

Helikobakter Piloni Pozitif Hastalarda Ornidazol, Amoksisilin, Kolloidal Bizmut Subsitrata Üçlü Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Ömer DÖNDERİCİ, Dr. Cemil EKİNCİ, Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Nihat SİPAHİ

Özet: Dispepsi nedeniyle üst gastrointestinal endoskopi yapılan ve *Helikobakter pilori* (HP) pozitif bulunan 45 olgu çalışmaya alındı. Bunlardan ortalama yaşı 42.4 olan 23'ü kadın; ortalama yaşı 41.2 olan 22'si erkekti. Endoskopik incelemede 9'u normal, 10'u duodenal ülser, 2'si deforme bulbus, biri özofajit, 23'ü de gastrit veya gastroduodenit tanısı aldı.

Olgulara kolloidal bizmut subsidrat çiğneme tableti 300 mg. 4 hafta süreyle günde 4 kez, amoksisilin tablet 500 mg 2 hafta süreyle günde 3 kez ve ornidazol tablet 500 mg 2 hafta süreyle günde 2 kez verildi. Tedavinin ardından ve 8-12 hafta sonra yeniden endoskopi ve biopsi yapılarak klirens ve eradikasyon için HP araştırıldı. 45 olgudan 31'inde (68.9 %) klirens, 26 olguda (57.8%) eradikasyon sağlandı.

Summary: THE TRIPLE THERAPY TREATMENT IN THE PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*

This study was carried out on patients with symptoms of dyspepsia. These patients were subjected to upper gastrointestinal endoscopic examination. Forty-five of the cases who had positive *Helicobacter Pylori* (HP) were chosen for this study.

Twenty three of the patients were female with a mean age of 42.4 years. 22 of them were male with a mean age of 41.2 years. Endoscopic diagnoses were normal in 9 patients, duodenal ulcer in 10 patients, healed duodenal ulcer in 2 patients, oesophagitis in one patient and gastritis or gastro duodenitis in 23 patients.

All patients received one chewing colloidal bismuth subcitrate (CBS) tablet (300 mgr) 4 times per day for 4 weeks, one amoxicillin tablet (500 mgr) 3 times a day for 2 weeks and one ornidazol tablet (500 mgr) twice a day for 2 weeks.

After completion of triple-therapy for clearance and 8-12 weeks later for eradication all the patient underwent re-endoscopy and re-biopsy to determine HP status. The clearance of HP was found in 31 of the 45 cases (68.9%) and eradication of HP in 26 patients (57.8%).

Anahtar kelimeler: Endoskopi, *Helikobakter pilori*, tedavi

Key words: Endoscopy, *Helicobacter pylori*, therapy

Çok etkenli olduğu bilinmekle birlikte oluşum modeli bugüne değin netleştirilememiş peptik ülser (PÜ) ve B tipi gastritte *Helikobakter pilori*

(HP)'nin major faktörlerden biri olduğu giderek daha çok benimsenmektedir. Üstelik HP'nin kökünün kazanabildiği olgularda nüksün önemli ölçüde azaldığının gösterilmesi kronik, nükseden bir hastalık olan PÜ'nin sağlığını açısından ayrıca heyecan vericidir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Patoloji ABD.

HP'ye 18. yüzyıl sonlarından beri çok değişik amaçlarla gastroenterolojik tedavide kullanılan, 1950'lerden bu yana HP'ye etki ettiği bilinmeksinin PÜ sağıtımında yararlı olduğu gözlenen bizmut tuzlarının yanı sıra pekçok antibiyotik etkili dir. Ne varki, sözü edilen ilaçların yalnız başlarına kullanımı mideyi HP'den temizli yorsa da (klirens) kendisine barınak bulmuş HP kolonileri bir süre sonra yeniden sahneye çıkmaktadırlar. Ancak ikili ya da üçlü kombine tedavilerle HP'nin kökünden kazanabilmesi (eradikasyon) mümkün olabilmektedir.

