

# FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA *HELICOBACTER PYLORI* ERADİKASYONUNUN EPİGASTRİK AĞRI SKORU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

## *Evaluation of Helicobacter pylori Eradication on Functional Dyspepsia Using Epigastric Pain Score*

Eylem KARATAY<sup>1</sup>, Özlem Gül UTKU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Dispepsi, erişkinlerin en sık görülen kronik hastalıklarından biridir. Dispepsi tedavisinin maliyeti gelişmiş ülkelerde sağlık harcamalarının büyük bir kısmını temsil etmektedir. Fonksiyonel dispepsi, multifaktöryel, etiolojinde *Helicobacter pylori*'nin suçlandığı bir hastalıktır. Bu çalışmada, "Fonksiyonel dispepsi" alt grubu olan epigastrik ağrı sendromlu hastalarda *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonunun epigastrik ağrı şiddeti üzerine etkilerini semptomatik skorlama yaparak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Fonksiyonel dispepsi teşhisi konulan ve endoskopik biyopsilerinde *Helicobacter pylori* pozitifliği tespit edilmiş 530 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara dörtlü eradikasyon tedavisi verildikten sonra hastaların semptom skorları 2. ve 6. ayda tekrar sorgulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 384 kadın (%73) ve 146 erkek (%27) hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 39.8±10.6 /yıl idi. Tedavi başlangıcından 2 ay sonra hastaların skorlarına bakıldığında 463 (%88) hastada ağrı skorunda gerileme saptanırken, 67 (%12) hastanın ağrı skorunda değişiklik olmadı. Tedavi sonrası ağrı skorlarında anlamlı düzeyde azalma saptandı (p=0.001). İkinci ve 6. aydaki ağrı skorları karşılaştırıldığında; 6. ayda ki ağrı skoru, başlangıç ve 2. aydaki ağrı skoruna göre daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Hem iki hem de altıncı aydaki, semptom skorlarındaki saptadığımız azalma eradikasyon oranları ile ilişkili olabilir. Böylelikle gereksiz test yapılmasının önüne geçilerek sağlık giderleri azaltılabilir. Bu bilgileri teyit edecek daha büyük sayıda hasta grubu içeren ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Objective:** Dyspepsia is one of the most common chronic illnesses of adults in the Western World. Not surprisingly, the cost of dyspepsia treatment represents a large proportion of the healthcare expenses in developed countries. Functional dyspepsia is a multifactorial disease and *Helicobacter pylori* infection are thought to be related to Functional dyspepsia. We aimed to evaluate the effects of *H. pylori* eradication on epigastric pain severity by symptomatic scoring.

**Material and Methods:** We enrolled 530 patients which were diagnosed with functional dyspepsia and *H. pylori* positivity in endoscopic biopsies. Symptom scores were questioned at 2th month and 6th month after the treatment. All patients received standard quadruple therapy for 14 days.

**Results:** This study was carried out on 384 female and 146 male patients. The mean age of the patients was 39.8±10.6 years. The scores of 463 (88%) patients showed regression after 2 months of treatment and 67(12%) patients had no differences in pain score. We observed statistically significant decrease in pain scores after treatment (p=0.001). When second and sixth month's pain scores were compared, the pain score at the sixth month was lower than the baseline and second month's evaluation.

**Conclusion:** We found a decrease in both 2th and 6th month symptom scores which may be related to eradication rates. This finding can prevent unnecessary investigations and reduce medical expenditures for *H. pylori* eradication. But more randomized studies with large number of patients are needed to confirm this information.

**Anahtar Kelimeler:** *Helicobacter pylori*, fonksiyonel dispepsi, eradikasyon

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, functional dyspepsia, eradication



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +905053117736

**Geliş Tarihi / Received:** 10.05.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3738-3554, <sup>2</sup>0000-0003-1043-2627

