

Helicobacter Pylori Tedavisinde Azitromisin

Dr. Mustafa GÜLŞEN, Dr. A. Kemal GÜRBÜZ, Dr. Can UYGURER, Dr. Sait BAĞCI,
Dr. Necmettin KARAEREN, Dr. Kemal DAĞALP, Dr. Ahmet ALPER

Özet: Bu çalışmada yeni bir antibiyotik olan azithromycin'in (AZ) *Helicobacter Pylori* (HP) eradikasyonundaki rolü araştırıldı.

Bu gaye için, dispeptik semptomları bulunan, gastriti histopatolojik yöntemle kanıtlanmış olan ve başka hiçbir hastalığı bulunmayan HP(+) 40 hastanın 20'sine colloidal bismuth subcitrate (CBS) 300 mg x 4/15 gün + metranidazole (M) 500 mg x 2/10 gün + tetracycline (T) 500 mg x 4/10 gün veya amoxicillin (A) 500 mg x 4/10 gün protokolü, 20'sine de AZ + omeprazole protokolü uygulandı. HP mevcudiyeti "bi-opsi urease test" ve histopatolojik yöntemle belirlendi. Tedavilerin bitiminden 1 ay sonra yeniden özofago-gastroduodenoskopi (ÖGD) yapılarak HP eradikasyon oranı saptandı.

HP eradikasyonu üçlü tedavi grubunda (18/20) %90 olarak bulunurken "AZ" grubunda (4/20) %20 olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı ($p<0.01$).

Bu çalışmayla AZ'nin HP eradikasyon tedavilerinde rol oynayamayacağı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, eradikasyon, azitromisin.

İlk keşfedildiği yıllarda fazla ilgi görmeyen fakat son yıllarda yapılan araştırmalarda peptik ülser nüksü ile sıkı ilişkisi ispatlanan *Helicobacter pylori* ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Özellikle *Helicobacter pylori* tedavisi ile ilgili sayılamayacak kadar çok araştırma yapılmış ve yapılmaktadır. Bunun sebebi, ucuz, uygulanması kolay, etkin, kısa süreli tedavi rejimlerinin geliştirilmek istenmesidir. Halihazırda *Helicobacter pylori* tedavisinde en çok kullanılan tedavi, üçlü antibiyotik kombinasyonlarıdır (1,2,3).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara.

Summary: AZITHROMYCIN TREATMENT IN *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

We investigated the role of azithromycin in the treatment of *Helicobacter Pylori* (HP) infection.

40 HP (+) histologically proven gastritis patients who have no any other disease were included in this study. 20 of them were put on colloidal bismuth subcitrate 300 mg x 4/15 days + Metranidazole 500 mg x 2/10 days + Tetracycline 500 mg x 4/10 days or Amoxicillin 500 mg x 4/10 days and other 20 patients took Azithromycine 500 mg/day + omeprazole 20 mg/14 days. HP investigated by histopathologic method and biopsy urease test. Same procedures were repeated to evaluate the eradication of HP after 4 wk following final dose.

HP eradication rate was remarkably greater with triple therapy protocol (90%; 18/20) with respect to azithromycin treatment (20% 4/20), ($p<0.01$).

This big difference between treatment protocols suggest that azithromycin has no role in eradication of HP.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, azithromycin.

Bu çalışmanın gayesi; *Helicobacter pylori* tedavisinde ucuz, uygulanması kolay, etkin, kısa süreli tedavi rejimleri arayışlarına katkıda bulunmak idi. Bu gaye ile biz yeni bir antibiyotik olan AZ'i kullandık.

15 üyeli aglikon halkasında bir azo-metil substitüsyon içermesi nedeniyle AZ (CP-62, 993) aktive spektrumları makrolidlere benzeyen yeni bir antimikrobik ilaç sınıfı olan azalidlerin prototipidir (4). Gerek klinik tolerabilite ve güvenirliliğinin iyi oluşu (5) gerek dokularda yüksek konsantrasyonlara erişmesi ve günlük tek doz alımının birçok enfeksiyonun tedavisinde yeterli

Tablo I: A ve B gruplarındaki hastaların genel özellikleri.

