Helicobacter pilori eradikasyonunda etkili ve ekonomik bir yaklaşım: omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonu

An effective and economic approach for the eradication of Helicobacter pylori: omeprazole and two antibiotics combinations

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI, Dr. Halis ŞİMŞEK, Dr. Gonca TATAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET: *Helicobacter pilori eradikasyonu için birçok tedavi şekilleri önerilmekle birlikte basit, etkili ve ekonomik tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada Hp pozitif duodenal ülser, duodenit veya antral gastriti olan 55 hastada omeprazol ve iki antibiyotikden oluşan kombinasyonların etkinliği araştırıldı. Hastalar üç gruba ayrılarak, 1. gruba (n= 17) amoksisilin 2x1 g ve klaritromisin 2x500 mg, 2. gruba (n= 21) amoksisilin 2x1 g ve klaritromisin 2x250 mg, 3. gruba (n= 17) amoksisilin 2x1 g ve metranidazol 2x500 mg 7 gün süreyle uygulandı. Tüm hastalara antibiyotiklerle birlikte başlanarak 14 gün süreyle omeprazol 2x20 mg verildi. Sekiz hafta sonra yapılan kontrol endoskopide 46(%84) hastada Hp'nin eradike olduğu belirlendi. Gruplardaki eradikasyon oranları sırasıyla %88, %86 ve %76 olarak saptandı. Üçüncü grupta yan etkiler daha fazla görülmesine rağmen, genel olarak tüm rejimler iyi tolere edildi.*

Omeprazol ve 1 haftalık ikili antibiyotik tedavisi Hplori eradikasyonunda oldukça etkili bir tedavi şeklidir. İkili antibiyotik kombinasyonunda klaritromisin 2x250 mg, 2x500 mg kadar etkili bulunmuştur. Omeprazol, amoksisilin ve metranidazol daha ekonomik bir kombinasyondur ancak eradikasyonda diğer rejimlerden daha az etkilidir.

Anahtar kelimeler: **Helicobacter pilori, eradikasyon, omeprazol, amoksisilin, klaritromisin, metranidazol**

SUMMARY: *Although a number of treatment modalities have been recommended, simpler, effective and economic therapies are greatly needed for the eradication of Helicobacter pylori (Hp). In this study, the efficacy and safety of omeprazole plus two antibiotics were evaluated on 55 Hp positive patients consisting mostly of patients with duodenal ulcer and duodenitis. Patients were divided into three groups. Group 1(n= 17) received amoxicillin 2x1 g and clarithromycin 2x500 mg, group 2(n= 21) amoxicillin 2x1 g and clarithromycin 2x250 mg and group 3 (n= 17) amoxicillin 2x1 g and metranidazole 2x500 mg for 7 days. All patients received a 14-day course of omeprazole 2x20 mg in addition to antibiotics. Hp was eradicated in 46(84%) of all patients, at the control endoscopy. The eradication rates were 88%, 86% and 76% in the three groups, respectively. Although side effects were more frequent in group 3, all regimens were well tolerated.*

Omeprazole and two antibiotics for one week is highly effective in eradicating Hp. Clarithromycin in the dosage of 2x250 mg is as effective as clarithromycin 2x500 mg in dual antibiotic combination. Omeprazole with amoxicillin and metranidazole is a more economic combination than the others but less effective in eradication.

Key words: **Helicobacter pylori, eradication, omeprazole, amoxicillin, clarithromycin, metranidazole**

HELİCOBACTER pilori'nin (Hp) peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu, ve bakterinin eradike edilmesiyle hastalığın rekürrens riskinin ve komplikasyonlarının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (1-3). Günümüzde Hp pozitif duodenal ve gastrik ülserli hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi konusunda görüş birliği vardır, ancak henüz eradikasyon için ideal bir tedavi geliştirilememiştir. Birçok klinikde daha pratik, ucuz, başarılı ve yan etkisi az tedavi şemaları geliştirmek için çalışmalar sürdürülmekte ancak oldukça farklı tedavi önerileri ve başarı oranları verilmektedir. Hp eradikasyonunda üçlü antibiyotiklerin uyum sorunu ve karmaşıklığı nedeniyle güncelliğini kaybetmesiyle omeprazol ve tek antibiyotik kombinasyonları yaygın olarak önerilmeye başlanmıştır. Ancak bu tedavilerden omeprazol ve klaritromisin yüksek dozlarda etkili olmakla beraber maliyeti oldukça fazladır, omeprazol ve amoksisilin ise birçok çalışmada önceleri iddia edildiği kadar etkili bulunmamıştır (4-6). Son çalışmalarda omeprazol ile birlikte iki antibiyotiğin kısa süreyle kombinasyonunun Hp eradi-

