized, controlled study. *Ann Int Med* 1992; 116:705-708.
5. Rauws EAJ, Tytgat GNJ (Ed). *Campylobacter pylori*. Amsterdam. W.C. den Ouden B.V.1989.
6. Wyat JJ, Rathbone BJ, Dixon MF. *Campylobacter pyloridis* and acid - induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40:841-848.
7. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease *JAMA* 1994; 272:65-69.
8. Bayerdörffer E, Mannes GA; Sommer A et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxycillin eradicates *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4:697-702.
9. Paulsen O, Höglund P, Walder M. No effects of omeprazole induced hypoacidity on the bioavailability of amoxycillin or bacampicillin. *Scan J Infect Dis* 1989;21:219-223.
10. Hunt RH. H. *pylori* and pH: implications for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Scan J Gastroenterol* 1993; 28 (Suppl 196):12-16.
11. Zomere D, Ramdani B, Lamy U. Assessment of *Helicobacter pylori*'s sensitivity to tinidazole, amoxycillin and tetracycline among 472 patients. Third Workshop of the *Helicobacter pylori* Study Group. *Rev Esp Enf Digest* 1990: 78:p219 (Abstract).
12. Huesca M, Gold B, Sherman P, Lingwood C. Colloidal bismuth subcitrate(CBS) blocks *Helicobacter pylori* adhesion to glycerolipid receptors. *Gastroenterology* 1992; 102:A639 (Abstract).
13. Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. Macrolides. In Balows A(ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 5th edn. Washington DC. Am Societ Microbiol 1990: p1074.
14. Logan RPH, Gummert PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323-326.
15. Peterson W, Graham Dy, Marshall B. et al. Clarithromycin on monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized double blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1860-64
16. Delchier IC, Elanine I. et al. Comparison of omeprazole + amoxicillin versus omeprazole + amoxicillin + clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1995; 108:985-990.
17. Güral V, Taş M, Gil K, Canoruç F. Duodenal ülser tedavisinde omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonunun H. *pylori* eradikasyonuna etkisi. *Turk J Gastroenterology* 7: A157, 1996.
18. Eralp Y, Davutoğlu C, Uzunismail H et al. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda omeprazol, amoksisilin, klaritromisin kombinasyonunun etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 7: A228, 1996.
19. TYT GAT GNJ Review article treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:359-368
20. Hawbey J. Eradication of *Helicobacter pylori* using clarithromycin, omeprazole and amoxicillin for one week. *Gastroenterology* 1995; 108:978-983.