Biz de bu çalışmayla ornidazol (OR), amoksisilin (AM), koloidal bizmut subsitrat (KBS) kombinasyonunun mideyi HP'den temizleyici ve kökünden kazıyıcı etkilerinin ne ölçüde gerçekleştiğini sınımayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

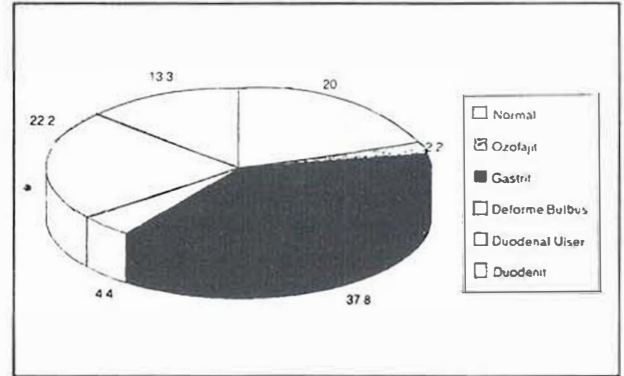
Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine dispepsi yakınmasıyla ayaktan başvuran hastalardan endoskopiye gerek du yulanlarda endoskopi sırasında iki değişik bölgeden antrum biopsisi alınarak patoloji ve sitoloji için preparatlar hazırlandı. Patoloji ve/veya sitolojisinde HP pozitif bulunan olgular çalışmaya alındı. 300 mg'lık koloidal bizmut subsitrat (KBS) çiğneme tabletleri yemeklerden bir saat önce ve gece yatarken günde 4 kez bir ay süreyle, 500 mg'lık amoksisilin (AM) kapsüllerinden 8 saat arayla günde 3 kez birer ve 250 mg'lık ornidazol (OR) tabletlerinden sabah-akşam ikişer, 2 haftalık tek kür halinde ve birlikte verildi. Tedavi bitiminden yaklaşık bir ay sonra ve kontrollerini sürdüren hastalarda daha sonraki tarihlerde aynı şekilde endoskopiyle patoloji ve sitoloji kontrolleri yapıldı.

Çalışmaya alınan 45 olgunun yaş ve cins dağılımları tablo I'de gösterildi (Tablo I).

Olguların ilk başvurularında yapılan endoskopik incelemede 9 (%20.0)'unun normal; 17 (%37.8)'sinde yalnız, 7(%15.5)'sinde diğer patolojilerle birlikte olmak üzere toplam 24 (%53.3) olguda çeşitli tip ve derecede gastrit, 10 (%22.2)'unda aktif duodenal ülser olduğu belirlendi. Kalan 9 olgudan 1'inde özofajit, 6'sında duodenit, 2'sinde deforme bulbus vardı (tablo II, şekil 1).

Tablo I: Olguların yaş ve cins dağılımları.

	Olgu (n):	Ort Yaş	Yaş Dağ
Kadın	23	42.4	17-64
Erkek	22	41.2	23-62
TOPLAM	45	41.8	17-64



Şekil 1: Olgularda endoskopi bulguları.

Tablo II: Endoskopi bulguları.

Endoskopi	n:	%
Normal	9	20.0
Özofajit	1	2.2
Gastrit	17	37.8
Deforme Bulbus	2	4.4
D. Ülser	10	22.2
Duodenit	6	13.3

BULGULAR

HP pozitif 45 olgunun tedaviden yaklaşık bir ay sonra yapılan ilk kontrollerinde 31'inin (%68.9) HP yönünden negatifleştiği yani temizlenme (klirens) sağlandığı, 14'ünde (%31.1) ise pozitifliğin sürdüğü belirlendi.

Klirens sağlanan 31 olgudan 5'inin (%16.1) tedaviden 8-12 hafta sonra yapılan ilk kontrollerinde yeniden HP yönünden pozitifleştiği; 26 (%83.9) olgununsa negatifliklerinin sürdüğü yani kökünden kazanmanın (eradikasyon) sağlandığı görüldü. Kontrolleri sürdürülebilen HP negatif olguların son kontrol tarihleri ve sonuçları tablo III'te gösterildi. 21 olgunun tedaviden

Tablo III: Eradike olguların son kontrol sonuçları.

Tdv Hft	HP(-)	HP(+)
8-15	7	1
16-23	9	1
24-31	5	1
32-39	1	-
40-47	2	-
48+	4	2

4 ay sonrası da HP negatif kalmaya devam ettiği ve sürenin bir yıla kadar uzandığı görülmektedir. Buna karşılık aynı sürelerde negatifleşmenin yalnızca 5 olguda kaybolduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak AM, OR, KBS kombinasyonu ile HP'den %68.9 oranında temizlenme, yalnız klirens sağlananlar göz önünde tutulduğunda %83.9; tüm olgulara göre ise %57.8 kökünden kazınma sağlandı (tablo IV, şekil 2).

