

Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Sodyum İyodürle Kombine Colloidal Bismuth Subcitrate Tedavisi

Dr. A.K. GÜRBÜZ, Dr. K. DAĞALP, Dr. M. GÜLŞEN,
Dr. N. KARAEREN, Dr. A. ALPER

Özet: Bu çalışmada sodyum iyodür (NaI) şeklinde forme edilmiş iyot'un *Helicobacter Pylori* (HP) eradikasyonundaki etkisini araştırdık.

Peptik ülser ve tiroid hastalığı olmayan, gastriti histopatolojik yöntemle teyid edilmiş 30 HP (+) vaka çalışmaya dahil edildi. 14 hastaya colloidal bismuth subcitrate (CBS) 300 mgx4/30 gün uygulanırken 16 hastaya CBS 300 mgx4/30 gün + NaI (Merck) 70 mgx4/30 gün p.o. protokolü kullandırıldı.

HP eradikasyon oranı CBS+NaI kullanan grupta (8/16; %50) sadece CBS kullanan gruba (3/4; %21.4) oranla bariz olarak yüksekti ($p>0.05$). Aradaki fark adjuvan I_2 tedavisinin CBS'in HP eradikasyonundaki etkinliğini artırabileceğine işaret etmiştir. Daha fazla sayıdaki vaka'da ve daha yüksek I_2 dozları ile yapılacak çalışmalar bu konuya ışık tutmak açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, eradikasyon, sodyum iyodür.

Gram (-) bir basil olan *Helicobacter Pylori* (HP)'nin 1982 yılında tarif edilmesinden sonra, peptik ülser hastalığının etyoloji ve fizyopatolojisi hakkında konvansiyonel düşüncelerimiz büyük çapta değişiklik göstermiştir. Bu konudaki rolü henüz tümüyle açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, HP peptik ülser hastalığında eğer dominant değilse, majör bir faktördür(1). Bakteri eradikasyonunun duodenal ülser rekürrensini bariz şekilde azaltabileceğini gösteren

Güllhane Askeri Tıp Akademisi-Gastroenteroloji B.D.

Summary: COLLOIDAL BISMUTH SUBCITRATE TREATMENT IN COMBINATION WITH SODIUM IODIDE FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

We evaluated the effect of iodine in the form of sodium iodide (NaI) on eradication of *Helicobacter Pylori* (HP). 30 HP (+) histologically proven gastritis patients without peptic ulceration and thyroid disease were included in the study. 14 of them were put on colloidal bismuth subcitrate (CBS) at a dose of 300 mgx4/30 days and the rest took CBS 300 mgx4/30 days+NaI (Merck) 70 mgx4/30 days.

HP eradication rate was remarkably greater with CBS+NaI protocol (50 %; 8/16) with respect to CBS treatment alone (21.4 %; 3/14). This difference between treatment protocols suggests that adjuvant iodine treatment might enhance the HP eradication rate obtained with only CBS. Studies with larger group of patients and higher doses of NaI are necessary to confirm our findings

Key Words: *Helicobacter pylori*, eradication, sodium iodide.

klinik deliller giderek artmakta (2-5) ve böylece belki de ilk kez peptik ülser hastalığında cerrahi olmayan bir yöntemle "cure" dan bahsetmek şansı ortaya çıkmaktadır.

HP in-vitro olarak pek çok antibiyotikçe hassasiyet göstermekle beraber bu antibiyotikler in-vivo şartlarda tek başına kullanıldıklarında bakteri klerensi sağlayamamışlardır(6). HP eradikasyonu güç olup tedavi maliyetini artıran ikili yahut üçlü ilaç kombinasyonlarıyla bile her zaman başarı sağlanamamaktadır. En sık kulla-

nılan protokol colloidal bismuth subcitrate (CBS), metranidazole ve amoxicillin kombinasyonu olup bazen ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Dolayısı ile HP eradikasyonuna yönelik tedavi teorik olarak cazip görünmesine ve ülser rekürrensini önleme amacıyla uygulanan uzun süreli profilaksiyi (H2-blokerleri) ortadan kaldırmalarına rağmen; peptik ülser hastalığının primer tedavisinde ilk seçenek haline gelememiştir. O halde HP enfeksiyonuna karşı basit, emniyetli ve etkili bir tedavi seçeneğine ihtiyaç olduğu açıktır.

