

Duodenal Ülserlerde Helikobakter Piloni Eradikasyon ve Re-Enfeksiyonu

ERADICATION AND RE-INFECTION OF HELICOBACTER PYLORI IN DUODENAL ULCER

Dr.Sadık YILDIRIM, Dr.Adil BAYKAN, Dr.Murat ÖZDEMİR

Şişli Etfal Hastanesi 1.Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Helikobakter Piloni pozitif duodenal ülserli hastalarda bizmut subsalisilat, metronidazol ve amoksisilin (B+M+A) içeren üçlü tedavi ile omeprazol ve amoksisilin (O+A) içeren ikili tedavinin helikobakter eradikasyonundaki etkinliğini ve re-enfeksiyon oranlarını kıyaslamayı amaçladık.

Durum Değerlendirilmesi: Peptik ülserlerin güncel tedavisi, semptomları ortadan kaldırmak ve nüksleri önlemektir. Anti-helikobakter tedavisi ile nükslerin anlamlı olarak azaltıldığı gösterilmiştir (1,2,3,4,5). Helikobakter pilori eradikasyonu amacı ile birçok tedavi kombinasyonları uygulanmaktadır. Çeşitli tedavi modaliteleri arasında eradikasyon ve re-enfeksiyon oranları bakımından farklılıklar gözlenmektedir.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada, Şubat 1992 ile Mart 1996 tarihleri arasında helikobakter pilori enfeksiyonu endoskopik biopsi ile belirlenen 343 duodenal ülserli hasta Grup I (n=230) ve Grup II (n=113) olarak ayrılmış, ilk gruba B+M+A, ikinci gruba ise O+A tedavisi uygulanmıştır. Her iki gruba iki hafta süren tedaviden 2 hafta sonra tekrar endoskopi yapılmış, alınan antral biopsi materyelinde helikobakter pilori aranmıştır. Negatif bulunanlara anti-helikobakter tedavisinden 8 hafta sonra tekrar endoskopik inceleme yapılmış, yine negatif bulunanlar ise 28. hafta tekrar endoskopik muayeneye çağırılmışlardır. Bu muayenelerde antral örneklerde helikobakter pilori aranmış ve ülser iyileşmesi gözlenmiştir.

Çıkarımlar: İki hafta süren anti-helikobakter tedavilerinden 2 hafta sonra Grup I'deki hastaların %78 (n=181) inde, Grup II dekilerin ise %68 (n=77) sinde helikobakter pilori negatif bulundu. Tedaviden 8 hafta sonra bu oranlar sırasıyla %70 (n=128) ve %42 (n=33) ye düştü (p<0.05). Helikobakter pilori negatif olanların 28 hafta sonraki kontrollerinde bu oran her iki grup için sırasıyla %67 (n=86) ve %12 (n=4) dir (p<0.05). Ülser iyileşmesi 2. haftada Grup I de %18 (n=42) iken Grup II de %24 (27) bulunmuştur (p=0.30). Kümülatif re-efeksiyon oranı ise 28 hafta sonra Grup I de %52, Grup II deki hastalarda ise %94 bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: İki grubun iki hafta sonra anti-helikobakter etkinliği arasında anlamlı fark olmamasına karşın 8 ve 28. haftalarda B+M+A tedavisi anlamlı olarak üstünlük göstermektedir. Anti-ülser etkinliği bakımından famotidin kullanımından önceki dönem olan 2. haftada iki grup arasında saptanan farklılık istatistiksel anlam taşımamaktadır. Bu sonuçlara göre O+A tedavisinin helikobakter eradikasyonu yönünden etkinliği B+M+A tedavisine kıyasla anlamlı olarak düşüktür. Her iki grupta re-enfeksiyon oranı yüksek ancak üçlü tedavide diğerine göre daha düşüktür. Re-enfeksiyonun gerçekte inaktive edilen ajanın tekrar ortaya çıkması (rekrüdesens) durumu olması mümkün görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-HP, eradikasyon, re-enfeksiyon

SUMMARY

Herein we compare the eradication and re-infection rates of triple anti-helicobacter pylori therapy which consists of bismuth subsalicylate, metronidazole and amoxicillin with dual therapy which consists of omeprazole plus amoxicillin.

Current therapy of duodenal ulcer provides relief of symptoms and prevention of recurrences. Anti-

helicobacter plori eradication is known to reduce recurrences significantly (1,2,3,4,5). Various combination therapies are used for eradication, and difference in eradication and re-infection rate of the individual therapy is observed.