**Dr. Eylem KARATAY**

**E-posta / E-mail:** eylemakbay@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 10.08.2019

## GİRİŞ

Dispepsi, erişkinlerin en sık görülen kronik hastalıklarından biridir ve Batı dünyasında popülasyonun %40'ını etkilemektedir (1). Dispepsi tedavisinin maliyeti gelişmiş ülkelerde sağlık harcamalarının büyük bir kısmını temsil etmektedir (2). Benzer şekilde, dispepsi Türkiye'deki popülasyonun %28.4'ünü etkilemektedir ve bunların çoğu dispepsi için ilaç almaktadır (3). Yaygın bir fonksiyonel gastrointestinal bozukluk olan fonksiyonel dispepsi (FD), Roma III kriterlerindeki tanımlamaya göre epigastrik ağrı veya rahatsızlık, postprandiyal dolgunluk ve erken doyunluk belirtilerinin son 3 ayda olması, ayrıca semptom veya semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması gerekmektedir (4). Fonksiyonel dispepsi, multifaktöryel, etiyojisinde *Helicobacter pylori* (HP)'nin suçlandığı bir gastrointestinal hastalıktır. HP enfeksiyonu kronik enflamasyonu indükler ve mukozal morfolojiyi ve asit sekresyonunun fonksiyonunu değiştirir. Fonksiyonel dispepsi patogenezinin benzer şekilde, HP'nin gastrik motilite ve duyu üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır (5). Son veriler HP eradikasyonunun FD hastalarına önemli yararlar sağladığı teorisini desteklemektedir (6-10). Maastricht IV Konsensüs Raporu, bu tedavi şeklini önerir (7). Ayrıca Amerikan ve Kanada Gastroenteroloji Derneği de dispepsi tedavisinde HP eradikasyonunu önermektedir (11).

Bu çalışmayla Roma III kriterlerine göre FD alt grubu olan epigastrik ağrı sendromlu hastalarda HP eradikasyonunun epigastrik ağrı şiddeti üzerine kısa ve uzun dönem etkilerini, maliyeti azaltmak amacıyla invaziv veya non-invaziv test yöntemi uygulamadan semptomatik skorlama yaparak değerlendirmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma Ocak 2012 ve Mart 2014 tarihleri arasında kronik epigastrik ağrı yakınmaları nedeniyle, dahiliye

ve gastroenteroloji polikliniğinde tetkik edilerek fonksiyonel dispepsi teşhisi konulan endoskopik biyopsilerinde HP pozitif tespit edilmiş 530 hasta dahil edildi. Hastalara dörtlü eradikasyon tedavisi verildikten 2 ve 6 ay sonra epigastrik ağrı sendromu Roma III kriterlerine göre sorgulanarak semptomatik iyileşme hali değerlendirilmiştir. Eradikasyon tedavisi öncesi semptom skoru 10 kabul edilerek tedavi sonrasında tedavi öncesine göre semptom şiddeti 0 ile 10 puan arasında değerlendirildi. Tedavide 14 gün bizmut subsalisilat 200mg 4x1, omeprazol 40 mg 2x1, metranidazol 500 mg 3x1 ve tetrasiklin 500 mg 3x1 alan hastalar değerlendirmeye alındı. Bu eradikasyon protokolü seçmemizdeki amaç ülkemizde HP prevalansının ve klaritromisin direncinin yüksek olması ve eradikasyonda başarı oranının %80'nin üzerinde olmasıdır (12,13).

Tedavi öncesi, tedavi başlangıcından iki ve altı ay sonra semptom skorları karşılaştırılarak HP eradikasyonu invaziv ve non-invaziv yöntemler olmadan belirlenmeye çalışıldı. İkinci ayda semptom skorunda azalma olmayan hastalara semptomatik tedaviye devam edildiği için altıncı aydaki değerlendirmeye dahil edilmedi.

## BULGULAR

Çalışmaya 384 kadın (%73), 146 erkek (%27) hasta dahil edildi. Tüm hastalar 2 ay sonraki kontrol değerlendirmeye katılırken 6 ay sonraki kontrolde 285 (%53) hasta, 211 kadın (%39), 74 erkek (%13) hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 39.8±10.6 yıl, yaş dağılımı 18-65 yıl idi (Tablo 1). Tedavi başlangıcından 2 ay sonra skorlarına bakıldığında 463 (%88) hastada ağrı skorunda gerileme saptanırken, 67 (%12) hastanın ağrı skorunda değişiklik olmadı. Ağrı skorunda değişiklik olmayan hastaların tümü kadındı. Tedavi sonrasında epigastrik ağrı şiddetinde artış saptanan hastamız olmadı. Tedavi sonrasında hastalarımızın genelinde ağrı skorlarındaki azalma istatistiksel olarak

anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Altıncı aydaki değerlendirmede 272 (%95) hastada tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 2 ay sonrasına göre ağrı skorunda azalma tespit edilirken 13 (%5) hastada ağrı skorunda artış tespit edildi. Altıncı ayda takibe devam eden yaş grubu ile 0 (başlangıç) ve 2. ayda tedaviye devam eden yaş grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0.069$ ). 0 ve 2. ay hasta devamlılığı değerlendirildiğinde; kadınlarda devamlılık oranı erkeklere oranla istatistiki olarak anlamlıydı ( $p=0.021$ ). Sigara kullanımı kadınlara oranla erkeklerde daha fazla ve istatistiki olarak anlamlı, sigara kullanan insanların

tedaviye devam oranı kullanmayanlara oranla daha düşük ve istatistiki olarak anlamlı farklıydı ( $p=0.035$ ). Tedavi başlangıcı ve ikinci ay değerlendirmede başlangıç değerine göre ikinci aydaki ağrı skoru değeri azalmakla beraber istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu.