Organizmanın (HP) mide içerisindeki korunmalı lokalizasyonu onu in-vivo olarak eradike etmedeki en büyük güçlüklerden biridir. Mukus tabakası içinde yahut alttaki epitele komşu olacak şekilde mukus tabakasının alt katmanlarında yerleşerek, luminal yahut vasküler kompartmandaki ilaçlara karşı nisbeten izole bir hale gelir. Son çalışmalarda ortaya çıkan diğer bir problemde bazı HP suşlarının tedavi ajanlarına karşı (metranidazole) çabucak direnç kazanmasıdır. Dolayısı ile HP için ideal bir antibakteriyel ajan şu özelliklere sahip olmalıdır.

1. Bakteriye, onun doğal barınağına (mukus tabakası derinlikleri) sirayet ederek ulaşmalıdır.

2. Rezistans geliştirmemelidir.

3. Emniyetli, iyi tolere edilir ve ucuz olmalıdır.

Biz burada tartışma bölümünde açıklayacağımız üzere yukardaki üç koşuluda yerine getiren bir ajan olan iyotun (I_2) HP eradikasyonundaki rolünü araştırdığımız pilot çalışmayı takdim ediyoruz.

MATERYAL ve METOD

Üst gastrointestinal şikayetlerle kliniğimize müracaat eden tamamında histopatolojik yöntemle gastrit tesbit edilmiş 17'si erkek 30 HP (+) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunda ortalama yaş 39.5 (17-62) yıl idi.

Oral iyot tedavisi uygulanacak hastalar için her biri 70 mg NaI (60 mg I_2 + 10 mgNa) (Merck) içeren 120 kapsüllük poşetler hazırlatıldı. NaI tedavisi uygulanacak hastalara çalışma başlangı-

cında iyotun bilinen dezenfeksiyon etkisi hatırlatılarak; CBS+NaI kombinasyonu hususunda sözel onayları alındı. Ayrıca ;

- Gebelik veya emzirme

- İyot veya iyotlu bileşiklere karşı bilinen hassasiyet

- Aktif peptik ülser (üst gastrointestinal endoskopi ile)

- Bilinen tiroid hastalığı veya guatr

- Psöriazis

- Devam eden lityum tedavisi

- Koensidan hasatalık (kronik kardio-pulmoner hastalık, kronik renal yetmezlik veya immün yetersizlik) gibi faktörlerden herhangi birinin varlığı CBS+NaI tedavisi açısından kontrendikasyon olarak kabul edildi.

Yaş ortalaması 38.6 olan 8'i erkek 14 hasataya sadece CBS 300 mgx4/30 gün kullanılırken, yaş ortalaması 40.2 olan 9'u erkek 16 hastaya CBS 300 mgx4/30 gün+NaI 70 mgx4/30 gün p.o protokolü uygulandı. Tüm hastalar tedavi bitiminden bir ay sonra tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisine tabi tutuldu. Hastalarda HP mevcudiyeti antrumdan alınan üç biyopsi örneğinin histopatolojik yöntemle incelenmesi (Hematoksilen Eozin) ve hızlı ürease testi (CLO-test)(7) ile değerlendirildi. İstatistiki yöntem olarak Chi-Square testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İyodürler (Örn. KI) uzun yıllardır expektoran olarak kullanılmakta ve iyot bronşlar yahut tükürük bezlerince salgılanan müküste selektif olarak konsantre olmaktadır. Daha da önemli olarak; midenin iyot'u gastrik mayi ve plazma arasındaki konsantrasyon gradiyenti 15 ila 40 arasında olacak şekilde konsantre ettiği bilinmektedir(8). Bir çalışmada parenteral uygulanan NaI'un mide lümenine saf iyot olarak sekrete edildiği gösterilmiştir(9). Otoradyografik çalışmalar mide içerisindeki iyot'un gastrik mukozanın yüzey epitelinde ve gastrik çukurların

tabanını döşeyen epitel içerisinde konsantre olduğunu göstermiştir(10). Bu bölgeler ise HP için spesifik konaklama yerleridir.

