

7 günlük standard üçlü tedaviye C ve E vitamini eklenmesi Helikobakter pilori eradikasyon oranını artırır

Supplementation of 7-day standard triple therapy with vitamins C and E increases the *Helicobacter pylori* eradication rate

Fatih GÜZELBULUT¹, Mesut SEZİKLİ¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA², Suna YAPALI³, Ali Tüzün İNCE¹, Ayşe Oya ÖVÜNÇ KURDAŞ¹

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Kocaeli
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Türkiye’de *Helikobakter pilori* prevalansı yaklaşık %80’dir. Proton pompa inhibitörü, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan standard üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon oranı zamanla azalmaktadır. Eradikasyon oranını arttırmak amacı ile bu rejimlere probiyotikler ve çeşitli vitaminler eklenmiştir. Bu çalışmanın amacı 7 günlük standard üçlü tedaviye 14 gün süre ile C ve E vitamini eklenmesinin *Helikobakter pilori* eradikasyon oranını artırıp arttırmayacağını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 53 *Helikobakter pilori* pozitif nonülser dispepsili hasta dahil edildi. Tüm hastalar 7 günlük lansoprazol 30 mg BID, amoksisilin 1000 mg BID ve klaritromisin 500 mg BID ile birlikte 14 günlük vitamin C 500 mg BID ve vitamin E 200 IU BID aldı. Eradikasyon oranları intention-to-treat ve per-protocol analizleri ile hesaplandı. **Bulgular:** Elli hasta çalışmayı tamamladı. *Helikobakter pilori* eradikasyonu intention-to-treat analizde 53 hastanın 31’inde (58,5%), per-protocol analizde 50 hastanın 31’inde(62%) sağlandı. **Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen eradikasyon oranı başarılı olarak kabul edilen %80’in altında olsa da daha önceki çalışmalarda 7 günlük standard üçlü tedavi ile elde edilen oranlardan daha yüksektir. Tedaviye antioksidan C ve E vitaminlerinin eklenmesi eradikasyon oranını arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Vitamin C, vitamin E, *Helikobakter pilori* eradikasyonu

Background and Aims: In Turkey, the estimated prevalence of *Helicobacter pylori* infection is approximately 80%. The eradication rate has been decreasing over time with standard triple therapy regimens including a proton pump inhibitor plus amoxicillin plus clarithromycin. These regimens have been supplemented with probiotics and various antioxidants to increase the eradication rate. The aim of this study was to evaluate whether supplementation of the 7-day standard triple therapy with vitamins C and E for 14 days would increase the *Helicobacter pylori* eradication rate. **Materials and Methods:** This study included 53 patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia. All patients received lansoprazole 30 mg BID, amoxicillin 1000 mg BID, and clarithromycin 500 mg BID for 7 days, as well as vitamin C 500 mg BID and vitamin E 200 IU BID for 14 days. Eradication rates were calculated using both intention-to-treat and per-protocol analyses. **Results:** Fifty-three patients were analyzed using intention-to-treat analysis. Fifty patients completed the study. *Helicobacter pylori* eradication was achieved in 31 (58.5%) of the 53 patients included in the intention-to-treat analysis and in 31 (62%) of the 50 patients included in the per-protocol analysis. **Conclusions:** Although this eradication rate is lower than the accepted 80% eradication rate, it is higher than eradication rates achieved in previous studies with 7-day standard triple therapy. Supplementation with antioxidants increases the eradication rate.

Key words: Vitamin C, vitamin E, *Helicobacter pylori* eradication

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı *Helikobakter pilori* (*Hp*) ile enfektidir. *Hp* enfeksiyonu kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması’nın (MALT) patogenezinde suçlanmaktadır (1-4). *Hp* 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından birinci derece karsinojen olarak tanımlanmıştır (5).

Türkiye dünyadaki yüksek *Hp* enfeksiyonu prevalansına sahip ülkelerden birisidir. Türkiye’de *Hp* enfeksiyonu prevalansının yaklaşık %80 olduğu tahmin edilmektedir (6).

