

# Sukralfat İle Sukralfat + Tiamfenikol Kombinasyonunun Duodenal Ülser İyileşmesi ve Helicobacter Pylori Klirensi Üzerine Etkisi

Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Sabahattin GÜL, Dr. Yusuf YAZGAN, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Mehmet DANACI, Dr. Levent DUMANHAN, Dr. Mesut BAŞAK, Dr. Zeki ÇANKIR, Dr. Sedat YÜRÜTKEN

**Özet:** *Helicobacter pylori*'nin (HP) (+) olduğu duodenal ülserli hastalarda birçok alternatif kombinasyon tedavi modaliteleri denenmektedir. Biz bu çalışmamızda sadece sukralfat (S) ile sukralfat + tiamfenikol (S+T) kombinasyonunun HP klirensi ve duodenal ülser iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırdık.

Endoskopilerinde duodenal ya da pilor kanalı ülseri ile mide biopsilerinde ve hızlı üreaz testi (CLOtest) ile HP (+) saptadığımız hastalar çalışmaya dahil edildiler. Aldıkları tedaviye göre (S) ve (S+T) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Her iki gruptaki hastalar üreaz testi (CLOtest) ile HP (+) saptadığımız hastalar çalışmaya dahil edildiler. Aldıkları tedaviye göre (S) ve (S+T) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Her iki gruptaki hastalar sabah kahvaltısından önce ve gece yatmadan önce 2 gr sukralfat aldılar. Antibiyotik grubundaki hastalar 10 gün süre boyunca günde 3 kez 500 mg Tiamfenikol aldılar. 4 hafta sonra hastaların endoskopileri ve CLO test'leri tekrarlandı. 5 mm'den küçük ülserli vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 51 hasta ile başlatıldı. Her iki grupta da yaş ortalaması 35 ile 38 arasındaydı. Her iki grupta da erkek cins daha fazla sayıdaydı. (S) grubundaki 4 hasta ve (S+T) grubunda ki 3 hasta programlanan endoskopi günlerine uymadıklarından çalışma dışı bırakıldılar. (S) grubundaki 23 hastadan 17'sinde (%74 ve (S+T) grubundaki 21 hastadan 16'sında (%76) duodenal ülserlerinin iyileştiği saptandı. Ülseri iyileşen hastalar arasında her iki gruptan da 2'şer hastada (%9 ve 10) HP'nin negatifleştiği tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada, HP'nin negatifleşmesi üzerinde Sukralfat ve Tiamfenikolün herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Endoskopik ülser iyileşme oranları her iki grupta da, daha önce sukralfat ile ilgili yapılan çalışmalarda bulunan oranlara yakın olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Sukralfat, tiamfenikol, peptik ülser, Helicobacter Pylori

**Summary:** THE EFFECTS OF SUCRALFATE AND SUCRALFATE PLUS TIAMPHENICOL COMBINATION ON THE HEALING OF DUODENAL ULCER AND ON THE CLEARANCE OF HELICOBACTER PYLORI

Many alternative combined therapy modalities have been administered in patients with helicobacter pylori associated duodenal ulcers. In this study, we investigate the effect of sucralfate only and sucralfate plus tiamphenicol on ulcer healing and helicobacter pylori clearance in the cases with helicobacter pylori associated antral gastritis and duodenal ulcer.

Patients were selected among the people who were found to have duodenal ulcer and antral gastritis endoscopically. Of these, CLOtest (+) ones were included into the study. They were grouped into two categories according to the therapy chosen : Sucralfate group and sucralfate plus tiamphenicol group. Patients in both groups took sucralfate 2 g. before breakfast and at bed time. They were said to avoid taking antacids unless the pain is uncontrollable. In antibiotic group they took tiamphenicol 500 mg t.i.d. for 10 days. 4 weeks later, endoscopy was carried out again with gastric biopsy specimens for CLOtest. Duodenal ulcers less than 5 mm in diameter at endoscopy were excluded.

51 patients were considered for entry into the study. Mean age in both groups were between 35 and 37. There was a marked male dominance in both groups. 4 patients in sucralfate group and 3 patients in sucralfate plus tiamphenicol group were taken off the study because of failure to attend their scheduled appointments. In 17 of 23 (%74) and 16 of 21 (%76) patients, duodenal ulcers were found to be healed in sucralfate and sucralfate plus tiamphenicol groups, respectively. Of the patients with healed ulcer, only two in each group have CLOtest negativity showing H. Pylori clearance (% 9 and % 10).

