

Omeprazol ve Omeprazol+Amoxicilline Tedavisinin Ülser İyileşmesi ve Helicobacter Pylori Klirensine Etkisi (Serum Pepsinojen I ve II Düzeyleri)

Dr. Ali Reşit BEYLER, Dr. Ali GÖREN, Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Kâzım SOYLU,
Dr. Ş. Erol KESİM, Dr. Murat PALABIYIKOĞLU, Dr. Hülya ÇETİNKAYA,
Dr. Hakan BOZKAYA, Dr. Özden UZUNALIMOĞLU

Özet: Omeprazol (OME) tedavisinin duodenal ülser (DU) iyileşmesini ve helicobacter (H) pylori eradikasyonunu hızlandırdığı, OME'in amoxicillin (AMO) ile kombine edilmesi halinde bu etkinliğin daha da arttığı ileri sürülmektedir. Bu etkilerin değerlendirilmesi ve peptik ülser etiopatogenezinde rol oynadığı ileri sürülen faktörler arasında yer alan serum pepsinojen I ve II düzeylerinin bazal değerlerin incelenmesi amacıyla bu çalışma yapıldı.

Seksenyedi DU'lu hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. I. gruba OME 20 mg/gün, 4 hafta süreyle verildi. II. gruba OME 40 mg+AMO 1500 mg/gün, 2 hafta süreyle verildi. Her iki grup bu süreler sonunda yeniden endoskopik muayeneye alındı. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan endoskopilerde antrum mukozasından üç adet biopsi ve ön kol veninden 10 cc kan alındı. Biopsilerden biri CLO test, biri sitoloji, diğeri ise kültür çalışmasında kullanıldı. Kanda serum pepsinojen I ve II seviyeleri ölçüldü.

Çalışmaya alınan 87 hastanın 12'si kontrole gelmedi. 2 hasta H. pylori negatif olduğundan, iki hastanın kanı hemoliz ve üç hastanın da kültür için alınan biopsileri telef olduğundan çalışmada çıkarıldı. Kalan 68 hastanın 45'i (I. grup OME 20 mg, 4 hafta) programına alındı. Bu gruptaki hastaların 26'sı erkek, 19'u kadın, yaşları 22-66 (ortalama 41.7) olan bu hastalardan 26'sında ülser tamamen iyileşti (%57.7). 10 hastada ülser küçülmesi tesbit edilmesine rağmen iyileşme tam değildi (%22.2). 9 hastada ise ülser tam iyileşmişti ancak bulbit, gastrit veya özofajit hali devam ediyordu

(%19.9). OME 20 mg grubunda takip ve tedavi edilen hastalardan 16'sında H. pylori tamamen negatifleşti (klirens) (%35.5). 8 hastada sadece CLO test negatifleşti (%17.7), 7 hastada CLO pozitif kalıp kültür negatifleşti (%15.5), iki hastada sadece sitoloji negatif bulundu (%4.4) ve 12 hastanın H. pylori pozitifliğinde değişme olmadı (%26.6).

OME+AMO grubunda yer alan 23 hastanın 11'i erkek, 12'si kadındı. Yaşları 24-57 (ortalama 40.7) bulundu. Bu hastalardan 18'inde ülser tamamen iyileşti (%78.2). 2 hastada ülser küçülmüş olmakla birlikte halen devam ediyordu (%18.6). 3 hastada ülser iyileşmiş olmakla birlikte bulbit ve gastrit hali devam ediyordu (%13). H. pylori bu hastaların 17'sinde tamamen negatifleşti (%73.9), üçünde sadece CLO test negatifleşti, kültür pozitif (%13), 2 hastada CLO test pozitif kaldı, kültür negatifleşti (%8.6) ve bir hastada hiç değişiklik olmadı (%4.3). Sağlıklı 3 kontrol ve 51 ülserli hastada pepsinojen I ve II düzeyleri ölçüldü. Pepsinojen seviyesi ülserli hastalarda yüksek görülmüşse de istatistiksel açıdan anlamlı seviyeye ulaşmadı.

Hem OME, hem de OME+AMO kombine tedavi yöntemleriyle ülser iyileşmesi ve H.pylori klirensi her iki grupta farklı derecelerde görülmüştür ($p<0.001$). Bu sonuçlar H. pylorinin ülser etiopatogenezinde önemli rolü olduğu yönünde ileri sürülen görüşleri desteklemiştir. OME tedavisine göre daha kısa süreyle uygulanmasına rağmen OME+AMO kombinasyonu daha belirgin etkinlik ve üstünlük göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: D. Ülser, helicobakter pylori, pepsinojen I-II. omeprazol, amoksisilin.

