

Duodenal Ülserli Hastalarda Omeprazolün Amoksisilin veya Klaritromisin İle Kombinasyonlarının Helicobacter Pylori (HP) Eradikasyonu Üzerine Etkileri*

Dr. Mutlu NİYAZIOĞLU (1), Dr. Ersan SANDER (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (1), Dr. Osman HÜTEN (2), Dr. Füsun ERDENEN (1), Dr. İskender DİK (1), Güven ÇETİN (1)

ÖZET

Son çalışmalar HP infeksiyonu eradikasyonunun duodenal ülserin rekürrens oranını belirgin olarak düşürdüğünü göstermektedir. Bu çalışmada, HP infeksiyonu ile birlikte duodenum ülseri olan hastalarda omeprazolün amoksisilin veya klaritromisin ile kombinasyonlarının HP eradikasyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Klaritromisin içeren rejim ile %59.09 HP eradikasyonu saptanırken, amoksisilin ve omeprazol kombinasyonu ile bu oran %27.27 bulunmuştur. Omeprazol-Klaritromisin kombinasyonu daha fazla yan etki göstermesine karşın hastalar tarafından iyi tolere edilebilmiştir. HP eradikasyonu ile hem antral, hem de korpus gastrit aktivasyonu anlamlı derecede gerilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser, Helicobacter pylori, omeprazol, klaritromisin.

SUMMARY

The Effects Of Omeprazole Combined With Amoxicillin or Clarithromycin On HP Eradication
In this study our aim was to evaluate the effects of omeprazole therapy combined with amoxicillin or clarithromycin to eradicate HP in patients with duodenal ulcer and HP infection. HP eradication ratio was 59.09% with clarithromycin+omeprazole therapy where it was 27.27% with amoxicillin and omeprazole combination. The second regimen was better tolerated, although patients had suffered more side effects.

Key Words: Duodenal ulcer, Helicobacter pylori, omeprazole, amoxicillin, clarithromycin.

GİRİŞ

Duodenal ülser (DÜ) karakteristik olarak kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. İyileşen duodenal ülselerin yaklaşık %60'ı bir yıl içinde, %80-90'ı iki yıl içinde tekrarlar. (1). HP kronik gastritin en önemli nedenlerinden olup, yapılan çalışmalar HP'nin DÜ oluşumunda da önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (2, 3, 4). Son çalışmalar HP infeksiyonu eradikasyonunun DÜ'ün doğal seyrini etkile-

diğini ve ülser rekürrens oranını belirgin olarak düşürdüğünü göstermiştir (2, 5).

Bu çalışmada HP infeksiyonu ile birlikte DÜ olan hastalarda, omeprazol ile beraber ikili tedavi olarak verildiğinde, amoksisiline karşı klaritromisinin HP eradikasyonu üzerine etkinliğinin araştırılması ve bulguların literatür bilgisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1996 Nisan-Ağustos aylarında hastanemize dispensi yakınması ve/veya üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması nedeniyle başvuran ve endoskopi, CLO test, histopatolojik incelemeler ile HP pozitifliği saptanan 44 hastada yapılmıştır. 75 yaşından büyük, ilave mide ülseri olan, endoskopiden

1) SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

2) SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü

* XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 28 Eylül-3 Ekim 1997, Mersin'de poster olarak tebliğ edilmiştir.

önceki ay içinde omeprazol, bizmut tuzları, antibiyotik tedavisi görmüş olanlar, endoskopik olarak malign görümlü DÜ saptananlar, pilor stenozu saptananlar, ilaç allerjisi olanlar, üst GIS operasyonu geçirenler, kalp, karaciğer, böbrek hastaları, diabetikler, hemorajik diyatezi olanlar, DÜ çapı 5 mm den küçük olan hastalar, gebelik ve laktasyon döneminde bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

12 saatlik açlık süresi ardından özofagogastroduode-noskopi yapılmış, antrum ve korpustan üçer adet biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsilerden birer tanesi hızlı üreaz (CLO) testi için kullanılmıştır. Diğer biyopsi materyalleri ise histopatolojik olarak incelenmiştir.

Antrum ve korpusunda CLO test ve/veya histopatolojik olarak HP pozitifliği saptanan hastalar iki gruba ayrıldı. 1. gruba omeprazol 2x20 mg ve kla-

ritromisin 2x500 mg; 2. gruba ise omeprazol 2x20 mg ve amoksisilin 2x1 g oral yolla iki hafta süreyle verildi. Tedavinin 15. gününden itibaren omeprazol kesilip iki gruba da 20 mg/gün famotidin oral olarak başlanmıştır. 6. haftaya tamamlanan bu uygulama, omeprazolün bakteriyi suprese edici etkisi nedeniyle eradikasyonun yanlış değerlendirilmesini önlemek için yapılmıştır.

