

# Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Üçlü Kombinasyon Tedavisi

TRIPLE COMBINATION THERAPY IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Dr.Ahmet ALPONAT\*, Dr.Atilla KAYA\*, Dr.Jale ERDEĞER\*\*,  
Dr.Serdar DİKER\*\*, Dr.Levent ŞİRVAN\*\*\*, Dr.Osman ÖZBAN\*

T.C. Sağlık Bakanlığı Elmadağ Devlet Hastanesi (\*),  
Ankara Devlet Hastanesi (\*\*),  
Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Yöremizde H. pilori ile peptik ülser ve gastrit arasındaki bağlantıyı ve üçlü kombinasyon tedavisinin sonuçlarını incelemek amacıyla prospektif bir çalışma düzenlendi.

**Durum Değerlendirmesinde:** Bu çalışmada, 1994 yılı Mayıs-Aralık ayları arasında dispeptik yakınmalarla polikliniğimize başvuran 116 hastaya endoskopi yapıldı. Makroskopik lezyon olup olmadığına bakılmaksızın hastaların tamamından 2 antral ve 2 duodenal biopsi alındı. Histolojik olarak patolojisi olan ve Helikobakter pilori pozitif olan 76 hasta eradikasyon tedavisine alındı.

**Yöntem:** Tedavi seçeneği olarak üçlü tedavi ; koloidal bizmut subsalisilat 300 mg x 4 / gün dört hafta, metranidazol 500 mg x 3 / gün iki hafta, tetrasiklin Hcl 500 mg x 4 / gün iki hafta verildi.

**Çıkarımlar:** Hastaların % 47.3 ü (36 hasta); tedavi takvimini takip edemediğinden (19 hasta), ilaçların yan etkileri nedeniyle (6 hasta) ya da kontrole gelmediklerinden (11 hasta) çalışma dışı bırakıldı. Tedavinin tamamlanabildiği 40 hastanın 33'ünde (% 82.5) eradikasyon sağlandı. Bu 40 hastanın 3'ünde (% 7.5) H. pilori'nin negatifleşmesi ve histolojik olarak gastritin gerilemesine rağmen yanma ekşime türü yakınmalar hafif olarak devam etti.

**Sonuçlar:** Üçlü tedavinin tamamlanabildiği hastalarda yüksek oranda eradikasyon gerçekleştirilebilmesine rağmen tedavi şemasını takipte önemli oranda güçlükler yaşandığı görüldü. Bu sonuç, daha pratik ve ucuz tedavi alternatiflerinin denenmesi gerektiği kanaatini uyandırdı.

**Anahtar Kelimeler :** Gastrit, peptik ülser, helikobakter pilori eradikasyonu.

## SUMMARY

A prospective study was planned to evaluate the correlation of Helicobacter pylori (H. Pylori) and peptic ulcer disease and effectiveness of the triple combination therapy in eradication of H. pylori. A total number of 116 consecutive patients with dyspeptic symptoms were scoped between May and December 1994. Four biopsy specimens, two antral and two duodenal, were taken for histologic and microbiologic investigation of H. pylori. Seventy-six H. pylori positive patients with histologically confirmed gastritis/duodenitis were included in triple eradication therapy which consisted of bismuth potassium citrat 300 mg four times daily for four weeks, metranidazole 500 mg thrice daily for two weeks, tetracyclin HCl 500 mg four times daily for two weeks. Thirty-six patients (47.3 %) were excluded from study due to compliance problem (26 patients), adverse effects of drugs (9) and lost in follow-up (11). Therapy was completed in 40 patients and H. pylori eradication was successful in 33 (82.5 %) of them. Triple combination therapy was effective when the therapy sheme could be followed. However, the number of patients who were excluded from the study due to compliance problem was unacceptably high.

**Key words :** Gastritis, peptic ulcer, helicobacter pylori.



Duodenal ya da gastrik peptik ülser, alevlenmeler ve iyileşmelerle süregiden kronik bir hastalıktır. Bu kronik seyir esnasında tedavi olmamış olgularda kanama, perforasyon, pylor stenozu gibi komplikasyonlar gelişebilirken antiülser tedavi alan %95 olguda ülser 8 hafta içinde tamamen iyileşir (1). Ancak H-2 reseptör blokeri alanlarda ülser iyileşmesini takiben tedavinin kesilmesi halinde ilk yıl için nüks olasılığı % 70 civarındadır (2). Anti-ülser ilaçlarla idame tedavisine devam edildiği takdirde bu oran anlamlı ölçüde düşmekte ise de tedaviyi takip eden ikinci yıldan itibaren hiç idame tedavi yapılmamış gruplardaki nüks oranlarına ulaşmaktadır (3,4,5).

