

Klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmesinin *Helicobacter pylori* eradikasyonuna etkisi

Effect of bismuth addition to the triple therapy of Helicobacter pylori eradication

Ayhan Hilmi Çekin¹, Nur Turgut Tükel², Yeşim Çekin³, Cem Sezer⁴, Ezel Taşdemir²

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

⁴Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2012

ÖZET

Amaç: *Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyonunda ilk basamak tedavi olan amoksisilin, klaritromisin ve proton pompa inhibitörü tedavisinin başarı oranları düşmektedir. Klasik üçlü tedaviye bizmut subsitrat eklenmesinin Hp eradikasyon başarısına etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu teşhisi, histoloji ve gaita antijen (HpSA) testlerinin her ikisinin birlikte pozitifliğiyle konulan ve eradikasyon tedavisi alan 148 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar aldıkları tedavi şemalarına göre 3 gruba ayrılmıştır. İlk grupta 14 gün klasik üçlü tedavi (klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1 gr ve proton pompa inhibitörü 2x1) (n:40), ikinci grupta 14 gün klasik üçlü tedavi ve beraberinde 120 mg bizmut subsitrat 4x1 tablet (n:73), üçüncü grupta ise klasik tedavi öncesi bizmut subsitrat 4x1 ve proton pompa inhibitörü 2x1 en az on dört gün alıp sonrasında 14 gün klasik tedavi alan hastalar (n:35) yer almıştır. Tedavi sonrası Hp eradikasyon kontrolünde C-14 üre - nefes ve HpSA testleri kullanıldı.

Bulgular: Hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel fark yoktu (p>0,05). Klasik tedavi grubunda 12 hastada, klasik tedavi ve bizmut subsitrat alan 20 hastada, bizmut subsitrat ile proton pompa inhibitörü tedavisi alıp sonra klasik tedavi alan 10 hastada tedavi sonrası Hp pozitif olarak tespit edildi. Eradikasyon oranları sırası ile klasik tedavi grubunda %70, klasik üçlü tedavi ve bizmut subsitratı beraber alanlarda %72,6, bizmut ve proton pompa inhibitörü tedavisi alıp sonrasında klasik tedavi alanlarda %71,4 olarak bulunmuştur. Her üç grup arasında Hp eradikasyon başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p > 0,05).

Sonuç: *Helicobacter pylori* eradikasyonunda birinci basamak tedavi olan klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmesi tedavi başarı oranlarını etkilememiştir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, bizmutsubsitrat, klaritromisin, amoksisilin, proton pompa inhibitörü.

ABSTRACT

Objective: Success rates of amoxicillin, clarithromycin, and proton-pump inhibitor therapy in the *Helicobacter pylori* (Hp) eradication have been decreasing. The aim of this study was to investigate the impact of bismuth subcitrate addition to triple therapy.

Materials and methods: 148 patients diagnosed Hp infection with both histology and Hp stool antigen (HpSA) tests were examined retrospectively. The patients were divided into 3 groups according to the eradication therapy. The first group received triple therapy with clarithromycin 2x 500 mg, amoxicilline 2x1 g and PPI 2x1 for 14 days (n=40). The second group had bismuth subcitrate 4x120 mg with triple therapy for 14 days (n=73). The third group received 14 days pretreatment with bismuth subcitrate 4x1 together with PPI 2x1 then had triple therapy for 14 days (n=35). (14)C urea breath and HpSA tests were used to detect posttreatment *H.pylori* status.

Results: There were no statistical difference between the groups in terms of gender and age (p > 0.05). In group one 12 patients, in group two 20 patients and in group three 10 patients were identified as Hp positive after treatment. Eradication rates were 70% for group one, 72.6% for group two and 71.4% for group three respectively. There was no statistical difference between the groups in terms of eradication rates of treatment (p > 0.05).

Conclusions: The addition of bismuth to conventional triple therapy did not affect treatment success rates.

Key words: *Helicobacter pylori*, bismuth subcitrate, clarithromycin, amoxicillin, proton-pump inhibitor.



