

## Klaritromisin-Amoksisilin-Lansoprazol Kombinasyonunda Optimal Tedavi Süresi

Mehmet Horoz<sup>1</sup>, Cengiz Bölükbaş<sup>1</sup>, Füsün F. Bölükbaş<sup>1</sup>, Ali Uzunköy<sup>2</sup>, Aliye Soylu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

### ÖZET

**Amaç.** Helikobakter pilori eradikasyonunda kullanılan kombine üçlü tedavinin 1 ve 2 haftalık sürelerle verilmesi ile elde edilen başarı oranlarının karşılaştırılması.

**Metod.** Epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran, endoskopilerinde peptik ülser, gastrit veya duodenit ile birlikte Helikobakter pilori pozitifliği saptanan 56 (27 kadın, 29 erkek; yaş ortalaması 43±13) olgu çalışmaya alındı. Helikobakter pilori tanısı hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile konuldu. Olgular rastgele 2 gruba ayrılarak, 1. gruba 1 hafta, 2. gruba ise 2 hafta süre ile lansoprazol + amoksisilin + klaritromisin verildi. Kombinasyon tedavisi sonrası, primer lezyon iyileşmesini sağlamak amacıyla lansoprazol tedavisine 1. grupta 4, 2. grupta ise 3 hafta süre ile devam edildi. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra endoskopi ile birlikte hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme tekrarlanarak primer lezyon iyileşmesi ve Helikobakter pilori eradikasyon oranı değerlendirildi.

**Sonuçlar.** Kombinasyon tedavisini 1 hafta süreyle alan grupta HP eradikasyonu ve primer lezyon iyileşme oranları sırasıyla %65.4 ve %92.3 iken, 2 haftalık tedavi alan grupta bu oranlar sırasıyla %66.7 ve %96.7 idi (sırasıyla, p=0.571, p=0.446). Olguların klinik ve demografik karakteristiklerine göre alınan yanıt oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (tümü için, p>0.05).

**Yorum.** Bir veya iki haftalık üçlü kombinasyon tedavisinde Helikobakter pilori eradikasyonu oranı değişmemektedir. Tedavi süresinden bağımsız olarak, üçlü kombinasyon tedavisine alınan yanıt oranları düşme eğiliminde olup, bu da antibiyotik dirençli suşların arttığını gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler.** Üçlü tedavi, Helikobakter pilori eradikasyonu, tedavi süresi.

## Optimal Treatment Duration Of Clarithromycin-Amoxycillin-Lansoprasol Combination

### SUMMARY

**Aim.** To compare the efficacy of one-week course of triple therapy for Helicobacter pylori eradication with two-weeks course.

**Method.** Fifty-six consecutive patients (27 female, 29 male; mean age 43±13) who submitted for evaluation of epigastric pain and dyspeptic symptoms and who were endoscopically diagnosed as peptic ulcer disease or duodenitis or gastritis with Helicobacter pylori infection. Helicobacter pylori infection was confirmed by rapid urease test and histological examination. The patients were randomly divided into two groups. Lansoprasole with amoxycillin + clarithromycin combination were administered for one-week to first group, while two-weeks to second group. On completion of the combination therapy, lansoprasole was continued as single dose to promote primary lesion healing for 4 weeks in first group and 3 weeks in second group. Four weeks after completion of treatment, all patients underwent repeated endoscopy with rapid urease test and histopathologic examination to assess primary lesion healing and helicobacter pylori eradication rate.

**Results.** Helicobacter pylori eradication and primary lesion healing rate were found as 65.4% and 92.3% in one-week course of combination therapy group, while 66.7% and 96.7% in two-weeks course (p=0.571, p=0.446, respectively). There were no significant differences in success rates in relation to patients' clinical and demographic characteristics between two groups (both, p>0.05).

**Conclusion.** One- or two-weeks course of triple therapy does not influence Helicobacter pylori eradication rate. Independently from treatment duration, Helicobacter pylori eradication rate of triple therapy seems to be decreasing which may be related to growing up in antibiotic resistance strains.