Summary: THE EFFECT OF AMOXICILLINE AND AMOXICILLINE + OMEPRAZOL ON ULCER HEALING AND ERADICATION OF H-PYLORI (AND SERUM PEPSINOGEN I, II. LEVELS)

It has been proposed that omeprazole facilitates the eradication of H.pylori and ulcer healing. Currently evidence presented that Omeprazol as monotherapy or combination with Amoxicilline are the most efficient therapies for eradication of H. pylori and ulcer healing.

In this study 87 patients with duodenal ulcer (DU) and H. pylori colonisation were randomly assigned to either omeprazol (OME) 20 mg daily for 4 weeks (n:65, group I) or OME 40mg + Amoxicilline (AMO) 1500 mg daily for 2 weeks (n: 24 group II).

In the group 1, 18 patients (12 missed the follow up, 2 were H.pylori negative, 2 lost the culture material and 2 blood sample were lost) were withdrawn from the study. The remaining 45 patient 26 male and 19 female aged 22-66 (mean 41.7). DU healed in 26 out of 45 patients (%57.7), ulcer were not healed completely in 10 patients (%22.2) in 9 patient ulcer healed but gastritis or bulbitis were sustained. H. pylori was eradicated in 16 out of 45 patients, in 12 patients (%26.6) who remained H. pylori positive in the group 1 (%26.6).

In the group II, one patient was excluded because of lost culture material remaining 23 patients 11 male, 12 female aged 24-57 (mean 39.5). 18 out of 23 ulcers healed (%78.2), and 17 out of 23 H. pylori were eradicated in patients on OME+AMO. 17 out of 23 were H. pylori eradicated (173.9). In the group 1 only one patient was H. pylori positive (%4.3). In the OME and OME-AMO groups no side effects occurred.

Basal pepsinogen I and II. in the serum were measured on the 8 control and 51 patients with DU. Results and differents were not statistically significant.

Conclusion: The results show that an effective short term treatment with OME+AMO seems better than OME alone on the healing of DU and eradication rate of H. pylori. Combination of Omeprazol with Amoxicilline should be considered as an alternative to complicated different drug regiments. This recommendations is based on rapidly growing evidence of the efficiency of Omeprazol plus Amoxicillin on the current literatur.

Key Words: D. ulcer, helicobacter pylori pepsinogen I,II

Peptik ülser hastalığının etiopatogenezi bugüne kadar yapılmış olan çok sayıda araştırma ve incelemeye rağmen henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu konuda defansif ve ağırsif faktörlerden bahsedilmekte olup, bunlar arasında ortaya çıkan dengesizliğin ülser oluşumuna yol açtığı ve dengenin ters yönde değişmesi sonucunda ülser iyileşmesinin gerçekleştiği kabul edilmektedir (1). 1983 yılında Warren ve Marshall'ın tanımladığı H. pylorinde peptik ülser etiopatogenezinde önemli rol oynayan ağırsif faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (2,3). Özellikle DÜ'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bakterinin %90-100 oranında pozitif bulunduğu, bakterinin eradikasyonu ile ilişkili ve orantılı olarak ülser iyileşmesinde hızlandığı ve özellikle bakteri eradikasyonun ülser nüksünü önlediği veya geciktirildiği ileri sürülmektedir (4,5).

H.pylori üzerine etkili olduğu ileri sürülen çeşitli ilaçların çok sayıda araştırmacı tarafından kullanılmasına rağmen henüz istenilen seviyede etkili sonuçlar elde edilememiştir (5). Bu konuda en çok bizmut bileşikler (6), Antepsin (7), Ornidazol (5), H2 reseptör blokörleri (8), Omeprazol ve antibiyotikler (9) kullanılmıştır.

Son yıllarda ülser tedavisinde kullanılan OME'nin H.pylori eradikasyonunda etkili olduğu ülser tedavisinde önemli ölçüde kolaylık ve avantaj sağladığı, OME'nin AMO ile kombine edilmesinin bu etkiyi daha da artırdığı belirtilmektedir (10).