GİRİŞ

Dünya nüfusunun yarısı, Hp ile enfektedir. Hp enfeksiyonu kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) patogeneğinde suçlanmaktadır. Eradikasyonu zor, ancak gerekliliği kabul edilmiştir. Proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisinden oluşan standart üçlü tedavi rejimi, Hp eradikasyonunda en sık kullanılan tedavi rejimidir. Birinci basamak tedavi olarak adlandırılan bu 14 günlük standart üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranı giderek düşmektedir.¹⁻³ Klasik üçlü tedavi için verilen (intention-to-treat) eradikasyon oranları %80'lerin altına düşmüştür ki bu oran Maastricht klavuzunda kabul gören en düşük orandır.⁴ Ülkemizde yapılan bir meta-analizde 1997 de %84 olan klasik üçlü tedavi eradikasyon başarısı 2004 yılında %55 düzeyine kadar düşmüştür.⁵

Bizmut topikal bir antibakteriyel ajan olup, membran boyunca ve periplazmik alana diffüze olup bakteri duvarını direkt harab eder.⁶ Ayrıca pepsin aktivasyonu inhibisyonu, mukus sekresyonunun artışı, ülser kraterine bağlanma, bikarbonat ve prostoglandin sekresyonundaki artış ile de ülser iyileşmesine katkıda bulunur. Ağır metal özelliğiyle Hp üzerinde baskılayıcı etkisi olup bakterisidal etki yapar. Bizmut bileşikleri hem ilk basamak hem de ikinci basamak Hp eradikasyonunda kullanılmaktadır.^{4,7} Bu bilgiler ışığında kliniğimizde Hp tedavisinde umut vadeden bizmutun dahil edildiği tedavi protokolleri retrospektif olarak incelenerek etkinlikleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında dispeptik yakınmaları nedeniyle endoskopi yapılmış, Hp pozitifliği sebebiyle eradikasyon tedavileri verilmiş hastalar retrospektif olarak araştırıldı.

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısı, histoloji ve HpSA yöntemlerinin her ikisinin de pozitif olması ile konulmuş ve tedavi sonrasında Hp eradikasyon başarısı kontrol edilmiş 148 hasta çalışmaya dahil edildi. Histolojik değerlendirmede Giemsa boyası kullanılarak Hp varlığı araştırılmıştır. Kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı olanlar ile gastrik cerrahi geçirenler ve daha önce Hp

eradikasyonu tedavisi almış olan hastaların sonuçları değerlendirme dışında tutuldu. Hastalar kliniğimizde uygulanan farklı eradikasyon protokolleri arasından aldıkları Hp eradikasyon tedavi şemalarına göre üç gruba ayrılmıştır. İlk grup, 14 gün klasik üçlü tedavi (klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1 gr ve proton pompa inhibitörü 2x1) (n:40) almış hastalar; ikinci grup 14 gün klasik üçlü tedavi ve beraberinde 120 mg bizmut subsitrat 4x1 tablet (n:73) alanlar; üçüncü grup ise klasik tedavi öncesi en az ondört gün bizmut 4x1 ve proton pompa inhibitörü 2x1 tedavisi sonrası 14 gün klasik üçlü tedavi uygulanan (n:35) hastalar şeklinde oluşturulmuştur.

Tedavi bitiminden en az 1,5 ay sonra C 14 üre nefes testi ve Hp dışkı antijeni (Toyo Diagnostic, TP Italy) ile Hp varlığı bakılarak eradikasyon başarıları tespit edilmiştir. Her iki testi de negatif olanlar başarılı kabul edilmiştir.

İstatistik değerlendirmeleri SPSS 16 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde ANOVA ve Mann-Whitney U, kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanıldı. 0,05'ten küçük p değeri, anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). Ortalama yaş erkeklerde $44 \pm 17,2$, kadınlarda $43,5 \pm 19,1$ yıl olarak tespit edildi. Klasik üçlü tedavi alan grup 1'de 12 (%30) hastada; klasik üçlü tedavi ve bizmut subsitrat alan grup 2'de 20 (%27,4) hastada; bizmut ile proton pompa tedavisi alıp sonra klasik üçlü tedavi alan grup 3'de 10 (%28,6) hastada tedavi sonrası Hp pozitifliği tespit edilmiştir. Eradikasyon oranları sırası ile grup 1 'de %70, grup 2'de %72,6, grup 3'de %71,4 bulunmuştur. Her üç grup arasında Hp eradikasyon başarısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 1. Tedavi gruplarının eradikasyon oranları.

