

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA  
1 VE 2 HAFTALIK LAK  
(LANSOPRAZOL, AMOKSİSİLİN VE KLARİTROMİSİN)  
TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN ETKİNLİĞİNİN  
ÜRE NEFES TESTİ KULLANILARAK  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Müjde SOYTÜRK

88584

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. İlkey ŞİMŞEK

İZMİR-1999

T.C. NİĞDE ÜNİVERSİTESİ  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan tüm hocalarım ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek'e, tezimin hazırlanma safhalarının tümünde sağladığı destek ve değerli katkıları ile gösterdiği hoşgörü için teşekkürlerimi sunarım. Yine tezimin yapılması sırasında en yoğun dönemlerinde dahi yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ömür Gönen, Doç. Dr. Hale Akpınar, Uzm. Dr. Ender Ellidokuz, Uzm. Dr. Abdullah Okan'a ve özellikle ilaç farmakokinetikleri ile ilgili bilgileri oluşturmamda yardımcı dokunan Dr. Mukaddes Gümüştekin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, zor günlerimde yanımda olan, hem mesleki açıdan hem de dost olarak her zaman desteklerini gördüğüm tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Müjde Soytürk

## KISALTMALAR

<b>Hp</b>	Helicobacter pylori
<b>NIH</b>	The National Institutes of Health
<b>LAK</b>	Lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin
<b>OAK</b>	Omeprazol, amoksisilin, klaritromisin
<b>OMK</b>	Omeprazol, metranidazol, klaritromisin
<b>VacA</b>	Vakuolize edici sitotoksin
<b>CagA</b>	Cytotoxin-associated gene A protein
<b>CLO</b>	Camphylobacter-Like Organism
<b>PPI</b>	Proton pompa inhibitörü
<b>H<sub>2</sub></b>	Histamin-2
<b>ITT</b>	Intent-to-treat
<b>PP</b>	Per-protocol
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>NSAİİ</b>	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>SVO</b>	Serebrovasküler olay
<b>ASKH</b>	Aterosklerotik kalp hastalığı

## İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç.....	1
2. Genel bilgiler.....	4
2.1. Hp'nin yapısal özellikleri ve patogenezi.....	4
2.2. Hp epidemiyolojisi ve prevalansı.....	6
2.3. Hp ve ilişkili hastalıklar.....	8
2.3.1. Peptik ülser ve Hp.....	8
2.3.2. Gastrit ve Hp.....	9
2.3.3. Mide karsinomu ve Hp.....	10
2.3.4. Mide lenfoması ve Hp.....	10
2.3.5. Nonülser dispepsi ve Hp.....	11
2.4. Hp'nin tanısında kullanılan yöntemler.....	11
2.4.1. İnvaziv yöntemler.....	11
• Hızlı üreaz testi	
• Bakteriyal kültür	
• Histoloji	
2.4.2. Noninvaziv yöntemler.....	12
• Üre nefes testi	
• Seroloji	
2.5. Peptik ülser tedavisi.....	15
2.5.1. Asit sekresyonunu azaltan ilaçlar.....	15
2.5.2. Hp eradikasyonu.....	16
2.5.3. Hp'ye karşı aşı.....	24
3. Gereç ve yöntem.....	25
4. Bulgular.....	28
5. Tartışma.....	35
6. Ek 1 ve 2.....	38
7. Türkçe ve İngilizce özet.....	40
8. Kaynaklar .....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (Hp), Marshall ve Warren tarafından ilk olarak 1983 yılında kültürde üretilerek tanımlanmış olan bir mikroorganizmadır (1). Hp'nin tanımlanmasından sonra gastroduodenal birçok hastalığın etyopatogenezinin anlaşılması mümkün olmuş ve bu hastalıkların klinik yaklaşımlarında yeni bir çığır açılmıştır. Günümüzde Hp'nin; gastrit, mide ve duodenum ülseri ve mide kanseri ile nedensel ilişkisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Kronik süperfisiyel gastrit ve duodenum ülseri olan hastalarda % 80-95'lere varan oranlarda Hp kolonizasyonu bulunduğu ve Hp ile infekte peptik ülser hastalarında eradikasyon tedavisinin kullanılmasıyla iyileşme oranının dramatik olarak arttığı, ülser rekürrensünün ve komplikasyon oranlarının azaldığı da artık bilinen bir gerçektir (2-8).

Hp'nin keşfinden sonra bu mikroorganizmanın eradikasyonuna yönelik çalışmalar büyük bir ivme kazanmış, hızla tanı yöntemleri geliştirilmiş, ülser tedavisinde yeni arayışlar başlamış, çok sayıda antimikrobiyal ve antisekretuar ilaç kombinasyonu tedavide denenmiştir. Sonunda ortaya çıkan kargaşayı önlemek, Hp'ye ait elde edilen verileri değerlendirmek ve nedensel ilişkisi bulunan hastalıklarda tanı ve tedavi algoritmeleri oluşturmak amacıyla önce 1994 yılında NIH (The National Institutes of Health) Konferansı, daha sonra 1996 yılında Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu tarafından Maastricht Toplantısı yapılmış ve yine 1996 yılında Amerikan Gastroenteroloji Komitesi tarafından peptik ülser tedavisi ile ilgili bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu toplantıların üçünde de Hp eradikasyon tedavisi için peptik ülser hastalığı kesin endikasyon olarak belirlenmiştir. Tedavide seçilen ilaçlarda benzerlik olmasına rağmen NIH ve Amerikan Gastroenteroloji Komitesi tarafından 2 haftalık eradikasyon tedavisi öngörülürken, Maastricht toplantısında 1 haftalık eradikasyon tedavisi önerilmiştir. Yine Maastricht Toplantısında ilk aşama tedavide, bir proton pompa inhibitörünün yanında klaritromisin ile bir nitroimidazol türevi (metranidazol veya tinidazol) ya da amoksisilinden herhangi ikisinin birlikte kullanıldığı, 3 ilaçtan oluşan kombinasyonlar önerilmiştir (9-11).

NIH ve Maastricht Toplantılarında Hp'nin tanısı ile ilgili algoritmeler de oluşturulmuş ve Hp'nin noninvaziv tanı yöntemlerinden biri olan üre nefes testinin; % 95-100 gibi bir duyarlılık ve seçiciliğe sahip olması, tüm mide mukozasındaki Hp kolonizasyon durumunu yansıtması, kolay uygulanabilir ve nispeten ucuz olması nedeniyle eradikasyon kontrolünde tercih edilmesi gerektiği özellikle belirtilmiştir.

Bilindiği gibi Hp, midede yama tarzında yerleşim gösterebilmekte ve materyal birden fazla alınmadıkça biyopsiye dayanan tanı yöntemlerinin duyarlılığı düşebilmektedir. Üre nefes testi ise tüm mide mukozasını Hp yönünden değerlendirme olanağı tanımakta ve bu nedenle duyarlılığı ve seçiciliği yüksek olmaktadır (9,10,12). Türkiye’de ise Hp eradikasyonuna yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde; eradikasyon kontrollerinde üre nefes testinin kullanılmadığı, hızlı üreaz testi ve/veya histolojinin kullanıldığı görülmüştür. Bu durum, çalışmaların güvenilirliğinde soru işaretleri oluşturmuştur.

Ülkemizde, Hp eradikasyonunda 3’lü PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisi yaygın olarak tercih edilmekte ancak bu kombinasyon tedavisi ile yapılan çalışmalarda eradikasyon oranlarının % 47-100 gibi geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir. Tedavi süresi konusunda ise Amerika ve Avrupa gibi iki önemli blokta yaşanan anlaşmazlık Türkiye için de geçerli görünmektedir. Ülkemizde bazı merkezler 1 hafta, bazıları ise 2 haftalık 3’lü tedaviyi tercih etmektedir (13-16). Bu durum da bilimsel ve ekonomik bir kaos yaratmaktadır.

Kliniğimizce yapılmış olan, Türkiye’de Hp eradikasyonunda kullanılan 1 ve 2 haftalık PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavilerinin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir metaanalizde; 2 haftalık tedavinin 1 haftalık tedaviye göre daha iyi eradikasyon oranı sağlamadığı görülmüştür (17). Bu metaanalizden sonra Türkiye’de yapılmış diğer 2 çalışmada ise 2 haftalık 3’lü PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisi ile sağlanan eradikasyon oranları 1 haftalık tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bu 2 çalışmada da eradikasyon kontrolleri histoloji ve/veya hızlı üreaz testi kullanılarak yapılmış ve tedaviye hasta uyumu değerlendirilmemiştir (18,19). Bu da biraz önce değinildiği gibi, güvenilirlik açısından önemli bir dezavantaj yaratmaktadır.

Hp’nin antibiyotik direncinin bilinmesi de Hp eradikasyon tedavisinin seçiminde yönlendirici olmaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada; metranidazol direnci % 49, klaritromisin direnci % 5-9 oranında bildirilmiştir. Ancak direnç paterni bölgesel olarak değişiklik gösterebildiğinden daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır (20,21).

Sonuç olarak Türkiye’de Hp eradikasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; eradikasyon tanımlaması için, sakıncaları yukarıda belirtilen üreaz testinin temel alındığı, tedaviye hasta uyumunun değerlendirilmediği ve tedavi etkinliğinin bu açıdan irdelenmediği, eradikasyon oranlarının sadece tedaviye uyumu

tam olan hastalar baz alınarak verildiği görülmüştür. Bunun da özellikle 2 haftalık tedavi için, eradikasyon oranlarının daha yüksek bulunmasına ve tedavi etkinliğine hasta uyumu etkisinin değerlendirilememesine neden olduğu kanaatindeyiz. Türkiye gibi gelişmekte olan bir ülke için tedavi seçiminde; tedavinin süresinin ve tedaviye hasta uyumunun da göz önünde bulundurulmasının, özellikle tedavi maliyetini düşürmek bakımından çok önemli bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı; dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan 3'lü PPI, klaritromisin, amoksisilin tedavisinin 1 ve 2 hafta süre ile kullanılmasının etkinliğini ve bu tedavi şemalarına hasta uyumunu, eradikasyon kontrollerini en güvenilir test olan üre nefes testi ile yaparak karşılaştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Helicobacter benzeri mikroorganizmalar hayvan mukozasında 1800'lü yılların başlarında saptanırken, insandaki varlıkları ancak 20. yüzyılın başlarında gösterilebilmiştir. Hp, diğer Campylobacter suşları ile olan yapısal benzerliğinden ötürü önceleri Campylobacter pyloridis adıyla bilinmekteyken, farklı fonksiyonel ve enzimatik özellikleri olması temeline dayanılarak 1989 yılında Helicobacter olarak yeniden sınıflandırılmıştır (2).

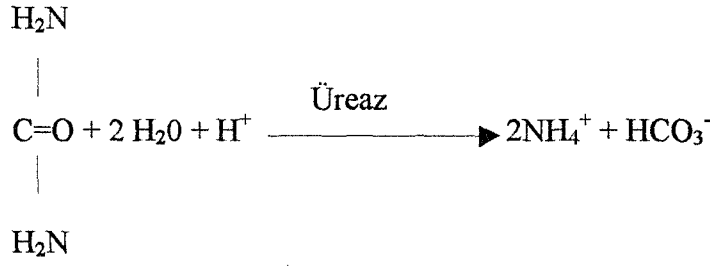
### 2.1. Hp'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenezi

Hp, spiral S şeklinde, gram-negatif, 0.5-5 µm uzunlukta, unipolar 4-8 flajeli olan çubuk şeklinde bir bakteridir. 37°C'de mikroaerofilik koşullarda, kanlı agar ve selektif Skirrow besi yerinde üretilmektedir. Stres altında iken spiral şeklini kaybederek kokkoid forma dönebilir. Üreaz, katalaz, oksidaz gibi enzimler salgıladığı bilinmektedir (2,22,23)

Hp, sadece mide epitelinde yerleşebilmektedir (24,25). Bu nedenle midede ya da metaplastik olarak mide epitelinin bulunduğu özefagus, duodenum ve meckel divertikülünde mukus tabakası içinde ya da bunun hemen altında epitele tutunmuş halde bulunabilir. Midede özellikle antrum ve korpusta yerleşmektedir (2). Motilite, bakterinin kolonize olabilmesi için gereklidir. Spiral şekli, flajelleri ve mukolitik enzimleri sayesinde bakteri, mukus tabakası altına doğru hareket ederek mide epiteli yüzeyinde yerleşebilmekte ve bazısı epitele yapışmaktadır. Bu yapışma olayının mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hem konak (Örn: Kan grup tipleri) hem de bakteriye ait bazı yapısal özelliklerle ilgili (Örn: Bakteri tarafından üretilen adhezinler) olduğu bilinmektedir (2,22,24).

Hp, mide asidine çok duyarlı olduğu için kendisini düşük mide pH'ından koruyan mekanizmalar geliştirmiştir (2,26,27). Hücre duvarında bulunan ve bakteri tarafından salgılanan üreaz enzimi ile ürenin hidrolizi katalizlenir ve bunun sonucunda amonyum iyonları ile bikarbonat açığa çıkar (24,27). Üreaz reaksiyonuyla ortaya çıkan bikarbonat absorbe edilerek kana geçer ve sonunda akciğerlerden karbondioksit olarak atılır (2). Amonyum iyonları ve bikarbonat, Hp'nin mikroçevresindeki mide asitini nötralize ederek bakteriye yaşamını sürdürebileceği bir ortam sağlarlarken, oluşan amonyum hidroksit, sitotoksik etkiyle mukozaya direkt olarak zarar verir (2,26,27).





**Şekil 2.1.** Ürenin, Hp'nin üreaz enzimi ile hidrolize edilmesi.

Ayrıca üreaz enzimi antijeniktir ve konağın immun sistemini uyarmak yoluyla indirekt olarak da mukoza hasarına neden olur (26). Üreaz dışında bakteriden salgılanan fosfolipaz, katalaz ve proteolitik enzimler direkt olarak, bakterinin antijenik komponentlerine karşı oluşan immun yanıt ise indirekt olarak mukoza hasarını oluşturmaktadır (28,29). Hp böylece hem oluşturduğu sitotoksinler, üreaz aktivitesi ile meydana gelen amonyum iyonları ve bakteriyal enzimlerle, epiteliyal hücre hasarı ve mukusta azalma yaparak direkt etkiyle; hem de lokal ve sistemik immun yanıtı stimüle etme yoluyla indirekt olarak mukoza defansını bozarak ülser oluşumuna yol açmaktadır. Hp tarafından salınan maddeler ile makrofajlar aktive olmakta ve bunlardan da TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör gibi inflamatuvar sitokinler salınmaktadır (30). Üreaz dışındaki diğer bakteri enzimleri (müsinaz, fosfolipaz, alkol dehidrogenaz, nöraminidaz gibi) lipid peroksidasyonunu arttırarak mukus bütünlüğünü bozarlar, dokuda erozyon ve ülser oluşumunu kolaylaştırırlar (31).

