

Çocukluk çağında Helicobacter pylori'ye yönelik üçlü eradikasyon tedavisinde proton pompası inhibitörü ile H₂ reseptör blokörünün karşılaştırılması

Özlem D. Süoğlu¹, Berna Elkabes², Semra Sökücü³
Cem Öcal⁴, Uğur Çevikbaş⁵, Günay Saner⁶

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ¹Pediyatri Uzmanı, ⁶Pediyatri Profesörü,
İstanbul Tıp Fakültesi ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁵Patoloji Profesörü

SUMMARY: Süoğlu ÖD, Elkabes B, Sökücü S, Öcal C, Çevikbaş U, Saner G. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). Comparison of proton pump inhibitor versus H₂ receptor blocker based triple therapy protocols for eradication of H. pylori infection in children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 15-19.

Sixty-five children with a diagnosis of H. pylori (Hp) infection based on rapid urease test and histological examination were evaluated in terms of efficacy and therapeutic cost of omeprazole versus ranitidine. Children were assigned to receive either omeprazole (1-3 mg/kg/day) (OKM-group) or ranitidine (4-6 mg/kg/day) (RKM-group) together with clarithromycin (15 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day). Hp status was checked four weeks after completion of therapy by rapid urease test and histological examination obtained by repeat endoscopy. Treatment side effects were similar in the OKM-group (n=24) and RKM-group (n=41). Hp eradication rates were 91.7% and 85.4%, respectively (p>0.05). Our study suggests that no statistical difference between OKM therapy and RKM therapy exists in terms of efficacy and side effects in children.

Key words: Helicobacter pylori, child, treatment, omeprazole, ranitidine.

ÖZET: Çocuklarda H. pylori'ye (Hp) yönelik üçlü eradikasyon tedavisinde omeprazol ile ranitidin'in etkinlik ve maliyet yönünden karşılaştırıldığı bu çalışmada endoskopik biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi ve histolojik incelemeyle Hp enfeksiyonu tanısı konan 65 çocuğa, klaritromisin (15 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) ve omeprazol (1-3 mg/kg/gün) (OKM-grubu) ya da ranitidin (2-4 mg/kg/gün) (RKM-grubu) tedavileri verildi. Eradikasyon tedavisinin başarısı, dört hafta sonra tekrarlanan endoskopik yöntemlerle değerlendirildi. OKM-grubu (n=24) ile RKM-grubu (n=41) arasında tedaviye bağlı yan etkiler açısından farklılık yoktu. Hp eradikasyon oranları, OKM grubunda %91.7 (22/24), RKM grubunda ise %85.4 (35/41) olarak bulundu (p>0.05). Çocuklarda Hp enfeksiyonu tedavisinde OKM tedavisi ile RKM tedavisi arasında etkinlik ve yan etkiler açısından fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, çocuk, tedavi, omeprazol, ranitidin.

Peptik hastalık patogenezine katkısı iyi bilinen ve insan için karsinojen olduğu gösterilmiş ilk bakteri olan Helicobacter pylori (Hp), özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında kazanılmaktadır¹⁻⁴. Hp'nin çocukluk çağında eradikasyonu peptik semptomların iyileştirilmesinin yanı sıra olası geç komplikasyonların önlenmesi açısından da yarar sağlar.

Erişkinler ve çocuklarda HP enfeksiyonunun tedavisinde denenen farklı ilaç kombinasyonları ile seçilen ilaçlara ve tedavi süresine bağlı olarak %43 ile %90 arasında değişen eradikasyon oranları bildirilmektedir⁵⁻⁹. Çocukluk çağı HP enfeksiyonunun etkin tedavisinde amoksisilin, klaritromisin ve nidazol grubu antibiyotiklerden herhangi ikisiyle birlikte gastrik asit salgısını