### GİRİŞ

Helikobakter pilorinin (HP) kronik aktif gastrit ve peptik ülser hastalığındaki patogenetik rolü bir çok çalışmada gösterilmiştir (1,2). Günümüzde HP'nin eradikasyonu peptik ülser tedavisinin

temelini oluşturmaktadır (3,4). Son zamanlarda HP'nin tedavisi üçlü veya dördü antibiyotik kombinasyonlarına bir antisekretuar ilaç eklenmesi ile yapılmaktadır (5,6,7). Bu amaçla

kullanılan kombine tedaviler içerisinde proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonu ile daha az yan etki ve daha yüksek kür oranları bildirilmiştir (8). PPI'nin ikili antibiyotiklerle kombine edildiği üçlü tedavilerde HP eradikasyon oranı %80-90 oranlarında rapor edilmektedir (9). Ancak çoklu ilaç kombinasyonlarında olguların günde yaklaşık 16 tablete kadar ilaç almaları gerekebilmekte; bu da hasta uyumunun azalması ve sonuçta tedavi başarısızlığına neden olmaktadır (5,6,7,10,11). Bu olumsuzluklar araştırmacıları 3'lü veya 4'lü kombinasyonlar kadar etkin, ama hasta uyumu daha fazla olacak basit alternatif tedavi rejimlerini araştırmaya yönlendirmiştir (6,7).

Her ne kadar üçlü tedavinin 2 hafta süreyle verilmesinin HP eradikasyonu ve ülser iyileşmesinde daha etkin olduğu belirtilse de (12,13), 1 haftalık kombinasyon tedavisinin yeterli olacağı ve bu şekilde hasta uyumunun daha iyi olacağının vurgulandığı çalışmalar azımsanmayacak düzeydedir (14,15,16,17).

Peptik ülser hastalığında önemli bir etyolojik faktör olan ve tedavi edilmediği zaman tedaviden sonraki birinci yılda %85'lere varan nükslere sebep olabilen HP'nin (6) eradikasyonunda hasta uyumunun çok daha yüksek olacağı ve maliyetin de bir o kadar düşük olacağı PPI+ikili antibiyotik kombinasyonunun 1 hafta süre ile verilmesinin ülkemizdeki HP infeksiyonlarındaki etkinliğini araştırmak üzere bu çalışmayı planladık.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmaya epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran, yapılan endoskopilerinde duodenal ülser, gastrik ülser, duodenit ve/veya gastrit ile birlikte HP pozitifliği saptanan 56 (27 kadın, 29 erkek; yaş ortalaması 43±13) olgu çalışmaya dahil edildi (Tablo1). Endoskopiden önceki alanlar, ülser için cerrahi operasyon geçirenler, endoskopiden önceki 1 hafta içerisinde

NSAİİ ve/veya PPI ve 4 hafta içerisinde de bizmut tuzları ve/veya HP'ye karşı etkinliği bilinen herhangi bir antibiyotik alımı olanlar, bilinen gastrik malignite, hamilelik ve laktasyon öyküsü, endoskopik olarak özefagogastrik malignite, mide çıkış obstrüksiyonu bulgusu, klaritromisin ve amoksisiline karşı allerji öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Endoskopideki makroskopik görünlere göre duodenal ülser, gastrik ülser, gastrit ve/veya duodenit tanıları konuldu. Duodenal mukozadaki ülserasyonsuz eritematoz ve/veya ödematoz görünüm duodenit, aynı şekilde, gastrik mukozada bu tarzdeki erozyonlu ve/veya erozyonsuz görünüm gastrit olarak tanımlandı. HP tanısı için hızlı üreaz testi (prontDry test) ve histopatolojik tanı yöntemleri kullanıldı. Endoskopi sırasında 3'ü antrumdan 1'si korpustan olmak üzere en az 4 ayrı biyopsi materyali alındı. Antrumdan alınan 1 adet biyopsi materyali hızlı üreaz testi için kullanıldı, diğerleri %10 formol içerisinde konularak patoloji laboratuvarına gönderildi ve burada da rutin olarak hematoksilin-eosin boyası ile boyanıp mikroskop altında incelendi. Her iki yöntem ile de HP saptanan olgular, HP infeksiyonu açısından pozitif olarak kabul edildi.

Olgular rastgele 2 gruba ayrılarak 1. gruptaki 26 kişiye 1 hafta süreyle lansoprazol 2x30 mg + Klaritromisin 2x500 mg + Amoksisilin 2x1 gr; 2. gruptaki 30 kişiye aynı tedavi protokolü 2 hafta süreyle uygulandı. Kombinasyon tedavisinin bitiminden sonra lansoprazol tedavisi 5 haftaya tamamlandı.