1983 yılında Warren ve Marshall tarafından kronik gastrit ve peptik ülserli hastaların mide mukozalarında "Unidentified curved bacilli" olarak tanımlanan daha sonra Helikobakter pilori (H. pilori) olarak belirlenen mikroorganizmanın ortaya konulmasından ve antibiyotik tedavisi ile eradikasyonun sağlanabileceğinin anlaşılmasından sonra kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının tedavisinde yeni bir dönem başladı (6).

Hastanemizde, H. Piloni ve gastrik/ duodenal mukozal patolojiler arasındaki bağlantı ve üçlü kombinasyon tedavisinin H. Piloni eradikasyonundaki etkinliğini saptamak üzere bu çalışma planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Hastalar:** 1994 Mayıs-Aralık ayları arasında polikliniğimize dispeptik yakınmalarla başvuran 116 hastaya Olympus GIF XQ-20 ile endoskopi yapıldı. Tüm hastalardan histolojik ve mikrobiyolojik tetkik için iki antral, iki duodenal olmak üzere dörder adet biopsi alındı. Her endoskopik tetkikten sonra endoskop ve biopsi forsepsleri % 2 Gluter aldehit ile 30 dakika dezenfekte edildi. Bu hastalar içinden makroskopik olarak lezyon tesbit edilip edilemediğine bakılmaksızın histolojik olarak patoloji tesbit edilen ve H. pilori üretilmiş 76 hasta çalışma grubuna alındı. Sadece 1 biopsi parçasında H. pilori üreyen hasta H. pilori pozitif olarak kabul edildi. Kadın / Erkek oranı ; 29 / 11, ortalama yaş , 42.5 idi.

**Histolojik inceleme:** Biopsi materyalleri %10 formolde fikse edilerek parafin kesitleri hazırlandı. Tüm örnekler hematoksil-eozine (H&E) ile boyandı. H. Piloni pozitifliği, nötrofil, eozinofil, mononükleer hücreler ve lenfoid foliküller Genta ve arkadaşları tarafından tarif edilen skorlama sistemine göre 0-5 arasında değerlendirildiler (7).

**Mikrobiyolojik inceleme:** Biopsi örnekleri %7 defibrine at kanlı, H. pilori selektif supplement (Oxoid-SR 147 E) içeren Brain-Heart Infusion Agar'a ekildi. İnkübasyon 5 gün süresince Gas Generating Kit (Oxoid) ile oluşturulan ortamda gerçekleştirildi. H. pilori fenotipik özelliklerine göre tanımlandı (8). Ayrıca biopsi örneklerindeki üreaz enzim varlığı çabuk üreaz testi ile incelendi(9).

**Tedavi:**Üçlü tedavi programı uygulandı. Buna göre; koloidal bizmut subsalisilat bileşiği (Denol, Eczacıbaşı, İstanbul) 300 mg x 4 /gün-dört hafta, metranidazol (Flagyl, Eczacıbaşı, İstanbul ) 500 mg x3 / gün-iki hafta, tetrasiklin HCl (Tetralet, Fako, İstanbul ) 500 mg x 4/gün-iki hafta boyunca verildi. Tedavi programı tamamlandıktan 4 hafta sonra endoskopi, biopsi, mikrobiyolojik inceleme tekrarlandı.

**İstatistiksel incelemeler:** Analizler Chi-square, Wilcoxon testleri ile yapıldı. P < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Endoskopik tetkik yapılan 116 dispeptik yakınmalı hastanın 85' i (% 73.2) histolojik incelemede gastrit ve/veya duodenit olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik incelemede ise 95 hastada (% 81.9) H. pilori üretildi. H. pilori pozitif olup ayrıca histolojik olarak da patoloji tesbit edilmiş 76 hasta çalışma grubuna alınırken histolojisi normal, H. pilori pozitif olan 19 hasta çalışma dışı bırakıldı (Tablo 1).