		Grup A	Grup B
Cinsiyet	Erkek	6	13
	Kadın	14	7
Yaş (yıl)*		37,9 (24-69)	40,7 (19-52)
Kronik Aktif Gastrit		11	9
Kronik Süperfisiyel Gastrit		9	11

(*) Ortalama (alt-üst sınır)

oluşu (6, 7, 8, 9, 10) ve gerekse in-vitro çalışmalarında azitromisin Helicobacter pylori'ye etkili olduğunun saptanması (11, 12, 13) bizi bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya yaş ortalamaları 39,3 olan 19'u erkek toplam 40 hasta alındı. Hastaların tümü, dispeptik semptomlara sahipti. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. İlk gruba (Grup A) AZ kapsül 500 mg x 1/10 gün (sabah yemekten 2 saat sonra) + Omeprezole kap 20 mg x 1/14 gün (sabah kahvaltıdan yarım saat önce) uygulandı. Diğer gruba (Grup B) ise CBS 300 mg x 4/15 gün + M 500 mg x 2/10 gün + T 500 mg x 4/10 gün veya A 500 mg x 4/10 gün (postprandiyal) uygulandı. Hastaların özellikleri Tablo-I'de görülmektedir. İki grup arasında yaş, cins, sigara alkol kullanımı, semptomların mevcudiyet süresi ve kronik aktif gastrit/kronik süperfisiyel gastrit oranı açısından anlamlı fark yoktu. Üst gastrointestinal sistem şikayetleri dışındaki sistemlerle ilgili şikayetleri veya kronik hastalıkları olanlar, çalışmaya dahil edilmedi. Tedaviye başlamadan 15 gün öncesine kadar hiçbir ilaç kullanmamış olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, rızaları alındıktan sonra tedaviye başlanıldı.

Tüm hastalara ilk olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Antrumdan ve korpustan ikişer biopsi alındı. Helicobacter pylori tetkiki için hem üreaz testi kullanıldı. Hem de histopatolojik tetkik istendi. Her iki tetkikte de Helicobacter pylori saptanan hastalar çalışmaya alındı. Her iki grupta da tedavinin bitiminden bir ay sonra Helicobacter pylori eradikasyon ora-

Tablo II: H.P. Eradikasyon oranları.

	A Grubu	B Grubu
H.P. Eradike olan	4 (%20)	18 (%90)
H.P. Eradike olmayan	16 (%80)	2 (%10)

nını saptamak için aynı işlemler tekrarlandı. Endoskopik olarak konulan tüm gastrit tanıları, histopatolojik olarak da teyit edildi.

Her iki grupta da Helicobacter pylori tedavisine alınan cevaplar belirlendikten sonra, iki grubun sonuçları kıyaslanarak, AZ'in Helicobacter pylori tedavisindeki rolü belirlenmeye çalışıldı. Sonuçların istatistikî değerlendirilmesinde Chi-Square testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Helicobacter pylori (+) olan A grubundaki 20 vakada AZ tedavisi sonunda Helicobacter pylorinin eradikasyonu sadece 4 vakada sağlanabilmiştir (%20). Bu gruptaki gastritli hastaların 11'inde (%55) kronik aktif gastrit, 9'unda ise kronik süperfisiyel gastrit vardı (%45).

B grubundaki hastaların ise 9'unda kronik aktif gastrit (%45), 11'inde (%55) kronik süperfisiyel gastrit mevcuttu. 20 vakalık bu grupta ise üçlü tedavi sonunda Helicobacter pylorinin eradikasyonu 18 vakada (%90) sağlanabilmişti (Tablo II).

A ve B grubunun tedavi sonuçlarını kıyasladığımızda, A grubundaki başarımın B grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

AZ'nın yan etkisi olarak sadece bir hastada diyare gözlemlendi ve 2 hafta içinde kendiliğinden düzeldi. Başka bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Antimikrobiyal bir ajanın farmakokinetik profili enfeksiyonun eradikasyonu için gerekli olan bu ajanın enfeksiyon bölgesinde bulunuşunu, doz rejimini ve tedavi süresini belirler. Mevcut oral antibiyotiklerin birçoğunun dokularda kısa kalması nedeni ile gün içinde sık alınması ve uzun süre kullanılması gerekmektedir. Bu doz rejimlerine hastaların uyamaması sık rastlanan

bir problemdir ve başarısız klinik sonuçların alınmasına yol açabilmektedir.