Hp suşlarının sitotoksin üretebilme yeteneği olduğu ilk olarak Leunk ve ark tarafından ortaya konmuştur. Hp genetik olarak büyük bir çeşitliliğe sahip olmasına rağmen, vakuolize edici sitotoksin (VacA) üreten ve üretmeyen olmak üzere 2 temel fenotipi tanımlanmıştır. Aslında Hp suşlarının hemen hepsi bu gene sahip olmasına rağmen, sadece % 50-60'ı sitotoksini eksprese etmektedir. VacA, kültüre edilmiş hücrelerde vakuol oluşumuna neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, pürifiye sitotoksinin farelere oral yolla verilmesi; vakuolizasyon, inflamasyon ve midede ülserasyonla sonuçlanmıştır. Sitotoksin ekspresyonu, DNA'nın "patojenite adası" olarak adlandırılan 40-kb segmentinin varlığı ile ilişkilidir. Bu patojenite adasındaki genlerin çoğunluğunun işlevi henüz bilinmemekle birlikte, bunlardan biri olan cytotoxin-associated gen de tanımlanmış ve klonlanmıştır (32). Bu genin kodladığı,

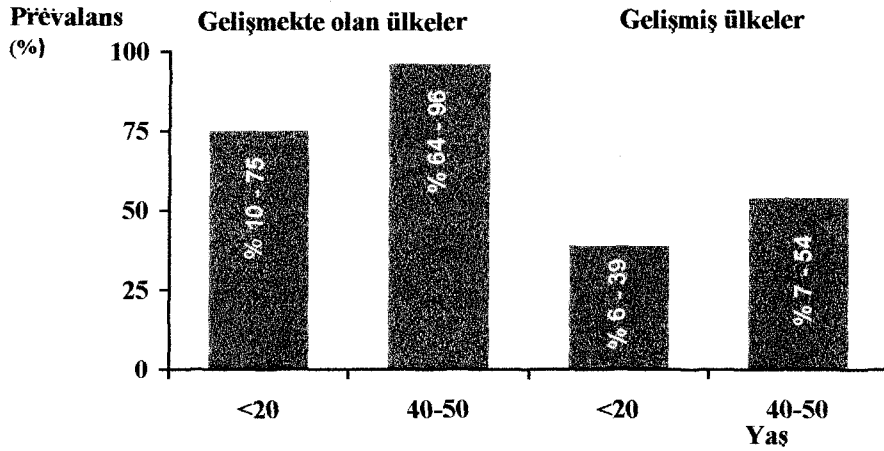
yüksek derecede antijenik bir protein olan cytotoxin-associated gene A protein (CagA), sitotoksin ekspresyonu için iyi bir marker kabul edilmektedir (33). CagA, 128-140 kDa moleküler ağırlığa sahip olan, sitotoksik olmayan ancak oldukça immunojenik bir proteindir. Sitotoksin üreten suşların yaklaşık % 70'inde CagA da eksprese edilir. CagA pozitif suşlarla oluşan enfeksiyon sırasında IL-8 düzeyleri artmaktadır. Sitotoksik suşlarla enfekte olan ve/veya anti-CagA antikoruna sahip hastalar büyük olasılıkla aktif gastrite sahiptirler ve peptik ülser ya da mide kanseri geliştirmeye daha yatkındırlar (34). Anti-CagA antikorunun varlığı, CagA-pozitif Hp suşu ile enfekte olduğunu gösterir. Bu nedenle pozitif anti-CagA testi, virulan Hp suşunun varlığını gösteren iyi bir klinik belirleyicidir (32). VacA ve CagA eksprese eden Hp suşları Tip 1 olarak adlandırılmakta, bunların artmış bir ülserojenik ve inflamatuvar potansiyele sahip oldukları da bilinmektedir. VacA ve CagA negatif olan suşlar, Tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda, peptik ülserli hastaların % 80-100'ünde, CagA pozitif Hp suşları bulunduğu gösterilmiştir. Bu oran, normal kontrollerden ya da nonülser dispepsili bireylerde elde edilen oranlardan anlamlı yüksektir (32). Personnet ve ark. da yaptığı bir çalışmada CagA pozitif Hp suşlarının, mide kanseri geliştirme riskini 5.8 kat arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. CagA negatif Hp suşları ile enfekte olanlar ise sadece hafif artmış bir mide kanseri riski ile karşı karşıyadırlar (35).

## 2.2 Hp Epidemiyolojisi ve Prevalansı

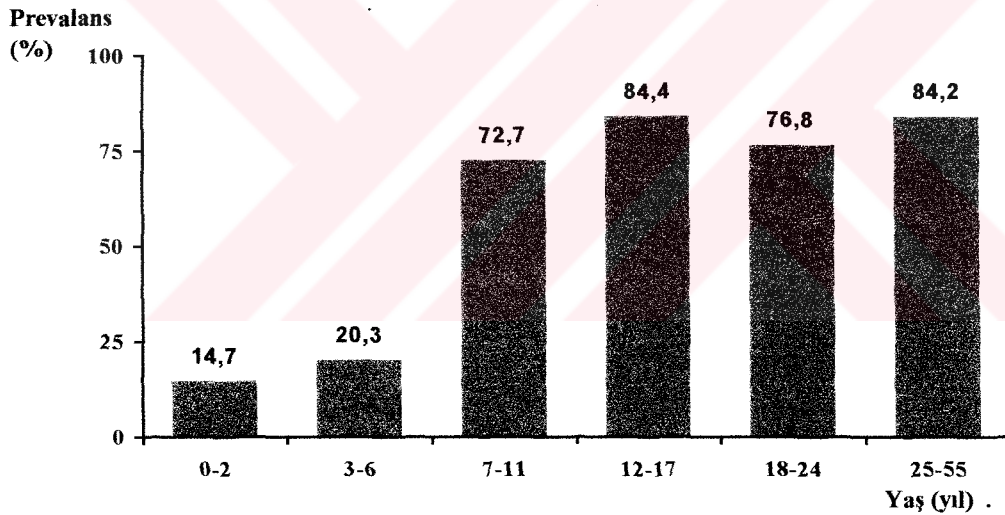
Hp, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir (36). Dünyada Hp ile enfekte olma sıklığı yaklaşık % 50 olarak tahmin edilmektedir. Ancak Hp ile enfekte olan bireylerin sadece % 20'sinden azında peptik ülser hastalığı ortaya çıkmaktadır (32,37). Gelişmekte olan ülkelerde Hp ile daha erken yaşta enfekte olunmakta ve yapılan bazı çalışmalar, 20 yaşın altındaki nüfusun % 80'e yakın kısmının Hp ile enfekte olduğunu düşündürmektedir. Aynı yaş grubunda gelişmiş ülkelerdeki Hp ile enfekte olma oranı % 20'nin altındadır. Ancak gelişmiş ülkelerde de Hp ile enfekte olma oranı yaşla artmakta ve 70 yaşına gelindiğinde % 70'lere ulaşmaktadır (2) (Tablo 2.1).

Yaş dışında Hp için en önemli risk faktörlerinden diğeri sosyoekonomik düzey düşüklüğüdür (3,24). Ülkemiz de Hp seroprevalansı açısından gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir (Tablo 2.2) (38). Ancak bu konuda ülkemizle ilgili henüz yeterli veri mevcut değildir.

**Tablo 2.1.** Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde Hp seroprevalansı.



**Tablo 2.2** Türkiye'de yaşlara göre Hp seroprevalansı.



Hp'nin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı olmayan mide ülserli hastalarda % 60-80, kronik süperfisiyel gastrit ve duodenum ülseri olan hastalarda da % 80-95 oranında bulunduğunu bilinmektedir. Bu oran asemptomatik kontrol olgularında ancak % 25-30 oranında kalmaktadır (3,4,7,8).

Hp'nin doğal rezervuarın insan olduğunu ve insandan insana geçiş olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hp saptanmış kişilerin ailelerinde Hp pozitifliğinin yüksek olması da bu görüşü desteklemektedir (39,40). İnsan gaitasından, sulardan ve oral kaviteden izole edilmiş olması bulaş yolunun fekal-oral ya da oral-oral olduğunu göstermektedir (24,41). Ev kedilerinin Hp için rezervuar olduğu

gösterilmiştir. Hp'nin taşınmasında ve bulaşında sineklerin de rol oynadığını düşündüren çalışmalar vardır (42).

### 2.3. Hp ve İlişkili Hastalıklar

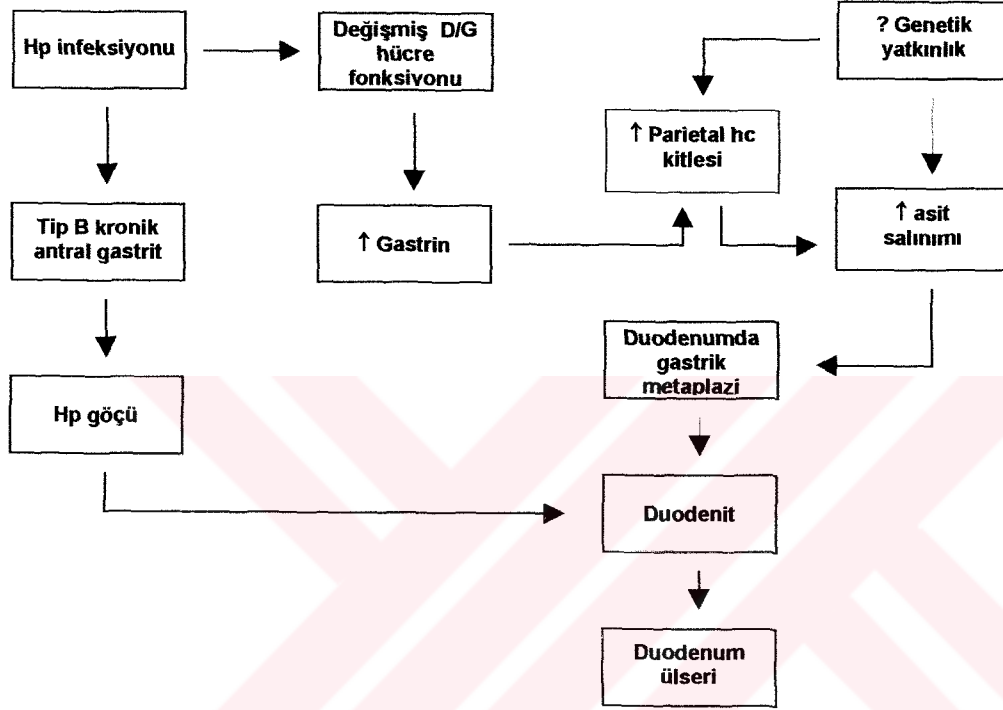
Hp ile infekte kişilerin büyük çoğunluğu yaşamı boyunca hiçbir zaman semptomatik hastalık geliştirmemektedir. Oysa ki Hp infeksiyonu çok sayıda klinik durumla bağlantılıdır: nonülser dispepsi, duodenal ve gastrik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve lenfoma, hipertrofik gastropati, bronşiektazi, rozase ve hatta belki de koroner hastalığı. Bunlar arasında özellikle ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve lenfomada etyolojik rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Diğer sayılan durumlarda Hp'nin rolü hala araştırılmaktadır (2).

#### 2.3.1. Peptik Ülser ve Hp

Hp, hem duodenal hem de gastrik ülserde en önemli etyolojik faktördür. Duodenal ülserli hastaların yaklaşık % 90'ında Hp pozitifliğinin bulunması ve Hp eradikasyonundan sonra duodenal ülser rekürrensini azalması, Hp'nin duodenal ülserdeki nedensel rolünü destekleyen bulgulardır. Epidemiyolojik veriler, Hp'nin varlığının duodenal ülser geliştirme riskini en az 3 kat arttırdığını göstermektedir.

Peptik ülser; agressif faktörler (Ör: asit ve pepsin) ile mukozal defans faktörleri (Ör: mukus/mukoza bariyeri, prostaglandin üretimi, bikarbonat üretimi, kan akımı, hücre rejenerasyonu) arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (3,33). Hp'nin keşfi, ülser patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Duodenal ülser patogenezinde kabul gören önemli bir varsayım, Hp infeksiyonunun yemek sonrası gastrin üretimini arttırdığıdır. Hp'nin gastrik antral mukozada kolonizasyonu, somatostatin salınımında azalma (D hücre hasarlanması ile) ve buna bağlı olarak artmış gastrin (G hücre hasarlanmasının da katkısı ile) salınımıyla sonuçlanır. Duodenal ülserli hastalarda gastrindeki bu artış zamanla parietal hücre kitlesinde ve asit sekresyonunda artışa yol açar. Hp eradikasyonu sonrasında hem artmış gastrin düzeyinin hem de asit salgısının normale döndüğü gösterilmiştir (24,43,44). Duodenumdaki gastrik metaplazinin artmış açlık asiditesi (pH<2.5) ile birlikte bulunduğu ve pH<2.0 olduğunda gastrik metaplazi alanının büyüdüğü bilinmektedir. Bu durumda Hp infeksiyonu varlığında, artmış asit sekresyonu nedeniyle duodenumda gastrik metaplazi oluşumu kolaylaşmaktadır (33,45,46). Nitekim duodenal ülserli hastaların % 90'ından fazlasında duodenumda

gastrik metaplazi mevcuttur. Hp'nin bu metaplastik epitelde yerleşmesiyle inflamasyon (kronik duodenit) oluşur ve mukoza asit/pepsin ya da safra gibi agresif faktörlere karşı daha duyarlı hale gelir. Böylece ülser oluşumu kolaylaşır. Duodenal ülser oluşumu, özellikle CagA pozitif Hp suşu ile infekte bireylerde meydana gelmektedir.



Şekil 2.2. Duodenal ülser patogenezi

Duodenal ülserde olduğu gibi gastrik ülserde de Hp'nin nedensel rolü kabul edilmiştir. Ancak gastrik ülserde Hp dışında NSAID kullanımı gibi diğer nedensel faktörler de önemli yer tutmaktadır (3,24,33,47).

### 2.3.2. Gastrit ve Hp

Hp infeksiyonu hemen her zaman gastrik inflamasyonla birlikte. Bu nedenle neredeyse tüm duodenal ülserli hastalarda, başlıca antrumu tutan, polimorfonükleer infiltrasyonla giden, hafif ya da orta şiddette bir gastrit bulunur (48,49). Submukozanın polimorfonükleer ve mononükleer hücreler ile infiltre olması Hp infeksiyonu için karakteristiktir ve bu durum Hp-associated kronik gastrit olarak adlandırılmaktadır. Hastaların çoğunluğunda, lenfoid follüküller (mukoza-associated lenfoid doku) gelişmektedir. İnflamasyon, Hp'nin yüzey proteinleri tarafından



inflamatuvar sitotoksinlerin indüklenmesi yolu ile oluşmaktadır. İnflamasyonda özellikle IL-8 artışı olduğu gösterilmiştir. Solubl yüzey proteinleri de monosit ve polimorfonükleer kemotaksis aktivasyonuna neden olabilmektedir (33).

Hp'nin midede yerleştiği bölge, gastritin patolojik sonucunu belirleyebileceğinden önemli olabilir. Antral gastriti olan olgular normal veya artmış gastrik asit sekresyonuna sahiptir ve duodenal ülser gelişimine daha yatkındırlar. Korpusta belirgin gastriti ya da pangastriti olan vakalarda ise atrofik gastrite gidiş olabilir ve belki de gastrik ülser ya da kanser geliştirebilirler (24).

Gastrit oluşumu mide mukozasını değiştirerek asit/pepsin hasarına karşı mukozal savunma mekanizmasını azaltır ve böylece ülser oluşumu için de zemin hazırlamış olur (50,51). Hp eradikasyonu ile gastrit iyileşmekte ve antral mukozanın histopatolojik görünümünün normale dönmektedir (24).

### **2.3.3. Mide Karsinomu ve Hp**

Günümüzde, mide kanseri ile Hp infeksiyonu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Artmış mide karsinomu riskine sahip toplumlarda Hp prevalansının yüksek olması, mide ca gelişiminde rol oynayan öncül histolojik lezyonların Hp enfeksiyonu ile birlikte bulunması ve mide karsinomuna ait çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın sonuçları bu düşünceyi desteklemektedir. Hp infeksiyonu bulunan kişiler, bulunmayan bireylere göre 3-8 kat artmış bir mide kanseri riskine sahiptirler. Özellikle antrum ve korpusta yerleşen tümörler Hp infeksiyonu ile ilişkilidirler. Gastroözefagiyal bileşkedeki tümörlerin Hp infeksiyonu ile ilişkisi yoktur.