**Tablo 1. OLGULARIN HİSTOLOJİK BULGULARA VE H.PYLORİ POZİTİFLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMLARI**

	Histolojik bulgu	
	( + )	( - )
n = 116		
( + )	76 ( % 65.5 )	19 ( % 16.3 )*
H. pilori		
( - )	9 ( % 7.6 )	12 ( % 10.5 )

• p = 0.0013 ( Chi - square test )



**Tablo 2. ERADİKASYON SAĞLANABİLEN VE SAĞLANAMAYAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HİSTOLOJİK SKORLAR**

Parametreler	Eradikasyon başarılı (n = 33)		İstatistiksel anlamı	Eradikasyon başarısız (n = 7)		İstatistiksel anlamı
	Tedavi öncesi skor	Tedavi sonrası skor		Tedavi öncesi skor	Tedavi sonrası skor	
Nötrofiller	1.27+0.03	0.18+0.39	A *	1.71+0.75	1.28+0.75	AS ***
Eosinofiller	0.57+0.75	0.06+0.24	A *	0.71+0.95	0.14+0.37	AS ***
Mononükleer hücreler	2.40+0.97	1.36+0.78	A *	3.00+1.00	2.00+0.57	AS ***
H.piloni	1.48+1.00	0.00+0.00	A *	1.71+0.95	1.42+0.78	AS ***
Lenfoid foliküller	0.72+0.71	0.45+0.71	A **	0.42+0.53	0.57+0.53	AS ***

\*  $p < 0.005$  (Nonparametric Wilcoxon test)  
 \*\*  $p < 0.05$   
 \*\*\*  $p > 0.05$   
 A : Anlamlı  
 AS: Anlamsız

Histolojik olarak patoloji saptanan hastalarda H. Piloni pozitifliği patolojisi olmayanlara göre anlamlı olarak fazla bulundu ( $p = 0.0013$ , Chi-square). Tedavi grubuna alınan toplam 76 hastadan tedavi takvimini takip edemeyen ya da takipte kaybolan 36' sı çalışma dışında bırakılarak 40 hasta ile çalışma tamamlandı.

Makroskopik olarak bu hastalardan 19' unda (% 47.5) gastrit, 7' sinde (% 17.5) gastrik ülser, 14' ünde ise (% 35) duodenal ülser saptandı. Ülserli olguların tamamında kronik gastrit bulguları da mevcut idi. Genta ve arkadaşlarının skorlama sistemine göre nötrofil, eozinofil, mononükleer hücreler, lenfoid foliküller ve H. pilori skorları eradikasyon sağlanan hastalarda tedavi öncesiyle kıyaslandığında, tedavi sonrasında anlamlı düşüş gösterdi ( $p < 0.001$ , Wilcoxon test), (7). Buna karşın eradikasyon sağlanamamış hastalarda bu skorlar yüksek kaldı (Tablo 2).

Mikrobiyolojik incelemede, eradikasyon öncesi ve sonrası tetkiklerde çabuk üreaz testi ve kültür sonuçları % 92.5 paralellik gösterdi. Antibiyogramda, çalışmanın tamamlanabildiği 40 hastadan birisinde metranidazole diğer birisinde de tetrasikline direnç saptandı ve bu iki hastada da eradikasyon sağlanamadı. Ancak bu iki olguda tedavi sonrası asemptomatik idiler. Tedavi sonrası 33 hastada (% 82.5) eradikasyon sağlanırken 7 hastada (% 17.5) H. pilori pozitifliği devam etti.

Çalışmanın tamamlandığı 40 hastada semptomlar sıklıkla; yanma-ekşime (30), epigastrik ağrı (26), yemek sonrasında dolgunluk ve rahatsızlık hissi (9) idi. Bu hastaların 37' si tedavi sonrasında tamamen semptomsuz iken 3 (% 7.5) hastada H. pilori eradike edilmesine rağmen yanma ve ekşimelerin arasıra devam ettiği saptandı.

## TARTIŞMA

H.piloni'nin peptik ülserli ve kronik gastritli olguların % 90' undan fazlasının mide mukozasında bulunduğu gösterilmiştir (10, 11). Her ne kadar direkt olarak gastrit ya da peptik ülserle yol açıp açmadığı konusu tartışmalı ise de H. pilori'nin bu patolojilerle ilişkisinin güçlü olduğu kabul edilmektedir (12,13,14,15). Bunun da ötesinde H.Piloni-kronik gastrit bağlantısının bir ileri aşaması, atrofik gastrit gelişmesi ve nihayet adenokarsinom için ciddi bir risk yaratmasıdır (16).

H. pilori ile kontaminasyon özellikle gelişmekte olan ülkelerde erken yaşlarda olup, erişkin dönemlerde ise bu olasılık azalmaktadır (17). Bir kez eradikasyon yapıldıktan sonra gelecek yıllarda re-enfeksiyon oranı %1' den azdır (18). Bu oran, H. pilori eradikasyonu yapılan olgulardaki tedavi sonrası yıl için % 5' den az olan ülser nüksü oranını açıklamaktadır. Bilindiği gibi bu oran H. pilori eradikasyonu yapılmayan ve ülser iyileştikten sonra idame tedavisi almayan olgu-



larda % 70 civarındadır (2). Graham ve arkadaşları bir çalışmalarında kanama komplikasyonu ile gelen peptik ülserli hastalarında H. pilori eradikasyonundan sonra tekrar kanama olasılığının hemen hemen sifıra yaklaştığını bildirmektedirler (19). Rauws ve arkadaşları H. pilori eradikasyonu ile re-kürrens olasılığının azaldığını ve gastrit akti-vitesinde de belirgin azalma olduğunu gös-termişlerdir (20, 21).