Eradikasyon, tedavinin kesilmesinden en erken 4 hafta sonra yapılan kontrol endoskopide alınan biyopsi örneklerinde bakterinin CLO test ve histopatolojik incelemede bulunmaması olarak belirlenmiştir.

Hastalar tedavi süresince haftada bir kez ilaçların yan etkileri ve semptomlar açısından izlendi. Biyopsi örnekleri inflamasyon ve/veya aktivasyon derecesi ve HP yoğunluğu bakımından değerlendirildi.

Tablo 1. Olguların tedavi gruplarına göre özellikleri.

Özellik	Klarit+Omep	Amok+Omep	X2	P
Sayı	22	22		
Yaş ort. (yıl)	36.95±12.88	41.72±12.52		
Erkek/Kadın oranı	12/10	18/4		0.051
DÜ öyküsü olanlar	7/22 (%31.82)	6/22 (%27.27)	0.22	>0.05
DÜ yeni saptananlar	15/22 (%68.18)	16/22 (72.72)		
Sigara kullanımı	9/22 (%40.90)	12/22 (%54.54)	0.91	>0.05
Alkol kullanımı	1/22 (%4.54)	1/22 (%4.54)		
NSAİ kullanımı	3/22 (%13.62)	5/22(%22.73)		0.34
GIS kanama ile başvuran	5/22 (%22.73)	8/22 (%36.36)	1.09	>0.05
GIS kanama öyküsü olan	4/22 (%9.08)	2/22 (%9.08)		0.33

Tablo 2. İlaçların yan etkileri

Yan etkiler	Klarit+Omep	Amok+Omep
İshal	3	1
Bulantı	5	2
Tad bozukluğu	5	0
Karın ağrısı	2	0
Psödomembranoz enterokolit	0	0
Candida	0	0
Allerjik reaksiyon	0	0

Tablo 3. Tedavi rejimlerinin HP eradikasyonuna ve DÜ iyileşmesiyle gastrite etkileri.

	HP eradike edilen	HP eradike edilemeyen	X	P	Test
A grubu (Klarit+Omep)	13 (%59)	9 (%41)	4.63	<0.05	Yates X2
B grubu (Amok+Omep)	6 (%27)	16 (%73)			
DÜ iyileşme oranı	22/22 (%100)	22/22(%100)			
Antrum ve korpus HP (+)liği	17/19 (%89)	24/25 (%96)		0.39	Fischer exact
Antrum gastrit inflamasyon olanlar	19/19 (%100)	24/25 (%100)			
Antrum gastrit inflamasyonu gerileyenler	7/19 (%37)	8/25 (%32)	0.14	>0.05	Yates X2
Antrumda gastrit aktivasyonu olanlar	15/19 (%79)	12/25 (%48)		0.03	Fischer exact
Antrumda gastrit aktivasyonu gerileyenler	15/15 (%100)	6/12 (%50)		0.003	Fischer exact
Korpusta gastrit inflamasyonu olanlar	19/19(%100)	25/25 (%100)			
Korpusta gastrit inflamasyonu gerileyenler	6/19 (%32)	5/25 (%20)	0.28	>0.05	Yates X2
Korpus gastrit aktivasyonu olanlar	10/19 (%53)	7/25 (%28)	2.83	>0.05	Yates X2
Korpus gastrit aktivasyonu gerileyenler	10/10 (%100)	5/7 (%71)		0.17	Fischer exact

Yapılan incelemelerde CLO test ile histolojik değerlendirme sonuçları arasındaki uyum %72.15 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası HP eradike edilen ve edilemeyen olguların çoğunda semptomlarda düzelme olmuş, ancak istatistiksel olarak arada anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$, Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomları.

Şikayet	Klaritromisin+ Omeprazol grubu		Amoksisilin+ Omeprazol grubu	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası HP (-) HP(+)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası HP(-) HP(+)
Karın ağrısı	17	1 0	17	0 0
Epigastriumda yanma	19	1 2	20	1 2
Bulantı	11	1 0	9	1 1
Kusma	6	0 0	6	0 0
Şişkinlik	12	2 2	12	1 2
Geğirme	11	1 2	10	0 2
Hematemez-melana	5	0 0	8	0 0

Grafik 1. Sigara içen ve içmeyen gruplarda HP eradikasyon oranları

Sigaranın tedavi protokollerinde HP eradikasyonuna etkisi Grafik 1 de gösterilmiştir.

Eradikasyon oranları sigara içen ve içmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5. Tedavi protokollerinin HP eradikasyonu üzerine etkileri.

