

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONU İÇİN VERİLEN İKİ FARKLI ARDIŞIK TEDAVİNİN ERADİKASYON ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF TWO DIFFERENT SEQUENTIAL TREATMENTS' HELICOBACTER PYLORI ERADICATION RATIOS

Aysun GÖNDEREN¹, Kamil GÖNDEREN¹, Mehmet YILDIZ²

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :138-144

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2019 / June 2019

ÖZET

AMAÇ: Helikobakter pilori (HP) peptik ülser, gastrik kanser ile ilişkisi iyi bilinen gram (-) mikroaerofilik bakteridir. Bundan dolayı enfekte hastalarda HP eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Bu çalışmada iki farklı eradikasyon tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Şubat 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine reflü, dispepsi ve gastrik ağrı şikayetleri ile başvurup endoskopi yapılan ve endoskopik olarak gastrik ülser, duodenal ülser veya gastrit tanısı konulan, immünohistokimyal olarak HP pozitif saptanan ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı ve ilk gruba bir hafta omeprazol ve amoksisilin ikinci hafta omeprazol ve metronidazol verildi. Diğer gruba ilk 7 gün omeprazol ve amoksisilin ikinci hafta omeprazol, metronidazol ve tetrasiklin verildi. Tedavi bitiminden sonra eradikasyon oranını belirlemek için kontrol endoskopileri yapılarak biyopsileri alındı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%56) kadın ve 46'si (%54,7) 40 yaş altındaydı. Birinci rejim tedavi alan hastalarda tedavi başarısı tüm hasta grubuna bakıldığında %32,4, ikinci rejim tedavi alan hastalarda tedavi başarısı %59,6 saptandı ve iki grup tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

SONUÇ: Tetrasiklin içeren tedavi grubunda eradikasyon başarı oranı sayısal olarak daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber eradikasyon oranları genel literatüre göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç başta antibiyotik direnci olmak üzere tedavinin başarısını azaltabilecek nedenlerin ortaya konması gerektiğini ve HP eradikasyonunda alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, peptik ülser, eradikasyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Helicobacter pylori (HP) is a gram (-) microaerophilic bacterium that is related with peptic ulcer and gastric cancer. The aim of this study was to compare the efficacy of two different eradication therapies.

MATERIAL AND METHODS: Ninety-eight patients were included in the study who was admitted to gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital with complaints of reflux, dyspepsia or gastric pain and had been detected to be HP positive immunohistochemically also had not received any eradication treatment before. The patients were randomly divided into two groups. The first group was treated with omeprazole and amoxicillin in the first week then with omeprazole and metronidazole in the second week. The second group was treated with omeprazole and amoxicillin in the first week and then with omeprazole, metronidazole and tetracycline in the second week. After the treatment, control endoscopy was performed and the biopsies were taken to determine the eradication ratios.

RESULTS: The eradication ratio of treatment in the first group was 32.4% and 59.6% in the second group. There was a statistically significant difference between the eradication ratios of the groups (p<0.001).

CONCLUSION: The eradication ratio was higher in the tetracycline-receiving treatment group however, the eradication ratios of both groups were found to be lower than the ratio of 80% that revealed in the literature. Low eradication ratio of the treatments in this study may be associated with antibiotic resistance. According to this study's results alternative treatments are needed in HP eradication.

Keywords: Helicobacter pylori, peptic ulcer, eradication

GİRİŞ

Helikobakter pilori (HP) gram negatif mikroaerofilik bir bakteridir ve dünya popülasyonunun %28-%84'ünü enfekte ettiği tahmin edilmektedir (1). HP

çoğunlukla çocukluk döneminde kazanılır. HP enfeksiyonu için risk faktörleri arasında düşük sosyo-ekonomik durum, kardeş sayısının fazla olması ve ebeveynin HP ile enfekte olması sayılabilir. HP'nin

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Aysun GÖNDEREN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Gsm: +90 505 799 18 11 E posta: dr.aysunbaz@gmail.com

peptik ülser, gastrik kanser, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, dispepsi, gastroözefajial reflü hastalığı, düşük doz aspirin veya non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımında gastrointestinal kanama riskinde artış, demir eksikliği anemisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,3). İmmun trombositopenik purpuralı erişkin hastaların bir kısmında HP enfeksiyonunun tedavisi ile trombosit sayısındaki artışı gösteren birçok küçük randomize ve randomize olmayan çalışma vardır (4). HP enfeksiyonu ile daha birçok gastrointestinal veya gastrointestinal dışı hastalık arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bunların arasında lenfositik gastrit ve hiperplastik poliplerin iyileşmesinde, sirozlu ve hepatik ensefalopatili hastalarda HP'nin eradike edilmesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiperemesisli gebe kadınlarda HP prevalansı daha yüksek saptanmış ve inme, miyokard enfarktüsü gibi majör kardiyovasküler olaylarla da HP enfeksiyonu ilişkilendirilmiştir. Bunlardan dolayı HP ile enfekte hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (2,5,6).