Bu gerçeklerin ışığı altında peptik ülser saptanan olgularda H. pilori eradikasyonunun yapılması gerekliliği üzerinde bir görüş birliğine varılmıştır. Buna karşın kronik gastrit tedavisinde rutin H. Pilori eradikasyonu yapılması yönünde bir fikir birliği yoktur (22). Bugüne değin eradikasyona yönelik yapılan çalışmalarda en etkin eradikasyon tedavi şemasının yaklaşık %95 başarı oranıyla üçlü kombinasyon tedavisi olduğu bildirilmektedir (16,23). Bu kombinasyon; bizmut bileşiği, metranidazol ve tetrasiklin ya da amoksisilin içermektedir. Ancak günler boyunca bölünmüş dozlarda üç ilacın da alınma gerekliliği tedavi takvimine uyum güçlüğü de beraberinde getirmektedir. Bunun yanısıra, her ilacın kendine ait yan etkilerinin olduğu da göz önüne alındığında bu tedavi biçiminin sakıncaları ortaya çıkmaktadır (24,25). Bu sakıncaların yanısıra ülkemiz ve gelişmekte olan ülkeler için ayrı bir problem de herbir ilacın getirdiği ilave ekonomik yüküdür. Metranidazol direnci de önemli bir sorundur ve eradikasyon şansını % 30' a kadar düşürdüğü bildirilmektedir (26). Tüm bu sakıncalarından dolayı iki ya da dört haftalık üçlü tedaviye alternatif olarak bir günlük, bir ya da iki haftalık tedaviler ikili ya da üçlü % 70-80 oranında eradikasyon sağlayabilen kombinasyon tedavileri önerilmektedir (27,28,29,30,31).

Malfertheiner ve arkadaşları klasikleşmiş üçlü tedavinin diğer eradikasyon girişimlerinin başarısız olduğu ya da nüks gelişen olgularda kullanılmasını tavsiye etmektedirler (26).

Bizim çalışmamızda da tedavinin tamamlanabildiği hastalarda % 82.5 oranında eradikasyon sağlandı. Ancak çalışma grubuna alınan 76 hastadan 25' i tedavi takvimini takip edemedi. Bu 25 hastanın onaltısında hastaların kültür düzeyleri tedaviyi takip etmeye müsait değildi. Dokuz hastada ise bulantı, ağızda metalik tad hissi, allerjik deri reaksiyonları gibi ilaçlara bağlı yan etkilerden dolayı ilaçlar kesilmek zorunda kalındı. Takipten kaybolan 11 hastada ise hangi oranda

ilaca bağlı yan etki ya da kültür seviyesinin takibe engel olduğu saptanamadı. Böylece, hastalardan 36'sı (%47.3) bu tedavi rejiminden yararlanamamış oldu.

Sonuç olarak, bizmut, metranidazol, tetrasiklin kombinasyonu ile tedavinin tamamlanabildiği hastalarda yüksek eradikasyon oranı olmasına karşın çalışmaya başlanan hastaların hemen hemen yarısının tedavi takvimini takipte zorluk ve ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle tedavi şansını yitirmesi daha kolay takip edilebilir ve daha ekonomik olan alternatifler üzerinde çalışmalar yapılması gerektiği kanaatini uyandırdı.