Proton pompa inhibitörü, amoksisilin ve klaritromisin’den oluşan standard üçlü tedavi rejimi, *Hp* eradikasyonunda en sık kullanılan tedavi seçeneğidir (7). 7 günlük standard üçlü tedavi rejimi düşük prevalanslı bölgelerde uygun bir tedavi seçeneği olmasına rağmen Türkiye gibi yüksek prevalanslı bölgelerde 10 veya 14 günlük standard üçlü tedavi rejiminin kullanılması önerilmektedir.

Bununla birlikte 14 günlük standard üçlü tedavi ile de *Hp* eradikasyon oranları giderek düşmektedir. Yeni antibiyo-

İletişim: Fatih GÜZELBULUT

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,
Tıbbiye Cad, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye
Faks: + 90 216 414 45 02 • E-mail: fguzelbulut@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.06.2010 • **Kabul Tarihi:** 10.10.2010

Bu çalışma 26. Ulusal Gastroenteroloji Haftası’nda
(Ankara, 14-18 Ekim 2009) poster olarak sunulmuştur.

tiklere karşı direnç gelişmesi kaçınılmaz görünmektedir. *Hp* eradikasyon oranlarını arttırmak için bu tedavilere çeşitli probiyotikler ve antioksidanler eklenmiştir. Yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada 14 günlük standard üçlü tedavi rejimi ve bizmut subsitrat kombinasyonuna C ve E vitamini eklenmesi ile hastaların %90'ından fazlasında *Hp* eradikasyonu sağlanmıştır (8). Antioksidanların *Hp* tarafından meydana getirilen mikroçevreyi bozarak veya doğrudan bakteriyi inhibe ederek eradikasyonu arttırdığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda antioksidanların *Hp* kolonizasyonu ve proliferasyonu üzerine etkileri gösterilmiştir (9-11). Bu bilgilerin ışığında 7 günlük standard üçlü tedavi rejimine 14 günlük C ve E vitamini ekleyerek hasta uyumunu arttırmak ve tedavi maliyetini azaltmak sureti ile eradikasyon oranının artıp artmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya gastroenteroloji polikliniğine başvuran *Hp*-pozitif non-ülser dispepsi tanılı 53 hasta alındı. *Hp* pozitifliği histolojik inceleme ve hızlı üreaz testi (CLOtest, Ballard Medical Products, USA) ile saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında histolojik inceleme ve hızlı üreaz testi için mide antrum ve korpusundan 2 örnek alındı. Daha önce *Hp* eradikasyon tedavisi alanlar, üst gastrointestinal sistem cerrahisi veya malignite öyküsü olanlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, pilor darlığı olanlar, gebeler ve penisilin veya diğer antibiyotiklere allerjisi olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca *Hp* eradikasyonunu etkileyebileceği için son 4 hafta içinde bizmut tuzları, H₂ histamin reseptör blokerleri, steroid dışı antiinflamatuvar, proton pompa inhibitörü, antibiyotik veya probiyotik kullananlar da çalışmaya alınmadı. Çalışma 2004 Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onandı.

Çalışma prospektif, açık uçlu ve tek merkezli olarak yapıldı. Tüm hastalara 7 gün lansoprazol 30 mg BID, amoksisilin 1000 mg BID ve klaritromisin 500 mg BID ile birlikte 14 gün vitamin C 500 mg BID ve vitamin E 200 IU BID verildi. 14 gün sonunda hastalar ilaç yan etkileri açısından değerlendirildi. Reçete edilen ilaçların %80'inden fazlasını alan hastalar tedaviye uyumlu kabul edildi. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra *Hp* eradikasyonu ¹⁴C-üre nefes testi ile değerlendirildi.

Tüm hastalar intention-to-treat (ITT) ve per-protocol (PP) analiz ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL,

USA) programı ile yapıldı. Sonuçlar kantitatif değişkenler için ortalama ± standard deviasyon ve kalitatif değerlendirmeler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki *Hp* eradikasyon oranları arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirildi ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Otuzüçü kadın ve 20'si erkek olmak üzere toplam 53 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. 3 kadın hasta tedavi sonrası takiplere gelmedi ve 50 hasta çalışmayı tamamladı. ITT analizinde 53 hastanın 31'inde (%58,5), PP analizde 50 hastanın 31'inde (%62) *Hp* eradikasyonu sağlandı. Eradikasyon oranları Tablo 2'de verilmiştir. Sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre hem ITT hem de PP analizde daha iyi eradikasyon oranları elde edildi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,528) (Tablo 3):

