

***Helikobakter pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin yeri**

Dr. M.Enver DOLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa

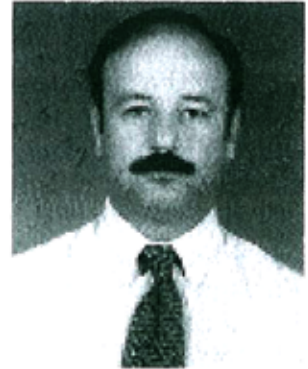
Günümüzde *H.pylori* gastrit, peptik ülser, mide kanseri gibi gastroduodenal hastalıkların çoğunun etiyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bakterinin direnç geliştirme özelliğinin yanı sıra hastanın uyum zorlukları da tedaviyi güçleştirmektedir. Bu nedenle hekimler *H.pylori* eradikasyonu için çeşitli tedavi rejimleri kullanmak zorunda kalmaktadırlar. Genellikle tek antibiyotik ile eradikasyonun yetersiz kalması proton pompa inhibitörleri (PPI)+ikili ya da üçlü antibiyotik içeren ilaç kombinasyonlarının tercih edilmesine yol açmaktadır. Günümüzde PPI'ler kullanılan tedavi rejimlerinin değişmez ilacı olmuştur.

H.pylori'nin sebep olduğu gastroduodenal hastalıkları tedavide kullanılacak ideal anti mikrobiyal ajanda istenen özellikler şunlardır.

- a. Hem lokal hem de sistemik olarak bu organizmaya karşı aktif olmalıdır.
- b. Asid stabil olmalıdır.
- c. Gastrik mukus ve kriptlerde bulunan HP'lerde yeterli penetrasyonu gösterilebilmektedir.

Günümüzde halen mevcut olan proton pompa inhibitörleri;

1. Omeprazol (OMP)
2. Lansoprazol (LPZ)



Dr. M. Enver DOLAR

3. Pantoprazol

4. Pariprazol

olmak üzere dört adettir. (Tablo 1).

Tablo 1. Proton pompa inhibitörleri

Omeprazol (OMP)

Lansoprazol (LPZ)

Pantoprazol

Pariprazol

PPI'lerinin *H. pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılması iki ana sebebi vardır, bunlardan biri direkt anti-*H.pylori* etkileri diğeri de kullanılan antibiyotiklerin etkisini güçlendirmeleridir.

Tablo 2. Proton pompa inhibitörlerinin etki mekanizmaları

A. Anti *H. pylori* etkileri

1. Direkt antimikrobiyal etkiler (hem serbest ve hemde epitelyal hücrelere yapışmış *H.pylori*'e karşı), (1).
 - a. In vitro nötral pH'da çoğalmayı inhibe edici etki (Bakterisidal), (2).
 - b. In vivo çoğalmayı süprese edici etki (Bakteriyostatik), (3).
2. İndirekt etkiler
 - a. *H. pylori*'nin motilite, adezon ve üreaz özelliklerini inhibe ederek gastrik kolonizasyona engel olur.
 - b. *H. pylori* tarafından aktive edilmiş nötrofilleri in vitro ve in vivo inhibe ederek gastrik mukozal hasarı önler. (Nötrofillerini kemotoksisini, degranülasyonu ve süperoksid oluşumunu etkileyerek)

B. Antimikrobiyaller üzerine olan etkileri

1. İntragastrik çevreyi modifiye ederek antibiyotikler için daha bakterisidal hale getirir ve organizmanın AB tedavisine daha duyarlı hale gelmesine olumlu etkiler yaparlar (4).
 - a. Asid süpresyonu yaparak AB'lerin bakterisidal potansiyellerini artırırlar, MIC değerlerini azaltırlar.
 - b. Gastrik sekresyonu azaltarak gastrik mukozada AB konsantrasyonu artırır.
 - c. Ortamda asiditenin azalması AB'in daha stabil kalması sağlar ve /veya ilacın parçalanması geciktirir.
 - d. Asitditenin ortamda azalması viskoziteyi azaltarak antibakteriyal ajanların gastrik mukozaya daha derin penetre olmasını sağlar (5).