Tedavi Protokolü	HP eradike edilen	HP eradike edilemeyen	Toplam
Klarit +Omeprazol	13 (%59)	9	22
Amok+Omeprazol	6 (%27)	16	22
Toplam	19	25	44

TARTIŞMA

HP ile DÜ in birlikteliğinin önemi bilindiğinden DÜ in kesin tedavisi için HP eradikasyonunun önemi açıktır (6, 7, 8). Bakteri monoterapiye zayıf yanıt verdiğinden çeşitli kombinasyon tedavileri denenmiştir. Ancak günlük alınacak tablet sayısı ve yan etki sıklığı arttıkça tedaviye uyum azalmaktadır. Bu nedenle proton pompa inhibitörleriyle amoksisilin veya klaritromisinini birleştiren 10-14 günlük tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda ilaca bağlı yan etkiler oldukça iyi tolere edilmiş ve tedaviyi kesme zorunluluğu olmamıştır. Klaritromisin+omeprazol grubunda yan etkiler daha fazla görülmüştür. Omeprazol+amoksisilin kombinasyonu ile HP eradikasyon oranı %27.27 olarak literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olarak bulunmuştur. Omeprazol ve klaritromisin tedavi rejimindeki HP eradikasyon oranı ise %59.09 olarak daha etkili görülmüştür. HP eradikasyonu ile ülser iyileşmesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Antum biyopsilerinde aktivasyonun gerilediği saptanırken HP pozitifliği devam eden ve antrumunda aktivasyonu olan 12 hastanın sadece 6'sında (%50) aktivasyonun gerilediği ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.03$).

HP ile antral gastritin beraber bulunduğu ve HP eradikasyonu ile gastritin daha kolay tedavi edildiği, PNL infiltrasyonunun kaybolduğu bildirilmiştir (8,9). Biz de çalışmamızda eradikasyon sağlanan olguların tümünde PNL lerin kaybolduğunu gördük. CLO test ile histopatolojik inceleme sonuçları arasındaki uyum %72.15 olarak bulundu. Bu durum endoskopik biyopsinin yapıldığı yerlerde HP nin olmaması ya da az yoğun bulunmasından kaynaklanabilir.

SONUÇ

1. HP pozitif DÜ'li hastalarda antral gastrit %100 oranında bulunmuştur.
2. DÜ'li hastalarda HP eradikasyonu açısından omeprazol ile klaritromisin kombinasyonu, omeprazol-amoksisilin rejimine göre daha başarılı bulunmuştur.
3. İlaç rejimlerinden omeprazol-klaritromisin kombinasyonu daha fazla yan etki insidansına sahiptir.
4. HP eradikasyonu ile gastrit aktivasyonu anlamlı derecede gerilemiştir.
5. Sigara içmeyen gruplarda HP eradikasyon oranı sigara içenlere göre daha fazla olmasına rağmen arada istatistiksel bir fark bulunmamıştır.
6. Klaritromisin grubundaki eradikasyon oranı muhtemelen daha küçük dozlar kullanılmasından dolayı literatürde bildirilen oranlardan düşük bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sezer R, Büyüköztürk K ve ark. Peptik ülser. 'İç Hastalıkları', İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı. 1992: 634-662.
2. Aydın A, Akarca U, Özütmez Ö ve ark. Duodenal ülserli hastalarda H. pylori prevalansı. Endoskopi Dergisi. 1992; 4: 14-18.
3. Ünsal B, Ekinci Normal, Karaoğlu Ö ve ark. Üst sindirim sistemi hastalıklarında H. pylori ve antrum mukozası. T J Gastroenterohepatol. 1993; 4: 93-96.
4. Loffeld R, JLF, Loffeld BCAJ, Arends JW, et al. Retrospective study of campylobacter-like organisms in patients undergoing partial gastrectomy. J Clin Pathol. 1988; 41: 1313-1315.

5. **Graham DY, Lew GM, Klein PD et al.** Effect of treatment of H. pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 705-708.
 6. **Walsh JH, Peterson WL. Peterson WL.** The treatment of H. pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *N Eng J Med.* 1995; 333 (12):- 984-991.
 7. **Freston JW et al:** H. pylori infection and peptic ulcer disease. *High Infect Med* 1995; 10 (3): 3-9.
 8. **Uzunismail H, Bal K, Hülagü S; Göksel S ve ark.** H. pylori eradikasyonunda tripotasyom disitrat bizmut (TDB) ve TDB+amoksisilin+metranidazol tedavilerinin etkileri. *Endoskopi Dergisi.* 1992; 3 (1): 23-32.
 9. **Özden A. İşte Helicobacter pylori, Gastrit, Peptik ülser.** Ed. Özden A. Türk Gastroenteroloji Derneđi Yayını, Nurol Matbaacılık, Ankara, 1995: s. 1-167.
-