We conclude from this study that tiamphenicol doesn't have any influence on the clearance of H. Pylori when combined with sucralfate as it is the same with sucralfate only. The endoscopic healing rates approximate each other in both groups having nearly the same percentage reported in studies with sucralfate until now.

**Key words:** Sucralfate, tiamphenicol, peptic ulcer, Helicobacter Pylori

1980'li yılların başlarında izolasyonu ve kültürü yapılarak üretilen ve spiroketal bir bakteri olan HP'nin antral gastritli ve duodenal ülserli olgularda çok yüksek oranda tespit edilmesi (1-4) peptik ülser tedavisinde bu bakterinin de eradike edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda HP'nin eradike edildiği duodenal ülserli hastalarda nüks oranının da düşük olduğu tespit edilmiştir (4).

Bu konuda yapılan çalışmalarda kolloidal bizmut subsitrat (KBS), metranidazol ve antibiyotiklerin tek tek, birlikte veya H2 blokerleri ya da sukralfat ile kombine edilerek kullanıldığında HP'nin eradike olması ile, duodenal ülserlerin iyileşmesinin hızlandığı ve semptomların düzeldiği ortaya konulmuştur (5-8). Ancak tüm çalışmalarda uzun süreli takipte HP enfeksiyonunun nüks ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada mide biopsi örneklerinde CLO test yöntemi ile HP tespit edilen duodenal veya pilor kanalı ülserli hastalarda sukralfat ile sukralfat+tiamfenikol kombinasyonunun ülser iyileşmesi ve HP üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

#### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Mayıs 1993-Aralık 1993 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine müracaat edip endoskopik incelemeleri sırasında aktif duodenal ülseri ya da pilor ülseri saptanmış 51 hasta ile başlatıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; antrum biyopsilerinde HP pozitif olan duodenal ya da pilor kanalı ülserli hastalar, ülser çapı 5 mm'den büyük olanlar, 18-75 yaş arasında olup ülseri dışında önemli bir hastalığı olmayan hastalar olarak seçildi. Hariç etme kriterleri ise; son üç hafta içinde bizmut içeren ilaçlar, antibiyotik, NSAID ya da kortikosteroidlerle peptik ülser tedavisinde kullanılan H2 reseptör blokörü, omeprazol, sukralfat gibi ilaçlar kullanan hastalar, selektif vagotomi+pilorooplastiden daha ileri mide ameliyatı geçirmiş olan hastalar, hamile olan ya da olma ihtimali olan hastalar, mide biyopsisi için kontrendikasyonu olan hastalar ve gastrik malignitesi olan hastalar idi.

Çalışma tek kör, randomize çalışma olarak yürütülmüş ve endoskopist çalışma grupları ve tedavilerine karşı kör tutulmuştur.

Üstgastrointestinal endoskopi 12 saatlik açlık sonrasında yapılarak pilorun 2-3 cm proksimalinde antral mukozadan 3 ayrı biyopsi alındı. Biyopsilerin ikisi histopatolojik inceleme için, biri de hızlı üreaz testi için kullanıldı. Endoskop olarak Olympus GIF K20 kullanıldı. Endoskopun ve biyopsi forsepsinin sterilizasyonu %10 süksinit asit aldehit ve dimetoksitetrahidrofuran (Giga-sept) içerisinde 15-30 dakika bekletilerek sağlandı. Biyopsilerin alındığı yerin ülser veya erozyon gibi fokal lezyonların 2-3 cm uzağındaki sağlam antral mukozadan alınmasına dikkat edildi.

#### **Hızlı Üreaz Testi**

1. Hızlı üreaz testi için Delta West Limited firmasının CLOtest adlı hazır kiti kullanıldı.
2. Biyopsi yapıldıktan sonra steril bir 19G iğne ile biyopsi örneği biyopsi forsepsinden alınıp CLOtest jeli içerisine aktarıldı. Materyal tamamen jel içerisine batınca CLOtestin ağızı kapatıldı ve 3 saat süre ile 30-40 santigrad derecelik bir ortamda, daha sonra da oda koşullarında muhafaza edildi. CLOtestin okunması 20. dakikada, 3. saatte ve 24. saatte yapıldı.