HP, 3-14 gün arasında değişen sürede eş zamanlı veya ardışık bir proton pompa inhibitörü (PPI) ile birlikte 2-3 antibiyotik kombinasyonunun birlikte verilmesi ile tedavi edilen bir bakteridir. Önceki yıllarda klavazul PPI ile birlikte klaritromisin, amoksisilin veya metronidazol antibiyotiklerinin ikisinin 7-10 gün verildiği üçlü tedavileri standart ilk basamak tedavi olarak öneriyordu (7). Başta antibiyotik direnci olmak üzere çeşitli sebeplerden dolayı eradikasyon oranının %50'den daha az olması nedeni ile etkisiz bir tedavi rejimi haline gelmiştir. HP eradikasyon tedavisinin başarılı sayılabilmesi için tedavi verilen hastaların %90'ında eradikasyon sağlanması gerektiği ileri sürülmüş ve bizmut dörtlü tedavi, eş zamanlı tedavi, sıralı tedavi, hibrid tedavi ve levofloksasin üçlü tedavi birinci basamak tedavi rejimi olarak önerilmiştir. Bu eşige, özellikle gerçek dünyada ulaşabilmek güç olacağı için mevcut olan en etkili tedaviler, tedavi başarısızlığı ile ilişkili maliyet, uygunsuzluk ve yan etkilerden kaçınmak için öncelikle kullanılmalıdır (2,8).

Çalışmamızda birinci basamak HP eradikasyon tedavisinde birisi tetrasiklinli olmak üzere iki ardışık tedavi protokolünün eradikasyon oranını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Şubat 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine reflü, dispepsi, son altı ayda mevcut kilosunun %10'undan fazla kilo kaybı ve gastrik ağrı şikayetleri ile başvuran ve endoskopide gastrik ülser, duodenal ülser veya gastrit görülen, alınan biyopside immüno-histokimyal olarak HP pozitif ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların etik kurallar içinde verilecek tedavi hakkında bilgi-

lendirilme yapılarak aydınlatılmış onamları alındı. Yedi hasta kendi isteği ile tedaviyi bıraktı, 6 hasta kontrole gelmedi ve bir hastada kontrol endoskopisi ile yapılan mide biyopsisinde mide kanseri saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastalara yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve dispepsi, pirozis, regürjitasyon, yanmanın antiasit alma ile geçmesi gibi reflü semptomlarının varlığı sorgulandı ve bilgileri kaydedildi. Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastalara iki farklı ardışık tedavi rejimi uygulandı.

Birinci tedavi rejiminde ilk hafta, omeprazol 20 mg, günde iki defa aç karnına ve amoksisilin 1 gr, 12 saat ara ile günde iki defa tok karnına verildi. İkinci hafta hastalara omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve metronidazol 500 mg, 8 saat ara ile günde üç defa tok karnına verildi.

İkinci tedavi rejiminde ilk hafta omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve amoksisilin 1 gr, 12 saat ara ile günde iki defa tok karnına verildi. İkinci hafta omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve metronidazol 500 mg, 8 saat ara ile günde üç defa tok ve tetrasiklin günde 4 defa 6 saat ara ile tok karnına verildi.

Tedavi bitiminden iki ay sonra eradikasyon kontrolü için mide antrum ve korpus bölgesinden ikişer adet endoskopik biyopsi örnekleri alındı ve alınan biyopsilerin tümü histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak incelenen örneklerin HP yönünden negatif bulunması durumunda eradikasyonun sağlandığı kabul edildi.