baskılayıcı bir ilaçtan oluşan üçlü tedavi rejimlerinin, daha önceleri denenmiş olan ikili tedavilerden üstün olduğu artık iyi bilinmektedir. HP ile enfekte çocuklarda ikili antibiyotik tedavisi ile kombine olarak verilen asit baskılayıcı ilacın seçimi konusunda ise kontrollü klinik çalışmalara dayanan yeterli veri bulunmamakta, ancak yine de proton pompası inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir¹⁰. Oysa Hp eradikasyon tedavisi kombinasyonlarında H₂ reseptör blokörleri ile proton pompası inhibitörlerinin (PPI) etkinliğini karşılaştıran sınırlı sayıda çocuk hastayı kapsayan az sayıda çalışma bulunmakta, PPI'nin yeğlenmesi erişkin çalışmalarının sonucuna dayanmaktadır¹¹⁻¹³. Bu çalışmada Hp ile enfekte Türk çocuklarında omeprazol içeren üçlü kombinasyon tedavisi ile ranitidin içeren üçlü kombinasyon tedavisinin HP eradikasyonunda etkinliğini karşılaştırdık.

Materyal ve Metot

Ocak 1996 ile Ocak 1999 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nda Hp enfeksiyonu tanısı konan 65 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Çalışma grubumuzdaki hastalara endoskopik inceleme yapılmasına neden olan endikasyonlar dispepsi, kusma, melena/hematemez şeklinde aşikar gastrointestinal sistem kanaması ya da büyüme gelişme geriliği idi. Kusmanın eşlik etmediği bulantı, yemeklerle ilişkili epigastrik ağrı, aşırı gaz oluşumu ve geçirme şeklindeki semptomlar dispepsi olarak tanımlandı. Her hastanın endoskopik incelemesi sırasında, ösefajit, mide mukozasında yüzeysel erozyonlar ve/veya ödem ve hiperemi şeklinde tanımlanan gastrit, mide ülseri, antral nodülerite, duodenit ve duodenal ülser varlığı araştırıldı. Hp enfeksiyonu tanısı, mide antrum ve korpusundan alınan mukozal biyopsi örneklerinde Hp'nin histolojik olarak gösterilmesi (Giemsa boyası) ve pozitif hızlı üreaz testine (CLO test, Delta, West Beutley, Western Australia) dayanılarak kondu.

Çalışma grubundaki hastalara, iki hafta boyunca günde 15 mg/kg iki doz da oral klaritromisin ve günde 20 mg/kg iki doz da oral metronidazole ek olarak, istatistiksel randomizasyon yapılmadan ancak rastgele bir düzende verilen omeprazol (günde 1-3 mg/kg,

oral yoldan) (OKM grubu) ya da ranitidin'den (günde 4-6 mg/kg, oral yoldan) (RKM grubu) oluşan üçlü Hp eradikasyon tedavisi uygulandı. Tedaviye bağlı yan etkiler tedavi sırasında ya da tedavi bitiminde kaydedildi. Tüm çocuklarda tedavinin başarısı, tedavinin tamamlanmasından dört hafta sonra, ilk tanıda yararlanan endoskopik yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışmaya alınan çocukların tamamı tedaviye iyi uyum gösterdi ve iki haftalık tedavi süresini ve tedavi bitiminden sonra dört haftalık izlem süresini tamamladı. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 10.5 ± 3.6 (sınırlar 1.5-16.0) yıldır. OKM grubundaki hastaların yaş ortalaması, RKM grubundakilerden farklı gözükmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). OKM grubunda 24 çocuk (altısı kız), RKM grubunda ise 41 çocuk (18'i kız) bulunmaktaydı (Tablo I). Tedavi gruplarının rastgele uygulanması konusunda birebir eşitlik dikkate alınmadığından RKM grubundaki hasta sayısı daha fazlaydı. İki farklı tedavi grubunun başvuru semptomları karşılaştırıldığında, gastrointestinal kanama ile başvuran hastaların sayısı her iki grupta da benzerken, kusma ve dispepsi RKM grubunda daha sık, büyüme geriliği ise OKM grubundaki çocuklarda daha sık gözükmekteydi.