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra olguların endoskopileri tekrarlandı. Endoskopi sırasında önceden tespit edilmiş olan lezyonların varlığı tekrar değerlendirildi ve HP'nin eradike olup olmadığının tespiti açısından da tanı aşamasında yapılan işlemler tüm olgularda tekrarlandı. Endoskopik olarak re-epitelizasyonun tamamlanmış olması ülserde iyileşme kriteri olarak alındı. Endoskopik olarak mukozada eritem, ödem ve/veya

erozyonun düzelmiş olması duodenit; histopatolojide gastrit aktivasyonunun kaybolması ise gastrit için iyileşme kriteri olarak kabul edildi. Hem hızlı üreaz testinin negatif olması ve hem de histopatolojik incelemede HP enfeksiyonuna ait bulguların tamamen kaybolmuş olması durumunda HP'nin eradike edilmiş olduğu kabul edildi.

#### İstatistik ve Analiz

Her iki tedavi rejiminin helikobakter pilori eradikasyonu ve mevcut primer gastrik

ve/veya duodenal lezyonun iyileşmesindeki başarı oranlarının karşılaştırılması için Ki-Kare Fischer exact test kullanıldı. Her iki gruptaki olguların yaş ortalamaları Student T-test karşılaştırıldı.

#### SONUÇLAR

Klinik ve demografik karakteristikler açısından başlangıçta her iki tedavi protoklündeki olgular arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1).

**TABLO 1** – Her iki gruptaki olguların klinik ve demografik karakteristikleri

	1 Haftalık tedavi alan	2 Haftalık tedavi alan
Yaş	44±13	43±15
Range	(19-70)	(23-73)
Cinsiyet		
Erkek	13 (%50)	14 (%46.7)
Kadın	13 (%50)	16 (%53.3)
Endoskopik Tanı		
Duodenit	7 (%26.9)	6 (%20)
Gastrit	8 (%30.8)	10 (%33.3)
Duodenal ülser	8 (%30.8)	11 (%36.7)
Gastrik ülser	3 (%11.5)	3 (%10)
Sigara		
Kullanan	9 (%34.6)	13 (%43.3)
Kullanmayan	17 (%65.4)	17 (%56.7)
Alkol		
Kullanan	3 (%11.5)	4 (%13.3)
Kullanmayan	23 (%88.5)	26 (%86.7)

Her iki gruptaki olgularda tedaviyi bırakmayı veya geciktirmeyi gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi. Olguların tedaviye uyumları tamdı. Ensık görülen yan etkiler ağızda metalik tat, diare ve dispeptik yakınmalar olup, bu yan etkilerin görülme sıklıkları, sırasıyla, 1 haftalık kombinasyon tedavisi grubunda; 8 (%30.8), 3 (%11.5), 2 (%7.7); 2 haftalık kombinasyon tedavisi grubunda ise 11 (%36.7), 5 (%16.6), 3(%10) idi (tümü için,  $p>0.05$ ).

Kombinasyon tedavisinin 1 hafta süreyle verildiği grupta 9 (%34.6), 2 hafta süreyle verildiği grupta ise 10 (%33.3) olguda HP'nin eradike edilemediği görüldü ( $p=0.571$ ). 1 ve 2 haftalık kombinasyon tedavisine alınan yanıt oranları olguların

cinsiyeti, mevcut primer duodenal ve/veya gastrik lezyonun karakteristiği, alkol ve/veya sigara kullanımı gibi klinik ve demografik karakteristiklere göre anlamlı değişiklik göstermedi (Tablo 2) (tümü için,  $p>0.05$ ). Gastrik ve/veya duodenal primer lezyonların iyileşmesi 1 haftalık tedavi grubunda 24 (%92.3), 2 haftalık tedavi grubunda ise 29 (%96.7) olguda gözlemlendi ( $p=0.446$ ). Tam iyileşme olmayan olgular; 1 haftalık tedavi grubunda 1 duodenit, 1 duodenal ülser; 2 haftalık tedavi grubunda 1 gastrit olgusu olup, bu olgulardan duodenal ülseri olan sigara, duodenit olgusunun ise hem sigara hem alkol alışkanlığı mevcuttu. Tedaviye yanıtız gastriti olan diğer olgunun ise sigara ve/veya alkol alışkanlığı mevcut değildi.