Çalışma gruplarında elde edilen sonuçların istatistiksel analizi ki-kare testi, Student t-testi ve Fisher's testinin yanı sıra çok değişkenli analiz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tedlog crosstabulation kullanıldı. Tüm analiz için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%56) kadın, 46'sı (%54,7) < 40 yaş ve 41'inin (%48,8) VKİ < 25 kg/m² idi. Yirmi dört hastanın (%28,5) düzenli NSAİİ kullanımı mevcuttu. Bununla birlikte hastaların 25'i (%29,7) sigara, 5'i (%5,9) alkol kullanıyordu. Hastaların 45'inde (%53,5) pirozis ve regürjitasyon gibi gastroözefajial reflü (GÖR) semptomları vardı (Tablo 1). Hiçbir hastada kilo kaybı saptanmadı. İki farklı tedavi rejimi uygulanan hastalara antibiyotik tedavisi bittikten iki ay sonra 7 gün PPI tedavisi kesilerek kontrol endoskopileri yapıldı ve biyopsi alındı.

HP pozitif saptanan 84 hastaya verilen iki farklı ardı-

şık tedavi protokolünde 1. tedavi rejimini alan hastalarda eradikasyon oranı %32,4 iken 2. tedavi rejimini alan hastalarda eradikasyon oranı %59,6 saptandı. İki grup tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,013$) (**Tablo 2**). Kırk yaş ve altındaki hastaların kontrol biyopsi sonucunda eradikasyon oranı 1. tedavi rejimini alan hastalarda %15,8, 2. tedavi rejimini alan hastalarda %55,6 saptandı. Kırk yaş ve altındaki hastalarda iki tedavi rejimi arasındaki fark karşılaştırıldığında 2. tedavi rejimindeki eradikasyon oranı istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p=0,007$). Kırk bir yaş ve üzeri hastalarda ise verilen tedavilerin sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 1 Hastaların demografik özellikleri

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde
Erkek/Kadın	37/47	%44,0/%56
Yaş<40 olanlar	46	%54,7
VKİ<25 kg/m ² olanlar	41	%48,8
NSAİİ kullanan	24	%28,5
Sigara kullanan	25	%29,7
Alkol kullanan	5	%5,9
Reflü şikayeti olan	45	%53,5
Dispepsi şikayeti olan	39	%46,4

VKİ= Vücut kitle indeksi

Tedavi rejimleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında iki farklı rejim tedavi verilen erkek hastalarda tedavi ba-

Tablo 2 Tedavi rejimlerinin eradikasyon oranları

	1.Rejim Eradikasyon Oranı	2.Rejim Eradikasyon Oranı	p
Tüm Hasta Grubunda	12(%32,4)	28(%59,6)	0,013
Yaş<40	3(%15,8)	15(%55,6)	0,007
Yaş>40	9(%50)	13(%65)	0,350
Erkek	7/21(%33,3)	6/16(%37,5)	0,793
Kadın	5/16(%31,3)	22/31(%71)	0,009
Sigara içenler	2/14(%14,3)	2/11 (%18,2)	0,792
Sigara içmeyenler	10/23 (%43,5)	26/36 (%72,2)	0,027
VKİ<25 kg/m ²	1/12 (%8,3)	16/29 (%55,2)	0,006
VKİ>25 kg/m ²	11/25 (%44,0)	12/18 (%66,7)	0,142
Alkol kullanmayanlar	10/32(%31,33)	28/47 (%59,6)	0,013
NSAİİ kullananlar	3/9 (%33,3)	8/15 (%53,3)	0,423
NSAİİ kullanmayanlar	9/28 (%32,1)	20/32 (%62,5)	0,019
Endoskopide Antral Gastrit saptananlar	%31.6	%70.8	0,010

NSAİİ= Non-steroid antiinflatuar ilaç, VKİ= Vücut kitle indeksi

şarısı açısından anlamlı fark saptanmazken; 1.rejim tedaviyi alan kadın hastalarda eradikasyon oranı %29, 2. rejim tedaviyi alan kadın hastalarda eradikasyon oranı %71 bulundu ($p=0,009$). Sigara içen hasta grubunda verilen iki tedavi rejiminde eradikasyon oranı açısından fark saptanmadı. Sigara içmeyen grupta ise 1. rejim tedaviyi alan hasta grubunda eradikasyon oranı %43,5 iken, 2. rejim tedaviyi alan hasta grubunda eradikasyon oranı %72,2 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). VKİ>25 kg/m² olan hasta grubunda 1. rejim tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranı %44, 2. rejim tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranı %66,7 bulundu ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. VKİ<25 kg/m² olan hasta grubunda ise 1. rejim tedavi alanlarda eradikasyon oranı %8,3, 2. rejim tedavi alanlarda eradikasyon oranı %55,2 bulundu ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). NSAİİ kullanan grupta 2. tedavi rejimi alan hastalarda eradikasyon oranı 1. tedavi rejimini alanlara göre daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,423$). NSAİİ kullanmayan hastalar arasında ise 2. tedavi rejimi ile eradikasyon oranı daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Endoskopide antral gastrit saptanmış ve 1. rejim tedavi verilmiş hastalarda tedavi başarı oranı %31,6 iken 2. rejim tedavi almış hastaların tedavi başarı oranı %70,8 saptandı ($p=0,01$).