Endoskopik bulgular değerlendirildiğinde, çalışma grubunun bütününde en sık karşılaşılan bulgular sırasıyla gastrit (%56.9), antral nodülerite (%32.3) ve duodenit (%23.1). OKM grubundaki 10 çocukta (%41.7), RKM grubunda ise 11 çocukta (%26.8) endoskopik görünüm normaldi (p<0.05). OKM grubundaki dokuz hastada ve RKM grubundaki 10 hastada birden fazla endoskopik bulgu saptandı. Antral nodülerite OKM grubunda RKM grubundan daha yüksek sıklıktaydı, ancak iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (%37.5 ve %29.3, p>0.05). Diğer endoskopik bulguların OKM grubu ve RKM grubundaki dağılımı benzerdi (Tablo II). Gastrik ülser, her iki grupta da yalnızca birer hastada saptandı.

İki haftalık tedavi süresince hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı. Her iki grupta da ailelerin yarıya yakını çocuklarının özellikle klaritromisinini tadı nedeniyle zorlanarak içtiğinden söz ettiyse de tedavi süresinin sonuna dek ilacın

Tablo I. Omeprazol-Klaritromisin-Metronidazol (OKM) grubu ile Ranitidin- Klaritromisin-Metronidazol (RKM) grubunun özellikleri

| | OKM grubu (n=24) | RKM grubu (n=41) | Toplam |
|------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Erkek/kız | 18/6 | 23/18 | 41/24 |
| Yaş* | 11.7 ± 2.5 (7-16) | 8.9 ± 3.6 (1.5-16) | 10.5 ± 3.6 (1.5-16) |
| Semptomlar* | | | |
| Dispepsi | 13 (%54.2) | 26 (%63.4) | 39 (%60.0) |
| Kusma | 3 (%2.5) | 7 (%17.1) | 10 (%15.4) |
| Melena/hematemez | 7 (%29.2) | 12 (%29.3) | 19 (%29.2) |
| Büyüme geriliği | 4 (%16.7) | 3 (%7.3) | 7 (%10.8) |

Ortalama ± standart sapma (dağılım)

Tablo II. Çalışma grubuna ilişkin endoskopik bulgular, yan etkiler ve tedavi yanıtı

| Endoskopik bulgular | OKM grubu (n=24) | RKM grubu (n=41) | Toplam | İstatistiksel karşılaştırma* |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------------|---------------------------------|
| Gastrit | 13 (%54.2) | 24 (%58.5) | 37 (%56.9) | ÖD |
| Gastrik ülser | 1 (%4.2) | 1 (%2.4) | 2 (%3.1) | ÖD |
| Antral nodülerite | 9 (%37.5) | 12 (%29.3) | 21 (%32.3) | ÖD |
| Duodenit | 6 (%25) | 9 (%22.0) | 15 (%23.1) | ÖD |
| Duodenal ülser | 3 (%12.5) | 5 (%12.2) | 8 (%12.3) | ÖD |
| Ösefajit | 2 (%8.3) | 3 (%7.3) | 5 (%7.7) | ÖD |
| Yan etkiler (hafif ishal) | 3 (%12.5) | 5 (%12.2) | 8 (%12.3) | ÖD |
| H. pylori eradikasyonu | 22 (%91.7) | 35 (%85.4) | 57 (%87.7) | ÖD |

* Khi-kare testi, ÖD önemli değil (p>0.05).

eksiksiz olarak kullanıldığını belirtti. OKM grubundaki 24 hastadan üçünde (%12.5), RKM grubundaki 41 hastadan beşinde (%12.2) tedavinin ikinci haftasında hafif ishal gözlemlendi; tedavinin tamamlanmasından sonra tüm çocukların dışkılaması normale döndü.