En sık görülen yan etkiler bulantı ve ağızda metalik tattı. Ancak belirtilen yan etkiler hafifti ve tedavi iyi tolere edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada lansoprazol 30 mg BID, amoksisilin 1000 mg BID ve klaritromisin 500 mg BID'den oluşan 7 günlük standard üçlü tedaviye 14 günlük vitamin C 500 mg BID ve vitamin E 200 IU BID eklendi. Daha önce yapılan çalışmalarda 7 günlük standard üçlü tedavi ile elde edilen *Hp* eradikasyon oranları başarılı olarak kabul edilen %80'in çok altında olduğu için kontrol grubu oluşturulmadı. Bunun yerine bu çalışmada elde edilen eradikasyon oranı

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve sigara içme alışkanlıkları

	Hasta
Hasta sayısı	53
Ortalama yaş (yıl)	39,13±11,88
Cinsiyet	
Kadın	33
Erkek	20
Sigara kullanımı	
Var	15
Yok	38

Tablo 2. Eradikasyon oranları

	Hasta - ITT/PP	
Eradikasyon oranı	Kadın (n=17)	51,5/56,7%
	Erkek (n=14)	70/70%
Toplam (n=31)		58,5/62%

Tablo 3. Sigara içme alışkanlığı ve eradikasyon oranları

	Sigara içen (n=8) - ITT/PP	Sigara içmeyen (n=23) - ITT/PP	p
Eradikasyon oranı	53,3/53,3%	60,5/65,7%	0.528

daha önce 7 günlük standard üçlü tedavi kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen eradikasyon oranları ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda eradikasyon oranları ITT analizde %58,49, PP analizde %62 olarak gerçekleşti. Bu oranlar başarılı olarak kabul edilen %80'in altında olmasına rağmen daha önce 7 günlük standard üçlü tedavi ile elde edilen oranlardan daha yüksekti. Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada omeprazol 30 mg BID, amoksisilin 1000 mg BID ve klaritromisinden oluşan 7 günlük üçlü tedavi ile 1996'da %88 oranında *Hp* eradikasyonu sağlandığı, 3 yıl sonra aynı tedavi ile bu oranın %69,4'e düştüğü gösterilmiştir (12, 13). Aynı tedavi ile eradikasyon oranları düşmeye devam etmiş ve 2005'te %40'a inmiştir (14).

Türkiye'de 7 günlük standard üçlü tedavi artık kullanılmaktadır. Günümüzde 10 veya 14 günlük standard üçlü tedavi *Hp* eradikasyonunda en sık tercih edilen tedavi seçeneğidir. Omeprazol 30 mg BID, amoksisilin 1000 mg BID ve klaritromisinden oluşan 14 günlük üçlü tedavi ile %45-60 oranında *Hp* eradikasyonu sağlanmaktadır ve bu oran başarılı olarak kabul edilenin çok altındadır. Türkiye'de yapılmış geniş, randomize, kontrollü bir çalışmada hastalara söz konusu rejim kullanılarak 7 ve 14 gün tedavi verilmiş ve sırası ile %24 ve %43 oranında *Hp* eradikasyonu sağlanmıştır (15). Güliter ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise aynı rejim ile hastaların %45,8'inde *Hp* eradikasyonu sağlanmıştır (16). Bu çalışmamızda C ve E vitamini ekleyerek aynı tedavi rejimini daha düşük doz ve daha kısa süre ile ve dolayısı ile daha az yan etki ile vererek hastaların %58,49'unda *Hp* eradikasyonu sağladık. Bu oran 2 kat dozda ve 2 katı süre ile tedavinin verildiği 14 günlük standard üçlü tedavi rejimi ile elde edilen oranlar düzeyindedir. Her ne kadar bu oran %80'in çok altında da olsa 7 günlük standard üçlü tedavi ile elde edilenlerden çok daha yüksektir.