İki ay sonraki ağrı skoru  $5.84\pm 2.66$  iken tedaviden 6 ay sonraki ağrı skoru  $3.24\pm 2.15$  tespit edildi. İkinci ve altıncı aydaki ağrı skorları karşılaştırıldığında; altıncı aydaki ağrı skorunda başlangıç ve ikinci ay değerlendirmeye göre farklılık tespit edildi ( $p=0.001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1:** Hastaların Demografik verileri

|                          | 0.ay<br>(n: 530) | 2. ay<br>(n: 530) | 6.ay<br>(n: 285)        | p<br>değeri |
|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------------|-------------|
| Yaş (ort ± SS yıl)       | 39.8±10.6        | 39.8±10.6         | 35.8 ± 6,32*            | 0.069       |
| Cinsiyet (n (%))         |                  |                   |                         |             |
| Kadın                    | 384 (%73)        | 384 (%73)         | 211 (%39) <sup>#</sup>  | 0,043       |
| Erkek                    | 146 (%27)        | 146 (%27)         | 74 (%14)                | 0,021       |
| Sigara Kullanımı (n (%)) | 185 (%34.9)      | 185 (%34.9)       | 81 (%28.4) <sup>#</sup> | 0.035       |
| Kadın                    | 63 (%11.8)       | 63 (%11.8)        | 21 (%7.86)              |             |
| Erkek                    | 122(%23.1)       | 122(%23.1)        | 60 (%20.54)             |             |
| Alkol Kullanımı (n (%))  | 10 (1.88)        | 10 (1.88)         | 0                       | 0.001       |
| Kadın                    | 0                | 0                 |                         |             |
| Erkek                    | 10 (1.88)        | 10 (1.88)         |                         |             |

**Tablo 2:** Zamana göre hasta gruplarında ağrı skorlarındaki değişim.

|                              | 0.ay<br>(n: 530) | 2. ay<br>(n: 530) | 6.ay<br>(n: 285) | p<br>Değeri |
|------------------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------|
| Ağrı skoru *                 | 6.22±2,66        | 5,84±2,66         | 3,24 ±2,15       | 0.001       |
| Ağrı skorunda azalma (n (%)) |                  | 463 (%87.3)       | 272 (%95.4)      |             |
| Ağrı skoru aynı              |                  | 67 (%12.7)        | 0                |             |
| Ağrı skorunda artma          |                  | 0                 | 13 (%4.6)        |             |

## TARTIŞMA

Fonksiyonel dispepsi, multifaktöryel bir hastalıktır. FD'nin patofizyolojik mekanizmaları arasında artırılmış visseral ağrı algısı, mideye safra reflüsü,

mide motilitesi, visseral aşırı duyarlılık, genetik duyarlılık, psikososyal faktörler, viral kaynaklı gastrit, karbonhidratların malabsorpsiyonu, parazit enfeksiyonu ve HP sayılabilir (14). Bunlar arasında en

çok kabul gören teori, HP pozitifliğidir. Bir metanalizde, kontrol grubuna göre FD tanılı hastalarda HP pozitifliği daha fazla bulunmuştur (15). Bu nedenle HP eradikasyonu, FD tedavisi en önemli konulardan biridir. Bu bilgilere dayanarak HP, FD etiopatogenezinde etkiliyse HP eradikasyonu alan hastalarda da semptomların ortadan kaldırılması gereklidir. Bizim çalışmamızda HP eradikasyonu verilen hastalarda semptom skorlarında tedavi sonrası ikinci ve altıncı ayda belirgin düşüş saptanmış bu da istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak 328 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada eradikasyon sağlanan ve sağlanamayan her iki grup arasında uzun dönemde semptomları arasında fark bulunmamıştır (16). Bu durum eradikasyon için kullanılan rejimin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Benzer çalışmada bakterinin eradike olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde semptomatik düzelme sağladığı saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada bu etkinin eradikasyonla birlikte alınan antiülser ilaçlara bağlı olabileceği de bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada, çalışma grupları homojen değildir (18). *Helicobacter pylori* eradikasyonunun FD semptomlarını etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (19-21). Bizim çalışmamızda eradikasyon tedavisi sonrası semptom skorunda değişiklik olmayan hastaların tümü kadındı. Bu fark bir metaanalize göre FD sıklığının kadınlarda daha sık olmasına ve bu sıklığın kadın cinsiyetteki psikolojik faktörlere semptomlara bakış açısına bağlı olabilir (22,23). Sigara kullanımı kadınlara oranla erkeklerde daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ve sigara kullanan hastaların takibe devam oranı kullanmayanlara oranla daha düşük ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Sigara kullanımı FD epidemiyolojisi üzerine değil semptom şiddeti üzerine etkilidir (24). Bu durum sigara kullanan hastalarımızın semptomları devam ettiği için takibe devam etmemelerinin göstergesi olabilir. Yapılan bir başka metaanalizde HP eradikasyonu sonrası semptomlar üzerine yaş sigara ve alkol kullanımı ilişkisiz