Three hundred thirty three duodenal ulcer patients with positive HP were divided into two groups: Group I (n=230) which was given triple therapy, and Group II which was given dual therapy. Duration for both therapies was two weeks. All patients were called for re-examination by endoscopy 2 weeks after anti-HP therapy and patients found to be negative were called for re-examination 8 weeks after cessation of the therapy, and all HP negatives found during this examination were called after 28 weeks for endoscopy. Six week famotidin regimen was started two weeks after completion of anti-HP therapy. During re-examinations antral biopsy specimen was obtained and ulcer healing was observed. HP infection diagnosis were made by rapid urease activity or staining specimen by modified Giemsa.

After 2 weeks 181 out of 230 patients (78%) in Group I and 77 out of 113 patients (68%) in Group II were HP negative. After 8 weeks and 28 weeks these rates were found to be 70 % (n=128) vs. 42% (n=33) and 67% vs. 12% in Group I and Group II respectively (p<0.05 for both periods). The difference in eradication after 2 weeks was not significant, but the difference found on 8th and 28th weeks were significant. Ulcer healing observed on 2nd week after therapy was not significant. Cumulative re-infection rate after 28 weeks was 52% in Group I and 94% in Group II (p<0.05).

These results suggest that triple therapy is superior to the dual therapy in terms of HP eradication. No difference in ulcer healing was observed between groups before starting famotidin regimen. Re-infection rates were high after both regimens but significantly higher in Group II.

This high rate of re-infection may be recrudescence of the organism after an inactivation period following anti-HP therapy rather than real re-infection.

Key Words: Anti-HP, eradication, re-enfection

Değişik faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermekle birlikte Helicobacter pylori'nin asemptomatik popülasyonda prevalansı % 60-85 arasındadır (3,6,7,8,9). Duodenal ülser hastalığı ile antral mukozada helikobakter pilori infeksiyonu beraberliği % 85-95 arasında bildirilmektedir (7,10,11,12). Duodenal ülser hastalığının tedavisindeki hedefler; semptomların giderilmesi, ülserin iyileştirilmesi ve nükslerin önlenmesidir. Helikobakter pilori infeksiyonu ile duodenal ülser arasındaki nedensel ilişkinin henüz çözümlenememiş olmasına karşın mikroorganizmanın eradikasyonu ile ülser nüksü oranının % 50-70 'den % 4-10 'a kadar düştüğü bildirilmiştir (13,14,15).

Etkin eradikasyon sağlayan bir monopterapi bulunmadığından çeşitli kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Bu prospektif çalışmada bizmut subsalisilat, metronidazol ve amoksisilin içeren üçlü tedavi ile omeprazol ve amoksisilin içeren ikili tedavi kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizin Cerrahi Endoskopi Biriminde Şubat 1992-Mart 1996 tarihleri arasında 4241 hastaya üst endoskopi uygulanmış, bunlardan 496 sında (% 10) duodenal ülser saptanmıştır. Bu hastaların 105 inde helikobakter pilori araştırması yapılamamış, geri kalan 391 hastada

antral biopsi örnekleri alınarak ya patoloğ tarafından HE ve modifiye Giemsa ile boyanarak ya da endoskopist tarafından rapid üreaz testi (CLO test) yapılarak helikobakter pilori infeksiyonu araştırılmıştır.

Duodenal ülser tanısı konulan 391 hastanın 384 ünde (%98) helikobakter infeksiyonu belirlenmiş ve bu popülasyon çalışmaya alınmıştır. Ancak 41 hasta çalışma protokolüne uyum sağlamadığından çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya katılan 343 hastanın yaş ortalaması 44.6 (8-90 yaş arası) erkek/kadın oranı 191/152 idi.