**TABLO 2 – Klinik ve demografik karakteristiklere göre tedavi gruplarındaki HP eradikasyon oranları**

	<b>1 Haftalık tedavi alan grupta HP eradikasyon oranları</b>	<b>2 Haftalık tedavi alan grupta HP eradikasyon oranları</b>
Tüm Olgular için	17 (%65.4) (n=26)	20 (%66.7) (n=30)
Cinsiyet		
Erkek	9 (%69.3) (n=13)	11 (%68.8) (n=16)
Kadın	8 (%61.6) (n=13)	9 (%64.3) (n=14)
Endoskopik Tanı		
Duodenit	4 (%57.7) (n=7)	3 (%50) (n=6)
Gastrit	7 (%87.5) (n=8)	7 (%70) (n=10)
Duodenal ülser	5 (%62.5) (n=8)	8 (%53.4) (n=11)
Gastrik ülser	1 (%33.3) (n=3)	2 (%66.7) (n=3)
Alkol kullananlar	3 (%100) (n=3)	4 (%100) (n=4)
Sigara Kullananlar	6 (%66.7) (n=9)	8 (%61.5) (n=13)

## TARTIŞMA

Gastrinomali ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç kullanımı olan olgular bir yana bırakılırsa, duodenal ülserlerin %95 ve gastrik ülserlerinse %80'inden fazlasında HP pozitifliği söz konusudur (18). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, HP'nin gastrik karsinoma oluşumundaki rolü dışlanamamaktadır (1,19). Avrupa Helikobakter pilori Çalışma Grubu (The European Helicobacter pylori Study Group), peptik ülser hastalığı, fonksiyonel dispepsi, düşük dereceli MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfoması ve şiddetli makro ve mikroskobik anormalliklerle birlikte seyreden gastrit olgularında HP'nin eradike edilmesini önermektedir (20).

Yukarıda belirtildiği gibi, peptik ülser oluşumundaki rolünün yanısıra gastrik malign süreçlerde de rolü olabilen bu ajanın eradikasyonunda kullanılan lansoprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonunun verilmesi gereken optimal süreyi belirlemek amacıyla, tedaviye uyumu ve tedavi maliyetini olumsuz etkileyebilecek uzun süreli tedavi ile bu olumsuzlukların daha az yaşanabileceği kısa süreli tedavinin HP eradikasyonundaki etkinliğini karşılaştırdığımız bu çalışmada, her iki tedavi rejiminin HP eradikasyonu ve primer lezyonun iyileşmesi üzerine olan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık.

HP eradikasyonu için optimal olan bir rejim, antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli suşların gelişmesi, yan etki sıklığı ve tedaviye uyum gibi nedenlerden etkilenebilmektedir (21, 22).

HP eradikasyonunda PPI temeline dayalı üçlü tedavi 1990'ların başlarında kullanılmaya başlanmış olup, ilk olarak amoksisilin ve tinidazol ile kombine edilmiştir (23). Antisekretuar ilaçların yokluğunda bile klaritromisinin HP'ye karşı etkin olduğunun Graham ve

arkadaşları tarafından gösterilmesinin (24) ardından, Bazzoli ve arkadaşları düşük doz klaritromisin (250mg) ve düşük doz omeprazol (20 mg gınaşırı) ile metronidazolün 7 gün süre ile kombine olarak verilmesinin %100'e varan eradikasyon sağladığını tespit etmişlerdir (23).

HP eradikasyon tedavisinin süresi halen tartışmalı bir konudur. ABD'den yayınlanan iki raporda amoksisilin ve klaritromisini içeren protokoller dahil, 14 günlük tedavinin 7 ve 10 günlük tedavilere göre daha etkili bir eradikasyon sağladığı belirtilmiştir (25). Fransa'da Lamouliatte ve arkadaşlarının (26) yaptığı bir çalışmada lansoprazole, amoksisilin ve klaritromisinin 7 ve 10 günlük sürelerle verilmesi karşılaştırılmış ve 10 günlük tedavinin anlamlı olarak daha yüksek eradikasyon sağladığı bulunmuştur.