İyot çok potent bir topikal antiseptik olup geniş spektrum gösteren bir bakteri popülasyonuna etkilidir. Rezistans şu ana dek rapor edilmemiştir. Her ne kadar bu etki iyot'un I_2 şekline ait olarak tarif edilmişse de diğer formlar içerisindeki iyot'ta (KI) sporotrichosis ve diğer bazı granülo-matöz enfeksiyonların tedavisinde oral olarak yıllar boyu başarıyla kullanılmıştır(11). Oral alınan NaI'ün gerçek biotransformasyonu tam bilinmemekle beraber midede Na ve I'ya parçalanacağı muhtemeldir. Bu düşüncemizi destekleyen bir uygulama Nükleer Tıp alanında mevcut olup hasta radyoaktif işaretli iyot içeren NaI'ü oral yolla aldıktan sonra kandaki radyoaktif işaretli iyot konsantrasyonunun ölçümü yapılmaktadır. Ancak midede parçalanan NaI'den açığa çıkacak iyotun mukus tabakası içinde I_2 'mi yoksa I şeklinde mi bulunduğu bilinmemektedir.

İyot'un muhtelif formları yıllar boyunca kullanılmış olup literatürde emniyeti hususunda yeter miktarda veri mevcuttur. Üst gastrointestinal irritasyon, rash, yaygın lenfadenopati ile beraber hipersensitivite, tiroid bezinde büyüme ve akut parotitis gibi iyot'a ait yan etkiler literatürde nadiren bildirilmiş olup iyot'la tedavi edilen kronik obstrüktif bronşitli 180 hastanın 31'inde toplam 39 yan etki gözlenmesine karşın plasebo alan 181 hastanın 36'sında görülen yan etki sayısının 48 olduğu rapor edilmiştir(12). Hasta iyot'a allerjik olmadıkça veya spesifik bir kontrendikasyon bulunmadıkça iyot'un muhtelif formları genellikle iyi tolere edilir ve kısa süreli, düşük doz iyot tedavisinden yan etki beklenmez.

Literatürde şu ana dek HP eradikasyonunda iyot'un rolünü araştıran bir çalışma mevcut olmamakla birlikte son zamanlarda sunulan bir rapor HP eradikasyonunda iyot'un etkili olabileceğini dolaylıda olsa destekler gibi görünmektedir. Bu çalışmada(13), muhtelif İç Hastalıkları alt branş kliniklerinde (örn. Nefroloji, Kardiyolo-

ji,.....) yatan hastalardan sadece kronik obstrüktif akciğer hastaları arasında HP'ye karşı koruyucu bir faktör olduğu kanaatine varılmıştır ki; iyotlu ekspektoranlar bu vakalarda sıkça kullanılmaktadır.