Geliş tarihi: 6.5.1996, Kabul tarihi: 5.8.1996

Tablo 1. *Çalışmada uygulanan tedavi rejimleri*

Gruplar	İlaçlar	Doz	Süre (gün)
1	Omeprazol	2x20 mg	14
	Amoksisilin	2x1 gm	7
	Klaritromisin	2x500 mg	7
2	Omeprazol	2x20 mg	14
	Amoksisilin	2x1 gm	7
	Klaritromisin	2x250 mg	7
3	Omeprazol	2x20 mg	14
	Amoksisilin	2x 1 gm	7
	Metranidazol	2x 500 mg	7

kasyonunda oldukça etkili, ve pratik bir tedavi olduğu ve yeni bir tedavi standardı oluşturduğu bildirilmektedir (7). Bu çalışmada literatürde etkili olduğu bildirilen omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonlarının kendi popülasyonumuz üzerindeki etkinliğinin araştırılması planlandı.

HASTA ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Gastroenteroloji Ünitesine 1995 yılı içerisinde epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran hastalardan endoskopi yapılan ve Hp'nin pozitif olarak saptandığı 60 vaka dahil edildi. Hastalar Hp eradikasyonuna yönelik olarak 3 ayrı protokole alındı ve protokolleri tamamlayan 55 hastanın verileri değerlendirildi (Tablo 1). Gruplardaki hastalar yaş cins ve diğer klinik özellikleri açısından önemli bir farklılık göstermiyordu (Tablo 2). Duodenal ülserli hastaların sayısı tüm gruplarda çoğunlukta olup daha az sayıda duodenit ve antral gastrit vakası mevcuttu (Tablo 3). Hastalara protokol öncesi tedavinin ve kontrolün önemi ile ilgili gerekli bilgi verilerek olurları alındı. Kontrol endoskopiyi kabul etmek istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmadan diğer dışlama kriterleri;

1) Endoskopiden önceki 4 hafta içerisinde bizmut tuzları ve antibiyotik alımı, 2) Endoskopiden önceki son 1 hafta içerisinde steroid-dışı antiinflamatuvar ilaç ve omeprazol alımı, 3) Tedaviye uyumun düşük olacağı düşünülen hastalar, 4) Ülser cerrahisi geçiren hastalar, 5) Antibiyotiklere karşı önemli bir allerji öyküsü olan hastalar, 6) Hamile olan hastalar, 7) Uzak bölgelerden geldiği için kontrolün zor olacağı düşünülen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Helicobacter pylori tanısı;

Hp tanısı için tüm hastalara hızlı üreaz testi ve histolojik inceleme yapıldı. Hızlı üreaz testi olarak CLO test kiti kullanıldı ve prepilorik bölgeden alınan tek biopsi test kitindeki jel agarın içerisine steril bir iğne yardımı ile yerleştirildi ve oda sıcaklığında bekletilerek 1,2,6 ve 24. saatlerde kontrol edildi. Histolojik olarak 2 antral ve 1 korpus biyopsisi formol içerisinde patoloji labaratuvarına gönderildi ve rutin işlemlere tabi tutuldu. Preparatların incelenmesi hemotoksilen-eosin ile boyanarak yapıldı. CLO veya histolojik incelemeden birisinde Hp saptanan hastalar pozitif kabul edilerek çalışmaya alındı. Ancak CLO test ile ilk 6 saatten sonra reaksiyon vermeye başlayan ve histolojik incelemede Hp saptanmayan az sayıdaki vaka, testlerin güvenilirliğini arttırmak ve yalancı pozitifliği ekarte edebilmek için çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara protokolün tamamı için gereken miktarda ilaç reçete edilerek, bu ilaçların eczane tarafından doğru ve eksiksiz verildiğini kontrol amacıyla hastaneye getirerek hekimine göstermesi sağlandı. İlaçların alım şeklini, süresini ve miktarını gösteren ayrıntılı bir çizelge hastalara verildi, ayrıca ilaç kutularının üzerine not düşüldü. Ülseri veya duodeniti olan hastalara omeprazolü takiben iyileşmeyi arttırmak ve semptomların rekürrensini önlemek amacıyla 4 hafta süreyle 40 mg famotidin (tek doz gece yatarken) verildi. Hastalara çalışma hekiminin telefon numaraları verilerek ilaçlar ve tedavi hakkında ilişki kurabilecekleri bildirildi. Hastalar ilaçların muhtemel yan etkileri konusunda bilgilendirildi ve bu konudaki tereddüt ve sorularını bildirmeleri istendi.