Hp infeksiyonu çok yaygın olmasına karşın mide kanseri oldukça nadirdir. Hp ile infekte bireylerin % 1'inden azında mide ca gelişmektedir. Bunun nedenlerinden birisi Hp'nin yerleşim bölgesidir. Hp infeksiyonu mide korpusunda belirgin olanlar atrofik gastrit ve mide kanseri geliştirmeye, antrumda infeksiyonu olanlardan daha yatkındırlar. Ayrıca sitotoksin ekspresse eden (Fenotip I) Hp suşları, mide karsinomu gelişme riskini arttırırlar.

1994 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı da Hp infeksiyonunu Tip I karsinojen olarak belirlemiş ve insanlarda kanser nedeni olarak tanımlamıştır (2, 33).

### **2.3.4. Mide Lenfoması ve Hp**

Mide lenfoması, çok nadir görülen bir hastalıktır. Hp infeksiyonunun özellikle mukoza ile ilgili lenfoid doku (MALT) ve lenf folliküllerinden köken alan düşük

dereceli B hücreli lenfoma ile kuvvetli bir nedensel birlikteliği vardır. Düşük dereceli MALT lenfoma tanısı bulunan vakaların %70'inde Hp eradikasyonu ile lenfomada gerileme elde edilebilmektedir (33).

### **2.3.5. Nonülser Dispepsi ve Hp**

Hp ve nonülser dispepsi arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Gelişmiş ülkelerde nonülser dispepsili hastalarda Hp ile infekte olma oranı % 30-70 arasında değişmektedir. Tartışmalı sonuçlar olmakla birlikte, Maastricht toplantısında nonülser dispepsili hastalarda Hp eradikasyon tedavisi önerilmiştir. (10,52)

## **2.4. Hp'nin Tanısında Kullanılan Yöntemler**

### **2.4.1. İnvaziv Yöntemler**

Gastroskopi sırasında alınan mide biyopsi materyalleri kullanılarak uygulanabilen testlerdir. Mutlaka endoskopi gerektirdikleri için invaziv yöntemler olarak bilinmektedirler.

- **Hızlı Üreaz Testi**

Bu test, Hp tarafından salgılanan üreaz enziminin üreyi, amonyum ve bikarbonata hidrolize etmesi esasına dayanır. Biyopsi materyalinde üreaz aktivitesini saptamaya yönelik çok sayıda yöntem ve test mevcuttur. Bunların içinde en yaygın kullanılanları CLO (Camphylobacter-Like Organism, Delta West, Bentley, West Australia) testtir. Gastroskopi sırasında antrum ve/veya korpustan alınan biyopsi materyalleri CLO testin, üre ve pH indikatörü (fenol kırmızısı) içeren agar jeli içine yerleştirilir. Hp varlığında, birkaç dakika ile 1 saat içinde pH artar ve test içindeki pH indikatörü sarı renkten kırmızıya döner. Ucuz, uygulaması basit ve kısa sürede (ortalama 30 dk.da) oldukça spesifik sonuç verebilen bir testtir. 24 saat bekleme sonunda seçicilik ve duyarlılığı % 90-95'e ulaşmaktadır. Ortamda üreaz üreten diğer mikroorganizmaların varlığında (streptokok veya stafilokoklar gibi) yanlış pozitiflik söz konusu olabilmektedir. Hp, antrumda yama tarzında dağılım gösterebildiği için Hp'nin bulunmadığı bölgeden biyopsi yapılmasıyla yanlış negatiflik (% 10 oranında) de söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle CLO test için de biri korpus diğeri antrumdan olmak üzere 2 ayrı biyopsi alınması önerilmektedir (12,24,33,53).

- **Bakteriyal Kültür**

Kültür, çoğu bakteriyal infeksiyon için standart bir tanı aracıdır. Gastroduodenoskopik biyopsi materyali de mikrobiyolojik kültürlerle ekilebilmektedir. Hp tanısında zahmetli oluşu, duyarlılığının az olması, pahalı olması ve rutin uygulanan bir yöntem olmamasına rağmen, antibiyotiklere direnç paterninin saptanmasına olanak sağlayabilmektedir. Ayrıca tedavinin başarısızlığının kanıtlanmasında da yardımcıdır (23,33,53).

- **Histoloji**

Gastroskopi sırasında mide antrum ve/veya korpusundan alınmış biyopsi materyalinin rutinde haematoxylin eosin ya da spesifik olarak Giemsa, Warthin-Starry ya da Steiner gibi boyalarla boyanarak histolojik olarak Hp araştırılmasına dayanan bir yöntemdir. Önceki çalışmalar, Hp'nin antrumda yama tarzında dağınık bulunabildiğini göstermiştir. Bu nedenle Hp tanısı için değişik lokalizasyonlardan en az 2 biyopsi alınmasıyla duyarlılık % 100'e yaklaşmaktadır. Ancak tek biyopsi alındığında duyarlılık düşmektedir. Histolojik inceleme, Hp'nin varlığının ortaya konmasının yanısıra, gastritin şiddeti ve displazi ya da intestinal metaplazi gibi premalign lezyonların saptanmasına da olanak tanınması avantajını sağlar. Tedavi öncesi Hp tanısında altın standart kabul edilmektedir.

Tüm biyopsiye dayalı tanı yöntemlerinde eğer yalnızca antrumdan biyopsi alınmışsa, son bir hafta içinde antibiyotik, PPI, ya da bizmutlu preparatlar kullanılmışsa yanlış negatiflik olasılığı vardır (12,24,53).

#### **2.4.2. Noninvaziv Yöntemler**

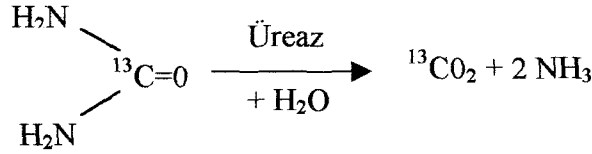
Endoskopinin gerekli olmadığı durumlarda kullanılacak noninvaziv testler; üre nefes testi ve seroloji'dir. Bu testlerin avantajlı yönleri; kolay sağlanabilmeleri, uygulamalarının kolay olması ve aktif infeksiyon varlığında duyarlılık ve seçiciliklerinin % 90-95'e ulaşmasıdır (33,54)

- **Üre Nefes Testi**

Yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip, endoskopi zeminli tanı testlerinden daha düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir testtir. Hp'nin hem ilk tanısında hem de eradikasyon kontrolünde mükemmel sonuçlar verir (33). Üre nefes testinin uygulaması



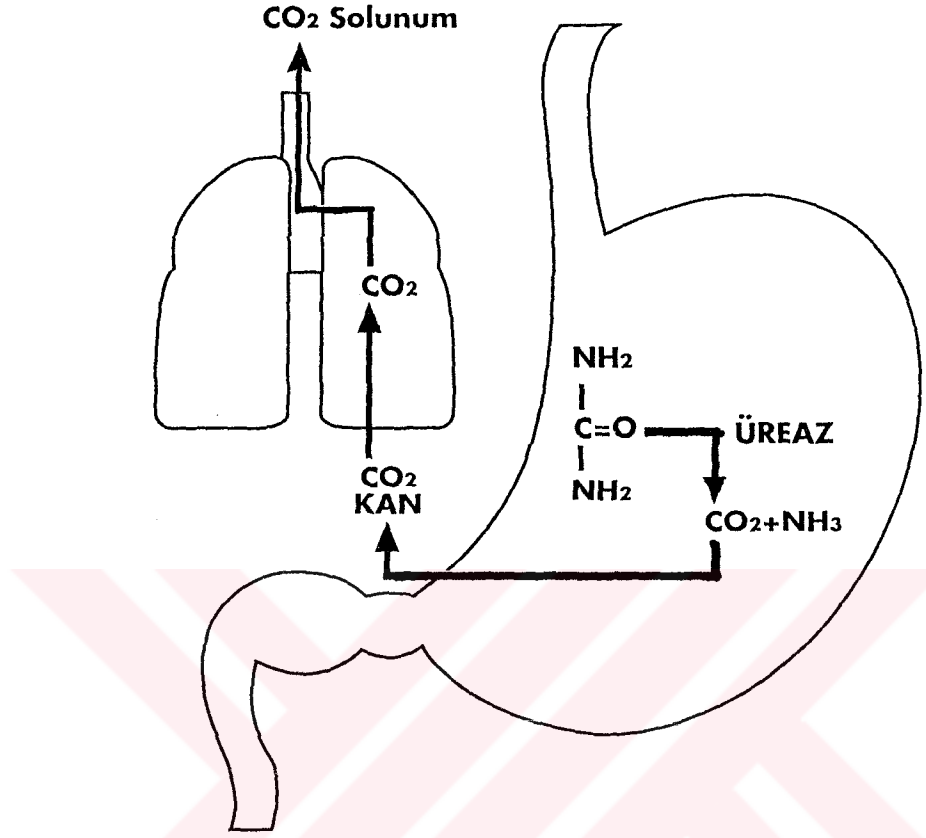
basittir. Klasik testte, aç olarak gelen hastadan nefes örneği alındıktan sonra mide boşalmasını geciktirecek bir test yiyeceği ya da içeceği verilir. Ardından, izotopik olarak  $C^{13}$  (radyoaktif olmayan) veya  $C^{14}$  (minimal radyoaktif) ile işaretlenmiş üre çözeltisi içirilir ve yaklaşık 30 dakika sonra yine soluk örneği alınır. Eğer Hp varsa, üreaz enzimi ürenin hidrolizini katalizleyecek ve üre, işaretli  $CO_2$  ve amonyum iyonlarına parçalanacaktır. Hastaların ekspiryumda attığı işaretli  $CO_2$ , kitle-spektroskopi ( $^{13}C$ ) veya scintillografi ( $^{14}C$ ) kullanılarak ölçülebilmektedir.  $^{13}C$ - ve  $^{14}C$ -üre nefes testlerinin birbirlerine göre bazı üstün ya da zayıf yönleri olmasına karşın pratikte birbirlerine eş değer taşımaktadırlar.



**Şekil 2.3.**  $^{13}C$ -ürenin Hp'nin üreaz enzimi ile hidrolize olması.

Üre nefes testinin yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları nadirdir. Geçirilmiş mide ameliyatı ya da son bir hafta içinde antibiyotik, PPI, bizmut kullanımı varsa üre nefes testinde yanlış negatiflik söz konusu olabilir. Nadiren de ürenin ağız içindeki bakterilerle hidrolizi sonucunda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak bu durumda nefes örneğindeki işaretli  $CO_2$  erken pik yapıp çabuk düşecektir ve gerçek pozitiflikten bu şekilde ayırdedilebilmektedir. Yine eğer test yiyeceği olarak karbonhidratlı maddeler seçilirse  $CO_2$  oranı yükseleceğinden yanlış pozitiflikle karşılaşılabilir. Ayrıca yanlış pozitifliği önlemek için testin, tedavinin bitiminden en az 1 ay sonra uygulanması önerilmektedir. Hp tanısında kullanılan diğer yöntemlere göre en önemli üstünlüklerinden biri de tüm mide mukozasındaki Hp üreaz aktivitesini yansıtmaması, yama tarzında yerleşimden etkilenmemesidir.

Sonuç olarak üre nefes testi; kolay uygulanabilir oluşu, invaziv testlere göre daha ucuz oluşu, yüksek duyarlılık ve seçiciliği ile eradikasyon kontrolünde ilk sırada kuvvetle önerilen testtir (9,54,55,56)



Şekil 2.4. Üre nefes testi

- Seroloji

Bu test, Hp'ye karşı oluşmuş spesifik IgG antikorlarının serumda, bir kaç dakika içinde özel kitler kullanılarak gösterilmesine dayanır. Bu kitlerin güvenilirlikleri tiplerine göre değişmekle birlikte ortak özellikleri pahalı olmalarıdır. Enzim bağlı immunosorbent assay kullanılarak serumda Hp'ye karşı bulunan IgG tipi antikorlar saptanabilir. Bu yöntemin duyarlılık ve seçiciliği % 90-95'e ulaşmaktadır. Ancak 65 yaşın üzerinde bu oranlar düşmektedir (24,33). Tedavi edilmemiş Hp infeksiyonuna sahip olgularda Hp'ye karşı oluşmuş IgG antikorları yıllarca değişmeden kalabilir. Başarılı bir tedaviden 6 ay sonra antikor titreleri baştaki değer in yaklaşık % 50'sine düşer. Bu nedenle eradikasyon kontrolünde kullanılabileceği de savunulmaktadır (56,57,58).

**Tablo 2.3. Hp Tanısında Kullanılan Yöntemler**

Tanısal Yöntem	Temel Endikasyon	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Histoloji	Tanı	90-99	90-99
Kültür	Hp antibiyotik duyarlılık	77-95	80-100
Hızlı Üreaz Testi	Endoskopi odası tanısı	89-98	90-98
Seroloji	Tanı, tarama	88-99	89-95
Üre Nefes Testi	Eradikasyonun kontrolü	90-100	100

## 2.5. Peptik Ülser Tedavisi

Peptik ülser hastalığının tedavisinde amaç; hastanın semptomlarını gidermek, ülser iyileşmesini hızlandırmak, ülser rekürrensini ve relapsını önlemektir (59). Uzun yıllar peptik ülser oluşumunda başlıca rolü artmış asit salınımının oynadığı düşünülmüş ve bu amaçla önceleri yaygın olarak histamin-2 (H<sub>2</sub>) reseptör blokerleri ve daha yakın zamanda da proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmıştır (3). Hp infeksiyonunun peptik ülser hastalığı ile nedensel ilişkisinin kesin gösterilmesinden sonra ise Hp tedavisinde önceleri tek ilaçlı tedaviler denenmiş ancak bunların etkinliğinin eradikasyonda düşük olduğu görülmüştür. H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin tek başına Hp üzerine etkisiz olduğu, bizmut tuzlarının % 20 ve klaritromisin'in ise tek başına kullanıldığında % 50'ye varan Hp eradikasyonu sağladığı görülmüştür (60).

Yapılan çalışmaların sonunda antisekretuar ilaçlar ile kombine antibiyotik rejimleri peptik ülser hastalığında seçkin tedavi halini almıştır. Hp eradikasyonu ile duodenal ve gastrik ülser iyileşmesinin dramatik olarak arttığı ve rekürrenslerinin azaldığı artık bilinmektedir (5,6).

### 2.5.1. Asit Sekresyonunu Azaltan İlaçlar

Günümüzde asit supresyonunu en iyi sağlayan ilaçlar, proton pompa inhibitörleri (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole) ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleridir (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine). Duodenal ülserli hastalarda, muhtemelen daha iyi bir asit supresyonu sağladıkları için proton pompa inhibitörlerinin, H<sub>2</sub> reseptör blokerlerine göre semptomları daha hızlı düzelttiği ve ülser iyileşmesinin bu grup ilaç kullananlarda daha hızlı olduğu gösterilmiştir (59).

H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, parietal hücredeki H<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek etkilerini gösterirler. Bunlar bazal asit salgısına karşı kuvvetli bir inhibitörken,

gıdalarla stimüle olmuş asit salgısını aynı derecede baskılayamazlar. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerinin ülser iyileştirici etkisi, özellikle midenin gece asit salgısını baskılamasıyla korele gibi görünmektedir çünkü, bu ilaçların gündüz asit salgısı üzerine olan etkileri sınırlıdır (61).

PPI'leri, parietal hücre membranının luminal yüzünde yer alan hidrojen potasyum ATPaz pompasına bağlanarak bunu irreversibl olarak bloke ederler. Oral alınımlarından 1-3 saat sonra serumda pik yaparlar. Etki süreleri 24h.'ten uzundur. Omeprazol ve lansoprazol, karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilirler (62).

Günde tek doz PPI ile midede en az 20 saat süresince pH>4.0 seyretmektedir. Bu da gün boyu ve gece, mide asidinin etkin bir şekilde supresse edildiğini göstermektedir (63). Duodenal ülserli hastaların % 50-80'ninde, asit supresyon idame tedavisi verilmediği takdirde ülser iyileşmesinden sonraki 6 ay-1 yıl içinde semptomların ve/veya ülserin yinelediği gösterilmiştir. Ancak 15 mg/G PO lansoprazol'ün 1 yıl sürekli kullanılmasıyla ülser rekürrensini belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (64).