Biz iyot'un HP eradikasyonundaki etkinliğini araştırdığımız bu pilot çalışmada potasyum komponentinden ötürü gastrointestinal irritasyon etkisi daha fazla olan KI yerine, hastalara günde 40 mg'lık ilave Na yükü getiren bir diğer formu; NaI şeklinde forme edilmiş iyotu tercih ettik. Bir aylık tedavi süresince CBS ve CBS+NaI kombinasyonu kullanan grupta doz azaltılması yahut tedaviye ara verilmesini gerektiren yan etki müşahade etmedik. Bir aylık tedavi bitiminden otuz gün sonra yapılan üst gastrointestinal endoskopide HP eradikasyon oranını CBS+NaI kullanan grupta %50 (8/16), sadece CBS kullanan grupta ise %21.4 (3/14) olarak bulduk ($p>0.05$). Her iki gruptaki bakteri eradikasyon oranları arasındaki fark 4×70 mg dozunda oral olarak kullanılan NaI tedavisinin HP eradikasyonunu artırabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada kullanmış olduğumuz 30 günlük iyot tedavisinin bir hastaya maliyeti 4000TL. olup diğer tedavi ajanları ile kıyaslanmayacak derecede ucuzdur. Uyguladığımız iyot dozu ve formu (NaI) tamamen rastgele seçilmiş olup ayrıca bu dozla gastrik mayide sağlanan iyot konsantrasyonunun ölçümü yoluna gidilmemiştir. Daha yüksek dozlarda yahut başka formlarda (KI, iodinated glycerol,....) uygulanacak iyot tedavilerinin HP eradikasyonundaki etkisi araştırmaya açıktır.

Daha fazla sayıda hasta ihtiva eden çalışma gruplarında, değişik dozlarda yahut formlardaki iyot'un HP eradikasyonundaki rolünü araştıracak çalışmalar bu pilot çalışmada vardığımız sonucun teyidi açısından şarttır. Eriştığımız sonucun doğrulanması halinde ise yan etki, rezistans gelişimi ve tedavi maliyeti açısından cazip bir seçenek olan iyot'un HP eradikasyonu ile ilgili çabalara yeni bir boyut getirebileceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. PETERSON, WL.: *Helicobacter Pylori* and Peptic Ulcer Disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1043-1048.
2. MARSHALL BJ., McGECHLE DB., ROGERS PA., et al.: Pyloric *Campylobacter* Infection and Gastroduodenal Disease *Med. J. Aust.* 1985; 142: 439-444.
3. MARSHALL BJ., GOODWIN CS., WARREN JR., MURRAY R., et al.: Prospective Double-Blind Trial of Duodenal Ulcer Relapse After Eradication of *Campylobacter Pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1442.
4. COGHLAN JG., GILLIGAN D., HUMPHRIES H., McKENNA D., et al.: *Campylobacter Pylori* and Recurrence of Duodenal Ulcers-A 12-Month Follow-Up Study. *Lancet* 1987; 2: 1109-1111.
5. RAUWS EAJ., TYTGAT GNJ.: Cure of Duodenal Ulcer Associated with Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
6. GLUPCZYNSKI Y., BURETTE A.: Drug Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection. Problems and Pitfalls. *The American Journal of Gastroenterology* 1990; 85(12): 1545-1551.
7. KORMAN MG.: *Helicobacter Pylori*: Factor Fiction. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 25(Suppl. 175): 159-165.
8. BROWN-GRANT K.: Extrathyroidal Iodide Concentrating Mechanisms. *Physiol. Rev.* 1961; 41: 189-213.
9. DAVENPORT HW.: The Secretion of Iodide by the Gastric Mucosa. *Gastroenterology* 1943; 1: 1055-1061.
10. LOGOTHETOPOULOS JH., MYANT NB.: Concentration of Radioiodide and S35-Labeled Thiocyanate by the Stomach of the Hamster. *J. Physiol.* 1956; 133: 213-219.
11. HORIO T., DANNO K., OKAMOTO H., MIYACHI Y., et al.: Potassium Iodide in Erythema Nodosum and Other Erythematous Dermatoses. *J. Am. Acad. Derm.* 1983; 9: 77-81.
12. PETTY TL.: The National Mucolytic Study: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Iodinated Glycerol in Chronic Obstructive Bronchitis. *Chest* 1990; 97: 75-83.
13. THOENE JG., et al: Seropositivity to *Helicobacter Pylori*: Lack of Association with Length of Hospitalization. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29(7): 1392-1396.