Hastalara eradikasyon tedavisinin bitiminden 8 hafta sonraya yeniden endoskopi randevusu verilerek kontrole çağrıldı. Hastalar kontrolde klinik olarak değerlendirildi, yan etkiler ve semptomlar açısında soruşturuldu. Kontrol endoskopide önceki bulgulara göre saptanan değişiklikler kaydedildi ve aynı testlerle eradikasyon araştırıldı. CLO testin 24. saate kadar reaksiyon göstermemesi negatif olarak kaydedildi. Hem CLO testi negatif hem de histolojik olarak bakteri saptanmayan hastalarda Hpnin eradike olduğu kabul edildi. Kontrole gelmeyen hastalar telefonla aranarak endoskopiye çağrıldı ve bu hastaların büyük bir kısmına bu şekilde kontrol endoskopi yapılması mümkün oldu. Kontrol endoskopide ülser tabanının tamamen reepitelize olması tam iyileşme olarak kabul edildi. Duodenitli hastalarda bulbusda-

Tablo 2. *Hastaların demografik ve klinik özellikleri*

Gruplar	Sayı (n)	Cins E/K	Yaş ortancası (yaş aralığı)	Ülser öyküsü	Sigara (*)	Alkol (**)	İlaç (***)
1. OAK	17	9/8	36 (20-53)	13	11	1	7
2. OAK	21	13/8	40 (26- 70)	10	7	1	8
3. OAM	17	11/6	44(27- 75)	10	5	0	6
Toplam	55	33/22	41(20 -75)	33	23	2	21

(*): Günde 5 ve daha fazla kullanan hastalar
(**): Haftada birden fazla herhangi alkollü bir içki alımı
(***): En az günde bir kez veya daha fazla antiasit veya H_2 reseptör blokeri alan hastalar
O: Omeprazol, A: Amoksisilin, K: Klaritromisin, M: Metranidazol

ki ödem, deformite ve erozyonun kaybı, gastritli hastalarda endoskopik olarak antrumdaki hipereminin kaybı endoskopik iyileşme olarak tanımlandı.

İstatistik:

Tüm gruplar eradikasyon sıklığının önemliliği açısından birbiriyle karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar 4 gözlü ki-kare testiyle yapıldı. Gözlerden birinde beklenen değerin 5'in altında olduğu vakalarda Fisher'in ki-kare testi (2 tailed) uygulandı. Sigara kullanımı ile eradikasyon oranları arasındaki farklılık yine ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Tüm testler Epiinfo istatistik programı ile yapıldı ve sonuçlar Yates düzeltmesi sonrası elde edilen p değeri olarak ifade edildi. $p<0,05$ saptanan gruplar arasındaki farkın istatistiki olarak önemli olduğu kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 60 hastadan 55'i protokolü tamamladı ve tedaviden sonraki ortalama 8-9. haftalarda kontrol endoskopileri yapıldı. Tedaviyi önerildiği şekilde kullanmayan 2 hasta protokolden çıkarıldı. Metranidazol içeren gruptan bir hastada şiddetli bulantı nedeniyle ilaçlar kesildi. İki hasta kontrol endoskopiye gelmedi. Hastaların 46'sında (%84) kontrol endoskopide her iki yöntemle Hp negatif olarak belirlendi. Amoksisilin ve klaritromisin kullanılan gruplarda eradikasyon oranının amoksisilin ve metranidazol içeren gruba göre daha yüksek olduğu gözlendi, ancak üç grup arasında da istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.5$) (Tablo 4). Klaritromisin dozunun günlük 2x500 veya 2x250 mg uygulanmasının eradikasyon oranında önemli bir değişikliğe yol açmadığı gözlendi (%88 & %86) ve her iki protokol de eradikasyonda oldukça etkili bulundu. Tüm hastalarda kontrol endoskopide bulgularda düzelme mevcuttu ancak endoskopik tam iyileşme oranının eradikasyon sağlanan hastalarda sağlanamayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlendi (%85 & %67). Sigara kullanımının Hp eradikasyonundaki etkisini belirlemek için hastalar karşılaştırıldığında eradikasyon oranının sigara kullanımıyla bir ilişki göstermediği belirlendi ($p= 1$) (Tablo 5).