Sigara içme, alkol kullanma ve VKİ gibi değişkenler aslında birbirleri ile ilişkilidir. Lojistik regresyon analizinde bütün bu bağımsız değişkenler birlikte değerlendirildiğinde eradikasyon oranları bakımından tedavi rejimleri ile sigara içme durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmektedir (**Tablo 3**).

Tablo 3 Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Bağımlı değişken Helikobakter pilorinin eradike edilmesi							
Bağımsız değişkenler		B	S.E	Wald	Odds Ratio	%95 Confidence Interval (CI)	p
Tedavi	1.tedavi rejimi	-1,827	0,737	6,135	0,16	0,038-0,683	0,013
VKİ	<25	-0,457	0,593	0,594	0,63	0,198-2,024	0,441
Cinsiyet	Kadın Erkek	-1,007	0,776	1,685	0,36	0,080-1,671	0,194
Sigara	İçen İçmeyen	-1,740	0,691	6,337	0,17	0,045-0,680	0,012
NSAİİ	Kullanan Kullanmayan	-0,629	0,624	1,017	0,53	0,157-1,811	0,313
Yaş	<40 yıl >40 yıl	0,013	0,022	0,339	1	0,971-1,057	0,560

NSAİİ= Non-steroid antiinflatuar ilaç, VKİ= Vücut kitle indeksi

TARTIŞMA

Çalışmada HP eradikasyon oranlarımız birinci tedavi rejimi verilen hastalarda %32,4, ikinci tedavi rejimi verilenlerde %59,4 bulundu. İkinci tedavi rejiminde eradikasyon oranı birinci tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı daha yüksekti. Ancak başarılı bir eradikasyon olarak değerlendirebilmek için gerekli olan %90 eşik değerine ulaşılmadı.

HP, 3-14 gün arasında değişen periyotlarda eş zamanlı veya ardışık alınan bir PPI ile birlikte iki veya üç farklı antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilen bir bakteridir. HP pozitif hastalara verilecek birinci basamak tedavi rejimini belirlerken bölgesel antibiyotik direnç verilerinin bulunmadığı durumda hastanın daha önce antibiyotik tedavisi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Daha önce iki haftadan uzun süre makrolid tedavisi alan hastalarda verilen klaritromisin üçlü tedavisi ile tedavi başarısızlığı riski daha yüksek saptanmıştır (9). Klaritromisin direnci <%15 olan bölgelerde ve daha önce herhangi bir nedenle makrolid almamış olan hastalarda 14 gün boyunca PPI, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazolden oluşan klaritromisin üçlü tedavisi önerilmektedir. Daha önce makrolid tedavisi alan veya penisilin alerjisi olan hastalarda önerilen birinci basamak tedavi, 10-14 gün boyunca PPI, bizmut, tetrasiklin ve nitroimidazolden oluşan, bizmut dördütlü tedavi seçeneğidir (2). Klaritromisin üçlü tedavisinin aksine, bizmut dördütlü tedavinin etkinliği klaritromisin direncinden etkilenmez. Ayrıca, metronidazol direnci, bizmut dördütlü tedavinin etkinliği üzerinde negatif bir etkiye sahip olmasına rağmen, klaritromisin üçlü tedavisindeki klaritromisin direncindeki etkisi kadar değildir. Bu nedenle, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bilinen bölgelerde veya bir hasta daha önce herhangi bir nedenle makrolidlerle tedavi edilmişse, bizmut dördütlü tedavi, ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (10).

boyunca PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazolden oluşan eş zamanlı tedavi, 5-7 gün boyunca bir PPI ve amoksisilin ve ardından 5-7 gün boyunca bir PPI, klaritromisin ve bir nitroimidazolden oluşan sıralı tedavi, 7 gün boyunca bir PPI ve amoksisilin, ardından 7 gün boyunca bir PPI, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazolden oluşan hibrid tedavi, 10-14 gün boyunca PPI, levofloksasin ve amoksisilin içeren levofloksasin üçlü tedavisidir (9,11).