Bu görüşleri değerlendirmek amacıyla ülser tedavisinde rutin olarak uygulanan doz ve sürede (OME 20 mg/gün 4 hafta) kullanılmasından elde edilen sonuçlarla OME 40 mg/gün + AMO 1500 mg/gün kombinasyonunun 2 hafta süreyle kısa süreli uygulanmasından elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Bu tedaviler öncesince bazal serum pepsinogen I ve II seviyeleri ölçülerek ülserli hastalarda ve normal kontrol grubunda farklılık olup olmadığı incelendi.

HASTALAR ve METODLAR

İbni Sina Hastanesi Endoskopi ünitesinde yapılan endoskopik muayenede DÜ tesbit edilen po-

Tablo I: Hasta grubunun özellikleri.

İlaçlar	Süre	Çalışmaya Alınan Hasta	Kontrola Gelmeyen	H.pylori Negatif	Kültür Materyali Telef	Kanı Hemoliz Olan	Çalışmayı Tamamlayan Hasta	Yaşı	Cins E/K
Yalnız OME 20 mg/gün	4 hf.	63	12	2	2	2	45	22-66 (41.7)	26/19
OME (40 mg) +AMO (1500 mg) kombinasyonu	2 hf.	24	-	-	1	-	23	24-57 (39.5)	11/12
Toplam		87			12	2	3	2	68

liklinik hastalarının iki grup halinde takip ve tedaviye alınması, birinci gruba sadece OME 20 mg 4 hafta, ikinci gruba OME 40 mg + AMO 1500 mg 2 hafta süreyle verilmesi, hem sadece OME alan gruba hem de OME+AMO alanlara tedavi sonrası yeniden endoskopi yapılması, her endoskopi esnasında üç adet antrum mukoza biopsisi ve ön koldan 10cc venöz kan alınması için hazırlanmış olan protokol uygulandı. Hastaların sorgulanması sonucunda ilk endoskopiden bir hafta öncesine kadar antibiyotik, bizmut bileşikler, NSAİD ve steroid alanlar, hamileler, mide ameliyatı geçirmiş olanlar, belirgin böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, penisilline alerjisi olanlar veya endoskopik biopsi kontrendikasyonu olanlar çalışma dışında tutuldu.

GIF Q 20 Olympus endoskopi aletinin kullanıldığı muayene 12 saatlik açlığı takiben boğazın lokal anesteziinden sonra yapıldı. Muayene esnasında hastalarda 0.5 cm'den büyük DU tesbit edilenlerden protokola uygun olarak üç adet mukoza biopsisi alındı. Biopsilerden biri CLO test için tüpe konuldu. Diğer sitolojik muayene için lama sürüldü. Üçüncü biopsi %5 dextroz içine alınarak kültür ve enzim testleri için oda hararetinde laboratuara gönderildi. Endoskopik muayeneden sonra hastanın ön kol veninden 10 cc kan alınarak pepsinojen I ve II tayini için -20°C'de dondurularak bekletildi. İlk endoskopinin yapılmasından sonra protokolde belirlenen iki tür tedaviden birine başlandı. Hastalardan ilk kültür ve CLO test sonrası H. pylori negatif olanlarda çalışma dışında tutuldu.

Tedavi programını 2 ve 4 hafta olarak tamamlayan hastalara endoskopi tekrarlandı. Ülserin iyi-

leşme oranı not edildi. İlk endoskopide olduğu gibi 3 adet antrum mukoza biopsisi alınarak laboratuvara gönderildi.

SONUÇLAR

87 hasta çalışmaya alındı. 12 hasta kontrole gelmedi. 2 hastanın ilk biopsilerinde H. pylori negatif bulundu. 3 hastanın kültür materyali test yapılmadan telef oldu ve 2 hastanın kanları çalışılmadan hemoliz oldu. Toplam 19 hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 68 hastanın klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. 68 hastanın 45'i 4 haftalık OME 20 mg/gün tedavi alan I. grubu oluşturdu. Bu grupta yer alan hastaların 26'sı erkek, 19'u kadın olup yaşları 22-66 (ortalama 41.7) bulundu. Tedavi sonrası yapılan endoskopide hastaların 26'sında duodenal ülser tamamen iyileşmişti (%57.7). 10 olgunun ülserinde belirgin küçülme olmasına rağmen iyileşme tamamlanmamış olup tedavi sonucunda halen duodenal ülser mevcuttu (%22.2). Kalan 9 olguda ülserin iyileşmiş olmasına rağmen özofajit, gastrit veya bulbit hali devam etmekteydi (%19.9). Bu grupta yer alan 45 hastanın 16'sında H.pylori tamamen eradike olmuştu (%35.5). Sadece 8 hastada CLO test negatifleşmişti (%17.7). 7 hastada ise CLO pozitif kalmasına rağmen kültür negatifleşmişti (%15.5). Sadece 2 hastada sitoloji negatif bulundu (%4.4). Diğer 12 hastada H.pylori pozitifliği değişmedi (%26.6) (Tablo 2).