Gruplar	Hasta sayısı (n)	Eradikasyon oranı (%)
Grup 1 (klasik üçlü tedavi)	40	70
Grup 2 (Klasik üçlü tedavi+ bizmut)	73	72.6
Grup3 (Klasik üçlü tedavi öncesi PPI + bizmut)	35	71.4

TARTIŞMA

Son dekatta Hp eradikasyonunun tedavi başarısının düştüğünü bildiren çok sayıda yazı rapor edilmiştir.⁷ Yarılanma ömrü uzun olan klaritromisin, Hp eradikasyon tedavisinde kullanılan temel ilaçtır. Klaritromisin içeren iki haftalık klasik üçlü tedavi rejimi (PPI+ amoksisilin+klaritromisin) halen en çok kabul gören ilk basamak tedavidir ve günümüzde oldukça sık reçete edilmektedir. Literatüre paralel olarak ülkemizde de 14 günlük standart üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranları giderek düşmektedir.^{5,8} Bu durumun muhtemel sebepleri olarak ilaç direnci, tedavi süresi ve hasta uyumu gösterilebilir. Hp eradikasyon başarısının etnik gruplar arasında farklı olabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır.⁹ Bizim çalışmamızda klasik üçlü tedavi eradikasyon başarı oranı %70 bulunmuştur. Asya orjinli araştırmalarda klasik üçlü tedavi ile eradikasyon başarı oranları %80'lere yakın bildirilmesine^{10,11} rağmen ülkemizde bu oran son yıllarda düşük bulunmaktadır.^{5,8,12,13} Çırak ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında ülkemiz için %50 civarında klaritromisin direnci tespit etmişlerdir.¹⁴ Klasik tedavinin eradikasyon başarısının istenilen %80 ve üzerine çıkamamasının en büyük nedeni klaritromisine karşı artan bakteriyel dirençtir. Ankara Üniversitesi'nin son 10 yıllık verilerine göre klasik üçlü tedavi ile Hp eradikasyon başarı oranı %74,7 bulunmuş olup bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.¹⁵

Hp, artan antibiyotik direnci nedeniyle giderek eradikasyonu çok zor bir bakteri haline gelmektedir. Kullanılan tedavi şemalarının her geçen gün kan kaybetmesi bizmut tuzlarının bu şemalara eklenerek eradikasyon başarısının artırılabilmesi düşüncesini akla getirmektedir. Nitekim yeni yayınlanan önemli bir değerlendirmede bizmut ve levofloksasinin birinci basamak tedavi için önemli seçenekler olduğu kanaati vurgulanmıştır.⁷ Bizim çalışmamızda klasik tedaviye eklenen bizmut subsitratın Hp eradikasyonu oranı %72,6 bulunmuştur. Bu oran klasik tedavi grubundan %2,6 daha başarılı olmakla birlikte tedavi başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi grubu olarak (grup 3, n=35) klasik tedavi öncesi, bizmut subsitratın PPI ile beraber verildiği hastaların olması önemlidir. Klaritromisinli protokolü tolere edemeyeceği düşünülen çok semptomatik hastalara, son yıllarda eradikasyon öncesi PPI kullanımı ile tedavi başarısının artabileceği düşüncesi ışığında verilmiş olduğu düşünülen bu ön teda-

vi, %71,4 başarı oranı ile diğer gruplara çok benzer bulunmuştur. Antibiyotiklerle kullanılması halinde sinerjistik etkisi olabileceği düşünülen bizmut tuzlarının tedavi öncesinde kullanılması ile antibiyotiklerle birlikte kullanılması eradikasyon oranlarını etkilememiştir.

Son yayınlanan meta-analizde de klasik tedaviye bizmut eklenmesinin eradikasyon oranı açısından klasik üçlü tedaviden farklı olmaması çalışmamızla uyumludur.¹⁶ Sun ve ark. yaptığı çalışmada 14 günlük klasik üçlü tedavi + bizmut protokolünün başarısı %94 gibi yüksek oranda çıkmış, bunun yanında 7 günlük grupta eradikasyon oranı %80 bulunmuştur.¹⁷ Yine Kore'den bildirilen bir çalışmada klasik üçlü tedavi ile başarısız olan hastalara 7 ve 14 gün klasik üçlü tedavi ve bizmut kombinasyonu verilmiş ve eradikasyon oranları sırasıyla %77 ve %94 olarak rapor edilmiştir.¹⁸ Bu araştırmalar bizmutun uzun süreli kullanımının eradikasyon oranını artıracığını desteklemektedirler. Yüksek başarı oranlarını yakalayan bu araştırmaları değerlendirirken doğu Asya'da klasik üçlü tedavi başarı oranlarının %80 ve üzerinde olduğu da göz önüne alınmalıdır.^{10,11} Bizmutlu protokollerin başarı oranlarının belirgin şekilde yüksek çıkması dikkat çekmektedir. Yüzde 90 üzerine çıkan başarı oranları ülkemiz için son yıllarda hiç tespit edilmemiş oranlardır. Başka bir çalışmada klasik tedaviye ranitidin bizmut subsitrat eklenmesinin eradikasyon başarısını artırmadığı rapor edilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda da bizmut eklenmiş grupta sadece %2,6'lık daha iyi eradikasyon başarısı saptanmıştır. Ülkemizde tedavi protokolüne bizmut eklenmesinin tedavi başarısını etkilememesi veya eradikasyon oranını %80'nin üzerine çıkaramamasının nedenleri sorgulandığında, klasik tedavi protokolündeki en önemli ajan olan klaritromisine karşı gittikçe artan direnç göze çarpmaktadır.