Çalışmalarda dünya üzerinde klaritromisin direncinin %20, metronidazol direncinin %40, kinolon direncinin %10 üzerinde olduğu bildirilmiştir. Klaritromisin direnci klaritromisin üçlü tedavinin başarısını yaklaşık %50 azaltır. Metronidazol direnci, üçlü tedavilerde eradikasyon oranlarını yaklaşık %25 azaltır, ancak dördütlü tedavilerde ve PPI'ların rejime dahil edilmeleriyle eradikasyon başarısını düşürme oranı daha azdır. Metronidazol dirençli suşların tedavisinde, metronidazol dozu ve süresinin artırılması eradikasyon oranı bakımından sonuçları iyileştirebilir (12). Klaritromisin direncinin >%20 üzerinde olduğu bölgelerde HP eradikasyon tedavisinde önerilen tedavi rejimlerinden birisi de ardışık tedavi rejimidir (13). HP'nin metronidazole artan direncinin de tedavi rejiminin etkinliğini azaltabileceği düşünülmektedir (14). 2007'de Vaira ve arkadaşları tarafından yapılan bin sekiz yüzden fazla hastayı kapsayan prospektif, kontrollü bir çalışmada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %90, üçlü tedavi rejiminde %80 saptanmıştır (15).

2009'a kadar yapılan çalışmaların meta-analizleri ardışık tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranının %90 üzerinde olduğunu göstermekteyken, daha yeni meta-analizlerde 10 günlük ardışık tedavinin 14 günlük üçlü terapiden, bizmut dördütlü terapiden ve eşlik eden bizmutun olmadığı dördütlü terapiden daha üstün olduğunu göstermiştir (16,17).

Önerilen diğer ilk basamak tedavi rejimleri 10-14 gün

2015 yılında yapılan bir meta-analizde aynı dozda ve

aynı süre boyunca aynı ilaçları kullanarak ardışık ve eş zamanlı bizmut olmayan dörtlü tedavi verilen 14 randomize kontrollü çalışma karşılaştırılmış ve eş zamanlı tedavi, ardışık tedaviden daha etkili bulunmuş (eradikasyon oranı,%85.7 ve %79.7). Klaritromisin ve metronidazol direnci yüksek olan bölgelerde verilen eş zamanlı ve ardışık tedavilerin eradikasyon oranı ile ilgili analizlerde eş zamanlı tedavi ile daha yüksek eradikasyon oranları bulunmuştur (18).

Klaritromisin üçlü terapisine alternatif olarak 2000 yılında beş gün boyunca bir PPI ile amoksisilin, ardından 5 gün boyunca bir PPI, klaritromisin ve bir nitroimidazol verilmesinden oluşan ardışık tedavi, geliştirildi. 13.532 hastayı içeren 46 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ardışık tedavi ile klaritromisin içeren üçlü tedavi karşılaştırılmış ve ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %84,3 (% 95 CI, % 82.1-86.4) bulunmuş. Ardışık tedavi 7 günlük klaritromisin üçlü tedaviden daha üstünken (RR 1.21; % 95 CI, 1.17-1.25),10 günlük klaritromisin üçlü tedaviden sınırdan bir üstünlüğü bulunmuş. Ancak ardışık tedavi, tedavi süresinin 14 güne ulaştığı klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve bizmut içeren dörtlü tedavi ile karşılaştırıldığında üstün bulunmamış (17).