Çalışma grubundaki 343 hastadan 230 'una (Grup I) bizmut subsalisilat (3x600 mg), metronidazol (3x250mg), amoksisilin (4x500mg) (B+M+A) iki hafta süreyle verildi, diğer 113 hastaya da (Grup II) omeprazol (2x40mg) ve amoksisilin (4x500 mg) (O+A) tedavi kombinasyonu yine iki hafta süre uygulandı. Anti-helikobakter pilori tedavisinden iki hafta sonra hastalara tekrar endoskopi yapılarak antral biopsi örnekleri alındı ve ülser iyileşmesi gözlemlendi. Helikobakter pilori saptanmayan hastalara 8. haftada yine endoskopi yapıldı, bu dönemde de negatif bulunan hastalarda endoskopi, anti-helikobakter tedavisinden 28 hafta sonra yinelenildi. Yinelenen endoskopilerde alınan antral örnekler ilk muayenedeki yöntemle incelendi. Her iki gruptaki hastalara anti-helikobakter tedavisinden 2 hafta sonra famotidin 1x40 mg, 6

hafta süreyle verildi. Grup I (n=230) ve Grup II (n=113) nin 2., 8., 28.haftalardaki negatif helikobakter oranları χ^2 -testi (χ^2 - for trends [epistat]) ile kıyaslandı. Heriki grupta re-enfeksiyon oranları belirlendi.

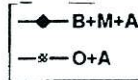
Tablo 1. ANTI-HP TEDAVİSİNDEN SONRAKİ HP ERADİKASYONU.
GRUP I: B+M+A, GRUP II: O+A

	Grup I	Grup II
Toplam Hasta	230	113
2. Hafta HP (-)	181 (%78)	77 (%68)
8. Hafta HP (-)	128 (%70)	33 (%42)
28.Hafta HP(-)	86 (%18)	4 (%12)

SONUÇ

Anti-helikobakter tedavisi tamamlandıktan 2 hafta sonra alınan endoskopik biopsilerde Grup I' de 230 hastanın 181' inde (%78), Grup II de 113 hastanın 77 sinde (%68) helikobakter pilori negatif bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İkinci haftada Grup I de 41 (%18) hastada ülserde iyileşme saptanırken Grup II de 27 hastada (%24) iyileşme görüldü. Bu fark anlamlı bulunmamıştır ($P=0.30$). Helikobakter pilori tedavisinden 2 hafta sonra famotidin 1x40mg başlanmış ve 6 hafta devam edilmiştir. Grup I de helikobakter pilori negatif olan 181 hastaya 8 hafta sonra yapılan endoskopide 128 hastada (%70) yine negatif sonuç alınmıştır. Grup II de Helicobacter pylori negatif olan 77 hastadan 33 ünde (%42) negatiflik devam etmiştir. Bu fark anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). Grup I de 76 hastada (%76) ülserde iyileşme saptanırken Grup II 'de 62 hastada (%81) iyileşme tespit edilmiştir.

Grafik I: HP pozitifliği



Grafik 1. HP Pozitifliği

Grup I' de helikobakter pilori negatif 128 hastaya, anti-helikobakter pilori tedavisinden 28 hafta sonra yeniden endoskopi yapılmış ve 86 hastada (%67) negatifliğin sürdüğü belirlenmiştir. Grup II de ise negatif bulunan 33 hastaya endoskopi yapılmış ancak 4 'ünde (%12) negatifliğin sürdüğü görülmüştür. Bu fark anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$). Ülser iyileşmesi Grup I' de 103 hastada (%81) saptanırken Grup II de 29 hastada (%88) saptandı. Bu fark anlamlı değildir. Grup I 'de 2-8 haftalar arasında re-enfeksiyon oranı %29, Grup II de %57 bulunmuştur. Bu oranlar 8-28. haftalar arasında Grup I de %32, Grup II de ise %87 dir. 28.hafta sonunda toplam re-enfeksiyon oranı Grup I' de %52, Grup II' de ise %94 bulunmuştur.