Son günlerde sitokrom P450 2C19 genotipinin Hp eradikasyonu üzerindeki rolünün araştırılması oldukça önemli verilerin ortaya çıkmasına ve farklı bir pencere açılmasına neden olmuştur. Bu gen polimorfizmi proton pompa inhibitörlerinin farklı hızda metabolize edilmesine neden olmakta ve dolayısı ile Hp eradikasyonunun başarısına etki etmektedir.⁷ Alkım ve ark. İstanbul'da yaptığı bir araştırmada klaritromisin ve amoksisiline eşlik eden rabeprazol ile bizmut kombinasyonunun diğer PPI + bizmut kombinasyonlarına göre anlamlı olarak daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹ Alkım

ve ark. çalışmalarındaki farklı PPI ile oluşturulan protokoller arasındaki anlamlı farklılık, bu ilaçların farklı hızda metabolize edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bölgesel olarak değişen fenotip, PPI arasındaki farklılıkların da sebebi olarak görülmektedir. Etnik gruplar arasındaki Hp eradikasyon farklılığını açıklayabilecek olan bu sıcak kavram, eradikasyon tedavisinin kişiselleştirilmesi ve hastaya göre seçilmesinin önemini artırmıştır. Muhtemelen ülkemizdeki Hp eradikasyonundaki düşük başarı oranları bu gen polimorfizmi ile ilişkili olabilir. Konu ile ilgili iyi dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Hp eradikasyonunda birinci basamak tedavi olan klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmesi tedavi başarı oranlarını etkilememiştir. Eldeki verilerle klasik tedaviye bizmut eklenmesi faydalı değildir.

KAYNAKLAR

- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59(8):1143-53.
- Gisbert JP, Pajares JM. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: the past and the future. Eur J Intern Med 2010;21(5):357-9.
- Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, et al. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standart triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. J Clin Gastroenterol 2010;44(4):261-6.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: Maastricht III Consensus report. Gut 2007;56(6):772-81.
- Kadayıfçı A, Büyükhatoğlu H, Cemil Savas M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther. 2006; 28(11): 1960-6.
- Schindler R, Heemann U, Haug U, et al. Bismuth coating of non-tunneled haemodialysis catheters reduces bacterial colonization: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(8):2651-6.
- O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2011. Helicobacter 2011;16 (Suppl.1) 53-8.
- Gümürdülü Y, Serin E, Özer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. World J Gastroenterol 2004; 10(5): 668-71.
- Leong RW. Differences in peptik ulcer between the east and the west. Gastroenterol Clin N Am 2009; 38(2): 363-79.
- Qua CS, Manikam J, Goh KL. Efficacy of 1-week proton pump inhibitor triple therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regime in Asian patients: is it still effective 10 years on? J Dig Dis 2010;11(4):244-8.
- Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, Amoxicillin and Clarithromycin. J Clin Biochem Nutr 2010;47(1):53-8.
- Özer B, Serin E, Coşar A ve ark. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin, amaoksisilin ile ranitidin bizmut sitrat + lansoprazol, klaritromisin, amaoksisilin rejiminin etkinliğinin karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2004; 3(3):125-8.
- Uygun A, Tüzün A, Yeşilova Z ve ark. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, klaritromisin, amaoksisilin protokolünün karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2005; 4(3): 172-5.
- Çırak MY, Engin D, Ünal S, et al. Monitoring of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin by real-time PCR assay in gastric biopsy specimens over a 4-year period in Turkey. Helicobacter 2007; 12(4): 449.
- Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in *Helicobacter pylori* eradication; Ten-year's experience of a single institution. Turk J Gastroenterol 2010;21(3):218-23.
- Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol 2010; 105(1): 65-73.
- Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2010;15(3):233-8.
- Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second line treatment *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. Helicobacter 2010;15(1):38-45.
- Alkım H, İscan M, Öz F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of *Helicobacter pylori* in Turkey. Libyan J Med 2011;6:8412.