Ardışık tedavinin etkinliği coğrafik varyasyon göstermektedir. İtalya'da yapılan çalışmalar yüksek eradikasyon oranı bildirmiş olsa da (19) altı Latin Amerika ülkesinden 1463 hastanın alındığı çok merkezli bir araştırmada 14 günlük klaritromisin üçlü tedavisinin 10 günlük ardışık tedaviden daha yüksek bir eradikasyon oranı sağladığı tespit edilmiş (%82,2 ve %76,5) (20). Bir metaanalizde klaritromisin direncinin yüksek olduğu durumlarda klaritromisin üçlü terapisine kıyasla ardışık tedavi kullanılmasıyla eradikasyon oranını iyileştirmedeki etkisinin kısıtlı kaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda, ardışık tedavi süresinin 14 güne uzatılmasıyla eradikasyon oranlarının iyileştirilebileceğini öneren ilk çalışmalardan biridir. Metaanalizde normalde ikinci basamak tedavi olarak kullanılan dörtlü tedavi rejimlerinin, özellikle yüksek ilaç direncine sahip bölgelerde geçerli olan birinci basamak seçenekleri arasında kabul edilmesi önerilmektedir. Metronidazol ve klaritromisin ile birlikte uygulanan dörtlü tedaviler, klaritromisin veya metronidazol direnci varlığında özellikle umut verici tedavilerdir (12).

2014 yılında sunulan bir derlemede, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da ardışık tedaviyi değerlendiren iki randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş. HP enfeksiyonu olan 134 hasta 10 günlük ardışık tedavi ve klaritromisin üçlü tedavisine randomize edilmiş. İki tedavi arasında eradikasyon oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiş (RR 0.95;% 95 CI 0.79-1.15) (21,22). Kanada'da yapılan çalışmada, 126 hasta, 10 günlük ardışık tedavi ve klaritromisin üçlü terapisine randomize edilmiş ve iki tedavi rejimi arasında anlamlı bir fark saptanmamış (RR 0.83, % 95 CI 0.62-1.06) (5).

Ardışık tedavi rejiminin başarı oranında farklılık ol-

masının nedeni, toplumlar arasında HP virülansında farklılıklar olması, antibiyotik kullanımına bağlı zaman içinde artan antibiyotik direnci, tedaviye uyumdaki değişikliklerdir. Dokuz randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde amoksisilin ve tetrasiklin içeren dörtlü tedavi rejimi kullanılmış ve eradikasyon oranları %78,1 saptanmıştır (23). Bu oran bizim çalışmamızdaki orandan daha yüksektir. HP'nin amoksisilin ve tetrasiklin direncinin daha düşük olması, tetrasiklinin HP'ye zayıf etkili olması ve amoksisilin ile tetrasiklin arasındaki antagonistik etki nedeni ile heterojen sonuçlarla karşılaşılıyor olabilir. Amoksisilin hücre duvar sentezini engelleyerek bakteriyel çoğalma periyodunda etki ederken, tetrasiklin sellüler protein sentezini engelleyerek, bakteriyel büyümeyi inhibe eder. Bu yüzden HP'nin amoksisilin ve tetrasikline yüksek duyarlılığına rağmen bu iki ajanın kombinasyonunda birbirine antagonistik etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu kombinasyonla verilen eradikasyon oranlarının birbirinden çok farklı olması buna bağlanmıştır (23). Tetrasiklinin gastrik biyoyararlanımı hakkında verilerin eksik olması bu iki antibiyotik arasındaki antagonistik etkinin açıklanmasını zorlaştırmaktadır (24).

HP eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesinin temel belirleyicileri, seçilen tedavi rejimi, hastanın yan etkileri olan çoklu ilaç rejimine uyumu ve HP suşunun uygulanan antibiyotiklerin kombinasyonuna duyarlılığıdır. Yapılan çalışmalar, tedaviyi yarım bırakma oranlarının günlük verilen ilaç sayısı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (25). Yan etki gelişme riski ve ciddiyeti aynı zamanda uyumu da etkilemektedir (26). Bundan dolayı, hastanın HP eradikasyon rejimine uyum olasılığını en üst düzeye çıkarmak için yararları ve zorlukları hakkında tam ve net bir tartışma yapılması önemlidir.

Tedaviye uyumun kötü olması ve antibiyotik direncinin yanında, eradikasyon oranının düşük olmasının bir başka nedeni sitokrom P2C19(CYP2C19) polimorfizmidir. PPI'lar HP eradikasyon rejimlerinin önemli bir bileşenidir. PPI, gastrik mukoza ve lümen içindeki antibiyotik etkisini artırıp, intragastrik asiditeyi azaltarak HP eradikasyon tedavisinde etkili olur. Hepatik sitokrom P450 sisteminin bir bileşeni olan CYP2C19 polimorfizmleri, PPI'lerin metabolize edilme hızını belirler. Güneydoğu Asya'daki çalışmalarda PPI içeren rejimlerin başarısı CYP2C19 varyantlarının kaybı ile ilişkilendirilmiştir. "Zayıf metabolizör" varyantları PPI'nin biyoyararlanımının artmasına, daha derin asit inhibisyonu ve artmış HP eradikasyon oranına neden olur (27).