Helicobacter pylori eradikasyonu güç olup tedavi maliyetini artıran ikili-üçlü ilaç kombinasyonlarıyla bile her zaman başarılı olunamamaktadır. Kombinasyonlardaki ilaç sayısı arttıkça ilaçlara ait yan etkilerin insidansı da artmaktadır. Bu sebeplerden ötürü *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna karşı basit, ucuz, güvenilir tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada yeni bir antibiyotik olan AZ ile *Helicobacter pylori* (+) hastalarda klinik bir araştırma gerçekleştirilmiştir.

AZ, azalid adı verilen yeni bir antibiyotik sınıfının ilk üyesidir. Makrolidlere benzemektedir. Kimyasal bakımdan, bir lakton halkasının 9 a pozisyonunda metil-substitue bir azot içermektedir. 15 üyeli bir halkaya sahip olması AZ'in fagositlere ve diğer hücrelere penetre olmasına yol açar. 500 mg'lık bir tek oral dozundan sonra elde edilen biyoyararlılık oranı %37 dolayındadır (14). İlaç, yemeklerle birlikte alındığında biyoyararlılığı belirgin şekilde azalmaktadır (15). Bu husus çalışmamızda dikkate alınarak AZ yemekten 2 saat sonra uygulanmıştır. AZ'in antasidlerle birlikte kullanılması durumunda antiasitlerin absorpsiyonu etkilemediği, fakat doruk serum seviyelerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (5). Bundan dolayı, çalışmamızda azitromisinle birlikte antasit değil de omeprazol kullanılmıştır. Ayrıca omeprazol'un *Helicobacter pylori* eradikasyonuna yardımcı olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (16,17).

AZ, bakterilerin polipeptit sentezini engelleyerek etkili olmaktadır. Antibiyotiklerin doku konsantrasyonları çok zaman serumdakine yakın veya daha düşük olduğundan antimikrobik etkinliğin yorumlanması sırasında genellikle serum düzeyleriyle MIC (Minimum Inhibitory Concentration) değerleri arasında bağlantı kurulur. Bu durum, AZ için yanlıştır. Çünkü AZ dolaşımı hızla terkederek uzun süreli yüksek konsantrasyonlara ulaştığı dokulara geçer. İn-vitro bir çalışmada *Helicobacter pylori* 'ye karşı AZ'in MIC₉₀ değeri 0,25 µg/ml olarak bulunmuştur (18).

Pediyatrik bir popülasyondan elde edilen 18 HP suşu üzerinde Loo'nun yaptığı in-vitro çalışmada, azitromisinin HP üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (11).

Mc Nulty'nin in-vitro çalışmasında da (18), HP üzerine AZ'in etkili olduğu gösterilmiştir. Hardy'nin çalışmasında ise, klaritromisin kadar olmamakla birlikte, AZ'in *Helicobacter pylori* üzerine in-vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir (13).

Harrison'un gastrik kanser nedeniyle operasyon geçirecek olan 27 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (12), AZ konsantrasyonlarının, gastrik doku örneklerinde, gastrik mukusdakinden 5-10 kat ve gastrik sıvıdakinden ise 20 kat daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin tek bir 500 mg'lık oral dozdan sonra 5 gün devam ettiği gösterilmiş olup, bu durumun HP enfeksiyonlarının tedavisinde bir avantaj sağlayabileceği ileri sürülmüştür. AZ'nin yan etkisi de azdır. Nitekim çalışmamızda sadece 1 vakada yan etki olarak diyare görülmüştür. AZ ile ilgili bütün bu olumlu görünen şartlara rağmen yaptığımız çalışmada AZ'in HP (+) hastalardaki eradikasyona katkısını %20 olarak bulduk. Üçlü tedavinin %90'lık eradikasyon oranı AZ'den anlamlı olarak çok daha fazla bulunmuştur (p<0.01). Kaldı ki bu çalışmada AZ, *Helicobacter pylori* eradikasyonuna olumlu etkileri olduğu ileri sürülen omeprazol ile kombine edilmiştir. Buna rağmen eradikasyon oranı %20'yi geçememiştir.

Glupeczynski'nin 12 HP (+) gastritli hastada yaptığı çalışmada (19) AZ 7 gün süreyle günde 500 mg tek doz halinde verilmiş ve 1 ay sonra yapılan kontrolde eradikasyonun sadece 2 hastada (%17) sağlandığı gösterilmiştir. Bu 2 hastanın ise 3 ay sonra yapılan kontrollerinde yeniden HP enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Glupeczynski, bu başarısızlığın ilaca karşı tedavi sırasında ortaya çıkan akkiz rezistansa bağlı olduğunu göstermiştir. Glupeczynski'nin %17'lik rakamı, bizim bulduğumuz %20'lik rakama benzerlik göstermektedir.