OME 40 mg/gün + AMO 1500 mg/gün kombine tedavisini 2 hafta süreyle kullanan II. grup 23 hastanın 11'i erkek, 12'si kadın olup, yaşları 24-57 (ortalama 39.5) bulundu. 15 günlük tedavi-

Tablo II: Hastalarda ülser iyileşmesi ve H. pylori klirensi

	OME 20 mg	OME+AMO	
Ülser İyileşmesi			
Tam Ülser İyileşmesi	45/26 (%57.7)	23/18 (%78.2)	NS
Tam İyileşmeyen	45/10 (%22.2)	23/2(%8.6)	NS
Bulbit Gastrit Özofajit	45/9(%19.9)	23/3(%13)	NS
H.pylori Klirensi			
Tam Negatifleşme	45/16 (%35.5)	23/17(%73.9)	p<0.01
CLO- Kültür+	45/8(%17.7)	23/3(%13)	NS
CLO+Kültür-	45/7(%15.5)	23/2(%8.6)	NS
Sitoloji (-)	45/2(%4.4)		
Değişmedi	45/12(%26.6)	23/1(%4.3)	p<0.05

den sonra bu hastaların 18'inde ülser kesin olarak tamamen iyileşmişti (%78.2). İki hastada ülser ilk endoskopiye göre önemli ölçüde küçülmüş isede tam iyileşme olmamıştı (%8.6). 3 hastada ülser iyileşmiş olup bulbit veya gastrit hali sürmekteydi (%13).

Bu grupta yer alan 23 hastanın 17'sinde H. pylori kesin olarak eradike olmuştu (%73.9). Hastalardan 3'ünde CLO test negatif, kültür pozitif (%13), 2 hastada CLO test pozitif, kültür negatif (%8.6), 1 hastada hem CLO test hem de kültür pozitif olarak kalmıştı (%4.3).

Bazal serum pepsinojen I ve II düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırılması sonucu ülserli hastalarda pepsinojen I düzeyinde görülen yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Peptik ülserin etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen defansif ve agresif faktörler arasındaki dengenin bozulması ile ülser oluşumunun yakın ilişkisine işaret edilmektedir (11). H. pylorinin agresif faktörler arasında önemli bir yer tuttuğu ve ülserle çok yakın ilişkisinin olduğu da ileri sürülmektedir. Bu iddianın büyük oranda doğruluğu son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmalarla ortaya konulmuştur (5,10). Gerçi bazı araştırmacılar tarafından ileri sürüldüğü gibi kesin olarak H. pylorinin ülser oluşumunda yegane faktör olmadığı, ancak ülser etiyopatogenezinde çok önemli yeri olduğu bu konuda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda vurgulanmaktadır. Bakterinin bu etkisi vurgulanırken eradikasyondan

sonra ülser iyileşmesinin daha hızlı, nüks oranının daha düşük ve yavaş olduğuna dikkat çekilmektedir (5). Ancak her ülserli hastanın H. pylori pozitif olmadığı gibi, H.pylori pozitif olan hastalarında bakteri eradikasyonundan sonra ülserin tamamen iyileşmemiş olması henüz tam olarak izah edilememiştir.

Ülserin etiyopatogenezinde bakterinin etkili olduğu ileri sürüldüğünden beri tedavi amacıyla bizmut bileşikler (6) antibiyotikler (9). H2 reseptör blokörleri, ornidazol ve omeprazol (12) çok sayıda araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Ancak bizmut ve diğer antibiyotiklerin yan etkileri ve hastaların bu ilaçları yeteri doz ve sürede almayı tolere edememeleri nedeniyle tedavinin genellikle kesilmiş olması kesin başarıyı engellemektedir (5). Son yıllarda özellikle önerilen OME veya OME+AMO kombinasyonu ile daha etkili bir tedavi şeması uygulanmakta olup diğer kombinasyon ve formüllere göre daha iyi sonuç alındığı bildirilmektedir (10).