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ VE ANTİMİKROBİYAL AJANLAR

PPI ile antibiyotiklerin kombine edilerek verilmesi, bu ilaçların etkilerini güçlendirmektedir. *H.pylori* eradikasyonunda kullanılan AB kombinasyonunda optimal asid süpresyonu önemlidir. Total asid süpresyonu gerekli olmayıp, hatta parsiyel asid süpresyonu daha iyi netice verebilir. Asid süpresyonuna devamlı mı yoksa yalnızca intermittan olarak mı ihtiyaç olduğu açık değildir. Bazı çalışmalarda AB kombinasyonuna geçilmeden tedavi öncesi asid süpresyonu yapılması tedavi rejiminin etkisini azalttığı bildirilmektedir. Bu muhtemelen mikroorganizmanın yüksek pH ortamına adaptasyonuna ve antibiyotike dirençli formların gelişmesine bağlıdır (5).

PPI'leri ve anti-mikrobiyaller arasındaki ilişkilere daha yakından bakacak olursak; OMP ile metronidazolün birlikte verilmesi artan intragastrik pH'da metronidazolün iyonize ve non-iyonize form oranında değişmeye neden olarak etkisini potansiyalize eder (4). Amoksisilinin oral verilmesinden sonra lokal etki yaratır, ancak gastrik sıvıda konsantrasyonu yükseltir. PPI ile amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin arasındaki in vitro etkileşim sinerjik ve additive tipdedir (2). Ampisilin nötral pH'da asidik pH'dan 10 kez daha aktiftir. Klaritromisin, pH 5.5 den 7.2'e çıkarsa anti-*H.pylori* aktivitesi 16 kez artar. Klaritromisin ivitro olarak asidik pH'da (6.5) MIC₉₀ değeri 0.03 mg/L iken bazik pH (7.3)'den MIC₉₀ <0.015 mg/L dir (7). Yani bazik pH'de anti-

Bugünkü bilgilerimize göre, LPZ'ün anti bakteriyel etki mekanizması klasik antimikrobiyal ajanlardan farklı olup intrinsik anti-*H.pylori* aktivitesi vardır. LPZ'un in vivo olarak da etkisi *H.pylori*'yi süprese (bakteriyostatik) edici olup bakterisidal değildir.

H.pylori aktivitesi daha fazladır. pH'nın hafifçe artması ile tetrasiklinlerin MIC değeri iyileşmekte ve etkisi güçlenmektedir. pH 5.5'den 7.5'e yükselirse MIC değeri 4 kez azalır. Asit azaldığı zaman muhtemelen Bizmut da gastrik mukozaya daha derin olarak pentere olmaktadır (7).

LANSOPRAZOLUN ETKİLERİ VE OMEPRAZOL İLE ARASINDAKİ FARKLAR

Proton pompa inhibitörlerinin prototipi olan OMP 'un zamandan beri *H. pylori* eradikasyonunda kullanılmakta olup hakkında LPZ'e göre daha fazla bilgi birikimi vardır. Ancak LPZ ile yapılan çalışmalarda son zamanlarda artış göstermiştir. Bu *H.pylori*'yi inhibe edici etki bakteriyel üreaz aktivitesine olan etkisine bağlı değildir. İnhibisyon asidik ortamda, nötral ortamdan daha fazladır.