Her 3 grupta da yan etki insidansının düşük olduğu ve tedavinin iyi tolere edildiği gözlendi. Sadece metranidazol alan gruptan bir hasta bulantı nedeniyle ilaçlara devam etmek istemedi ve protokolden çıkarıldı. Diğer hastalarda tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki olmadı ve hafif yan etkiler iyi tolere edildi (Tablo 6). Tüm yan etkiler antibiyotiklerin kesilmesiyle kısa sürede kayboldu.

Mart 1996 fiyatları dikkate alınarak protokolde kullanılan ilaçların yaklaşık maliyeti klaritromisin 2x500 mg kullanılan grupta 4 milyon TL, 2x250 mg kullanılan grupta 2,5 milyon TL, metranidazol kullanılan grupta ise 1.5 milyon TL. olarak hesaplandı.

Tablo 3. *Hastaların endoskopik bulgulara göre gruplara dağılımı*

Gruplar	Sayı (n)	Duodenal ülser*	Duodenit	Antral Gastrit
1. OAK	17	12	4	1
2. OAK	21	.10	7	4
3. OAM	17	11	3	3
Toplam	55	33	14	8

(*): Bu guruba endoskopik olarak 5 mm den büyük ülserler dahil edilmiştir. Daha küçük ülserler ise duodenit gurubuna eklenmiştir. O: Omeprazol, A: Amoksisilin, K: Klaritromisin, M: Metranidazol.

Tablo 4. *Gruplarda helicobacter pylori'nin eradikasyon sıklığı ve oranları*

Gruplar	Sayı (n)	Erad.	% Erad.
1. OAK	17	15	88
2. OAK	21	18	86
3. OAM	17	13	76
Toplam	55	46	84

O: Omeprazol, A: Amoksisilin, K: Klaritromisin.
M: Metranidazol

TARTIŞMA

Üç antibiyotikten oluşan (bizmut, metranidazol ve tetrasiklin veya amoksisilin) klasik rejimler Hp üzerinde etkili olmalarına rağmen tedavinin karmaşıklığı nedeniyle hem hastalar tarafından düzenli kullanılmamakta hem de çoğu hekim tarafından bu tedavi önerilirken belirgin olarak tereddüt edilmektedir. Güçlü bir gastrik asit inhibitörü olan ve hızlı ülser iyileşmesi sağlayan omeprazolün Hp üzerindeki etkinliğinin gösterilmesiyle, omeprazol ve antibiyotik içeren kombinasyonlar klinisyenler için önemli bir tedavi alternatifi oluşturmuştur. Ancak omeprazol ile tek antibiyotikden oluşan kombinasyonlardan amoksisilinli şemalar önceleri iddia edilenin aksine eradikasyonda yetersiz kalmaktadır ve literatürdeki çalışmalar gözönüne alınarak ortalama %50-55 oranında eradikasyon sağladığı kabul edilmektedir (8). Klaritromisin ve omeprazol ile birlikte 14 gün süreyle 1.5 mg/gün verildiğinde etkili bir tedavidir ancak hem bu dozlardaki maliyetinin fazlalığı hem de tek antibiyotik olarak kullanıldığında yüksek direnç gelişme potansiyelinin bulunması nedeniyle birçok ülkede kabul görmemiştir (9). Omeprazol ile diğer bazı antibiyotiklerin tek olarak kombinasyonları da eradikasyonda tatmin edici sonuçlar sağlamamıştır. Omeprazol ile tek antibiyotik kombinasyonundan istenilen sonucun alınamaması ve tedavinin bazı dezavantajları, omeprazolle birlikte iki antibiyotiğin kombinasyonunu gündeme getirmiştir. Bu yaklaşımlarda amaç tedavinin etkinliğini arttırmak, süreyi kısaltmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmaktır. Ayrıca iki antibiyotiğin birlikte kullanılması direnç gelişimini önlemeye yönelik olarak da etkili bir yaklaşımdır. Omeprazolle iki antibiyotiğin kombine edildiği bu güncel yaklaşımlarda oldukça iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (7). Bu yeni üçlü tedavide en çok kullanılan antibiyotikler amoksisilin ve klaritromisine ilave olarak metranidazol veya tinidazol, ve daha az olarak tetrasiklindir. Omeprazolle birlikte bu antibiyotiklerden ikisinin kombinasyonu ile genel olarak %70-95 arasında eradikasyon oranları sağlandığı bildirilmektedir. Çoğu çalışmada tedavi süresi 7-10 gün ile sınırlandırılmıştır. Bu tedavilerden özellikle omeprazol-amoksisilin-klaritromisin (OAK), omeprazol-klaritromisin-metranidazol veya tinidazol ve omeprazol-amoksisilin-metranidazol (OAM) en çok üzerinde durulan kombinasyonlardır.