*Lansoprazol:* Mide asit sekresyonunun en önemli belirleyicisi, parietal hücrenin apikal yüzündeki H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase pompasıdır. Lansoprazol hem bazal hem de stimüle edilmiş mide asit salgısını bu proton pompasının irreversibl inhibisyonu yolu ile azaltır. H<sub>2</sub>-reseptör blokerlerinden daha potent olduğu gösterilmiştir. Lansoprazol'ün oral yolla alındığında biyoyararlanımı % 80'dir ve plazma yarı ömrü yaklaşık 1.5 saattir. Yiyeceklerle birlikte alınırsa emilimi azalır.

Lansoprazol, diğer proton pompa inhibitörleri gibi hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. İlacı kullanan hastaların % 1.5-3'ünde bulantı, diare, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Çok daha seyrek olarak başağrısı, başdönmesi, uyku hali gibi SSS semptomları izlenebilir. Transaminazlarda geçici bir yükselme ve deride döküntü yapabildiği gözlemlenmiştir (65).

### 2.5.2. Hp Eradikasyonu

Günümüzde artık çok iyi bilindiği gibi peptik ülser tedavisinin amacı sadece ülserin iyileştirilmesi değil, esasen Hp'nin eradikasyonudur. Eradikasyon, tedavinin bitiminden 4 hafta ve daha sonrasında yapılan testlerle Hp'nin negatif olduğunun gösterilmesidir. İdeal eradikasyon tedavisi; basit, güvenilir, az yan etkili, düşük maliyetli olmalı ve % 80'nin üzerinde Hp eradikasyonu sağlayabilmelidir. Peptik

ülser hastalığında Hp eradikasyon tedavisi endikasyonu olduğu artık tartışmasız kabul edilmektedir (10,66).

Hp'ye yönelik anti bakteriyal tedavi, mikroorganizmanın gastrik mukozaya yapışık olarak mukusun altına yerleşmesi nedeniyle güçtür. Çünkü antibiyotiklerin mide lümeninden ve damarlardan buraya ulaşması zordur, ayrıca mide asidinin yüksek düzeylerde bulunduğu bu ortamda, antimikrobiyal ilaçlar sindirilerek etkinliğini kaybedebilmektedir (10).

Hp'nin antibiyotiklere hızlı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olması nedeniyle eradikasyon tedavisinde kombine antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir. Metronidazole karşı direnç oranı, gelişmekte olan ülkelerde % 40-50 gibi yüksek düzeylere ulaşmakta ve Avrupa ülkelerinin çoğunda klaritromisin direncinin % 2-10 arasında olduğu sanılmaktadır. Ayrıca Amerika'da yapılmış bir çalışmada 1993-1994 yılları arasında izlenen hastalarda klaritromisin direnci % 4 iken 1995-1996 yılları arasında izlenmiş hastalarda direnç oranının % 12.6'ya çıktığı gözlemlenmiştir (67,68). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise metronidazol direnci yaklaşık % 49, klaritromisin direnci ise % 5.4-9.2 arasında bulunmuştur (20,21). Bu nedenle daha etkili olunması ve direnç gelişiminin önlenmesi için sıklıkla ikili ve üçlü tedavi rejimleri kullanılmaktadır.

Günümüzde; bizmut, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörlerinden biri ile bir, iki veya üç antimikrobiyal ilacın kombinasyonunun kullanıldığı çok sayıda eradikasyon çalışması mevcuttur. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre; tedavide proton pompa inhibitörlerinin yer alması H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri ve bizmutlu tedavilere göre daha iyi sonuç vermektedir. PPI ile birlikte verilen üçlü tedavilerin klasik bizmut tabanlı üçlü tedavilerden üstün olduğu gösterilmiştir. Dörtlü tedavi (PPI+klasik üçlü), üçlü tedavi başarısız olduğunda kullanılmalıdır (9,10,69,70,71).

Verilen kombinasyondaki ilaç sayısının ve süresinin artması eradikasyon oranlarını arttırmaktadır. Fakat ilaç sayısı ve süre arttıkça yan etki ve maliyet artmakta, hasta uyumu azalmaktadır. Oysa hasta uyumu, tedavi etkinliğini belirleyen en önemli parametrelerdendir (72). Bu nedenle bir haftalık üçlü tedavi bugün için en iyi seçenek olarak görülmektedir. Nitekim 1996 yılında Maastricht'te "Avrupa Hp Çalışma Grubu" tarafından gerçekleştirilen toplantıda alınan kararlar doğrultusunda önerilen tedavi; bir proton pompa inhibitörü ile klaritromisin, metranidazol ya da amoksisilinden herhangi ikisinin birarada 1 hafta uygulanmasıdır (9,10). Yine aynı yıl

Amerikan Gastroenteroloji Komitesi tarafından peptik ülser tedavisi ile ilgili oluşturulan kılavuzda ise 2 haftalık 3'lü tedavi önerisinde bulunulmuştur (11) . Görüldüğü gibi tedavinin süresi ile ilgili bir görüş birliği henüz mevcut değildir.

Sonuç olarak tartışmasız kabul edilen görüşler; Hp ile infekte duodenal ülserde eradikasyon endikasyonu olduğu ve bu amaçla 3'lü kombinasyon tedavisinin kullanılması gerektiğidir.

**Tablo 2.4.** Hp eradikasyonunda sıklıkla kullanılan tedaviler

	<b>Doz</b>	<b>Süre</b>	<b>Eradikasyon Oranı</b>
<b>İkili Tedaviler</b>			
PPI*	2 x 1	2 Hafta	%50-90
Amoksisilin	2 x 1g		
PPI	2 x 1	2 Hafta	%60-80
Klaritromisin	2 x 500 mg		
<b>Üçlü Tedaviler</b>			
PPI	2 x 1	1 Hafta	%70-98
Metronidazol	2 x 400 mg		
Klaritromisin	2 x 500 mg		
PPI	2 x 1	1 Hafta	%70-98
Amoksisilin	2 x 1g		
Klaritromisin	2 x 500 mg		
PPI	2 x 1	1 Hafta	%75-80
Amoksisilin	2 x 1g		
Metronidazol	2 x 400 mg		

\*: Proton pompa inhibitörleri: Omeprazol, Lansoprazol, vb.

*Klaritromisin:* Eritromisin, azitromisin gibi klaritromisin de bir makrolid grubu antibiyotiktir. Eritromisinden, 6 pozisyonundaki bir hidroksil grubunun metilasyonu ile ayrılır. Bu yapısal değişiklik klaritromisine, aside karşı dayanıklılık, doku penetrasyonu ve geniş spektruma sahip olma özelliklerini sağlamaktadır. Makrolid grubu antibiyotikler bakteriyostatik ajanlardır. Mikroorganizmanın 50 S ribozomal



subünitine reversibl olarak bağlanarak protein sentezini inhibe etme yoluyla etkilerini gösterirler.

Klaritromisin, oral alınımından sonra gastrointestinal yoldan hızla emilir fakat bu hızlı ilk geçiş sırasında biyoyararlanımı % 50-55 oranında azalır. İlacın alınımından yaklaşık 2 saat sonra serumda tepe konsantrasyona ulaşır. Yiyecekler ilacın emilimini geciktirir ancak emilim derecesini etkilemez. Her 12 h.te bir 500 mg. oral yoldan alınmasından 2 saat sonra plazma konsantrasyonu 2-3 µg/ml'dir. Hem böbrekler hem de karaciğerden eliminasyonu vardır. 14-hidroksi metaboliti biyolojik aktivitesinden sorumludur (73).

Hp'ye karşı güçlü bir invitro etkinliğe sahiptir ( MIC<sub>90</sub>: 0.05 mcg/ml ) ve bu etkisi diğer makrolid grubu antibiyotiklerden fazladır. MIC<sub>90</sub> değeri ampisilin ile aynı, diğer makrolidlerden daha düşük ve Hp eradikasyonunda kullanılan temel ilaçlardan olan metranidazolden 250 kez daha azdır. Ayrıca asit ortamda da MIC<sub>90</sub> değeri ve dolayısıyla ilacın etkinliği değişmemektedir (74,75). Bir proton pompa inhibitörü ile birlikte kullanıldığında Hp'ye karşı invivo etkinliğinin de oldukça iyi olduğu gözlenmiştir (76).

Faz II ve III çalışmalarda 3768 hastaya uygulanması sonucunda en sık görülen yan etkiler; bulantı (% 3.8), diare (% 3), karın ağrısı (% 1.9) ve baş ağrısı (% 1.7) olmuştur. Bu yan etkilerin hiçbirinin şiddetli ve hayatı tehdit edecek düzeylere ulaşmadığı ve genelde hızla geri döndüğü görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmalarla, klaritromisinin güvenli ve iyi tolere edilebilen bir makrolid grubu antibiyotik olduğu sonucuna varılmıştır (77).

*Amoksisilin:* Aminopenisilin grubunda yer alan semisentetik bir penisilindir. Bakterisit etkilidir. Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla ve tama yakın emilir. Aside dayanıklıdır ve yiyecekler emilimini etkilemez. Toksisitesi oldukça az olan bir antibiyotiktir. En önemli yan etkisi diğer penisilinlerde de olduğu gibi hipersensitivite reaksiyonu geliştirebilmesidir. Çok nadir olarak psödomembranöz enterokolit yapabildiği gözlemlenmiştir (78). Hp'ye karşı kuvvetli bir invitro ve invivo etkinliği olduğu gösterilmiştir. Hp için MIC<sub>90</sub> değeri 0.03 mcg/ml olup klaritromisinle eşdeğerdir (74).

Dünyada ve ülkemizde özellikle PPI, amoksisilin ve klaritromisin'den oluşan 3'lü tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle metronidazol direncinin yüksek

olması, bu tedavinin daha fazla tercih edilmesine neden olmaktadır. Ancak dünyada olduğu gibi ülkemiz için de tedavi süresi konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Aşağıdaki tablolarda dünyada ve ülkemizde bu üçlü tedaviye ait yapılmış çalışmaların sonuçlarını bulacaksınız (Tablo 2.5 ve 2.6).

**Tablo 2.5.** Dünyada PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları.

Kaynak No	n	Anti Ülser (mg)	A Doz (mg)	Kla Doz (mg)	Süre (Gün)	ERA (%)	Uyum (%)
79	29	Ran 2x150	3x750	3x500	10	86	93
80	60	Omep 2x20	2x1000	2x250	7	88	
81	60	Omep 2x20	2x750	2x250	14	93	76
82	31	Omep 2x20	2x1000	2x250	7	79	95
83	60	Panto 2x40	2x1000	2x500	7	89	88
84	134	Omep 2x20	2x1000	2x500	7	87	
85	51	Lans 2x30	2x1000	2x250	7	77	95
86	35	Lans 1x30	2x1000	2x250	7	80	91
87	54	Omep 2x20	2x1000	2x500	6	61	
	51	Omep 2x20	2x1000	2x500	12	84	
88	150	Omep 2x20	2x1000	2x500	7	86	100
		Omep 2x20	2x1000	2x500	10	90	94
		Omep 2x20	2x1000	2x500	14	92	86
89	70	Omep 2x20	2x1000	2x500	10	97	88
	64	Lans 1x30	2x1000	2x500	10	90	94
	66	Lans 2x30	2x1000	2x500	10	97	80
90	30	Lans 2x30	4x500	2x500	14	77	
91	76	Lans 1x30	2x1000	3x500	10	93	
	84	Lans 2x30	2x1000	3x500	10	92	
92	121	Lans 2x30	1x1000	1x250	7	86	
93	137	Omep 1x20	2x1000	2x500	10	91	90
94	19	Rabe 2x20	2x1000	2x500	7	95	
95	58	Omep 2x20	2x1000	2x250	7-14	98	



Kaynak No	n	Anti Ülser (mg)	A Doz (mg)	Kla Doz (mg)	Süre (Gün)	ERA (%)	Uyum (%)
96	73	Omepr 2x20	2x500	2x500	7	86	
97	122	Lans 1x30	2x1000	2x250	7	76	
	120	Lans 2x30	2x1000	2x250	7	88	
	118	Omepr 2x20	2x1000	2x250	7	89	
98	37	Omepr 2x20	4x500	2x250	15	78	
	38	Omepr 2x20	4x500	2x500	15	82	
99	195	Omepr 1x20	2x1000	2x500	10	79	
100	32	Omepr 1x20	2x1000	2x500	10	97	
101	100	Omepr 2x20	2x1000	2x500	7	96	
	100	Omepr 2x20	2x1000	2x250	7	79	
102	28	Omepr 1x20	4x500	2x500	14	93	
103	24	Lans 2x30	2x1000		14	38	
	21	Lans 2x30	2x1000	2x500	14	95	
104	123	Lans 2x30	2x1000	2x500	10	84	
	113	Lans 2x30	2x1000	2x500	14	85	
105	33	Panto 2x40	2x1000	2x500	7	79	
		Panto 2x40	2x1000	2x500	14	91	
106	170	Lans 2x30	2x1000	2x500	7	79	
	146	Omepr 2x20	2x1000	2x500	7	72	
107	90	Omepr 1x20	3x500	2x200	14	83	
	93	Omepr 2x20	3x500	2x200	14	85	
	91	Omepr 1x20	4x500	3x200	14	81	
	96	Lans 1x30	3x500	2x200	14	89	
108	47	Lans 2x30	2x1000	2x500	14	94	
109	91	Omepr 2x20	2x1000	2x500	7	81	95
110	33	Lans 2x30	2x1000	2x500	7	91	
	37	Lans 2x30	2x1000	2x500	14	86	
111	25	Lans 2x30	2x1000	2x500	14	92	

\*: Klirens

Lans: Lansoprazol, Kla: Klaritromisin, A: Amoksisilin, Rabe: Rabeprazol

ERA: Eradikasyon, Fam: Famotidine

Tablo 2.5'te görüldüğü gibi, dünyada PPI, amoksisilin, klaritromisin ile 7-14 gün süreli ve değişik dozlarda yapılan çalışmalarda eradikasyon oranları % 63-100 arasında bulunmuştur. Hp eradikasyonu ile ilgili yapılmış çalışmaların en önemlilerinden biri olan MACH 1'de ; 6 farklı 3'lü tedavi rejiminin her biri, duodenal ülseri kanıtlanmış 100'ün üstünde hastaya, 1 hafta süre uygulanmıştır. Eradikasyon oranları; Omeprazol (O) 2x20 mg, amoksisilin (A) 2x1 gr, klaritromisin (K) 2x500 mg uygulanan grupta % 96; omeprazol 2x20 mg, metranidazol (M) 2x400 mg, klaritromisin 2x500 mg uygulanan grupta da % 95 bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre 3'lü kombinasyon tedavilerinden en etkin olanları OAK ve OMK tedavileridir (101).