Omeprazolün H. pylori eradikasyonunda çeşitli mekanizmalarla etkin olduğu ileri sürülmektedir. OME'ün antibakteriyel etkisi nedeniyle H. pyloriyi eradike ettiği ileri sürülmektedir (13). Diğer bir etki mekanizması olarak midede oluşturduğu anasidite (ph7) ortamında gelişen bakteriyel kolonizasyonun etkisiyle H. pylorinin yok olduğu ileri sürülmektedir (14) Buna örnek olarak A tipi gastritte (komple anasidite) H.pylori bulunmaması gösterilmektedir (15). Bir diğer etkinlik mekanizması da midede oluşan anasidite ortamında antibiyotiklerin daha iyi etki edebilmelerine yol açtığı açıklamasıdır (13). Çalışmamızda OME için son yıllarda yoğun bir şekilde yürütülen çalışmaların sonuçlarından dolayı ileri sürülen ve omeprazolde mevcut olduğu iddia edilen etkilerin tartışmalı yönlerini incelemek ve yalnız OME etkisiyle OME+AMO'ün doz ve süreye bağlı etkilerini incelemek amacıyla bir grup hastaya ülser tedavisinde önerilen ve yaygın olarak kullanılan 20 mg/gün dozunda omeprazol tedavisi verildi. 4 hafta sonra yapılan kontrolde tespit ettiğimiz ülser iyileşmesi, H. pylori eradikasyonu veya koloni azalması ile yüksek doz OME ve AMO kombinasyonu kısa süreyle (iki hafta) kullanılarak

aynı konularda karşılaştırmalı değerlendirme yapıldı. Düşük dozda ve daha uzun süre (20 mg-4 hafta) OME verilen gruptan elde edilen sonuçlara göre, OME+AMO yüksek doz ve kısa süreli (40 mg OME+1500 mg AMO/2 hafta) verilmesinden elde edilen sonuçlara göre ülser iyileşmesi ve *H. pylori* eradikasyonu açısından önemli üstünlük gösterdi ve istatistiksel açıdan yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık bulundu. Peptik ülser etiyopatogenezinde rol oynadığı bildirilen serum pepsinojen seviyelerinde gözlenen değişiklikler değerlendirildi.

KAYNAKLAR

1. Freston JW. Overview of medical therapy of peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1990; 19: 121-40.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-15.
4. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Bun-cow ED, Blackburn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 1437-42.
5. Özden A, dönderici Ö, Ekinci C, Çetinkaya H, Sipahi N. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda omeprazol, amoksisilin, koloidal bizmut subsitrat üçlü tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 74-8.
6. Lanmehrt JR et al. Efficacy of different dosage regimens of bismuth in eradicating *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988; 94: 248.
7. Beyler AR, Dumlu Ş, Erten A, Özden A, Uzunalimoğlu O. Sukralfatin duodenal ülser tedavisindeki yeri ve *H.piloriye* etkisi. *Gastroenteroloji* 1993;4:132-4.
8. Westblom TU, Duriex DE. H2-blockers increase antibiotic concentrations in gastric mucosa. (Third workshop of the European *Helicobacter pylori* Study Group, Toledo, Spain, 8-10 November 1990). *Enfermed Dig* 1990; 78: 136.
9. Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Amoxicillin-omeprazole treatment for eradication of *helicobacter pylori* (Third Workshop of the European *Helicobacter pylori* Study Group, Toledo, Spain. 8-10 November 1990). *Enfermed Dig* 1990; 78: 112.
10. Bayerdörfler E, Mannes GA, Sommer A, Höchter W. et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1992; 4: 697-702.
11. Dooley CP, Mc Kenna D, Humpreys H, et al. Histological gastritis in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 278-82.
12. Stolte M, Bethke B. Elimination of *helicobacter pylori* under treatment with omeprazole. *Z Gastroenterol* 1990; 28:271-4.
13. Sharma BK, Santaha IA, Wood EC, Walt RP, Pereira M, Noone P, et al. Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *BMJ* 1984; 289: 717-719.
14. Bayerdörfler E, Ottenjahn R. The role of antibiotics in *Campylobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(suppl 142): 93-100.
15. O'Connor HJ, Axon AIB, Dixon MI. *Campylobacter*-like organisms unusual in type A (pernicious anemia gastritis. *Lancet* 1984; ii:1091.