Tablo 5. *Hastalarda sigara kullanımına göre eradikasyon oranları*

	Eradikasyon		
Gruplar	n	Var	Yok
Sigara içen	23	19 (%83)	4 (%17)
Sigara içmeyen	32	27 (%85)	5 (%15)
Toplam	55	46 (%84)	9 (%16)

OAK kombinasyonunda, omeprazol 2x20 mg, amoksisilin 2x1 gm, klaritromisin 2x500 mg olarak önceleri 14 gün süreyle önerilmiş ancak daha sonraki çalışmalarda 10 gün süreyle de %90 oranında başarı sağladığı gösterilmiştir (10,11). Bu çalışmada aynı kombinasyonun 7 gün süreyle uygulandığı ve klaritromisinin 2x500 mg ve 2x250 mg olarak kullanıldığı 2 ayrı protokolde (Grup 1 ve 2) oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. (%88 ve %86).

Bu sonuçlar hem bu protokolün 7 gün süreyle uygulanabileceğini hem de klaritromisinin daha düşük dozlarının da etkili olduğunu göstererek tedavinin kullanımını kolaylaştırmakta ve maliyetini önemli oranda azaltmaktadır.

Tablo 6. *Kullanılan antibiyotiklere göre gruplarda görülen yan etki sıklığı*

Yan etki	OAK (n= 17)	OAK (n= 21)	OAM (n= 17)	Toplam (n= 55)
Metalik	3 (%18)	2 (%10)	1 (%6)	6 (%11)
Bulantı	1 (%6)	1 (%5)	4 (%23)	6 (%11)
İştahsızlık	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6)	1 (%2)
Diyare	2 (%12)	1 (%5)	0 (%0)	3 (%5)
Toplam	6 (%35)	4 (%19)	6 (%35)	16 (%29)

O: Omeprazol, A: Amoksisilin, K: Klaritromisin, M: Metranidazol.

OAM kombinasyonun süresi ve etkinliği ile ilgili literatürdeki veriler farklılık göstermektedir. Genel olarak %80-90 ancak bazı çalışmalarda ise %60 civarında bir eradikasyon sağladığı bildirilmiştir (12). Bölgeler arasındaki metranidazol direnç farklılığı sonuçlardaki bu değişkenlikten sorumlu olabilir. Bu kombinasyon 7 gün süreyle kendi hasta grubumuzda uygulandığında %76 oranında bir eradikasyon sağlanabilmiştir. Tedavi süresinin uzatılması ve metranidazol dozunun arttırılması ile daha yüksek oranlar sağlanabilir, ancak bu yaklaşım daha pratik tedavi arayışlarına uygun değildir ve yan etkileri de arttırabilir. Bu rejim diğer üçlü tedavilere göre eradikasyon için daha ekonomik bir alternatif yaklaşımdır, ancak metranidazol direncinin oranına göre etkinliğinin azalabileceği gözönünde bulundurulmalıdır ve diğer kombinasyonların kullanılamadığı vakalarda tercih edilebilir.