**Tablo 2.6.** Türkiye'de PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları.

Kaynak No	n	Anti Ülser (mg)	A Doz (mg)	Kla Doz (mg)	Süre (Gün)	ERA (%)
112	71	Omeprazol 2x20	2x1000	2x500	10	70
113	16	Omeprazol 2x20	2x1000	2x500	15	62
13	20	Lansoprazol 1x30	2x1000	2x500	15	55
	20	Lansoprazol 2x30	2x1000	2x500	15	60
114	22	Omeprazol 2x20	2x1000	2x500	10	77
115	20	Lansoprazol 1x30	2x1000	3x500	10	60
14	24	Lansoprazol 1x30	2x1000	2x500	7	88
	17	Lansoprazol 1x30	2x1000	3x500	7	88
116	24	Lansoprazol 1x30	2x1000	2x500	7	88
	24	Omeprazol 2x20	2x1000	2x500	7	83
117	46	Omeprazol 2x20	3 x500	3x500	15	91
118	64	Lansoprazol 1x30	2x1000	2x250	7	84
119	34	Lansoprazol 1x30	2x1000	2x500	7	88
120	29	Omeprazol 2x20	2x1000	2x250	7	93*
15	28	Omeprazol 2x20	2x1000	2x500	7	93*
	30	Lansoprazol 2x30	2x1000	2x500	7	98*
121	121	Omeprazol 2x20	3x500	3x500	15	90
122	36	Omeprazol 2x20	3x500	3x500	15	97

Kaynak No	n	Anti Ülser (mg)	A Doz (mg)	Kla Doz (mg)	Süre (Gün)	ERA (%)
123	10	Omep 2x20	2x1000	2x250	7	80*
	14	Lans 2x30	2x1000	2x250	7	71*
124	24	Lans 1x30	2x1000	3x250	14	75
	24	Lans 1x30	2x1000	3x500	14	92
16	16	Omep 2x20	2x1000	3x250	15	76
	14	Lans 2x30	2x1000	3x250	15	67
125	26	Lans 1x30	2x1000	3x250	15	100
	23	Lans 1x30	2x1000	2x500	15	95
126	30	Lans 1x30	4x500	2x500	10	70
127	24	Omep 20	2x1000	2x500	7	88
	22	Omep 20	2x1000	2x500	14	91
128	24	Lans 30	2x1000	2x500	14	75
129	72	Lans 60	2x1000	2x500	7	86
130	23	Omep 40	2x1000	2x500	7	87
	21	Lans 60	2x1000	2x500	7	90
18	25	Lans 60	2x1000	2x500	7	72
	39	Lans 60	2x1000	2x500	14	90
19	16	Omep 40	2x1000	2x500	15	88
	16	Omep 40	2x1000	2x500	7	47

\*: Klirens

Lans: Lansoprazol, Kla: Klaritromisin, A: Amoksisilin, Rabe: Rabeprazol

ERA: eradikasyon, Fam: Famotidine

Tablo 2.6'da görüldüğü gibi, ülkemizde 1 ve 2 haftalık PPI, klaritromisin, amoksisilin tedavisi ile elde edilen Hp eradikasyon oranları % 47-100 gibi geniş bir aralıkta dağılmaktadır. Kliniğimizde yapılmış olan, Türkiye'de Hp eradikasyonunda kullanılan 1 ve 2 haftalık PPI, klaritromisin, amoksisilin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde; 1 ve 2 haftalık tedaviler arasında, eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (17). Bu metaanalizden sonra yine Türkiye'de yapılmış, 1 ve 2 haftalık PPI, klaritromisin, amoksisilin tedavilerinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada, 1 haftalık tedavi ile elde edilen eradikasyon

oranları, 2 haftalık tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda eradikasyon kontrolleri hızlı üreaz test ve/veya histoloji ile değerlendirilmiş ve hasta uyumunun tedavi etkinliğine olan etkisi araştırılmamıştır (18,19,127). Görüldüğü gibi tedavi süresi konusunda dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ortak bir görüş bulunmamaktadır.

### **2.5.3. Hp’ye Karşı Aşı**

Hp, yukarıda da belirtildiği gibi 3’lü kombinasyon tedavileri ile % 90’lara ulaşan oranda eradike edilebilmektedir. Ancak bu tedavilerde; ilaç yan etkilerine maruz kalma, antibiyotiklere karşı giderek artan direnç gelişimi ve eradikasyondan sonra reinfeksiyon riskinin ortadan kaldırılamaması gibi dezavantajlar mevcuttur. Bu nedenle Hp tedavisi ile ilgili yeni arayışlar devam etmektedir. Bunlardan en önemlisi Hp’ye karşı aşı geliştirme çalışmalarıdır.

Hp’nin patogenezi daha iyi anlaşıldıkça, koruyucu antijenler olarak aşı geliştirmede kullanılacak üreaz, VacA gibi virülans faktörleri de tanımlanmıştır. Hp için ideal aşı; insanda Hp’nin kolonize olmasını ve hastalık oluşturmasını önlemelidir. Üreaz, ısı şok proteinleri, dış membran vezikülleri vb. çeşitli antijenler aşı olarak hayvan çalışmalarında denenmektedir. Hayvanlarda yapılan aşı çalışmalarında, aşı uygulanması ile infeksiyonun ortadan kaldırılabilmesine ait gözlemler; “proflaktik aşı” kavramından ayrı olarak “terapötik aşı” kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hayvan modellerinde hem proflaktik hem de terapötik aşı uygulamalarının Hp infeksiyonuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aşı hazırlanmasında kullanılacak, Hp’ye ait çok sayıda protein yapıda madde tanımlanmıştır. Aşı antijeni olarak üreazın kullanıldığı Faz 1 klinik çalışmalar da tamamlanmıştır (131).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran-Aralık 1998 tarihleri arasında, endoskopi ile duodenal ülser saptanan, hızlı üreaz testi ve histopatolojik olarak Hp pozitif bulunan toplam 51 hasta ( 28 erkek, 23 kadın, yaş ort:  $44.8 \pm 13.1$  ) çalışmaya alınmıştır. Aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışmadan dışlanmıştır;

1. Geçirilmiş veya devam eden GİS kanaması olanlar,
2. Geçirilmiş mide operasyonu bulunanlar,
3. 3 ay ve daha yakın zaman önce Hp'ye yönelik eradikasyon tedavisi almış olan hastalar,
4. Son üç ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olan hastalar,
5. Kullanılan ilaçlara karşı allerjisi olan hastalar,
6. NSAİİ kullanan hastalar,
7. Gebelik ya da laktasyon durumunda olanlar,
8. Mide karsinomu veya lenfoma tanısı ya da kuşkusu olanlar.

#### Tedavi ve İzlem

Çalışma kriterlerine uyan hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır. Lansoprazol 30 mg 2x1 PO (aç), Klaritromisin 500 mg 2x1 PO (tok) ve Amoksisilin 1000 mg 2x1 PO (tok) şeklindeki üçlü tedavinin 1 hafta uygulandığı hastalar **grup 1**, 2 hafta uygulandığı hastalar ise **grup 2** olarak belirlenmiştir. Hastalar tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedaviden sonraki 1. ay ve 2. ayda semptomlar, ilaç yan etkileri ve tedaviye uyum yönünden görüşme yapılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedaviye uyumu; tedaviye başlarken kendilerine verilen ve ilaçları kullandıkça doldurmaları istenen “ilaç kullanım formu” ile objektif olarak değerlendirilmiştir (Ek 1-2). Tedaviye % 60’ın üzerinde uyumsuzluk göstermiş olan hastaların tedaviye uyumu “yetersiz”, % 20-60 arası uyumsuzluk gösterenlerin “orta” ve % 20’nin altında uyumsuzluğu olanların ise tedaviye uyumu “yeterli” kabul edilmiştir. Epigastrik ağrı, dispepsi, hazımsızlık, şişkinlik gibi subjektif semptomlar “visual analog skala” (VAS) ile hastaların kendisi tarafından puanlandırılmıştır. On cm.lik bu skalada; hiç semptomun olmayışı “0”, günlük yaşantıyı etkileyen orta derecede semptomlara sahip olma “5”, hastaneye gelmeyi gerektirecek derecede şiddetli, dayanılmaz semptomlar “10” puana karşılık gelecek şekilde hastalardan, yakınmalarının uyduğu 0 ile 10 arasında bir puan belirlemeleri istenmiştir.

Günde 5 adetten fazla sigara tüketenler “sigara içenler”, 5’in altında tüketenler veya hiç kullanmayanlar “sigara içmeyenler” grubuna alınmıştır.

### **Hp Saptama Yöntemleri**

Hastalara, en az 8 saatlik açlıktan sonra Pentax B014355 marka videoendoskopi ile üst GİS endoskopisi yapılmıştır. Endoskopi öncesinde Lidokain %10’luk sprey ile farinkse lokal anestezi uygulanmıştır. Endoskopi sırasında, mide antrumu ve korpusundan 2’şer tane olmak üzere toplam 4 adet biyopsi alınmıştır. Bir antrum, 1 korpusundan alınmış olan 2 biyopsi materyali kullanılarak CLO (Camphylobacter-Like Organism, Delta West, Bentley, West Australia) test yapılmıştır. 60 dk. sonunda CLO testin sarı renkten pembe-kırmızı rene dönmesi pozitif olarak değerlendirilmiştir. 60 dk sonunda pozitifleşmeyen testler 24. saatte yeniden değerlendirilmiştir.

Aynı şekilde 1 antrum, 1 korpusundan alınmış olan diğer 2 adet biyopsi materyalinin histolojik incelemesi ile de Hp varlığı araştırılmıştır. Histolojik inceleme için alınan biyopsi materyalleri %10’luk formolde korunmuş, patoloji bölümünde parafinle bloklandıktan sonra 4-5 µm kalınlığında kesitler hazırlanmış ve Giemsa ile boyanarak ışık mikroskopunda Hp açısından değerlendirilmiştir.

CLO test ve histopatolojik inceleme sonucunda Hp pozitif olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Tedavi sonrasında eradikasyon kontrolleri üre nefes testi kullanılarak yapılmıştır. Tedavi bitiminden sonraki 6. haftada yapılan üre nefes testinin negatif bulunması, Hp eradikasyonu olarak kabul edilmiştir.

### **<sup>13</sup>C-üre Nefes Testinin Uygulanışı**

Tüm hastalara, Hp eradikasyonunun kontrolü amacıyla, tedavinin bitiminden sonraki en erken 6. haftada olmak üzere <sup>13</sup>C üre nefes testi ( Helicobacter Test INFAI, Institut für biomedizinische Analytik&NMR-Imaging GmbH Universitätsstr. 142, D-44799 Bochum, Germany ) 12 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde uygulanmıştır. Önce 2 adet tüpe 0. dakika nefes örnekleri alındıktan sonra hastalara, 200 cc portakal suyu ve hemen ardından 30 cc suda çözüldürülmüş olan 75 mg <sup>13</sup>C-üre çözeltisi içirilmiştir. Bu uygulamadan 30 dk sonra yine 2 ayrı tüpe nefes örnekleri alınmıştır. Daha sonra bu tüplerde bulunan nefes örneklerinde <sup>13</sup>C düzeyi, isotope ratio mass



spectrometry (IRMS, Germany) cihazı ile analiz edilmiştir. 0. dakika nefes örneklerine göre 30. dk nefes örneklerinde  $^{13}\text{C}$  düzeyinin  $\geq 5 \Delta\text{U}$  artmış olması pozitiflik olarak değerlendirilmiştir.

### **İstatistik Yöntemi**

Hastalarla ilgili tüm verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS for Windows version 6.1 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında cins, ülser öyküsü, sigara kullanma, eradikasyon oranları ve tedaviye uyum gibi parametrelerin karşılaştırılması için Ki kare testi kullanılmıştır. Yaş ortalaması, semptom skorları gibi ölçülebilen verilerin karşılaştırmasında nonparametrik T testleri kullanılmıştır.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Eradikasyon oranları açısından tüm hastalar intent-to-treat (ITT) ve per-protokol (PP) analizine göre ayrı ayrı değerlendirilmiştir. ITT analizinde, çalışma ilacını en azından bir kez olsun almış olan tüm hastalar değerlendirmeye tabi tutulmuştur. İzlemede kayıp veriler varsa, bu hastalar kür sağlanamamış kabul edilmişlerdir. PP analizinde ise major protokol uyumsuzluğu (% 60'ın üzerinde tedavi uyumsuzluğu) yapmamış olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Grup 1’de 25, Grup 2’de 26 olmak üzere, toplam 51 olgu alındı. Olguların 28’i erkek, 23’ü kadındı ve yaş ortalamaları  $44.8 \pm 13.6$  bulundu. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Gruplara göre demografik özellikleri

	Grup 1 (1 hfLAK)	Grup 2 (2 hfLAK)	P
Hasta sayısı	25	26	-
Kadın/Erkek	13/12	10/16	0.49
Yaş ortalaması (Yıl)*	$43.4 \pm 14.0$	$46.2 \pm 12.2$	0.56
Sigara			
İçmeyenler n(%)	10 (40)	14 (54)	0.48
İçenler n(%)	15 (60)	12 (46)	0.75
Geçirilmiş ülser öyküsü	14 (56)	11 (42)	0.49
Ailede ülser öyküsü	9 (36)	11 (42)	0.77
Ek hastalık			
HT	3	2	-
DM	-	1	-
ASKH	-	1	-
SVO	-	1	-

\*Ortalama  $\pm$  SD

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi; Grup 1’de bulunan 25 hastanın 13’ü kadın, 12’si erkekti ve yaş ortalamaları  $43.4 \pm 14.0$  bulundu. Grup 2’de yer alan hastaların 10’u kadın, 16’sı erkekti ve yaş ortalamaları  $46.2 \pm 12.2$  bulundu. Her iki grup arasında hastaların yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann-Whitney U-Willcoxon Rank Sum Test,  $p > 0.05$ ).

Yine her iki grup arasında cinsiyet, sigara içme, geçmişte ülser öyküsü, ailede ülser öyküsü ve ek hastalıklara sahip olma oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Yates corrected, Ki kare,  $p > 0.05$ ).



Grup 1 ve 2'nin endoskopik bulgular açısından karşılaştırması Tablo 4.2'de görülmektedir.

**Tablo 4.2.** İki tedavi grubunun endoskopi bulguları açısından karşılaştırılması.

Endoskopi bulguları	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
Duodenal ülser lokalizasyonu n(%)			
Ön duvar	10 (40)	20 (77)	<b>0.02</b>
Arka duvar	4 (16)	1 (4)	0.17
Küçük kurvatur yönünde	3 (12)	2 (8)	0.66
Büyük kurvatur yönünde	2 (8)	1 (4)	0.60
Multipl ülser	4 (16)	1 (4)	0.18
Duodenal ülser çapı n (%)			
< 0.5 cm	6 (24)	6 (23)	0.8
0.5-1 cm	7 (28)	10 (39)	0.62
≥ 1 cm	1 (4)	2 (8)	1
lineer	7 (28)	6 (23)	0.93
multipl	3 (12)	1 (4)	0.35
Duodenal ülser tipi n (%)			
Aktif ülser	15 (60)	15 (58)	0.9
İyileşmekte olan ülser	4 (16)	6 (23)	0.72
Ülser skarı	1 (4)	3 (12)	0.61
Multipl ülser	4 (16)	1 (4)	0.19
Gastrit/duodenit varlığı n (%)	19 (76)	21 (81)	0.9
Özefajit varlığı n (%)	3 (12)	4 (15)	1

Grup 1 ve 2'de yer alan olguların endoskopi bulguları karşılaştırıldığında; her iki grupta da duodenal ülser yerleşiminin daha çok duodenum ön duvarında olduğu saptanmıştır. Ön duvarda yerleşimin Grup 2'de, Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Yates corrected, Ki kare,  $p = 0.02$ ). Ancak bu durum, tedavi etkinliğinin araştırılmasında bir sakınca teşkil etmemektedir. Duodenal ülserin yerleşimi dışında; çapı, tipi, özefajit ya da gastritin eşlik edip etmemesi gibi endoskopik bulgular açısından her iki grubun benzer olduğu görülmüştür (Ki kare,  $p > 0.05$ ).

Hastaların tedaviye uyum yönünden karşılaştırılması Tablo 4.3'te yer almaktadır.

**Tablo 4.3.** İki grubun tedaviye uyum oranları açısından karşılaştırılması.

Tedaviye uyum	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=26)	P
Yetersiz n (%)	0 (0)	1 (3.8)	1
Orta n (%)	4 (16)	2 (7.7)	0.42
Yeterli n (%)	21 (84)	23 (88.5)	0.70

Tablo 4.3’de görüldüğü gibi, her iki tedavi grubunda da hastaların tedaviye uyum oranları benzerdi (Ki kare,  $p > 0.05$ ). Ancak 2 haftalık tedavide yetersiz uyum gözlenmesi, tedavi süresinin artmasıyla uyumun azalacağını gösterebilir.