Tedavinin tamamlanmasından sonraki dördüncü haftada tedavi sonrası erken sonuçların değerlendirildiği kontrol endoskopisinde, OKM grubunda 22 hastada (%91.7), RKM grubunda ise 35 hastada (%85.4) Hp eradikasyon tedavisinin başarılı olduğu saptandı (Tablo II). OKM grubunda Hp eradikasyon oranı biraz daha yüksek gözükmesine karşın RKM grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p>0.05). Hp eradikasyonu sağlanan tüm hastalarda endoskopik bulguların da gerilediği dikkat çekti. Kontrol endoskopisinde Hp pozitifliği devam eden OKM grubundaki iki çocuktan birinde ilk endoskopi sırasında saptanan ösefajit gerilerken, diğerinde endoskopik gastritin devam ettiği gözlemlendi. Hp eradikasyonunun sağlanmadığı RKM grubundaki altı hastadan birinde tedavi öncesi saptanan gastrit ve ösefajit, ikisinde ise

başlangıçtaki duodenit kontrol endoskopisinde gerilemiş bulundu; buna karşılık birisinde gastrit, ikisinde duodenit ve ösefajit saptanmış olan diğer üç hastada endoskopik düzelme olmadığı görüldü. OKM ve RKM gruplarının her ikisinde de Hp eradikasyonunun sağlanmadığı hastaların yarısında (1/2'e karşılık 3/6) tedavi ile endoskopik bulgulara gerileme kaydedildi.

Tartışma

Çocukluk çağında Hp enfeksiyonuna yönelik optimal eradikasyon tedavisinin belirlenmesinde, elde edilen eradikasyon oranlarının yanı sıra ilaçların maliyetinin ve tedaviye uyumun da dikkate alınması gerekir. 90'lı yılların başlarında denenen altı haftalık ikili antibiyotik tedavisi ile %80'leri aşan eradikasyon ve 18 aylık izlemde %20'lere ulaşan tekrarlama oranları bildirilmiştir¹⁴. Catalano ve arkadaşları¹⁵ Hp pozitif duodenal ülserli erişkinlerde 28 gün süreyle uygulanan omeprazol ve ranitidin monoterapilerinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki tedavi grubunda da tedavi sonunda ülser iyileşme oranlarını benzer bulmuştur. Buna karşılık aynı

çalışmada antral biyopsi örneklerinde Hp pozitifliğinin omeprazol verilen hastaların %95'inde, ranitidin verilenlerin ise yalnızca %5'inde kaybolduğunun saptanması omeprazolün Hp üzerindeki güçlü etkisine bağlanmıştır. De Boer ve arkadaşları¹⁶ ise bizmut, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan üçlü Hp eradikasyon tedavisine asit süpresyonu amacıyla dördüncü ilaç olarak eklenen omeprazolün 108 hastalık çalışma gruplarında yedi günlük tedavi sonunda başarı oranlarını %83.3'den %98.1'e çıkardığını bildirmiştir. Bu bulguların ışığında Behrens ve arkadaşları⁹ da çocuklarda bir haftalık omeprazol ve amoksisilin tedavisini, omeprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan bir haftalık üçlü tedavi ile karşılaştırmışlar; üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranlarının 1.5 kat arttığını saptayarak ikili tedavinin Hp enfeksiyonu olan çocuklarda önerilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Son on yıllık dönemde, başlıca amoksisilin, ampisilin, metronidazol, tinidazol, klaritromisin ve daha ender olarak spiramisin ya da furozalidon'u kapsayan çeşitli antibiyotiklerle birlikte bizmut tuzları veya çoğu kez asit süpresör olarak PPI çocuklarda Hp'ye yönelik eradikasyon tedavilerinde denenmiştir¹⁷. H₂ reseptör blokerlerinin çocuklarda üçlü Hp eradikasyon tedavisindeki yerine ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır. Proton pompası inhibitörlerinin H₂ reseptör blokörlerinden üstün olduğuna ilişkin yayınlanmış yeterli karşılaştırmalı bir veri olmamasına karşın, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu'nun çocukluk çağı Hp enfeksiyonunun tanı ve tedavisine ilişkin bildirgesinde üçlü eradikasyon tedavisinde omeprazol ya da eşit asit süpresör etki gösteren herhangi bir başka PPI kesin olarak önerilmektedir¹⁰.