Çalışmamızda iki grupta da eşik değer altında bir eradikasyon oranı saptanmıştır ve bunun nedeni antibiyotik direnci ile ilgili olabilir. Hastanemizde HP antibiyotik direnci bakılmadığı için direnç oranımızı bildiremiyoruz. HP eradikasyonunu belirleyen en önemli faktörlerin tedavi rejimi ve sigara içme durumu olduğu saptanmıştır. 2015 yılında Türkiye'de, Çalışkan ve arkadaşları tarafından antibiyotik direnç oranları değerlendirilmiş ve klaritromisin için %36,7, metronidazol için

%35,5 oranında direnç bildirmişlerdir (28). Çalışılan türlerin çoklu ilaç direnci %19,3'tür, Amerika ve Avrupa'daki direnç oranları ile karşılaştırıldığında bu oran daha yüksektir (28).

Tetrasiklin içeren ardışık tedavi rejimlerinde tedavi sürelerinin eradikasyon oranlarında farklılık yaratabileceğine yönelik yapılan subgrup analizinde, yedi gün tedavi verilenlerde eradikasyon oranı %67,4 on gün tedavi verilenlerde %84,6 on dört gün tedavi verilenlerde %82,3 olarak saptanmıştır (29). Yapılan diğer çalışmalarda, yedi günlük amoksisilin ve tetrasiklin içeren tedavinin on ve on dört günlük tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir eradikasyon oranı saptanmamıştır (30). 2000'den fazla hastayı içeren bir meta analizde, 10 gün verilen ardışık tedavinin etkinliği (% 81,3, % 95 CI,% 74,9-87) ile 5-10 günlük eş zamanlı tedavi (81,7%, 95% CI, 76,1-86,7%) arasında bir fark bulunmamıştır (18). Kılavuzlarda ilk basamak tedavi rejiminin 14 gün olması önerilmektedir (2).

Eradikasyon başarısızlığının nedenini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, sigara içimi, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü gibi faktörlerin eradikasyon başarısızlığına neden olabileceği ileri sürülmüştür (31,32). Sigara kullanımını ve eradikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmadaki sonuçlar, çalışmamızla uyumlu olarak sigara kullananlarda eradikasyon oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu yönündedir. Cinsiyet ise HP eradikasyonunda belirleyici bir faktör olarak bulunmamıştır (33). Kore'de yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin tedavi başarısızlığı ile ilgili olduğu, ayrıca sigara içiminin gastrik kan akımını, mukus sekresyonunu azaltarak gastrik mukozaya antibiyotik ulaşmasını azalttığı ve buna bağlı olarak tedavi başarısızlığını arttırdığı öne sürülmüştür. Sigara bağımlılığının kendisi de zayıf tedavi uyumu için bir gösterge olarak sayılabilmektedir (34,35).

Ardışık tedavi klasik üçlü tedavilerin üzerinde etkinliği gösterilen bir konu olmasına rağmen tedavi rejiminin ortasında ikili tedaviden üçlü tedaviye geçerken uyumun az olabilmesinden kaynaklı karışık bir tedavi rejimidir (36). Eradikasyon oranımızın düşük olmasının bir başka nedeni tedavinin karmaşık ve tedavi uyumunun az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

HP enfeksiyonu olan hastalarda probiyotik kullanımının olduğu on klinik çalışmanın alındığı bir meta-analiz, probiyotik takviyesi ile kür oranlarının arttığını göstermiştir. Probiyotikler ayrıca yan etkilerin insidansını da azaltmıştır. Çalışmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin HP üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu probiyotik türler, eradikasyon tedavilerinin yan etkilerini azaltmaya ve tedavi uyumunu iyileştirmeye yardımcı olabilir (37,38).