LPZ'ün majör metabolitleri en az LPZ'ün kendisi kadar hatta daha fazla *H.pylori*'ye karşı aktivite gösterir bu etki *H.pylori* türlerine selektiftir (3). LPZ invivo olarak antral *H.pylori* yoğunluğunun ve antral inflamasyonu azaltır. LPZ yalnızca *H.pylori*'nin çoğalmasını süprese etmekle, kalmaz, ayrıca epitelyal virülans faktörleri olan motilite, adezyon ve üreaz özelliklerini inhibe ederek *H.pylori*'nin gastrik mukozada kolonize olmasına engel olur (8). LPZ, *H.pylori* tarafından aktive edilen nötrofillerin invitro ve invivo olarak inhibe ederek nötrofillerinin oluşturduğu gastrik mukozal hasarı azaltabilir. LPZ nötrofillerini kemotaksisini degranülasyonu, süperoksid ve serbest oksijen radikal oluşumunu etkiler (9). LPZ'un bu etkileri nötrofillerde lizozomlara direkt olarak bağlanarak nötrofil toplanmasını ve toksik metabolitlerin salınmasını inhibe ederek oluşturur. LPZ'un anti-ülser etkisinin en az bir parçası gastrik pH'yı arttırmasına ve *H. pylori*'nin gastrik epitelyal hücre çoğalmasını inhibe edici etkisini ortadan kaldırmasına bağlıdır böylece ülser zeminin epitelizasyonu hızlanır. LPZ ve metabolitlerinin anti-*H.pylori* aktiviteleri spesifik olup 27 değişik bakteri

türünü yüksek (100 mg/lt) konsantrasyonlarda bile etkilemez. Böylece LPZ'nin intestinal florayı değiştirme ve diğer bakterilere karşı AB direncinin gelişimini indüklemeye gibi yan etkileri yoktur (6).

LPZ'ün gastrik asit süpresyon etkisi ve gastrik kolonizasyonu süprese edici etkisi OMP'den daha fazladır. Bu özellik *H.pylori* eradikasyonunda adjuvan rol oynayabilir (10). LPZ'un invitro *H.pylori*'e karşı olan aktivitesi Bizmut tuşlarına eşit ve OMP'den 4 kez daha fazladır (4). Tedavinin ilk haftasında LPZ'un bioyararlanımı OMP ile karşılaştırıldığında daha iyidir ve asit süpresyonu daha hızlı ve daha fazladır (8). Ayrıca LPZ monoterapisinin, *H.pylori* eradikasyonu ve klerens başarısı OMP monoterapisinden daha üstündür. Ancak üç ve dördü LPZ ve OMP tedavi rejimlerinin *H.pylori* eradikasyon oranları birbirine benzerdir.

LPZ'ün invitro MIC değeri, OMP'den 4 kez daha düşüktür. MIC değeri LPZ için 0.78-6.25 µg/ml, OMP için 25-50 µg/ml, H₂RA için >200 g/mL olarak bildirilmektedir (8).

LANZSOPRAZOL ESASLI TEDAVİ REJİMLERİNDE TEDAVİ BAŞARILARI

LPZ kullanılarak yapılmış monoterapi veya 3-4 günlük gibi kısa, bir veya iki haftalık süreler ile ikili ve üçlü hatta dördü LPZ+antibiyotik kombinasyonu içeren tedavi rejimleri ile pek çok naif ve karşılaştırmalı çalışma mevcuttur. Burada eradikasyon başarı oranları açısından bir kaç örnek verilerek sonuçlar irdelenecektir.

Bir çalışmada tek ilaç ile tedavide LPZ ile gastrik ülserde, iyileşme %89, klerens %15.8, eradikasyon %53, duodenal ülserde, iyileşme %100, klerens %6.6 ve eradikasyon %0 iken, OMP ile tedavide gastrik ülserde iyileşme %95.7, klerens %21, eradikasyon %4.4 ve duodenal ülserde iyileşme %100, klerens %20 ve eradikasyon %10 olarak bildirilmiştir (10).

LPZ (30mg/gün)+Klaritromisin (3x500 mg/gün) dual tedavi rejimi ile genel olarak eradikasyon başarısı %23-73 arasındadır (11).

H.pylori eradikasyonun da iki haftalık 3x500mg/gün Klaritromisin+2x30mg/gün LPZ tedavisi 3x500 mg Klaritromisin+30 mg LPZ tedavisinden daha etkilidir. Odds ratio 2.1 (%95;CI 0.8-5.7) dir. Dört haftalık tedavide ise LPZ+Klaritromisin tedavisinde 30 mg/gün ile 2x30 mg/gün arasında anlamlı farklılık yoktur.