Eritromisin ve diğer makrolidlerin pH 5,5'da pH 7,5' a göre 100 kez daha az aktif oldukları bildirildiğinden (19), AZ'in de klinik etkinliğinin mide

asiditesini azaltıcı ajanlarla birlikte verilmesi halinde artacağı düşünülebilir. Fakat bizim çalışmamızda Omeprazolle birlikte kullanıldığı halde, AZ'in *Helicobacter pylori* üzerine in-vivo etkili olmadığı görülmüştür.

Rezistansın yanı sıra ilacın gastrik mukusta lokal inaktivasyonunun da in-vivo başarısızlığa katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir (19). Bizim çalışmamızdaki başarısızlığı da bu sebeplerle açıklamak mümkündür.

AZ'in günde 500 mg'dan olmak üzere 10 günlük tedavi maliyeti Nisan 1994 itibarıyla 1.081.000,-Lira'dır. Yurdumuzda yapılan bu ilk çalışma ile AZ'in *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olmadığı ve bundan sonra yapılması düşünülen benzeri çalışmalarda bu yüksek maliyetin de gözardı edilmemesi gerektiği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Borody TJ, Cole P Noonon S: Long term C. pylori recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; 94: 43 (abstr.)
2. Börsch G, Mai U, Opferkuch W: Oral triple therapy may effectively eradicate C. pylori in man: a pilot study. *Gastroenterology* 1988; 94: 44 (abstr.)
3. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR: Prospective double blind trial of duodenal relapse after eradication of C. Pylori. *Lancet* 1988; ii; 1437-42.
4. Neu HC: *The Am J of Medicine* 1991; 91: Suppl A 12-18.
5. Hopkins S: *The Am J of Medicine* 1991; 91: Suppl 3A 40-45.
6. Schentag JJ, Borlow CH: *Am J of Medicine* 1991; Suppl 3A, 5-11.
7. Steingrimsson O, Olafsson JH: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J. Antimicrob Chemother.* 1990; 25 (Suppl A) 109-114.
8. Baldwin DR, Wise R, Andrews SM: Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur. Respir J.* 1990, 3, 886-890.
9. Lassus A.: Comparative studies of azithromycin in skin and Soft-tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species. *J. Antimicrob. Chemother* 1990 25 (Suppl A): 115-121.
10. Young LS, Wiviott L, Wu M: Azithromycin for treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex infection in patients with AIDS. *Lancet* 1991; 338: 1107-1109.
11. Loo VG, Sherman P, Matlow AG: H. Pylori infection in a pediatric population: in-vitro susceptibilities to omeprazole and eight antimicrobial agents. *Antimicrob-Agents-Chemother.* 1992 May; 36(5): 1133-1135.
12. Harrison JD, Jones JA, Morris DL: Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991 Oct; 10 (10): 862-4.
13. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM: Susceptibility of Campylobacter Pylori to macrolides and Fluoroquinolones. *J. Antimicrob. Chemother* 1988 Nov.; 22(5): 631-6.
14. Foulds G: The pharmacokinetics of azithromycin in Human Serum and Tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 73-82.
15. Data On File, Pfizer Inc, New-York.
16. Beyler A, Gören A, Özden A: Omeprazol ve Omeprazol+Amoxicilline Tedavisinin ülser iyileşmesi ve H. Pylori Klirensine etkisi. *Gastroenteroloji* 1993, C4, S3; 468-475.
17. Guido B., Miglioli M., Barbara L.: Omeprazole *Helicobacter Pylori*, Gastritis and Duodenal Ulcer. *The Lancet*, December 1989.
18. Mc Nulty CA, Dent JC: Susceptibility of Clinical isolates of C. Pylori to Twenty-One Antimicrobial Agents. *Eur J Clin Microbiol Inf. Dis.* 1988; 7; 566-569.
19. Glupczynski Y, Burette A: Failure of azithromycin to eradicate C.Pylori from the stomach because of acquired resistance during treatment (letter). *AM J. Gastroenterol* 1990; 85: 98-9.