## KAYNAKLAR

1. Baverfind GD, Hoelz HL, Blum AL : Ulcer treatment : Regimens and duration of inhibition of acid secretion :How long to dose. Scand J Gastroenterol 1988; 23 ( Suppl 153 : 23 .
2. Sloane R, Cohen H : Common - sense management of Helicobacter pylori associated gastroduodenal disease. Gastroenterol Clin of North America 1993; 22 : 198 - 206
3. Boyd E, Wilson J, Wormsley K: The fate of asymptomatic recurrences of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1984; 19 : 808 .
4. Boyd E, Wilson J, Wormsley K: Safety of ranitidine maintenance treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1984;19: 394.
5. Barr GD, Kang J, Canelese J : A two year prospective controlled study of maintenance cimetidine and gastric ulcer . Gastroenterology 1983; 85 : 100 .
6. Warren JR : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1 : 1273 .
7. Genta RM, Ginger ML, Graham DY: Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. Modern Pathology 1993; 6 : 281 - 289 .
8. Goodwin CS, Worsley BW : Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin of North America 1993; 22 ( 1 ) : 5 - 19 .
9. Abdalla S, Marco F, Perez RM, Pique JM : Rapid detection of gastric Campylobacter pylori colonization by a simple biochemical test. J Clin Microbiol 1989; 27:2604 - 2605.
10. Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV : Local immune response to gastric Campylobacter in non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1983; 39 : 863 - 870 .
11. Graham DY: Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989; 96 : 615 - 625 .
12. Kalegeropoulos NK, Whitehead R : Campylobacter -like organisms and Candida in peptic ulcers and similar lesions of the upper



- gastrointestinal tract: A study of 247 cases. *J Clin Pathol* 1988; 41 : 1093 - 1098
13. Andreica V, Domitrescu D, Sasca N, Toganel E, Scui A, Draghici A, Pescu O, Sasca C, Scui M, Andreica M, Ban A : Helicobacter-like organisms in gastroduodenal diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14 : 437-441 .
  14. Sipponen P, Hyvarinen H: Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 ( Suppl ) ;196 : 3 - 6 .
  15. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ: Campylobacter pyloridis , gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39 : 353-3 65 .
  16. Blaser MJ: Helicobacter pylori: Its role in disease. *Clin Infec Diseas* 1992; 15: 386 - 393. .
  17. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, Cullen KJ: When is Helicobacter pylori infection acquired ? *Gut* 1993; 34 : 1681 -1682 .
  18. Borody T, Andrews P, Maneuso N, Jankiewicz E, Brandl S : Helicobacter pylori re-infection four years post- eradication. *Lancet* 1992; 339: 1295 .
  19. Graham DY, Hepps KJ, Ramirez FC, Lew GM, Saaed ZA: Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:939 - 942 .
  20. Rauws EA, Langenberg W, Hauthoff HJ, Znen HC, Tytgat GN : Campylobacter pyloridis associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and anti-ulcer treatment. *Gastroenterol* 1988; 94 : 33 - 34 .
  21. Rauws EA, Tytgat GNJ: Cure of duodenal ulcer with eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1990; 2 : 1233 - 1235 .
  22. Alponat A, Erdeğer J, Kaya A, Özban O, Şirvan L, Diker S, Dirican A.: The correlation of endoscopic appearances and microscopic findings in dyspeptic patients. *Marmara Medical Journal* 1996; 9 (3): 112-114.
  23. Axon ATR : Helicobacter pylori therapy : Effects on peptic ulcer disease. *Gastroenterol Hepatol* 1991; 16 : 131 -137 .
  24. Graham DY, Ginger ML, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saaed JA, Malaty HM : Effects of treatment of Helicobacter pylori infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized controlled study . *Annals of Int Med* 1982; 116:705-708.
  25. Bell GD, Powell KU, Burrige SM, Harris G, Weil J, Gant PW, Jones PH : Experience with triple anti - helicobacter pylori eradication therapy : Side effects and the importance of testing the pretreatment isolate for metronidazole resistance. *Alivent Pharmacol Ther* 1992; 6 : 427 -435 .
  26. Malfertheiner P: Compliance, adverse events and antibiotic resistance in Helicobacter treatment . *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 ( Suppl) 196 : 34 - 37 .
  27. Eberhardt R, Kasper G : Effect of oral bismuth subsalicylate on Campylobacter pylori and on healing and relapse rate of peptic ulcer. *Reviews of Infectious Diseases* 1990; 12 ( 1 ) : 115 - 119 .
  28. Logan RPH, Gummett PA, Schaufbelger HD, Greaves FH, Mendelson GM, Walker MM, Thomas PH, Baron JH, Misiewicz JJ : Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323 -326 .
  29. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Gasperoni S, Biasco G, Varoli D, Rucci-Maccarini M, Barabara L : One - day therapy for treatment of H. pylori infection. *Dig Dis and Scien* 1993; 38 ( 9 ) : 1670 - 1673 .
  30. Unge P, Ekström P : Effects of combination therapy with omeprazole and antibiotic on Helicobacter pylori and duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 (Suppl) 196 : 17 - 18 .
  31. Bell GD, Powel KU : Eradication of H. pylori and its effect in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 (Suppl) 196 : 7 - 11 .

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Ahmet ALPONAT

Kazım Özalp cad.7/15

Suadiye, 81070, İSTANBUL