Dört günlük LPZ esaslı tedavi ile elde edilen eradikasyon başarısı %95, OMP esaslı tedavi ile %91 bulunmuştur. Yedi günlük 4'lü LPZ 2x30 mg/gün+Metronidazol 3x500 mg/gün+Tetrasiklin 2x500 mg/gün+ Bizmut subsitrat 4x120 mg/gün rejimi ile eradikasyon oranı %90'dır (12).

Yapılan bir meta-analizde eradikasyon başarıları, OMP+nitroimidazol+makrolid ile %90 LPZ ile %72; OMP+amoksisilin+makrolid ile %86, LPZ ile %89; OMP+nitroimida-

zol+amoksislin ile %84, LPZ ile %70 olarak rapor edilmektedir. Genel olarak OMP bazlı triple tedavi rejimlerinde *H.pylori* eradikasyon oranı %80-85. LPZ bazlı triple tedavi rejimlerinde *H. pylori* eradikasyonu oranı %78-88 arasındadır.

Yapılan yeni çalışmalarda OMP, Lansaprazol ve Pantoprazol ile yapılan tedavilerde eradikasyon başarısı birbirine yakındır (10-14).

YAN ETKİLER

LPZ içeren protokol ile yapılan bir çalışmada yan etkiler, yan etki yok %21, minör yan etki % 54, orta derecede yan etki % 9, şiddetli yan etki % 6 olarak bildirilmektedir. Yan etki olarak da bulantı, ağız kuruluğu, yumuşak gaita, tat değişiklikleri, angina, muskuler hasar, baş ağrısı rapor edilmiştir (15).

KAYNAKLAR

1. Iwaki T, Satoh H, Nakao M, et al. Lasoprazole a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:490-6.
2. Sjöström JE, Frykland J, Rühler T, et al. In vitro antibacterial activity of Omeprazole and its selectivity for *Helicobacter* spp. Are dependent on incubation condition. Antimicrob Agents Chemother 1996; 10:621-3.
3. Ogoshi K, Kato T, Sakagawa T. Peptic ulcer therapy with lasoprazole and *H. pylori* eradication. J Clin Gastroenterol 1995, 20 (suppl 1):S97-99.
4. Mc Laren, McColm AA, Bagshaw J, et al. Eradication of *H. pylori* without antibiotics (Abstract). Gut 1995;37 (suppl 1):A63.
5. Goldard AF, Spiller RC. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. Aliment Ther 1996;10:105-9.
6. Axon ATR. The potential value of Lansoprazole in *Helicobacter pylori* eradication. J Clin Gastroenterol 1995, 20 (suppl 1):S43-7.
7. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferrano MJ, et al. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:888-9.
8. Nakao M. Antibacterial properties of lansoprazole alone and in combination with antimicrobial agents against *Helicobacter pylori* J Clin Gastroenterol 1995, 20 (suppl 1):S32-7.
9. Suzuki M, Nakamura M, Mori M, et al. Lasoprazole inhibits oxygen - derived free radical production from neutrophils activated by *H. pylori*. J Clin Gastroenterol 1995, 20 (suppl 1):S93-6.
10. Yamamoto I, Fukuda Y, Okui M, et al. Proton pump inhibitors for *H. pylori* eradication in patients with peptic ulcer. J Clin Gastroenterol 1995, 20 (suppl 1):S38-42.
11. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-helicobacter pylori treatment regimens. Scand J Gastroenterol 1996; 31 (suppl 220):27-40.
12. Van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, et al. Treatment of *H. pylori* infection: A review of the world literature. Helicobacter 1996; 1:6-9.
13. Bardhan KD. Triple therapy as a cure for helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996, 8 (suppl 1):S27-30.
14. Pounder RE, Williams MP. The treatment of *H. pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11 (suppl 1):35-41.
15. de Boer WA, van Etten RJXM, B Schade RWB, et al. 4- day Lansoprazole quadruple therapy: A highly effective cure for *H. pylori* infection. Am J Gastroenterol 1996; 91:1778-82.