Avrupa'da, MACH çalışmaları ve kıtanın kuzeyinde yapılan çok merkezli çalışmalardan sonra gerçekleştirilen Maastrich konsensusunda, HP eradikasyonu için 7 günlük tedavinin yeterli olacağı sonucuna varılmıştır (20). Nitekim, Laheij ve arkadaşlarının meta-analizinde (27) tedavi süresinin eradikasyon oranını etkilemediği belirtilmiştir. Ancak ABD'de FDA (Food and Drug Administration)'in de onayı ile halen 14 günlük tedavi verilmektedir.

Yurtdışında yapılan bu çalışmalarda ister kısa süreli ister uzun süreli tedavi rejimleri olsun, HP eradikasyon oranları %80-95, mevcut duodenal veya gastrik lezyonun (ülser, gastrit, duodenit) iyileşmesi ise %95-98 arasında bildirilmektedir (28, 29,30,31).

Ülkemizde HP eradikasyon tedavisinin süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar alınmıştır. Özden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lansoprazol-amoksisilin-klaritromisin kombinasyonunun 1 hafta süreyle verildiği grupta %82, 2 hafta süreyle verildiği grupta ise %90 eradikasyon başarısı

sağlanmıştır (32). Sarıtaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ülser iyileşme HP eradikasyon oranları 1 haftalık tedavi alan grupta %46.1 iken, 2 haftalık tedavi grubunda %87.5 olarak tespit edilmiştir (33). Aladağ ve arkadaşlarının ikili antibiyotik (amoksisilin + klaritromisin ) ile omeprazol veya lansoprazolu kombine ederek oluşturdukları 2 gruba kombinasyon tedavisini 1 hafta süre ile vermişler ve çalışma sonucunda her iki grupta da literatürdeki 2 haftalık kombinasyon tedavilerine eşit oranlarda kür oranı sağlamışlardır (34).

Bizim çalışmamızın sonucuna göre kombinasyon tedavisinin 1 veya 2 hafta süre ile verilmesi HP eradikasyon oranını değiştirmemektedir. HP eradikasyonu ve primer lezyonun iyileşme oranları açısından tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gibi, olguların klinik ve demografik özellikleri gözönüne alındığında da iki grup arasında tedavi cevabı açısından anlamlı fark olmamıştır. Ancak her iki grupta da sağlayabildiğimiz eradikasyon oranları literatürde verilen oranlardan çok daha düşüktür. Çalışma süresince hastaların tedaviye uyumu tamdı ve dolayısıyla tedavinin düzgün kullanılmamış olması söz konusu değildi. Alınan yanıt oranlarının düşüklüğü, daha önceden amoksisilin direnci bildirilmediği için, muhtemelen literatürde (35,36,37) %3-23 oranında rapor edilen klaritromisin dirençli suşların çalışma grubumuzda, daha yüksek oranda infeksiyondan sorumlu olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak PPI ve ikili antibiyotik kombinasyonunun 1 veya 2 hafta süre ile verilmesinin HP eradikasyonunda sağladığı oranlar birbirinden farklı değildir. Bu tedavi şekli ile daha yüksek hasta uyumu ve daha düşük tedavi maliyeti ile bu ajanın eradikasyonu sağlanabilir. Ancak, günden güne artmakta olan antibiyotik direnci HP eradikasyonundaki sorunların başında gelmekte olup, bu konudaki önlemlerin bir an önce alınması gerekmektedir.

oranları her iki grupta da birbirine yakın olmasına karşın,

#### KAYNAKLAR

- 1- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325:1127-31.
2. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA et al: Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. Ann Intern Med 1992; 116:705-8.
- 3-National Institute of Health Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
- 4- Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter pylori. N Engl J Med 1993;328:349-350.
- 5- George LL, Borody TJ, Andrews P, Devine M, Moore-Jones D, Walton M et al.Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori. Med J Aust 1990; 153: 145-9.
- 6- Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schutze K et al. Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and recurrence of duodenal ulcer. N Engl Med 1993; 328:308-12.
- 7- Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating Helicobacter pylori. Gut 1995; 37:477-81
- 8- Delchier JC, Elamine I, Goldfain D, Chaussade S, Barthelemy P, Idstrom JP. Omeprazole-amoxycillin versus omeprazole-amoxycillin-clarithromycin in the eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:263-8.
- 9-Bazzoli F, Pozzato P, Zagari M, Fossi S, Ricciardiello L, Nicolini G et al. Efficacy of lansoprazole in eradicating Helicobacter pylori: A meta analysis. Helicobacter 1998; 3:195-201.
- 10- Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-62.
- 11- Pounder RE, Bailey R, Louw JA, et al. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori and for ulcer healing. Helicobacter. 1997;2:132-9.
- 12- Schwartz H, Krause R, Sahba B, Haber M, Weissfeld A, Rose P et al. Triple versus dual therapy for eradicating Helicobacter pylori and preventing ulcer recurrence: a randomized, double-blind, multicenter study of lansoprazole, clarithromycin, and/or amoxicillin in different dosing regimens. Am J Gastroenterol. 1998; 93:584-90.
- 13- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy

in eradicating *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716-27.

14- Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C et al.

antimicrobials. the Mach 1 study. *Helicobacter* 1996; 1:138-44.

15- Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter Pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1-3.

16- Boon YH, Vu C, Kaushik S, Cheng CS, Chiu TC, Chian LC. One week regimen of esomeprazole based triple therapy is sufficient for duodenal ulcer healing and *Helicobacter pylori* eradication in patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 14:905; author reply 905.

17- Chu KM, Kwok KF, Law SY, Wong J. One-week once-daily triple therapy for *Helicobacter pylori*--a pilot study. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1624-6.

18-Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-8.

19- Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;220:23-6.

20- The European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.

21- Burette A, Glupczynski Y, De Prez C. Evaluation of various multi-drug eradication regimens for *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:817-23.

22- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.

23- Megraud F, Marshall BJ. How to treat *Helicobacter pylori*. First-line, second-line, and future therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29:759-73.

24- Graham DY, Opekun AR, Klein PD: Clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:292-4.

25- Laine L, Estrada R, Trujillo M, Fukanaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1029-33.

26- Lamouliatte H, Perie F, Joubert-Collin M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole 30 mg or 60 mg combined with two antibiotics for duodenal ulcers *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:495-500.

27- Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection--a meta-

analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.

28-Riff DS, Kidd S, Rose P, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N. Triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin for the cure of *Helicobacter pylori* infection: A short report. *Helicobacter* 1996; 1:238-42.

29- Lamouliatte H, Cayla R, Zerbib F, Talbi P, Megraud F. Triple therapy with PPI-amoxicillin-clarithromycin for *H.pylori* eradication: The optimal regimen in 1996. In, program and abstracts of Digestive Disease week. San Francisco, 1996;A-1128.

30- Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT et al. One week low dose triple therapy for eradication of *H.pylori*: a multicentre randomised trial. *Lansoprazole Helicobacter Study Group. Gut* 1997; 41:735-39.

31- Schutze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7-day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Z Gastroenterol.* 1995 3:651-3.

32-Özden A, Soykan İ, Çetinkaya A, İdilman R, Türkay C. Kısa süreli tedavi kombinasyonlarının *Helicobacter pilori* eradikasyonundaki etkisi. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı, Sayfa 54, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.*

33- Sarıtaş Ü, Altıparmak E, Parlak E. *Helicobacter* eradikasyonunda kısa süreli üçlü tedavinin türk toplumunda etkisi. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı, Sayfa 56, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.*

34-Aladağ M, Karıncaoğlu M, Kantarçeken B, Seçkin Y, Doğan İ, Sertkaya A ve ark. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin (lansoprazol ve omeprazol) etkinliklerinin kıyaslanması. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1999;6:92-9.

35- Lind T, Megraud F, Unge P, O'morain C, Spiller R, Veldhuyzen Van Zanten S et al: The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.

36- Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis.* 2003 35:541-5.

37- Wong WM, Gu Q, Wang WH, Fung FM, Berg DE, Lai KC et al. Effects of primary metronidazole and clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* on omeprazole, metronidazole, and clarithromycin triple-therapy regimen in a region with high rates of metronidazole resistance. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 1;37(7):882-9.

**Yazışma Adresi**

**Dr. Mehmet Horoz**

Yenişehir mah. 4. sok. Altıparmak apt. Kat.2 Daire  
3

63100 Yenişehir/ Şanlıurfa TÜRKİYE

Phone:+90 414 3155250

Fax: +90 414 3151181

e-mail: mehmethodroz@yahoo.com