Her iki tedavi grubunun eradikasyon oranları açısından karşılaştırması, Tablo 4.4’de yer almaktadır.

**Tablo 4.4.** İki tedavi grubunun eradikasyon oranları açısından karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=26)	P
Analiz çeşidi			
ITT (n/N)	(19/6) % 76	(21/5) % 81	0.94
PP (n/N)	(19/6) % 76	(20/4) % 83	0.73

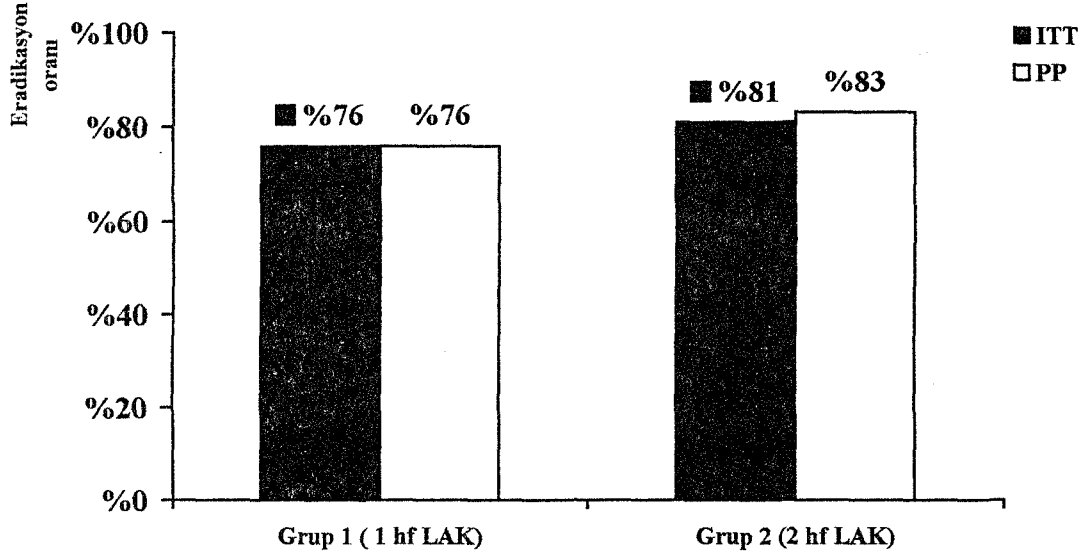
ITT: Intent-to-treat, PP: Per-protocol

n/N: Eradikasyon sağlanan hasta sayısı / eradikasyon sağlanamayan hasta sayısı

Tablo 4.4’te görüldüğü gibi; Grup 1 ve 2 arasında hem ITT hem de PP analizlerine göre eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ITT analizine göre Grup 1’de 25 hasta değerlendirmeye alınmış, 19 hastada (% 76) Hp eradikasyonu sağlanmıştır. Grup 2’de ise ITT analizine göre 26 hasta değerlendirmeye alınmış, 21 hastada (% 81) eradikasyon sağlanmıştır. Her iki grup arasında eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Yates corrected, Ki kare,  $p > 0.05$ ).

PP analizine göre Grup 1’de 25 hasta değerlendirmeye alınmış, 19 hastada (% 76) eradikasyon sağlanmıştır. Grup 2’de 2 hastanın protokole majör (% 60’ın üstünde) uyumsuzluğu olduğundan PP analizine göre 24 hasta değerlendirmeye alınmış, 20’sinde (% 83) eradikasyon sağlanmıştır. PP analizine göre de eradikasyon oranları

açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür görülmüştür (Ki kare,  $p > 0.05$ ) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grup 1 ve 2'nin ITT ve PP analizlerine göre eradikasyon oranları açısından karşılaştırması

İki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası semptomlar yönünden karşılaştırılması Tablo 4.5'te görülmektedir.

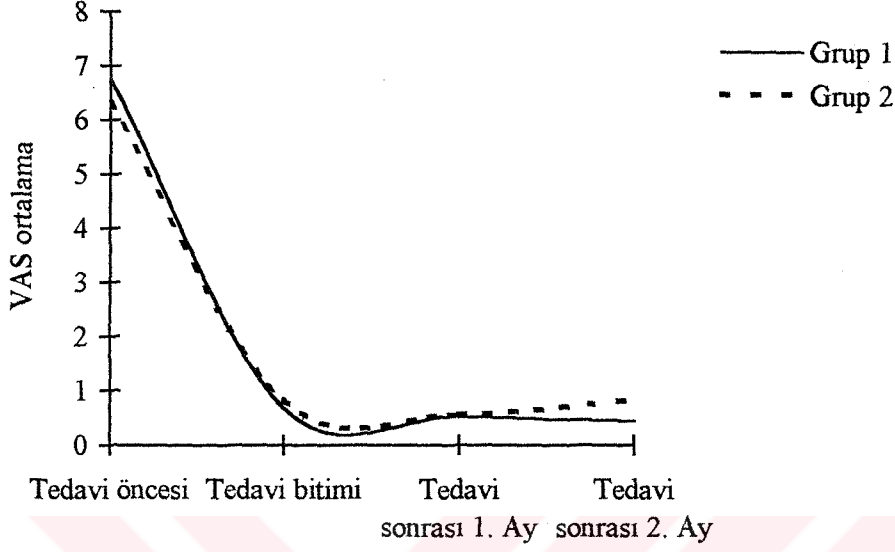
Tablo 4.5. İki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası semptomlar yönünden karşılaştırılması.

Semptom skalası (VAS)*	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Tedavi öncesi	6.76 ± 1.64	6.31 ± 2.07	0.60
Tedavi bitiminde	0.68 ± 1.25	0.81 ± 1.81	0.69
Tedaviden 1 ay sonra	0.52 ± 0.77	0.56 ± 1.04	0.69
Tedaviden 2 ay sonra	0.44 ± 0.82	0.84 ± 1.40	0.25

\*Ortalama ± SD

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi, tedavi öncesi, bitimi, tedaviden 1 ay ve 2 ay sonrasında semptomların şiddeti açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu yoktu (Mann-Whitney U-Willcoxon Rank Sum Test,  $p > 0.05$ ). Her iki grubun tedavi öncesi, bitimi ve sonrası semptom skorları ayrıca kendi içinde karşılaştırılmış ve her iki grup için de semptom skorlarında, tedavi sonrasında

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır ve bu iyilik hali, tedavi bittikten sonra da devam etmiştir (Friedman iki yönlü Anova Test,  $p = 0.00$ ) (Şekil 4.2)



**Şekil 4.2.** Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi, bitimi ve sonrası semptom skorları yönünden karşılaştırılması.

Her iki grup, tedavinin yan etkileri açısından Tablo 4.6'da karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4.6.** İki tedavi grubunun yan etkiler açısından karşılaştırılması.

Yan etkiler		Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
Bulantı-kusma	n (%)	3 (12)	2 (8)	1
İshal	n (%)	4 (16)	1 (4)	0.35
Ağızda metalik tat	n (%)	13 (52)	15 (60)	0.77
Ağız kuruluğu	n (%)	12 (48)	10 (40)	0.78
Oral aft / ragat	n (%)	3 (12)	9 (36)	0.09
Baş ağrısı	n (%)	1 (4)	1 (4)	1
Kulak çınlaması	n (%)	0 (0)	1 (4)	1

Grup 2'de yer alan bir hasta tedavinin 8. gününde; ağızda aftlar, bulantı, kusma ve şiddetli baş ağrısı nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kaldı. Yine grup 2'de bulunan diğer bir hasta da kontrollere gelmediği için yan etkiler açısından değerlendirmeye alınmadı. Tablo 4.6'da görüldüğü gibi, yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı açısından

her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı saptanmadı (Yates corrected, Ki kare,  $p > 0.05$ ).

Sigara içenlerle içmeyenlerin karşılaştırılması Tablo 4.7'te görülmektedir.

**Tablo 4.7.** Sigara içenler ve içmeyenlerin karşılaştırılması.

		<b>Sigara içmeyenler</b>	<b>Sigara içenler</b>	<b>P</b>
		(n: 24 )	(n: 27 )	
Yaş (yıl)*		48.1 ± 13.8	41.9 ± 11.9	0.15
Kadın/Erkek		14/10	9/18	0.13
Grup 1/Grup 2		15/12	10/14	0.48
Eradikasyon oranı	n / N**	19 / 5 (% 79)	21 / 6 (% 78)	0.83
<b>Tedaviye uyum</b>				
Yetersiz	n (%)	0 (0)	1 (3.7)	1
Orta	n (%)	1 (4.2)	5 (18.5)	0.19
Yeterli	n (%)	23 (95.8)	21 (77.8)	0.1
<b>Semptom skoru (VAS)*</b>				
Tedavi öncesi		6.25 ± 1.89	6.78 ± 1.85	0.29
Tedavi bitiminde		0.75 ± 1.78	0.74 ± 1.35	0.59
Tedaviden 1 ay sonra		0.54 ± 0.88	0.54 ± 0.95	0.64
Tedaviden 2 ay sonra		0.54 ± 0.78	0.73 ± 1.43	0.71
<b>Yan Etkiler</b>				
Bulantı-kusma	n (%)	3 (12)	2 (7)	0.65
İshal	n (%)	2 (8)	3 (11)	1
Ağızda metalik tat	n (%)	14 (58)	14 (52)	0.85
Ağız kuruluğu	n (%)	9 (24)	13 (48)	0.62
Oral aft / ragat	n (%)	7 (29)	5 (18)	0.57
Baş ağrısı	n (%)	1 (4)	1 (3)	1
Kulak çınlaması	n (%)	0 (0)	1 (3)	1

\*Ortalama ± SD

\*\*n / N: Eradikasyon sağlanan hasta sayısı / eradikasyon sağlanamayan hasta sayısı

Tablo 4.7’de görüldüğü gibi, sigara içenlerle içmeyenler arasında; yaş, cinsiyet, eradikasyon oranları, yan etki görülme sıklığı, tedavi öncesi, bitimi ve sonrasında semptomların şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U-Willcoxon Rank Sum Test,  $p > 0.05$ ). Her iki grubun tedavi öncesi, bitimi ve sonrası semptom skorları ayrıca kendi içinde karşılaştırıldı ve her iki grup için de tedavi sonrası semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı (Friedman iki yönlü Anova Test,  $p = 0.00$ ).



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde, kesin olarak özellikle duodenal ülseri olan hastalarda % 95'e varan oranlarda Hp kolonizasyonu bulunduğu ve Hp ile infekte peptik ülserli hastalarda eradikasyon tedavisinin kullanılmasıyla ülser iyileşmesinin dramatik olarak arttığı, ülser rekürrensünün ve komplikasyonlarının azaldığı bilinmektedir. Bir başka deyişle; artık peptik ülser tedavisi, Hp eradikasyonu ile aynı anlamı taşımaktadır (2-8). Genel olarak kabul gören ve uygulanan eradikasyon tedavileri de; PPI ve klaritromisin ile ya bir nitroimidazol türevidir (metranidazol) ya da amoksisilinden oluşan 3'lü kombinasyonlardır. Dünyada ve Türkiye'de Hp eradikasyonunda özellikle PPI, klaritromisin, amoksisilin en yaygın kullanılan kombinasyon olmakla birlikte, tedavinin süresi konusunda ne yazık ki bir görüş birliği yoktur. Avrupa Hp Çalışma Grubu tarafından 1996 yılında düzenlenen Maastricht Uzlaşma Toplantısı'nda, Hp eradikasyonu için 1 haftalık tedavi öngörülürken, aynı yıl Amerikan Gastroenteroloji Komitesi tarafından yayınlanan kılavuzda 2 haftalık tedavi önerilmiştir (9-11).

Türkiye'de de tedavi süresi ile ilgili yapılmış olan az sayıdaki çalışmanın sonuçları birbiriyle çelişmektedir. Bazı merkezler 1, bazıları ise 2 haftalık PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisini tercih etmekte ancak tatmin edici veriler ortaya koyamamaktadırlar (13-16).

Ellidokuz ve ark. tarafından yapılmış olan, Türkiye'de 1987-1997 yılları arasında Hp eradikasyonunda kullanılan PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavilerinin 1 ve 2 hafta sürelerle kullanılmalarının etkinliğinin incelendiği bir metaanalizde; 2 haftalık tedavinin 1 haftalık tedaviye göre daha iyi eradikasyon oranı sağlamadığı görülmüştür (17). Çalışmamızda da Hp eradikasyon oranları ITT ve PP analizlerine göre sırasıyla 1 haftalık LAK tedavisi ile % 76 ve % 76, 2 haftalık LAK tedavisi ile % 81 ve % 83 bulunmuş, aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark ( $p > 0.05$ ) saptanmamıştır. Bulgularımız, metaanalizin sonucuyla uyumludur.

Ancak Türkiye'de bu metaanalizden sonra bildirilmiş 2 çalışmanın sonuçları, metaanaliz ve bizim elde ettiğimiz sonuçlarla çelişmektedir. Sarıtaş ve ark. tarafından yapılmış çalışmada 16'şar hastalık 2 gruptan; omeprazol, klaritromisin, amoksisilin tedavisinin 1 hafta süreyle uygulandığı grupta % 46.6, 2 hafta süreyle uygulandığı grupta ise % 87.5 oranında Hp eradikasyonu elde edilmiş ve 1 haftalık tedavi ile sağlanan eradikasyon oranı 2 haftalık tedaviye göre istatistiki olarak anlamlı derecede



düşük ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur (19). Yine Türkiye’de Özden ve ark. tarafından yapılmış bir başka çalışmada 25 hastaya verilen 1 haftalık LAK tedavisi ile % 72, 39 hastaya verilen 2 haftalık LAK tedavisi ile de % 90 oranında eradikasyon sağlandığı ( $p < 0.05$ ) bildirilmiştir (18).

Yukarıda sözü geçen metaanaliz ve çalışmamızda elde edilen sonuçlarla bu sonuçların çelişmesinin nedeni bize göre şunlar olabilir; 1. Eradikasyon kontrollerinin, özgüllüğü ve güvenilirliği sınırlı olan hızlı üreaz testi ve/veya histoloji ile değerlendirilmiş olması, 2. Tedaviye hasta uyumunun irdelenmemesi ve eradikasyon oranlarının tedaviye uyumu tam olan hastaların temel alınarak hesaplanmış olmasıdır. Oysa çalışmamızda eradikasyon kontrolleri, bu konuda dünyada altın standart kabul edilen üre nefes testi ile yapılmış ve eradikasyon oranları, tedaviye hasta uyumu temel alınarak yansıtılmıştır.

Bu konuda dünyada yapılan çalışmalara da bir göz atmak gerekirse, Unge tarafından yapılmış bir metaanalizde, 1996 yılı sonuna dek yapılmış çalışmalar değerlendirilerek Hp eradikasyonunda kullanılan tedavilerin etkinliği araştırılmıştır. Hp eradikasyonunda LAK tedavisinin değişik sürelerle kullanıldığı 15 çalışmadan elde edilen eradikasyon oranları ITT analizine göre % 73-83 bulunmuştur. LAK tedavisinin 10 günden kısa süreli kullanıldığı 5 çalışmada elde edilen eradikasyon oranları ise % 65-81 bulunmuştur. Ayrıca ortaya çıkan sonuçlardan biri de LAK tedavisinin, ılımlı yan etkileri olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavi olduğudur (71). Çalışmamızda elde ettiğimiz eradikasyon oranları ve tedaviye hasta uyumunun yüksek olması en fazla bu metaanalizin sonuçlarına uymaktadır.

Bu metaanalizin yayınlanmasından sonra Fennerty ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada; 148 hastaya 10 gün, 136 hastaya ise 14 gün LAK tedavisi uygulanmıştır. Sırasıyla ITT ve PP analizlerine göre Hp eradikasyon oranları 10 günlük tedavi için % 81 ve % 84, 14 günlük tedavi için % 82 ve % 85 bulunmuştur. Her iki grup arasında semptomların azalması ve ilaç yan etkilerinin görülme sıklığı açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (104).