bulunmuş. Sadece kadın cinsiyet semptomlarının kontrolü üzerine etkili bulunmuştur (25).

Sonuç olarak FD multifaktöryel bir hastalıktır. HP eradikasyonunun semptom kontrolünde etkili olduğu ve başarıya etki eden faktörler çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. HP eradikasyonu verilen hastalarda semptom skorlamasının azalması ile HP eradikasyonun başarısının göstergesi olabilir. Böylelikle gereksiz tetkik yapılmasının önüne geçilir ve sağlık giderlerine harcanan maliyet düşürebilir. Ancak bu bilgileri teyit edecek daha büyük sayıda hasta grubu içeren ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Agreus L. Natural history of dyspepsia. Gut. 2002;50:2-9.
2. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. BMJ. 2001;322(7291):898-901.
3. Kitapçıoğlu G, Mandıracıoğlu A, Bor CC, Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. Turk J Gastroenterol. 2007;18(1):14-9.
4. Rome Foundation. Guidelines: Rome III Diagnostic Criteria for functional gastrointestinal disorders. J Gastrointest Liver Dis. 2006;15(3):307-12.
5. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. J Gastroenterol. 2015;50(2):125-139.
6. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med. 2011;171(21):1929-36.

7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.
8. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can *Helicobacter pylori* associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(Suppl.3):42-5.
9. Hong SJ, Sung IK, Kim JG, Lee SW, Choi SC, Yang CH et al. Failure of a randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of *H. pylori* eradication in *H. pylori* infected patients with functional dyspepsia. Gut Liver. 2011;5(4):468-71.
10. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. J Clin Gastroenterol. 2012;46(3):175-90.
11. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. Corrigendum: ACG and CAG Clinical Guideline: Management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(9):1484. Doi:10.1038/ajg.2017.238.
12. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. BMC Public Health. 2013;13(1):1215. Doi:10.1186/1471-2458-13-1215.
13. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):343-57.
14. Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. J Gastroenterol. 2012;47(8):862-71.
15. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996;31(215):38-47.
16. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia: Omeprazole plus clarithromycin plus amoxicillin: Effect one year after treatment (OCAY) study group. N Engl J Med. 1998;339(26):1875-81.
17. Ağbaba E, Nazlıgül Y, Yeniova AÖ, Yıldız M, Bulur O ve ark. Dicle Tıp Dergisi. 2010;37(3):211-216.
18. İşler M, Bahçeci M, Aygündüz M, Katırcı S, Özelsancak R, Koçer M et al. The effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms in non-ulcer dyspepsia. T Klin Gastroenterohepatol. 2001;12(1):13-8.
19. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one year follow-up study. Hepatogastroenterology. 2004;51(55):303-8.
20. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med. 1999;341(15):1106-11.
21. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. CMAJ. 1994;150(2):189-98.
22. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64(7):1049-57. Doi:10.1136/gutjnl-2014-307843.
23. Verbrugge LM. Gender and health: an update on hypotheses and evidence. J Health Soc Behav. 1985;26(3):156-82.

24. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Tabesh M, Feizi A, Adibi P. Smoking status and prevalence of upper gastrointestinal disorders. *Digestion*. 2014;89(4):282-90. Doi:10.1159/000358169.
25. Kim SE, Kim N, Park SM, Kim WH, Baik GH, Jo Y et al. Female gender is a poor predictive factor of functional dyspepsia resolution after *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, multi-center Korean trial. *Korean J Gastroenterol*. 2018;72(6):286-294. Doi:10.4166/kjg.2018.72.6.286.