Bölümümüzde klaritromisinin yerine roksitromisin 2x300 mg ve metranidazol yerine aynı guruptan nitrimidazin 2x250 mg bir hafta süreyle kullanılarak yapılan ve yine 14 gün süreyle omeprazol ile kombine edilen bir çalışmada da eradikasyon oranı %84 olarak bulunmuş ve kısa süreli iki antibiyotik kullanımının eradikasyon için etkili ve pratik bir yaklaşım oluşturduğu gösterilmiştir (13).

Omeprazolle birlikte ikili antibiyotik kombinasyonlarının genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmektedir (7). Bu çalışmaya alınan hastalardan sadece metranidazol kullanan bir vakada tedavi kesilmiş, düşük oranda görülen diğer hafif yan etkiler tedavide herhangi bir sorun oluşturmamıştır. Diğer taraftan klaritromisin düşük doz kullanan hastalarda ağızda metalik tad hissinin daha az ve hafif olarak bildirildiği gözlenmiştir. Metranidazol alan hastaların bir kısmında bulantı olabileceği hatırda tutulmalı ve hasta tolere edemiyorsa tedavi değiştirilmelidir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda sigara kullanımının eradikasyon oranlarını azaltabileceği bildirilmektedir (14). Ancak bu çalışmada sigara kullanımı ile eradikasyon arasında bir ilişki saptanmamıştır ve daha önceki verileri desteklememektedir. Daha geniş hasta serileri üzerinde yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık kazandıracaktır.

Hp eradikasyonunda omeprazol ve iki antibiyotikden oluşan kombinasyonlar henüz ideal bir tedavi olmamakla birlikte mevcut tedavi alternatifleri içerisinde en uygun seçenek olarak gözükmektedirler. Bu çalışmada araştırılan OAK kombinasyonu, klaritromisin 2x250 mg dozunda hem pratik hem de daha ekonomik bir rejim olarak, ülkemizde Hp pozitif duodenal ülser veya duodenitli hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89:116-128.
2. Labenz J, Börsch G. Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion 1994; 55:19-23.
3. Kadayıfçı A, Şimşek H. Do Helicobacter pylori positive duodenal ulcers have an increased risk of bleeding? Am J Gastroenterol 1995; 10:1901.
4. A. Kadayıfçı H, Şimşek G, Tatar ve ark. Helikobakter pilori eradikasyonunda amoksisilin ve klaritromisinli şemaların karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 1995; 6 (Ayrı Baskı): S-91.
5. Graham KS, Malaty H, El-Zimaity HMT, et al. Variability with Omeprazole-Amoxicillin combinations for treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1415-18.
6. Şimşek H, Kadayıfçı A, Tatar G. Low eradication rates of Helicobacter pylori with omeprazol plus amoxicilline combination in a Turkish population. Am J Gastroenterol 1996; 91:1062.
7. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standarts for Helicobacter pylori treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:1-3.
8. Vakil N, Fennerty MB. Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1996; 91:239-245.
9. Logan RPH, Gummett PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of Helicobacter pylori with clarithromycine and omeprazole. Gut 1994; 35:323-326.
10. Buckley M, Xia HX, Hyde D, et al. Cost-Effective, European approach to H. pylori. Gut 1995; 37 (Suppl 2): A175.
11. Moayedi P, Tompkins DS, Axon ATR, et al. Efficacy of ten days of Clarithromycin, Amoxycillin and Omeprazole in eradicating Helicobacter pylori infection. Gut 1995; 37 (Suppl 2): A67.
12. Axon ATR. The role of omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of Helicobacter pylori-an update. Scan J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl 205): 31-7.
13. H. Şimşek, A. Kadayıfçı, G. Tatar. Short course of roxitromycin, nitroimidazin and omeprazole therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1996; 110 (Suppl): A259
14. Zala G, Giazendanner S, Flury R et al: Omeprazole amoxicillin: Impaired eradication of Helicobacter pylori by smoking but not by omeprazole pretreatment. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124:1398-04.