TARTIŞMA

Helikobakter pilori dünyada prevalansı en yüksek olan enfeksiyondur. Diğer, presipite edici etmenlerin bulunmadığı koşullarda peptik ülser patogenezinin en önemli faktörüdür (17). Bu nedenle bir enfeksiyon hastalığı gibi, oluşturan ajan ortadan kaldırıldığında önlenebilen çevresel bir hastalık kabul edenler de vardır (18,19). Bu enfeksiyonun tedavisinin antisekretuar ilaçlara dirençli ülserlerin iyileşmesini kolaylaştırdığı, komplikasyonları azalttığı da bildirilmiştir (20). Ancak anti-ülser ilaçları kullanılmadan sadece anti-helikobakter tedavi ile ülser iyileşmesi konusunda yeterli çalışma henüz mevcut değildir. Çok merkezli klinik çalışmalar eradikasyonun nüksleri azalttığını ya da aktivasyonların arasını açtığını göstermektedir (1,2,3,4,5,21,22). Eradikasyon amacı ile ranitidin, omeprazol, bizmut subsalisilat gibi ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar, amoksisilin, tetrasiklin, klaritromisin gibi antibiyotikler ve metronidazol, ornidazol gibi antianaerob, antihelmint ajanları kullanılmıştır ve kullanılmaktadır (23,24). Etkin bir monoterapi ajanı bulunmadığından ikili ve üçlü değişik kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Bu tedavilerde %50-90 arası başarı bildirilmiştir (14,21). Ancak uzun dönem sonuçları, tedavi modelleri arasında re-infeksiyon yönünden karşılaştırma ve ülser iyileşmesi üzerine etkileri konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda B+M+A tedavisi ile 2 hafta sonra %78 başarı elde edilirken O+A tedavisi ile %68 başarı elde edilmiştir. Ancak görüldüğü gibi anlamlı fark elde edilmemiştir. Bu dönemde famotidin tedavisi henüz başlamamış olan hastaların Grup I 'de %18 'inde ülserde iyileşme gözlenmiştir, Grup II' de omeprazol 2 hafta kullanılmış

olmasına karşın ülser iyileşmesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (%24, P>0.05). Bu sonuç anti-helikobakter pilori tedavisinin anti-asit kullanmadan da en azından iki haftada ülser iyileşmesinde anti-ülser ilaçları kadar etkili olduğunu göstermektedir. Sekizinci haftada Grup I'de negatifliği devam eden hastalar %70 iken O + A grubunda %42 de kalmıştır. Bu fark anlamlıdır (p<0.05). Grup I'deki hastaların 28. haftada % 67 sinde helikobakter pilori negatif iken Grup II de bu oran %12 dir. Bu fark da anlamlıdır. Bu tablo; 2-8. haftalar arasında Grup I deki hastaların % 29'unda, Grup II deki hastaların da %57'sinde, 8-28. haftalar arasında ise Grup I deki hastaların %32, Grup II deki hastaların ise %89'unda re-enfeksiyon oluştuğunu belirtmektedir (her iki dönem için p<0.05). Biopsi örneğinin modifiye Giemsa boyanması ile yapılan muayenesinin özgünlüğü %100 duyarlılığı ise %92.9, rapid üreaz testinin aynı değerleri ise %98.4 ve %92.4 olarak bildirilmiştir (16). Re-enfeksiyon oranları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

Re-enfeksiyon yılda %1-46 arası bildirilmesine karşın (25,26,27) çalışmamızda bu oran yüksek bulunmuştur (Grafik I). Bu gerçek re-enfeksiyon mu, yoksa önceki ajanın tümüyle kazanamayıp yeniden hortlaması (rekrüdesens) midir? Helikobakter pozitif hastaların değişik tedavi seçenekleri ile tedavisini takiben yapılan incelemelerde saptanamaz hale gelen HP in bir süre sonra yeniden saptanır hale gelmesi (nüks) daha çok bir rekrüdesens düşündürmektedir. Bu varsayıma göre tedaviyle olguların bir bölümünde eradikasyon sağlanamamakta yalnızca üremede geçici bir baskılanma sağlanmaktadır. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Helikobakteri bulaşma yolları tam olarak belirlenmemiştir, ancak büyük olasılıkla fekal-oral, oral-oral bulaşma olmaktadır (28,29). Sosyo-ekonomik yetersizlik, genetik predispozisyon (HLA DQA polimorfizmi), helikobakter'e ilişkin virulans faktörleri primer enfeksiyonda ve muhtemelen re-enfeksiyonlarda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Çalışmamızda B++M+A dan oluşan üçlü tedavinin helikobakter eradikasyonunda O+A dan oluşan ikili tedaviden daha etkili olduğu ve re-enfeksiyonun (nüks?) her iki grupta yüksek olduğu, tedavi tipine göre farklılık göstererek üçlü tedavide daha düşük olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Labenz J, Börsch G: Evidence for the essential role

of Helicobacter pylori in gastric ulcer disease. Gut, 1994, 35:19-22.

2. Labenz J, Börsch G: Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1994, 89:1785-1788.

3. Bank S, Chow K, Greenberg R: Helicobacter pylori and recurrence of duodenal ulcers (editorial comment) Am J Gastroenterol 1992, 87(10):1365-1367.

4. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C: Helicobacter pylori and duodenal ulcer recurrence Am J Gastroenterol 1992, 87(1):24-27.

5. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG: Effects 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(9): 705-708.

6. Sandıkcı MU, Doran F, Köksal F, Sandıkcı S, Uluhan R, Varinli S, Akan E: Helicobacter pylori prevalence in a routine upper GI endoscopy population, B J Clin Prac 1993, 47(4):187-189.

7. Veldhuyzen van Zanten SQJ, Pollak PT, Best LM, Bezanson GS, Marrie T: Increasing prevalence of Helicobacter pylori infection with age: Continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. J infect Dis 1994, 169:434-437.

8. Okcu N, Onuk MD, Akarsu E, Gündoğdu C, Kiki I: Üst gastrointestinal sistem endoskopik bulguları ve helikobakter pilori sıklığı. The Turkish Journal of Gastroenterology 1996, 7 (suppl 1), B44.

9. Gülten M, Memin F, Nak SG, Öztürk M: Üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelemelerinde H.pilori sıklığının araştırılması. X. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi 1993:84.

10. Salta H, Murakami M, Yoo JK, Teramura S, Dekigal D, Takahashi Y: Link between Helicobacter pylori-associated gastritis and duodenal ulcer. Dig. Dis Sci 1993, 38(1):117-122.

11. Clinical aspects of infection with Helicobacter pylori, Commun Dis Rep. CDR Rev. 1993, 3(4):59-62.

12. Nomura A, Stemmermann GN, Po-Huang C, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ: Helicobacter pylori infection and risk for duodenal and gastric ulceration. Ann Intern Med 1994, 120:977-981.

13. Tytgat GNJ: Treatments that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Therapy 1994, 8:359-368.

14. Sloane R, Cohen H: Common-sense management of Helicobacter pylori associated gastroduodenal disease. Gastroenterol Clin North Am. 1993, 22:199.

15. Mc Carthy CJ, Collins R, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C: Short Report: Treatment of Helicobacter pylori associated duodenal ulcer with omeprazole plus antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 1993, 7(4):463-466.

16. Graham DY: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Rapid urease test, microscopy of smears and culture from ventricular biopsy compared with C14 urea breath test. Tidsskr. Nor Laegeforen 1992, 112(18):2356-2358.

17. Labenz J, O'Morain C: Eradication of *Helicobacter pylori*. Current opinion in Gastroenterology. 1995,11 (suppl 1):47:51.
18. Graham DY, Go MF: *Helicobacter pylori*: Current status. *Gastroenterology* 1993, 105:279.
19. Mendall MA, Garcia JP: Epidemiology and transmission of *Helicobacter Pylori*. Current Opinion in Gastroenterology 1995, 11:Suppl 1, 1-4.
20. Hosking SW, Lin TKW, Chung SCS, Yung MY, Cheng AFB, Sung JJY, Li AKC: Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment: Randomized controlled trial. *Lancet* 1994, 343:508-510.
21. Cooperative Study Group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: A multicentre trial. *Gut* 31:635,1990.
22. Labenz J, Börsch G: Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated duodenal ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 1994, 89:1785-1788.
23. Al Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, Graham DY: Clarytromycin, tetracycline, and bismuth: A new non-metronidazole therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:1203-1205.
24. Noach LA, Bertola MA, Schwartz MP, Rauws EA, Tytgat GNJ: Treatment of *Helicobacter pylori* infection: An evaluation of various therapeutic tri-

- als. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6:585-592.
25. Borody TJ, Andrews P, Mansuco N, McCauley D, Jankiewicz E, Ferch N, Shortis NP, Brandl: *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:529-532.
26. Gürel S, Beşışık F, Demir K, Mungan Z, Kaymakoğlu S, Boztaş G, Çakaloğlu Y, Yeğinsu O, Sezer R: Helikobakter pilori eradikasyonu sonrasında nüks oranları. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1996, 7:Suppl 1,B44.
27. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, Harrison G, Rameh B, Weil J, Grant PW, Jones PH: Re-infection and recrudescence after apparently successful eradication of *Helicobacter pylori* infection: Implications for treatment of patients with duodenal ulcer disease. *Quarterly Journal of Medicine* 1993, 86(6):375-382.
28. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT: Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992, 340:1194-1195.
29. Ferguson D, Li C, Patel N, Mayberry W, Chi D, Thomas J: Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993, 31:2802-2804.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr.Sadık YILDIRIM

Yazıcıbaşı S.11/13

Feneryolu,81040 İSTANBUL