İki antimikrobiyal ve PPI tedavisinden oluşan klaritromisin üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon oranının düşük olması, ilk basamak tedavi olarak seçilmemesine neden olmuştur. Mevcut verilere dayanarak HP

enfekte kişilere, 14 günlük bizmut içeren dörtlü tedavi, bizmut içermeyen 14 günlük eş zamanlı tedavi ve bizmut içermeyen ardışık tedavinin ilk basamak tedavi olarak verilmesi önerilmektedir (8). Ardışık tedavi ile yapılan çalışmalarda 14 günlük klaritromisin üçlü terapisine alternatif olabileceği görünmektedir. Ardışık tedavi süresini 14 güne çıkarmak, eradikasyon oranını iyileştirebilir denilse de eradikasyon oranımız %90 altında kalmıştır. Eradikasyon oranının düşük olması ve ardışık tedavinin karmaşık uygulama biçimi nedeni ile ilk tedavi seçeneği olmaktan uzaklaşmaktadır. Çalışmamızda da ikinci ardışık tedavi rejimine tetrasiklin eklenmesi eradikasyon oranını arttırmış gibi görünüyor, ancak tetrasiklin içeren ardışık tedavi rejiminin etkinliğini doğrulamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.)Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014;19.s1:1- 5.
- 2.)Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212-239. doi:10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10.
- 3.)Calvet X, Ramirez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]
- 4.)Stasi R, Sarpatwari A, Segal J Betal. Effects of eradication of helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009 ; 113:1231-40.
- 5.)Li BZ, Threapleton DE, Wang JY et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis . *BMJ* 2015;351:h4052.
- 6.)Schulz C, Schutte K, Malfetheriner P. Does H. Pylori eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review . *J Clin Gastroenterol* 2014 ; 48 : 491 - 9.
- 7.)Chen Y-I, Fallone CA. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of helicobacter pylori: A Canadian study conducted in a "real world" setting. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:e7-e10.
- 8.)Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006. Epub 2016 Apr 19.
- 9.)Lim SG, Park RW, Shin SJ et al. The relationship between the failure to eradicate helicobacter pylori and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis* 2016;48:385 - 390 .
- 10.)Venerito M1, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfetheriner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013;88:33 - 45.
- 11.)Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of helicobacter pylori infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1001-9
- 12.)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 ; 26:343 - 357.
- 13.)Smith SM, O'Morain C, Mc Namara D. Antimicrobial susceptibility testing for helicobacter pylori in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:9912 - 9921.
- 14.)Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial

- resistance? *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 28;25(16):1907-1912.
- 15.)Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus Standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
- 16.)Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
- 17.)Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *Bmj* 2013;347:f4587
- 18.)McNicholl AG, Pena AS, Gisbert JP. Ensuring the highest eradication rates in *H. pylori*: the case of non-bismuth quadruple concomitant therapy. *Eur J Intern Med.* 2016 Sep;33:1-2
- 19.)Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 3069 – 79 , quiz 1080 .
- 20.)Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-514 .
- 21.)Van Zanten SV, Aplin L, Chang H-J et al. Su1198 Community H. Pylori Project Treatment Trial results from the Canadian Arctic .*Gastroenterology* 2014 ; 146 : S-400 .
- 22.)Coss E, Genta RM, Dunbar KB, Park C, Rogers NS, Cryer BL. Sequential therapy is not better at eradication of primary *Helicobacter pylori* infection when compared to standard triple therapy in the United States-a prospective, randomized evaluation in a United States population. *Gastroenterology* 2014;146:S-399
- 23.)Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, et al. Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? *World J Gastroenterol.* 2015;21:2522 – 33
- 24.)Perri F, Festa V, Merla A, Quitadamo M, Clemente R, Andriulli A. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2002;7:99-104.
- 25.)Buring SM, Winner LH, Hatton RC, Doering PL. Discontinuation rates of *Helicobacter pylori* treatment regimens: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1999;19:324 – 332 .
- 26.)Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:2312 – 6.
- 27.)Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoSOne* 2013 ; 8 : e62162 .
- 28.)Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y. ve ark. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015;48:278-84
- 29.)Lee JY, Kim N, Park KS. et al. Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 79
- 30.)Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011; 16: 289-294 [PMID: 21762268
- 31.)Horikawa C, Kodama S, Fujihara K et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 106 : 81 – 7 .
- 32.)Byun YH, Jo YJ, Kim SC, et al. Clinical factors that predicts successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol.* 2006;48:172– 9.
- 33.)Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol.* 2010;55:368– 75
- 34.)Kim SE, Park MI, Park SJ, et al. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med.* 20 15;30:801–7
- 35.)Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med.* 2006;119:217–24.
- 36.)McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2 014;63:244–9.
- 37.)Wang ZH, Gao QY, Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium* –containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25–32.
- 38.)Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:4345–57.