Ülser iyileşmesi açısından yapılan değerlendirilmede ise DÜ'li 10 olgudan 8'inin ülseri iyileşirken bunlardan 5'inde (%62.5) klirens, 3'ünde (%37.5) eradikasyon gerçekleşmiştir. Ülseri iyileşmeyen 2 olguda da klirens sağlanırken bunlardan birinde eradikasyon da gerçekleşmiştir.

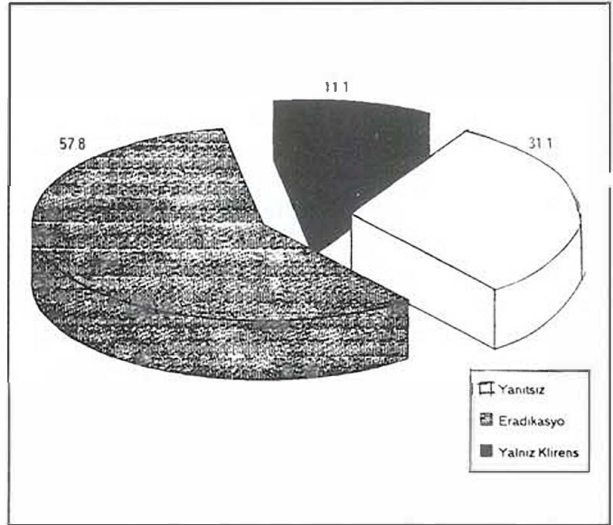
Dilde kararma, bulantı, şişkinlik, geçici ishal gibi yakınmaları olan hastalar olduysa da hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Literatürde temizlenme oranları KBS'la %31-100 (1-8). AM'le %26 (1), KBS ve metranidazolle %74 (7), KBS ve amoksisilinle %44-47 (1,9); kökünden kazınma oranları KBS'la %7-40 (1,3,7,10-3), AM'le %20 (10), KBS ve AM'le %30-40 (12,14), KBS ve metronidazolle %70-79 (7,9) olarak bildirilmektedir. Rauws ve Tygat yutulan KBS'la ancak %8 eradikasyon bulmuşlardır ki bu çığneme tabletlerinin üstünlüğünü düşündürmektedir (11). Bizim uyguladığımız şemaya benzeyen Borody'nin 4 haftalık KBS, 14 günlük metronidazol, 4 haftalık AM kombinasyonu ile %94 (15); Rauws'un 4 haftalık KBS, 4 haftalık AM, 10 günlük metronidazol kombinasyonu ile da %81 (1) kökünden kazınma elde edilmiştir.

Tablo IV: Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.

	Yanıtız (%)	Klirens (%)	Eradikasyo (%)
Olgu Sayısı	14/45 (31.1)	31/45 (68.9)	26/45 (57.8)



Şekil 2: Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.

Bizim AM, OR, KBS kombinasyonu ile elde ettiğimiz %68.9 temizlenme, %57.8 kökünden kazınma oranlarının literatürde verilen oranların altında olduğu görülmektedir. Bunun ülkemiz insanının önemli bir kesitinde gözlediğimiz tedavi şemasına uymama eğilimi ile antibiyotiklerin gereksiz ve düzensiz kullanımından kaynaklanan 'antibiyotiklere direnç' olayı ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Ama asıl önemlisi toplumdan topluma büyük ölçüde değişen HP ensidans ve prevalansının ülkemizdeki yüksek oranları yatkinlık ve yeniden bulaşma yönünden de göz önünde tutulmalıdır. Toplumumuzda daha çocukluk çağlarında bulaşımın başladığı hatırlanırsa hem iyiden iyiye süregenlik kazanan enfeksiyonun sağıtımının güç olacağı; hem de toplumumuzda ilk bulaşma kadar yeniden bulaşmanın da daha kolay olacağı ileri sürülebilir. Ancak eradikasyon sağlanan olgularda yinelenen kontrollerle hiç te azımsanmayacak -bir yıla varan- sürelerde HP negatifliğinin süregelmeye toplumuzdaki yüksek prevalansına rağmen bulaşımın beklenenden az olduğunu ortaya koymakta ve bir bakıma eradikasyon çabaları-

nın anlamsızlığını düşünenlere yanıt oluşturmaktadır. Endoskopiyle bulaşım da göz önünde bulundurulması gereken bir başka yaklaşımsa da birçok kez kontrolleri yapılan HP'den temizlenmiş olgulardan çoğunda nüksün gerçekleşmemesi bu yaklaşımın çok doğru olmadığını düşündürür.