#### **Hasta Ayırımı ve Tedavi**

Hastalar yaş, cinsiyet, ülser hastalığının süresi ve ülser büyüklüklerine göre iki gruba ayrıldı. Bu gruplara aşağıdaki tedavi şemaları uygulandı.

(S) Grubu : SUKRALFAT 2x2 gr sabah kahvaltıdan, gece yatmadan bir saat önce, 30 gün + TİAMFENİKOL 3x500 mg 10 gün.

Hastalar ilk endoskopinin yapıldığı günden başlayarak haftada bir kontrol edildi ve bu kontrollerde klinik bulgular ve ilaç kullanımı ile ilgili problemler not edildi. 30. günde yapılan kontrol endoskopilerinde histopatolojik incelemeleri ve CLOtestleri tekrar edildi. Ülser iyileşmesi ve HP klirensi ilişkisinin değerlendirilmesinde Chikare testi kullanıldı.

#### **SONUÇLAR**

İki çalışma grubundaki hastaların kişisel ve demografik özellikleri birbirleriyle kıyaslanabilir benzerlikteydi. Her iki grupta da erkek hasta sa-

yısı bayan hastadan oldukça fazlaydı (Tablo 1).

S grubundaki bir hasta akut apandisit nedeniyle ve her iki gruptan da 3'er hasta planlanan endoskopik kontrollerine gelmediklerinden çalışma dışı bırakıldılar. (S grubu : 4/27 (%15), S+T grubu : 3/24 (%13)).

S grubundaki hastaların 30. günde yapılan endoskopilerinde 23 hastanın 17'sinde (%74) ülserlerin iyileştiği, 6 hastada (%26) ise ülserlerin devam ettiği görüldü. İyileşmenin olduğu hastaların 10'unda (%43) inflamasyonsuz tam iyileşme, 7'sinde ise (%31) inflamasyonun eşlik ettiği iyileşme saptandı. HP sadece iki hastada negatifleşti (%9).

S+T grubundaki hastaların yapılan 30. gün kontrol endoskopilerinde 21 hastanın 16'sında (%76) ülserlerin iyileştiği, 5 hastada (%24) ise ülserlerin devam ettiği görüldü. İyileşme olan olgularda ülseri inflamasyonsuz tam iyileşen hasta sayısı 3 (%14), ülserine inflamasyonun eşlik ettiği hasta sayısı 13 (%62) olarak bulundu. HP bu grupta da sadece iki hastada negatifleşti (%10). Grupların tedavi sonuçları tablo 2'de görülmektedir.

Yan etki olarak sadece S grubunda bir hastada sukralfat kullanımından sonra bulantı ortaya çıktı. Başka bir ciddi yan etki gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Aktif duodenal ülser tedavisinde halen birçok alternatif tedaviler denenmekte ve kullanılan ilaçların etkinliği uzun dönemde birbirine yakın oranlar göstermektedir. Yapılan tedavilerde

HP'nin eradike edilmesi ülser nüksü açısından büyük önem kazanmıştır (4,5,7,8).

HP'nin kendisi direk olarak gastrite neden olmakta, ancak HP (+) hastaların sadece %10'unda duodenal ülser gelişmektedir. Ülser gelişmiş hastaların ise %95-100'ünde HP (+) bulunmaktadır (1,9-16,17). HP (+) olan olguların tümünde duodenal ülser oluşmamasının nedenlerinden biri ülserojenik potansiyelleri farklı HP suşlarının varlığı olabilir (18-22). Yapılan çalışmalarda, 2 yıllık takiplerde, HP'nin mide mukozasında kendiliğinden kaybolmadığı, peptik ülserin iyileşmesine karşın, 2 yıl içinde %100'e varan relapsın olduğu tespit edilmiştir (14). Gastrik asit salınımına etkisi olmayan amoksisilinin yalnız başına kullanılmasıyla gastrik mukozada iyileşmelerin görülmesi, HP'nin varlığına ve bu bakterinin ülser oluşumu üzerindeki etkisine delil olmuş ve böylece modern ülser tedavisinde bu bakterinin eradikasyonuna yönelik çalışmalar başlatılmıştır (23). KBS'nin ülser rekürrensini anlamlı bir şekilde azalttığı saptanınca etki mekanizmasının, antibakteriyel ya da lokal etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (16,24-26). Bir çalışmada HP'nin eradikasyon oranı, tek başına KBS verilenlerde %18, tek başına amoksisilin verilenlerde %23 iken KBS+amoksisilin verilenlerde %40 olarak bulunmuştur (23). Başka bir çalışmada da KBS+metranidazol kullanıldığında, hastaların %75'inde HP'nin bir yıl süre ile eradike olduğu saptanmıştır (27). Rauws ve Tigat'ın (8) çalışmasında ise tek başına KBS ve amoksisilin+ metranidazol ile birlikte kombine edilmiş ve tek başına KBS kullanılan olgularda eradikasyon %10