İki haftalık tedavi protokolü uygulanan bizim hasta grubumuzda, ikili antibiyoterapiye ek olarak ranitidin verilenlerin %85'inde, omeprazol verilenlerin ise %91'inde Hp enfeksiyonu eradike edilmiş olup iki grup arasında tedavinin etkinliği açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 1999 yılında Oderda ve arkadaşları¹² iki hafta boyunca amoksisilin, tinidazol ve ranitidin tedavisi verdikleri 32 çocuktan tedaviyi tamamlayan 29'unda %86, bir hafta boyunca amoksisilin, tinidazol ve omeprazol tedavisi verdikleri 36 çocuktan tedaviyi tamamlayan 34'ünde ise %91 Hp

eradikasyonu sağlandığını bildirmiştir. Bu çalışmada iki grubun tedavi sürelerinin farklı oluşu, sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Oderda ve arkadaşlarının¹² sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da omeprazol içeren üçlü kombinasyon ile sağlanan eradikasyon oranı biraz daha yüksekçe gözükmekteyse de istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, çocuklarda Hp enfeksiyonunun eradikasyonunda PPI'nin H₂ reseptör blokerlerine tercih edilmesi için yeterli veri bulunmadığına inanıyoruz. Bizim çalışmamızın sonuçları da, çocuklarda Hp enfeksiyonunda üçlü eradikasyon tedavisinde omeprazolün ranitidinden üstün olmadığını düşündürmektedir. Hem tedaviye uyumun artırılması hem de etkinlik korunurken maliyetin düşürülmesi açısından gelecekte daha fazla çocuğu kapsayan hasta serilerinde bir haftalık H₂ reseptör blokörüne dayanan üçlü eradikasyon tedavisi ile bir haftalık PPI'ne dayanan üçlü eradikasyon tedavileriyle elde edilen tedavi sonu eradikasyon oranlarının ve tekrarlama oranlarının karşılaştırılması yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
2. Yeung CK, Fu KU, Yuen KY, et al. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1212-1215.
3. Huang J-Q, Sridhars CY, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179.
4. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-753.
5. Dohil R, Israel DM, Hassal E. Effective 2 week therapy for *Helicobacter pylori* disease in children. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 244-247.
6. Walsh D, Goggin N, Rowland M, Durnin M, Moriarty S, Drumm B. One week treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 1997; 76: 352-355.
7. Casswall TH, Alfven G, Drapinski M, Bergstrom M, Dahlstrom KA. One week treatment with omeprazole, clarithromycin and metronidazole in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 415-418.
8. Moshkowitz M, Reif S, Brill S, et al. One week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 102: E141.

9. Behrens R, Lang T, Keller KM, et al. Dual versus triple therapy of Helicobacter pylori infection: results of a multicenter trial. Arch Dis Child 1999; 81: 68-70.
10. Gold BD, Colletti RB, Abbot M, et al. Medical position statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490-497.
11. De Carvalho AS, Querioz DM, Mendes N, et al. Triple antimicrobial therapy plus H2 receptor antagonist or omeprazole in the eradication of Helicobacter pylori in children with duodenal ulcer. Gut 1998; 43 (Suppl 2): A74.
12. Oderda G, Caristo P, Kuvidi M, et al. Evaluation of different treatment schedules in childhood Helicobacter pylori gastritis: a 10 year experience. Gut 1999; 45 (Suppl 3): A94.
13. Ell C, Schoerner C, Solbach W, et al. The AMOR study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxicillin and metronidazole for eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 685-691.
14. Oderda G, Vaira D, Ainley C, et al. Eighteen month follow up of Helicobacter pylori positive children treated with amoxicillin and tinidazole. Gut 1992; 33: 1328-1330.
15. Catalano F, Mangiameli A, Inserra G, et al. Omeprazole vs ranitidine in short term treatment of Helicobacter pylori positive duodenal ulcer patients. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 9-11.
16. de Boer W, Drissen W, Jansz A, Tygat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection. Lancet 1995; 345: 817-820.
17. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of Helicobacter pylori eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (Suppl 3): 59-66.