Ülseri iyileşen 8 DÜ'li olgudan 3'ünde (%37.5) klirens sağlanamaması, buna karşılık DÜ'yi iyileşmeyen iki olgunun da HP'den temizlenmesi HP ile ülser iyileşmesi arasındaki korelasyonun mutlak olmadığı gerçeğini ortaya koymaktadır. Lambert ve ark. da KBS ile ülser iyileşmesinde %94'e karşılık ancak %57 klirens oranı saptamışlardır (15). Kuşkusuz HP,PÜ oluşumunda major bir faktördür ama tek faktör değildir. Tedavi şemamızdaki KBS'in HP'ye antibakteriyel etkisinin yanı sıra gastrik mukustan hidrojen

iyon geçişinin inhibisyonuna yardımcı (17), mukozadaki prostoglandin miktarını artırıcı (18), bikarbonat sekresyonunu çoğaltıcı (19) etkileriyle de PÜ iyileşmesine ve mukozal hasardan korumaya katkısı ayrıca hesaba katılmalıdır.

SONUÇ

HP varlığında nüks %74-87 iken yokluğunda %3-20'lere düştüğünün birçok çalışmayla gösterilmiş olması (7,11,20) nedeniyle literatürde bildirilenlerin altında olsa da %57.8'lik bir kökünden kazıma oranıyla, ve dahası bunun uzunca bir süre korunabilmesi nedeniyle en azından alışlagelmiş tedavi yöntemlerine dirençli ve sık nüks eden peptik ülserli olgularda AM, OR, KBS kombinasyonunun güçlü bir seçenek olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: *Campylobacter Pylori*. Amsterdam. 1989; 1-165.
2. Coghlan et al: Efficacy of different dosage regimens in duodenal ulcer healing and *Campylobacter pylori* eradication. *Proc Londonderry* 1987.
3. Lambert JR et al: Efficacy of different dosage regimens of bismuth in eradicating *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988; 94: 248.
4. Lambert JR et al: Role of *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. A randomised controlled trial. *Gastroenterology* 1987; 92: 1488.
5. Rokkas T et al: Non-ulcer dyspepsia and colloidal bismuth subcitrate therapy: The role of *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 1987; 92: 1599.
6. Humphreys H et al: *Campylobacter pylori* in peptic disease: a randomised prospective trial. *Gut* 1988; 29: 279-83.
7. Marshall BJ et al: Prospective double-blind trial of duodenal relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-42.
8. Kaya N, Ovalı E, Savran F, Barlı S, Eser M, Kapıcıoğlu S: "Helicobacter Pylori" saptanan non-ülser dispepsi olgularında metranidazol ve bizmut subsitratın etkisinin karşılaştırmalı çift kör çalışması. *Gastroenteropatoloji* 1991; 2: 153-8.
9. Goodwin CS et al: Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. *J Clin Pathol* 1988; 41: 207-10.
10. Lee FI, Samloff IM, Hardman M: Comparison of tripotassium dicitrato-bismuthate tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcers. *Lancet* 1985; 1: 1299-302.
11. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-5.
12. Rauws EAJ et al: *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: A prospective study of its prevalence and the effect of antibacterial and anti-ulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
13. Börsch G, Mai U, Müller KM: Monotherapy or polychemotherapy in the treatment of *Campylobacter pylori* related gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142): 101-6.
14. Andreasen JJ, Andersen LP: In vitro susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to cimetidine, sucralfate, bismuth and sixteen antibiotics. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (B)* 1987; 95: 147-9.
15. Borody TJ, Cole P, Noonan S et al: Long term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 94: 43.
16. Lambert JR et al: Effect of colloidal bismuth (De-Nol) on healing and relapse of duodenal ulcers: role of *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 1987; 92: 1489.
17. Wagstaff AJ, Benfield F, Monk JP: Colloidal bismuth subcitrate: A review of its therapeutic use and pharmacokinetic properties in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; 36: 132-57.
18. Hall DWR, Van den Hoven WE: Gastric mucosa protection and prostoglandin E2 generation in rats by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Arch Intl Pharmacodyn Ther* 1987; 286-308-19.
19. Konturek SJ et al: De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through a prostoglandin-mediated mechanism. *Gut* 1987; 28: 1557-63.
20. Tytgat GNJ et al: *Helicobacter pylori*: Causal agent in peptic ulcer disease? Working Party Reports 1990: 36-45.

*** Çalışmamız için KBS sağlayan Eczacıbaşı, Amoksisilin sağlayan DEVA, Örnidazol sağlayan Roche ilaç sunayışına -yuhuz ilaç bazında olsa da katkıları için teşekkür ederiz.