**Tablo 1 : Hasta Karakterleri**

|                 | Sukralfat | Sukralfat + Tiamfenikol |
|-----------------|-----------|-------------------------|
| Hasta sayısı    | 27        | 24                      |
| Yaş             | 35.69     | 37.15                   |
| Ülser çapı (mm) | 5.27      | 5.53                    |
| Multipl ülser   | 2         | 3                       |
| Pilor ülseri    | 1         | 2                       |
| Seks E/K        | 19/8      | 18/6                    |

**Tablo 1 : Sukralfat ve sukralfat+tiamfenikolün ülser iyileşmesi ve HP klirensi üzerine etkisi**

|                                    | Sukralfat   | Sukralfat + Tiamfenikol | (P)    |
|------------------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| Ülser iyileşmesi                   | 17/23 (%74) | 16/21 (%76)             | p>0.05 |
| Ülser iyileşmesi (inflamasyon yok) | 10/23 (%43) | 3/21 (%14)              | p>0.05 |
| Ülser iyileşmesi (inflamasyon var) | 7/23 (%31)  | 13/21 (%62)             | p<0.05 |
| Devam eden ülser                   | 6/23 (%26)  | 5/21 (%24)              | p>0.05 |
| HP klirensi                        | 2/23 (%9)   | 2/21 (%10)              | p>0.05 |

iken üçlü tedavi ile eradikasyon oranının %88'lere ulaştığı görülmüştür. Lebez ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada da amoksisilin ve omeprazol kombinasyonunun hastaların yaklaşık %80'inde HP'yi eradike ettiği bildirilmiştir.

Sukralfat peptik ülser tedavisinde etkili olan sukroz oktahidrojen sülfatın bir aliminyum tuzudur (29). Sukralfatın yalnız başına HP'yi eradike edip etmediğine yönelik yapılan bir çalışmada, sukralfatın mide mukozasındaki inflamasyonu azaltıp iyileşmeyi hızlandırdığı ancak HP'yi eradike etmediği ortaya konulmuştur (30).

Çalışmamızda Gram (-) bakteriler üzerinde etkili olduğu bilinen tiamfenikolün ve mide mukoza koruyucusu sukralfatın tek başına veya birbiri ile kombine edildiğinde HP'nin klirensi üzerine etkili olmadığı gözlemlendi. Ülserler her iki grupta da iyileşmekteydiler ve iyileşme yüzdeleri daha önce sukralfatla yapılan çalışmalarla benzer orandaydı (29,31-34). Tiamfenikolün HP klirensi üzerinde hiçbir olumlu etkisi saptanmadı ve hatta bu antibiotiğin kullanıldığı grupta inflamasyonsuz tam iyileşme oranının diğer gruba göre daha düşük bulunması, peptik ülserli vakalarda HP eradikasyonu için gelişigüzel antibiyotik kullanılmaması gerekliliğini ortaya koydu.