Antioksidanlar *Hp* tarafından meydana getirilen mikroçevreyi bozarak ve antibiyotik özelliklerinden dolayı bak-

teriyi doğrudan inhibe ederek eradikasyon oranını yükseltmektedir. *Hp* kolonize olduğu bölgede oksidatif stres arttırmakta ve kendisini gastrik asitten ve vücudun defans mekanizmalarından koruyacak bir mikroçevreye oluşturmaktadır. Reaktif oksijen ürünleri bakteri tarafından metabolik ve fizyolojik yollarla oluşturulmakta ve vücut için zararlı oksidatif reaksiyonlara yol açmaktadır. Oksidanlarda artma ya da antioksidanlarda azalma önlenemezse oksidatif stres meydana gelmektedir. Bu nedenle vücutta homeostazi sağlayacak, sürekli yenilenen antioksidan sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Aksi takdirde oksidatif stres meydana gelecek ve çeşitli patofizyolojik durumlara yol açacaktır. Reaktif oksijen ürünlerini zararsız moleküllere dönüştüren işleme scavenger aktivite denmektedir. Doğal antioksidanlar bu yolla etki göstermektedir. C ve E vitaminleri ise reaktif oksijen ürünlerinin etkisini azaltarak veya onlara hidrojen molekülü transfer ederek inaktif moleküllere dönüştürmekte ve baskılayıcı etki göstermektedir. C ve E vitaminlerinin inflamasyonu azalttığı ve bakteri tarafından meydana getirilen mikroçevreyi bozduğu gösterilmiştir (17, 18).

Daha önce yaptığımız çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da antibiyotikler üzerine olan olumlu etkilerini sürdürmek için C ve E vitaminini antibiyotiklerin 2 katı sürede verdik. Elde ettiğimiz eradikasyon oranı düşük olmasına rağmen aynı antibiyotiklerin aynı dozda ve sürede verildiği çalışmalara göre daha yüksekti. *Hp* için henüz ideal ve standard bir tedavinin olmaması ve günden güne antibiyotiklere direnç gelişmesi de bizim tezimizi desteklemektedir. Buna göre *Hp* eradikasyon tedavileri sadece antibiyotikler değil, *Hp*'ye karşı etkili olan diğer materyalleri de içermelidir.

Sonuç olarak 7 günlük standard üçlü tedavi rejimleri ülkemiz için artık önerilmeyen bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi rejimine E ve C vitaminleri eklenmesi ise eradikasyon oranını arttırmaya rağmen elde edilen oranlar yeterli değildir. Ancak sonuçlarımız E ve C vitaminlerini mevcut eradikasyon rejimlerine eklemenin eradikasyon oranını arttırabileceği yönünde yol göstermektedir. Antioksidanların bakteri tarafından oluşturulan mikroçevreyi bozarak mı yoksa bakteriyi doğrudan inhibe ederek mi eradikasyon oranını arttırdığı konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. JAMA 1995; 274: 1064-6.
2. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-71.

3. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-73.
4. Wilkinson M. *Helicobacter pylori*: an overview. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 59-60.
5. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-9.
6. Akin L, Tezcan S, Haşçelik G, Çakır B. Seroprevalence and some correlates of *Helicobacter pylori* at adult ages in Gülveren Health District, Ankara, Turkey. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 847-56.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III C consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
8. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Sezikli H, et al. Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? *Helicobacter* 2009; 14: 280-5.
9. Sjunnesson H, Sturegård E, Willén R, Wadström T. High intake of selenium, beta-carotene, and vitamins A, C, and E reduces growth of *Helicobacter pylori* in the guinea pig. *Comp Med* 2001; 51: 418-23.
10. Sun YQ, Girgensone I, Leanderson P, et al. Effects of antioxidant vitamin supplements on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2005; 10: 33-42.
11. Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, et al. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut* 1998; 43: 322-6.
12. Kadayıfçı A, Şimşek H, Tatar G. The efficiency of omeprazole and dual antibiotic treatment schemes for *H.pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol* 1996; 7: 228-32.
13. Uygun A, Ares Y, Erdil A, et al. Efficacy of omeprazole plus two antimicrobials for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Clin Ther* 1999; 21: 1539-48.
14. Uygun A, Tüzün A, Yeşilova Z, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin protokolünün karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4: 172-5.
15. Gümürdülü Y, Serin E, Özer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 668-71.
16. Güliter S, Keleş H, Özkurt ZN, et al. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*? *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 29-33.
17. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984; 1: 1396-7.
18. Halliwell B, Gutteridge JM eds. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed. Oxford, UK: Oxford Science Publications, 2000.