Laine ve ark.’nın yaptığı bir başka çalışmada; toplam 150 hastaya sırasıyla 7, 10 ve 14 günlük sürelerle omeprazol (2x20 mg), amoksisilin (2x1 gr) ve klaritromisin (2x500 mg) tedavisi uygulanmış, eradikasyon kontrolleri üre nefes testi kullanılarak yapılmıştır. Eradikasyon oranları ITT analizine göre sırasıyla 7 günlük tedavi için % 86, 10 günlük tedavi için % 90, 14 günlük tedavi için % 92 bulunmuş ve eradikasyon



oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.11$ ). Yine bu çalışmada hastaların tedaviye majör uyumsuzluğu, 7 günlük tedavi için % 0 iken, 14 günlük tedavi için % 10 bulunmuştur (88).

Yukarıda örnek olarak verilen iki çalışmadaki eradikasyon oranları çalışmamızda elde ettiğimiz oranlara göre nispeten daha yüksek olmakla birlikte; 7, 10 ve 14 günlük PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavileri arasında eradikasyon oranları açısından fark saptanmamış olması bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bize göre çalışmamızda elde edilen eradikasyon oranlarının dünyadakine göre daha düşük olması; Türkiye’de Hp’nin özellikle klaritromisine direncinin daha yüksek olmasına, genotip farklılığına ya da erken yaş infeksiyonları sonucu gelişen mutant suşlara bağlı olabilir. Ancak ne yazık ki henüz ülkemizde Hp’nin antibiyotik direncine ve genotipine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinme olduğu açıktır.

Tedaviye majör uyumsuzluk çalışmamızda 7 günlük tedavi için % 0, 14 günlük tedavi için ise % 3.8 bulunmuştur ve dünyadaki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. Ayrıca semptomların azalması ve ilaç yan etkilerinin her iki grupta benzer olması da dünyadaki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Kadayıfçı ve ark. tarafından yapılan; sigara içmenin, Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 7 farklı eradikasyon tedavisinden birisini alan 245 hasta değerlendirilmiş, sigara içmenin eradikasyon oranlarını ve ülser iyileşmesini etkilemediği sonucuna varılmıştır (132). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, çalışmamızda da sigara içenlerle içmeyenler arasında eradikasyon oranları, tedaviye uyum, yan etki görülme sıklığı ve semptomların azalma oranları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da, sigara kullanımının Hp eradikasyonu açısından belirleyici bir faktör olmadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak, Hp eradikasyonunda kullanılan 1 haftalık LAK tedavisi, 2 haftalık tedavi ile benzer eradikasyon oranları sağlamaktadır, yan etkisi tolere edilebilir düzeydedir, hasta uyumu ve ekonomik yönden de 2 haftalık tedaviye göre daha iyidir. Hp eradikasyonunda LAK tedavisinin 1 hafta süreyle kullanılması yeterlidir. Ayrıca inanıyoruz ki ülkemizde de Hp eradikasyonu kontrolünde üre nefes testinin kullanılması ile daha inandırıcı, dünya standartlarında sonuçlar elde edilebilecek ve belki de daha önce yapılmış çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya çıkacaktır.

## 6. EK 1

### İlaç kullanım formu

Ad-soyad:

İlaçların Başlanma tarihi:

Kullandığınız her ilaç için aşağıdaki formda uygun yere bir çarpı işareti koyunuz

	Lansoprol		Klacid		Largopen	
	sabah	akşam	sabah	akşam	sabah	akşam
1. gün						
2. gün						
3. gün						
4. gün						
5. gün						
6. gün						
7. gün						

8. gün: ilaç kullanımı sona erdi. Bu formla birlikte kontrole gelinecek.

Not: Gerekliğinde danışma için Dr.Müjde Soytürk, Tel: 2595959 - 3733 veya 2595959 - 3731'i arayınız

6. EK 2

## İlaç kullanım formu

Ad-soyad:

İlaçların Başlanma tarihi:

Kullandığınız her ilaç için aşağıdaki formda uygun yere bir çarpı işareti koyunuz

	Lansoprol		Klacid		Largopen	
	sabah	akşam	sabah	akşam	sabah	akşam
1. gün						
2. gün						
3. gün						
4. gün						
5. gün						
6. gün						
7. gün						
8. gün						
9. gün						
10. gün						
11. gün						
12. gün						
13. gün						
14. gün						

15. gün: ilaç kullanımı sona erdi. Bu formla birlikte kontrole gelinecek.

Not: Gerekliğinde danışma için Dr.Müjde Soytürk, Tel: 2595959 - 3733 veya 2595959 - 3731'i arayınız

# HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA 1 VE 2 HAFTALIK LAK (LANSOPRAZOL, AMOKSİSİLİN, KLARİTROMİSİN) TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ÜRE NEFES TESTİ KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Günümüzde, kesin olarak özellikle duodenal ülseri olan hastalarda % 95'e varan oranlarda Hp kolonizasyonu bulunduğu ve Hp ile infekte peptik ülserli hastalarda eradikasyon tedavisinin kullanılmasıyla ülser iyileşmesinin dramatik olarak arttığı, ülser rekürrensının ve komplikasyonlarının azaldığı bilinmektedir. Bir başka deyişle; peptik ülser tedavisi artık Hp eradikasyonu ile özdeşleşmiştir. Genel olarak kabul gören ve uygulanan eradikasyon tedavileri de; PPI ve klaritromisin ile ya bir nitroimidazol türevi (metranidazol) ya da amoksisilinden oluşan 3'lü kombinasyonlardır. Ancak tedavinin süresi konusunda dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ne yazık ki bir görüş birliği yoktur.

Bu çalışmanın amacı; dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan 3'lü lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin (LAK) tedavisinin 1 ve 2 hafta süre ile kullanılmasının etkinliğini ve bu tedavi şemalarına hasta uyumunu, eradikasyon kontrollerini bu konuda altın standart olan üre nefes testi ile yaparak karşılaştırmaktır.

Endoskopi ile duodenal ülser saptanan, hızlı üreaz testi ve histopatolojik olarak Hp pozitif bulunan toplam 51 hasta (28 erkek, 23 kadın, yaş ort: 44.8 ± 13.1) çalışmaya alınmıştır. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır. Lansoprazol 30 mg, klaritromisin 500 mg ve amoksisilin 1gr şeklindeki üçlü tedavinin günde 2 kez olmak üzere 1 hafta uygulandığı hastalar **grup 1**, 2 hafta uygulandığı hastalar ise **grup 2** olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara, Hp eradikasyonunun kontrolü amacıyla, tedavinin bitiminden sonraki en erken 6. haftada olmak üzere <sup>13</sup>C üre nefes testi uygulanmıştır.

Hp eradikasyonu oranları ITT ve PP analizlerine göre sırasıyla 1 haftalık LAK tedavisi ile (19/25) % 76 ve (19/25) % 76, 2 haftalık LAK tedavisi ile (21/26) % 81 ve (20/24) % 83 bulunmuş, aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark (p > 0.05) saptanmamıştır.

Sonuç olarak, Hp eradikasyonunda kullanılan 1 haftalık LAK tedavisi, 2 haftalık tedavi ile benzer eradikasyon oranları sağlamaktadır, yan etkisi tolere edilebilir düzeydedir, hasta uyumu iyidir ve ekonomik yönden de 2 haftalık tedaviye göre daha üstündür. Hp eradikasyonunda LAK tedavisinin 1 hafta süreyle kullanılması yeterlidir. Ayrıca inanıyoruz ki ülkemizde de Hp eradikasyonu kontrolünde üre nefes testinin kullanılması ile daha inandırıcı, dünya standartlarında sonuçlar elde edilebilecek ve belki de daha önce yapılmış çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya çıkacaktır.

**THE COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF ONE AND TWO WEEKS  
LANSOPRAZOLE, AMOXYCILLIN, CLARITHROMYCIN (LAC)  
TREATMENT PROTOCOLS IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER  
PYLORI BY USING UREA BREATH TEST**

It has been known that, *Helicobacter pylori* (Hp) is highly associated with duodenal ulcer disease, having been isolated from up to 95 % of patients with duodenal ulcer. Cure of Hp infection has resulted dramatically in ulcer healing and a significant reduction in ulcer recurrence and complications. In other words, treatment of peptic ulcer means Hp eradication. There is an agreement on the triple therapy (PPI and two of the following: clarithromycin, a nitroimidazole and amoxicillin) for eradication of Hp but a continuous debate about the duration of therapy in Turkey as all over the World.

In this study we aimed to compare the efficacy of one week of treatment with lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin (LAC) versus two weeks of the same treatment by <sup>13</sup>C-urea breath test. Fifty-one patients (28 male, 23 female, mean age =  $44.8 \pm 13.1$ ) were enrolled in the study based on histological detection of Hp in gastric biopsy specimens and positive rapid urease test results. They were randomized to receive 30 mg. lansoprazole, 1 gr. amoxicillin and 500 mg. clarithromycin twice daily for 7 (Group 1) or 14 days (Group 2). Eradication of Hp was determined by <sup>13</sup>C-urea breath test at least 6 weeks after completion of therapy.

Based on intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis, Hp eradication rates of Group 1 and Group 2 were (19/25) 76 %, (19/25) 76 % and (21/26) 81 %, (20/24) 83 %, respectively ( $p > 0.05$ ). And there were no significant differences in eradication rates between two groups.

In conclusion, one week treatment with LAC is as effective as two week's treatment. Besides it is well-tolerated and associated with high patient compliance. For eradication of Hp one week LAC therapy is sufficient. Also, we believe that we can obtain more trustable results in accordance with world standarts by using urea breath test for determination of Hp eradication in Turkey.

## KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 Jun;1(8390):1311-1315
2. Fennerty MB MD. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1994 Apr;154:721-727
3. Richard H Hunt. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997 Apr;92(4):(Suppl) 36-40
4. Borody TJ, George LL, Brandl S et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991 Sep;86(9):1154-1157
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627): 1437-1442
6. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996 Apr;110(4): 1244-1252
7. Şimşek İ, Akbaylar H, Şahin S, Ellidokuz E, Tankurt E, Gönen Ö. Duodenal ülser, gastrik ülser ve gastritlerde *Helicobacter pylori* kolonizasyonu. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstrakt Kitabı 1994 Kasım: P 245
8. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al. Serum anti *Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995 Jun;75(12):2789-2793
9. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Jama* 1994 July 6; 272(1):65-69
10. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13
11. Soll AH, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines. *Journal of the American Medical Association* 1996 Feb 28;275:622-629
12. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl 1):3-9



13. Dağlı Ü, Yılmaz U, Oğuz D, Karabiber N, Doğan H, Şahin B. Duodenal ũlser iyileşmesi ve H. Pylori eradikasyonunda ũçlũ tedavi kombinasyonunda Lansoprazol 30 ve 60 mg karşılaştırılması. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):53.
14. Erdem L, Durakoğlu Z, YeŐilaaltay A, Başak T, Sungur A. Helikobacter (+) duodenal ulkus vakalarında ũçlũ tedavi rejiminde klaritromisinin iki farklı dozunun eradikasyon ve reinfeksiyon yönünden karşılaştırılması. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):56,57.
15. Aydın A, Őzũtemiz Ő, Ersöz G, Karasu Z, İlter T, Tunçyũrek M. Helikobacter pylori eradikasyonunda omeprazol veya lansoprazol ile yapılan bir haftalık ũçlũ tedavilerin karşılaştırılması. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):62,63.
16. Eralp Y, Dobrucalı A, Bagatur N, Őelik A, Davutoğlu C, Tuncer M, GÖksel S, Uzunismail H, Yurdakul İ, Oktay E. Helicobacter pylori'ye bağlı gastrit ve peptik ũlserli hastalarda lansoprazol ve omeprazol içeren iki farklı tedavinin karşılaştırılması. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):65.
17. Ellidokuz E, Akpınar H, Ellidokuz H, Şimşek İ, Okan A, Tankurt E, GÖnen Ő, Aksakoğlu G. Meta-Analysis of the efficacy of PPI, Amoxicillin, Clarithromycin for Hp eradication in Turkey. 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology sep 6-11, Vienna, Austria. Digestion Abstracts 1998;59 (supl 3):397: ExhB3082.
18. A Özden, İ Soykan, H Çetinkaya, R İdilman, C Tũrkay. Kısa sũreli ũçlũ tedavi kombinasyonlarının Helicobacter pylori eradikasyonundaki etkisi. The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 54.
19. Ő Sarıtaş, E Altıparmak, E Parlak. Helikobakter pylori eradikasyonunda kısa sũreli ũçlũ tedavi Tũrk toplumunda etkili mi? The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 56.
20. Aydın A, Bũke Ő, Akıner C, Karasu Z, Demir A, Gũnhan C. Helicobacter pylori'nin klaritromisine duyarlılığı azalıyor mu? Turkish Journal of Gastroenterology 1998 Eylül;2 (supl 1):55.P:164
21. Kantarçeken B, Yıldırım B, Aladağ M, Karıncaoğlu M, Hilmioğlu F. Helicobacter pylori ve antibiyotik direnci. Turkish Journal of Gastroenterology 1998 Eylül; 2 (supl 1): 55.

22. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993 Mar;22(1):5-19
23. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter Pylori*. *Infect Immunology* 1993;61:1601-1610
24. Misiewicz G, Harris A (eds). *Clinician's manual on Helicobacter pylori*. Science Press Limited. London 1995.
25. Logan RPH. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Apr;10(Suppl 1): 3-15
26. Mobley HLT. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Apr;10(Suppl 1): 57-64
27. Hu LT, Mobley HLT. Purification and N-terminal analyses of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1990 Apr;58(4):992-998
28. Nillus M, MalFertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Apr;10 (Suppl 1):65-71
29. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: Effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol* 1989 Oct;84(10):1273-1277
30. David A Peura MD. Ulcerogenesis: integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997 Apr;92 (4):(Suppl) 8-13
31. Figura N. Identifiable *Helicobacter pylori* strains or factors important in the development of duodenal ulcer disease. *Helicobacter* 1997 Jul; 2 Suppl 1: 3-12
32. Ching CK, Wong BCY, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* Strains Detected by the Anti-CagA Assay in Patients with Peptic Ulcer Disease and in Controls. *Am J Gastroenterol* 1996 May;91(5):949-953
33. Parsonnet Julie, MD. *Helicobacter pylori*. *Infectious Disease Clinics of North America* 1998 Mar;12(1):185-197
34. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Apr;10 (Suppl 1):79-96

35. Personnet J, Friedman GD, Orentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301
36. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996 May 20;100 (Suppl 5A):12S-17S
37. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 33-39
38. Özden A. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik Ülser. Özden A (ed). *Türk Gastroenteroloji Derneği*, Ankara, 1995;18-27
39. Mendall MA, Goggin PM et al. Childhood living conditions and *Helicobacter* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-897
40. Malaty HM, Graham DY, Klein PD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991 Sep;26(9):927-932
41. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal oral vs oral oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):85-91
42. Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113:S:9-14
43. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995 Sep;109(3): 681-691
44. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993 Aug; 34(8):1060-1065
45. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994 Jun 15;120(12):977-981
46. Leoci C, Ierardi E, Chiloiro M et al. Incidence and risk factors of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995 Mar;20(2):104-109
47. Akbaylar H, Küpelioglu A, Şimşek İ, Tankurt E, Gönen Ö. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer. Endoscopic and related abstracts of the 4<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week, Berlin, 17-21 September 1995:S 96;2104.

48. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990 Oct; 25(10): 966-973
49. Akbaylar H, Küpelioglu A, Şimşek İ, Tankurt E, Gönen Ö. Relation of *Helicobacter pylori*, gastritis, intestinal metaplasia and atrophy. Endoscopic and related abstracts of the 4<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week, Berlin, 1995 Sep 17-21:S 96;2102.
50. Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, Hoffman S, Feng T, McCallum RW. Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with *Helicobacter pylori*: a method for assessment of biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1991 Jun;86(6):729-734
51. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989 Jul;30(7):922-929
52. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997;113:S67-77
53. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnoses of *Helicobacter pylori*: A topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40(3):342-345
54. Cutler AF; Havstad S; Ma CK; Blaser MJ; Perez-Perez GI; Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-141
55. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996 Jan;91(1):89-92
56. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl 1):11-20
57. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-895

58. Cutler A, Schubert A, Schubert T. Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment success. *Dig Dis Sci* 1993;38:2262-2266
59. Florent C. Progress with proton pump inhibitors in acid peptic disease: treatment of duodenal and gastric ulcer. *Clin Ther* 1993;15 Suppl B:14-21
60. Pounder RE, Williams MP. The treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (suppl 1):35-41
61. Feldman M, Burton ME. Histamine-2 receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. *N Engl J Med* 1990 Dec 13;323(24):1672-1680
62. Cederberg C, Andersson T, Skanberg I. Omeprazole: Pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand j Gastroenterol Suppl* 1989;166:33-40
63. Bell NJV, Burget D, Howden CW, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl 1): 59-67.
64. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48: 404-27.
65. Brunton LL. Inhibitors of H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase. Chapter 37. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Molinoff PB, Ruddon R, eds. 9<sup>th</sup> Edition. USA, McGraw-Hill, 1996;907-909
66. Fennerty MB. What are the treatment goals for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997;113:S120-125
67. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1998 Sep;93(9):1432-5
68. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. *Acta Gastroenterol Belg* 1998 Jul-Sep;61(3):357-66
69. Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997;113:S126-130
70. Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997;113:S126-130
71. Unge P. What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997;113:S131-148

72. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Alpert LC, Genta RM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992 Feb;102(2):493-496
73. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Macrolides ( Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin). Chapter 47. W. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Molinoff PB, Ruddon R, eds. 9th Edition. USA, McGraw-Hill, 1996;1135-1140
74. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1998 Nov;22(5):631-636
75. Nagate T, Numata K, Hanada K, Kondo I. The susceptibility of *Campylobacter pylori* to antiulcer agents and antibiotics. *J Clin Gastroenterol* 1990;12 Suppl 1:S135-138
76. Graham DY, Opekun AR, Klein PD. Clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1993 Jun;16(4):292-294
77. Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf* 1993 May;8(5):350-64
78. Mandell GL, Petri WA. The aminopenicillins: Ampicillin, amoxicillin, and their congeners. Chapter 45. W. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Molinoff PB, Ruddon R, eds. 9<sup>th</sup> Edition. USA, McGraw-Hill, 1996;1084-1089
79. Al-Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ, Graham DY. Clarithromycin-amoxycillin therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 Aug;8(4):453-456
80. Labenz J, Stolte M, Peitz U, Tillenburg B, Becker T, Borsch G. One-week triple therapy with omeprazole, amoxycillin and either clarithromycin or metranidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Apr;10(2):207-210.
81. Delchier JC, Elamine I, Goldfain D, Chaussade S, Barthelemy P, Idstrom JP. Omeprazole-amoxycillin versus omeprazole-amoxycillin-clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Jun;10(3):263-268.



82. Yousfi MM, el-Zimaity HM, Genta RM, Graham DY. One-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Aug;10(4):617-621.
83. Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, Lutke A, Stolte M. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Feb;11(1):95-100
84. Gisbert JP, Mur M, Boixeda D, Cena G, Martin de Argila C, Alvarez Baleriola I, Abaira V, Garcia Plaza A. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin: high efficacy in the eradication of *Helicobacter pylori* and cicatrization of duodenal ulcer. *Med Clin (Barc)* 1997 Apr 12;108(14):524-529.
85. Lim AG, Walker C, Chambers S, Gould SR. *Helicobacter pylori* eradication using a 7-day regimen of low-dose clarithromycin, lansoprazole and amoxicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Jun;11(3):537-540.
86. Cammarota G, Tursi A, Papa A, Montalto M, Veneto G, Cuoco L, Fedeli G, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* eradication using one-week low-dose lansoprazole plus amoxicillin and either clarithromycin or azithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Dec;10(6):997-1000.
87. Hermida C, Moreno JA, Carpintero P, Mateos JM, GaGravalos R, et al. Triple therapy (omeprazole+amoxicillin+claritromycin) for *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic gastritis. Twelve days better than six. *Gut* 39(suppl 2):A33, 1996.
88. Laine L, Estrata R, Trujillo M, Fukanaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Dec;10(6):1029-33
89. Catalano F, Privitera U, Branciforte G, Catanzaro R, Bentivegna C, Brogna A, Blasi A. University of Catania. Abstract book of IX. international workshop on gastroduodenal pathology and *Helicobacter pylori*. Denmark 1996, 4A:008.
90. Ho AS, Lee SC, Hsu CT. What's the clinically favored triple therapy. *Gut* 1996 39;(supl2):A32.

91. Burette A, Lamy V, Ramdani B, Cappelli J, DePrez C, Glupczynski Y. Lansoprazole (30 mg od vs bid) with amoxicillin and clarithromycin to cure helicobacter pylori infection. *Gut* 1996;39(supl2):A33.
92. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, Kerr GD, Dixon MF, Langworthy H, Piper D. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicentre comparative study. Lansoprazole Helicobacter Study Group. *Gut* 1997 Dec;41(6):735-9
93. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, Archambault A, Rokkas T, Skandalis N, Fedorak R, Bazolli F, Hentschel H, Mora P, Archimandritis A, Megraud F. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple for 10 days (ACT-10) eradicates Helicobacter pylori and heals duodenal ulcer. ACT-10 Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Oct;11(5):943-52
94. Stack WA, Knifton A, Jenkins D, Cockayne A, Jolly M, Bell NE, Humphries T, Hawkey CJ, Atherton JC. Rabeprazole is effective and safe when used in combination with antibiotics for eradication of helicobacter pylori. *Gut* 1997; 41(supl3):A205.
95. Lee SW, Jin YT, Chun HJ, Um SH, Kim CD, RYU HS, Hyun JH. The patients compliance of anti-helicobacter pylori triple regimen with low dose clarithromycin in Korea. *Gut* 1997; 41(supl3):A206.
96. Martin De Argila C, Boixeda D, Faro T, defarges F, Arocena C, Gisbert JP, Moreno L, Garsia Plaza A. Of one week low amoxycillin dose, triple therapy (OCA) for eradication of Helicobacter pylori and clinical improvement in erosive duodenitis. *Gut* 1997; 41(supl3):A207.
97. Di Mario F, Buda A, Dal Bo N, Kusstatscher S, Grassi SA, Crestani B, Battaglia G, Pilotto A Franceschi M, De Bona, Saladdin S. Different lansoprazole (LA) dosages in H. pylori eradication therapy: a prospective multicenter randomized study comparing 30 mg b.i.d. vs. 15 mg b.i.d. *Gut* 1997; 41(supl3):A209.
98. Michopoulos S, Bouzakis H, Balta A, Sotiropoulou M, Tsibouris P, Papaspyrou I, Vougiadiotis I, Markaki S, Kralios N. Randomized study comparing three different triple regimens containing claritromycin for H. pylori (HP) eradication in patients with duodenal ulcer (DU). *Gut* 1997; 41(supl3):A209.

99. Passigato N, Biti L, Marconi I, Benedetti S, Negri A, Dotto E, Battocchia A. Comparison of three alternative strategies for helicobacter pylori eradication in patients with chronic gastritis. *Gut* 1997; 41(supl3):A210.
100. Yuan SZ, Su H. Claritromycin, omeprazole and amoxicillin combination for the treatment of Helicobacter pylori infection in China. *Gut* 1997; 41(supl3):A207.
101. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idstrom JP. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996 Sep;1(3):138-44
102. Huang WH, Ho AS, Shyu RY, Lee SC, Lee MM, Hsu CT. New one-week, low-dose triple therapy for the treatment of duodenal ulcer with Helicobacter pylori infection. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1998 Aug;61(8)::448-55
103. Lamouliatte H, Cayla R, Zerbib F, Forestier S, de Mascarel A, Joubert-Collin M, Megraud F. Dual therapy using a double dose of lansoprazole with amoxicillin versus triple therapy using a double dose of lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin to eradicate Helicobacter pylori infection: results of a prospective randomized open study. *Am J Gastroenterol* 1998 sep;93(9):1531-4
104. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N, Rose P. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10-24;158(15):1651-6
105. Louw JA, van Rensburg CJ, Hanslo D, Grundlings HD, Girdwood AH, Marks IN. Two week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in Helicobacter pylori eradication and duodenal ulcer healing. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Jun;12(6):545-50
106. Spinzi GC, Bierti L, Bortoli A, Colombo E, Fertitta AM, Lanzi GL, Venturelli R, Minoli G. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 May;12(5):433-8
107. Miwa H, Ohkura R, Murai T, Nagahara A, Yamada T, Ogihara T, Watanabe S, Sato N. Effectiveness of omeprazole-amoxicillin-clarithromycin (OAC) therapy for Helicobacter pylori infection in a Japanese population. *Helicobacter* 1998 Jun;3(2):132-8

- 108.Schwartz H, Krause R, Sahba B, Haber M, Weissfeld A, Rose P, Siepman N, Freston J. Triple versus dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and preventing ulcer recurrence: a randomized, double-blind, multicenter study of lansoprazole, clarithromycin, and/or amoxicillin in different dosing regimens. *Am J Gastroenterol* 1998 Apr;93(4):584-90
- 109.Comet R, Calvet X, Navarro M, Garcia N, Sanfeliu I. Seven-day omeprazole, clarithromycin, and amoxicillin for the therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 1998 Feb;21(2):81-3
- 110.Moayyedi P, Langworthy H, Shanahan K, Tompkins DS, Dixon MF, Chalmers DM, Axon AT. Comparison of one or two weeks lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1996 Jun;1(2):71-4
- 111.Riff DS, Kidd S, Rose P, Haber M, Weissfeld A, Siepman N. Triple therapy with lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin for the cure of *Helicobacter pylori* infection: a short report. *Helicobacter* 1996 Dec;1(4):238-42
- 112.Cindoruk M, Görgül A, Dumlu Ş, Akı Z, Ünal S. On günlük omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin tedavisi ile duodenal ülser iyileşmesi ve *Helicobacter pylori* eradikasyonu. *The Turkish journal of Gastroenterology* 1997, 8:322-325.
- 113.Doğan ÜB, Candan T, Dursun A, Kandilci U. A randomized prospective trial comparing results of different therapeutic regimens in the treatment of duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1997, 8:342-345.
- 114.Uygun A, Tüzün A, Ateş Y, Erdil A, Uygurer C, Karaeren N Dağalp K, Alper A. Peptik Ülserli hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu için çeşitli tedavi protokolleri. *The Turkish journal of Gastroenterology* 1997, 8(supl 1):54.
- 115.Battal A, Uygurer C, Çetin C, Gülşen M. Farklı tedavi protokollerinin Ülser iyileşmesi ve Hp eradikasyonu üzerine etkisi. *The Turkish journal of Gastroenterology* 1997, 8(supl 1):56.
- 116.Erdem L, Durakoğlu Z, Başak T, Sungun A, Yeşilaltay A. *Helicobacter* (+) duodenum ülserinde Klaritromisin + Amoksisilin + Lansoprol veya omeprazol üçlü tedavilerinin değeri ve 6 aylık reenfeksiyon sonuçları. *The Turkish journal of Gastroenterology* 1997, 8(supl 1):57.

- 117.Süleymanlar İ, Tuncer M, Erdoğan C, Sezer T, Ersoy F, Işıltan F, Yakupoğlu G, Süleymanlar G. Kronik Periton diyalizi hastalarındaki helicobacter pylori infeksiyonunun omeprazol + Amoksisilin + Klaritromisin den oluşan üçlü tedaviye yanıtı. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):58.
- 118.Kaya N, Eser Ş, Ketenci M, Şahan C, Altıntop L, Karaman H, Karagöz F. Helicobacter pylori eradikasyonunda Lansoprazol + Amoksisilin + Klaritromisin üçlü tedavisinin etkinliği. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):60.
- 119.Kaya N, Eser Ş, Coşar A, Polat M, Altıntop L, Karaman H, Karagöz F. Non ülser dispepsi olgularında Helicobacter pylori eradikasyonunun semptomlara etkisi. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):60,61.
- 120.Aydın A, Karasu Z, Ersöz G, Günşar F, Topalak Ö, Tunçyürek M. Helicobacter pylori eradikasyonunda omeprazol + amoksisilin + makrolid kombinasyonunun etkinliği. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):62.
- 121.Ertuğrul C, Süleymanlar İ, Gelen T, Işıltan F. 121 olgunun helicobacter pylori eradikasyonunda omeprazol + klaritromisin + amoksisilin tedavisinin etkinliği. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):64.
- 122.Süleymanlar İ, Ertuğrul C, Gelen T, Işıltan F. Omeprazol + klaritromisin + amoksisilin tedavisi ile aktif duodenal ülser iyileşmesi ve helicobacter pylori eradikasyonu. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):64.
- 123.Özgür B, Saruç M, Göksel G, Arslan Ş, İşisay A, Kandiloğlu AR, Tuzcuoğlu I, Yüceyar H. Helicobacter pylori eradikasyonunda lansoprazol veya omeprazol içeren üçlü tedavi protokollerinin karşılaştırılması. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):64.
- 124.Yakaryılmaz F, Ünlü R, Harzadın T, Akbulut H, Tütüncü E, Haznedaroğlu S, Yıldırım IS. Helicobacter pylori eradikasyonunda lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinin etkinliği. The Turkish journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):64,65.
- 125.Soykan İ, Çetinkaya H, Özden A. Uzun ve kısa süreli Lansoprazol-klaritromisin-amoksisilin kombinasyonunun helicobacter pylori eradikasyonuna olan etkisi. The Turkish Journal of Gastroenterology 1997, 8(supl 1):65,66.

- 126.Karıncaoğlu M, Aladağ M, Turhan O, Sertkaya A, Sarı R, Yıldırım B, Hilmioğlu F. Klaritromisin-amoksisilin-lansoprazol kombinasyonu ve helicobacter pylori tedavisi. The Turkish Journal of Gastroenterology 1997, 8 (supl 1):66.
- 127.Aladağ M, B Yıldırım, B Kantarçeken, M Karıncaoğlu, M Ateş, F Hilmioğlu. Omeprazol, klaritromisin ve amoksisilinin 1 ve 2 hafta süre ile kullanımının Helicobacter pylori eradikasyonu ve peptik ülser iyileşmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesi. The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 1.
- 128.F Yakaryılmaz, R Ünlü, O Ersoy, E Tütüncü, H Demirci, S Yıldırım. Helikobakter pylori eradikasyonunda ranitidin bizmut sitrat ile lansoprazolün etkinliğinin karşılaştırılması. The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 30.
- 129.G Göksel, M Saruç, T Pırıldar, N Işık, Ş Arslan, T Alıcı, H Yüceyar. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde ranitidin bizmut sitratlı ve lansoprazollü protokollerin karşılaştırılması. The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 41-2.
- 130.B Yıldırım, M Aladağ, B Kantarçeken, M Karıncaoğlu, M Ateş, F Hilmioğlu. Hp eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin etkinliklerinin (lansoprazol-omeprazol) kıyaslanması. The Turkish Journal of Gastroenterology 1998, 9 (supl 1): 49.
- 131.Czinn SJ. What is the role for vaccination in Helicobacter pylori. Gastroenterology 1997;113:S149-153
- 132.Kadayıfçı A, Şimşek H. Does smoking influence the eradication of Helicobacter pylori and duodenal ulcer healing with different regimens? International Journal of Clinical Practice Nov-Dec 1997;51:516-517