#### KAYNAKLAR

1. Warren JR.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1 : 1273.
2. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ, et al.: *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39 : 353-365.
3. Rauws EAJ, Langenberg Wies, Houthoff HJ, et al.: *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988; 94 : 33-40.
4. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al : Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii : 1437-1441.
5. Gorbach SL.: Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1990; 99 : 863-875.
6. Barbara L, Biasco G, Capurso L, et al : Effects of sucralfat and sulglycotide treatment on active gastritis and *helicobacter pylori* colonization of the gastric mucosa in nonulcer dyspepsia patients. *Am. J. Gastroenterol* 1990; 9 : 1109-1113.
7. Hirschl AM, Hentschel E, Berger J, et al.: Treatment of *Helicobacter Pylori* infections with amoxycillin plus metronidazole; bacteriological, serological and histological results. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 3: 3-7.
8. Rauws EAJ, Tytgat GN.: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335 : 1233-35.
9. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i : 1311-5.
10. Meyrick TS, Poynter D, Gooding C, et al. Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1982; ii : 100.
11. Rollason TP, Stone J, Rhodes JM. Spiral organisms in endoscopic biopsies of human stomach. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37 : 23-6.
12. Jones DM, Lessels AM, Eldridge J. *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa : culture, histological, and serological studies. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37 : 1002-6.
13. McNulty CAM, Watson DM. Spiral bacteria of the antrum. *Lancet* 1984; i : 1068-9.
14. Price AB, Levi C, Dolby JM, et al. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease : microbiology, pathology, and scanning electron microscopy. *Gut* 1985; 26 : 1183-8.
15. Buck GE, Courley WK, Lee WK, et al. Relation of *Campylobacter pyloridis* to gastritis and peptic ulcer. *J. Infect. Dis.* 1986; 153 : 664-9.
16. Marshall BJ, Mcgechie OB, Rogers PA, Glancy RC, et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J. Aus.* 1985; 142 : 439-44.
17. Tygat G.N.J., Noach L.A., Rauws E.A.J., et al. *Helicobacter Pylori* Infection. *Gastroent. Clin. of North Am.* 1993; 22 : 127-139.
18. Cover TL, Dooley C.P, Blaser M.J., et al. Characterization of and human serologic response to proteins in *helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolising cytotoxin activity. *Infect. Immun.* 1990; 58 : 603-610.
19. Crabtree JR., Taylor J.D., Wyatt J.E., et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet*, 1991; 338 : 332-335.
20. Cover TL, Puryear W., Perez-Perez G.I., et al. Effect of urease on HeLa cell vacuolation by *helicobacter pylori* cytotoxin. *Infect. Immun.* 1991; 59 : 1264-1270.
21. Figura N, Guglielmetti P., Rossolini A., et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27 : 225-226.
22. Leunk RD, Johnson P.T., David B.C. et al. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1988; 26 : 414-417.
23. Erik A.J., Rauws, Wies Langenberg, et al. *Campylobacter Pyloridis*-associated chronic active antral gastritis, a prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterol* 1988; 94 : 33-40.
24. Hamilton I, O'Connor HJ, Wood NC, et al. Healing and

- recurrence of duodenal ulcer after treatment with tripotassium dicitrate bismuthate tablets or cimetidine. *Gut* 1986; 27 : 106-10.
25. Baron JH, Barr J, Batten J, et al. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1986; 27 : 486-90.
  26. Hollanders D, Morissey SM, Mehta J, et al. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrate bismuthate. *Br. J. Clin. Prac.* 1983; 37 : 112-4.
  27. Weil J, Bell GD, Powell K, et al. H.pylori infection treated with tripotassium dicitrate bismuthate and metranidazole combination. *Al. Phar. Ther.* 1990; 4 : 651-657.
  28. Lehenz J, Gyenes E, et al. Efficacy of omeprazole and amoxycilline to eradicate HP. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87 : 1271.
  29. Tygat GNU, Hameeteman W, Van Olffen GH. Sucralfate, bismuth compounds, substituted benzimidazoles, trimipramine and pirenzepine in the short and long term treatment of duodenal ulcer. *Clin. Gastroenterol.* 1984; 13 : 543-568.
  30. Barbara L, Biasco G, Capurso L, et al. Effects of sucralfate and sulglycotide treatment on active gastritis and Helicobacter Pylori colonization of the gastric mucosa in nonulcer dyspepsia patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85 : 1109-1113.
  31. Marks In, Wright JP, Denyer M, et al. Comparison sucralfate with cimetidine in the short term treatment of chronic peptic ulcers. *S. Afr. Med* 1980; 57 : 567-573.
  32. Hans R, Koetz, Halter et al. Sucralfate and Ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Am. J Med,* 1989; 86 : 98-104.
  33. Van Deventer GM., Schneidman D, Walsh JH et al. Sucralfate and cimetidine ulcers a double blind placebo controlled trial, *Am. J. Med.* 1985; 79; suppl 2c : 39-44.
  34. Siepler JK, Mahakian K, Trudeau WT, et al. Current concepts in clinical; peptic ulcer disease. *Clin. Pharm.* 1986; 5 : 128-142.