

Helicobacter Pylori Eradikasyonu ve Ülser İyileşmesinde Ranitidin Bizmut Sitrat ve Klaritromisin Kombinasyonunun Etkinliği

Murat Aladağ*, Melih Karıncaoğlu*, Bülent Kantarçeken*, Murat M.M. Harputluoğlu*,
Mehmet Ateş*, Ayşe Sertkaya*, Bülent Yıldırım*, Fatih Hilmioğlu*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya

Helicobacter Pylori (Hp) infeksiyonu gastrit, peptik ülser, MALTOMA gibi çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklara yol açan bir infeksiyon hastalığıdır. Hp eradikasyonu ile bahsedilen gastrointestinal problemler ve bunlara bağlı komplikasyonlar önlenebilmektedir. Biz Hp eradikasyonu için son yıllarda ülkemizde de kullanılmaya başlanan Ranitidine-Bizmut Sitrat ve Klaritromisin kombinasyonunun etkinliğini araştırdık.

Endoskopilerinde gastrik yada duodenal ülser tesbit edilen ve biyopsilerinde Hp (+) bulunan, yaş ortalaması 38 (20-60) olan 32 erkek ve 13 kadından oluşan 45 kişi çalışmaya alındı. Olgulara 1 ay süre ile Ranitidine- Bizmut Sitrat 2x400 mg + 1 hafta süre ile Klaritromisin 2x500 mg verildi. Olgulara 15, 45. günlerde endoskopi yapılarak biyopsileri alındı. Tekrarlanan biyopsilerinde Hp (-) olanlarda eradikasyon olduğu kabul edildi.

Çalışmaya alınan 45 olgudan 11 tanesi kontrole gelemediği için 15. günde endoskopi ve biyopsileri yapılamadı ve bu olgular çalışma dışında tutuldu. Olguların 15, 45 günlerdeki Hp eradikasyon oranları sırası ile %85.2 (29/34), % 91.1 (31/34) idi. Olgulardaki ülser iyileşme oranları ise sırası ile %88.2(30/34), % 94.1 (32/34) idi. Hiç bir olguda tedavinin kesilmesini gerektiren bir yan etki oluşmazken en sık görülen yan etki tat değişikliği ve hafif karın ağrısı idi.

Sonuç olarak Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesinde bir haftalık Ranitidin Bizmut Sitrat tedavisi diğer 3'lü kombinasyon tedavileri ile kıyaslanabilecek oranlarda etkin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pylori, Klaritromisin, Ranitidin Bizmutsitrat, Ülser İyileşmesi

Efficacy of The Ranitidine Bismuth Citrate And Clarithromycin Combination For Ulcer Healing And Helicobacter Pylori Eradication

Helicobacter pylori (Hp) infection is an infectious disease that can cause various gastrointestinal disorders such as gastritis, peptic ulcer and MALTOMA. These disorders and related complications can be prevented by the eradication of Hp. In this study we aimed to investigate the effectiveness of Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin combination which have been in use against this infection in our country for three years. 45 patient (32 male, 13 female), mean age 38 (20-60) who were diagnosed as having gastric or duodenal ulcer by the oesophagogastroduodenoscopy (OGD) and the detection of Hp in their biopsies were included in the study. Ranitidine bismuth citrate 2x400 mg for one month + Clarithromycin 2x500 mg were given to the patients for one week. OGD was performed in patients on day 15 and day 45 and biopsies were taken again. Hp negatives in repeated biopsies were considered as "eradication". Eleven of the 45 patients were excluded in the study, since they did not attend the control, their OGD and subsequent biopsies on day 15 could not be conducted. The eradication rates of the cases on day 15 and 45 days were 85.2% (29/34) and 91.1% (31/34) respectively. The ulcer healing rates were 88.2% (30/34), 94.1% (32/34) respectively. While there was no complain to cause the withdrawal of therapy, the most common side-effects seen were tastelessness and mild abdominal pain.

As a result it was found that one week Ranitidine bismuth citrate therapy in the Hp eradication and ulcer healing was efficacious and comparable with the other triple combination therapies.

Key Words: Helicobacter Pylori, Clarithromycin, Ranitidine Bismuthcitrate, Ulcer Healing

Mide mukozasında Helicobacter pylorinin (Hp) varlığı, tip B (non-otoimmün) kronik gastritle yakından ilişkili ve özellikle duodenal ülser olmak üzere peptik ülserle % 70-95 oranında birliktelik göstermektedir.¹ Hp'nın varlığının

mide kanseri ve mide mukozasına ait lenfoid doku tümörü (MALTOMA) ile de yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.¹ Yapılan çalışmalar, Hp eradikasyonu ile antral gastritin iyileştiğini ve duodenal ülser rekürrensinde dramatik azalma olduğunu göstermiştir.^{2,3}

Günümüzde Helicobacter pylori tedavisi, üçlü veya dördü antibiyotik kombinasyonlarına bir antisekretuar ilaç eklenmesi ile yapılmaktadır.²⁻⁴ Çoklu ilaç kombinasyonlarında olgular günde yaklaşık 16 tablet ilaç almakta; bu da hasta uyumunu azaltmakta tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.¹⁻⁵ Bu olumsuzluklar araştırmacıları 3'lü veya 4'lü kombinasyonlar kadar etkin, ama hasta uyumu daha fazla olacak basit alternatif tedavi rejimlerini araştırmaya yönlendirmiştir.^{3,4} Son zamanlarda bu amaçla Ranitidin Bizmut Sترات (RBS) geliştirilmiştir. RBS; Ranitidin antisekretuar özelliğine ilave olarak, bizmutun hem sitoprotektif hemde anti-Hp özelliğinden dolayı, bu bileşik Hp eradikasyon tedavisinde antibiyotik kombinasyonları ile istenilen amaca daha yakın sonuçlar sağlayacak gibi görünmektedir.⁶ Klaritromisin nisbeten yeni bir makrolid antibiyotik olup, günde 2x400 mg RBS ile birlikte verildiğinde, % 94'lere varan Hp eradikasyonu sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{5,7}

RBS'nin gerek Hp eradikasyonu gerekse ülser iyileşmesindeki etkinliği daha önce yapılan çalışmalarla gösterildiği için, biz çalışmamızda plasebo yada kontrol gurubu kullanmayı etik açıdan uygun bulmadık. Bu çalışmada, günde 4 tablet RBS ile günde 2 tablet klaritromisinden oluşan ve sadece günde iki kere verilen kombinasyonunun, bölgemizde Hp eradikasyonu ve ülser iyileşmesindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizayını: Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğine epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan endoskopilerinde duodenal ülser veya gastrik ülser saptanan ve Hp pozitif olarak tesbit edilen 45 olgu alındı. Ülser dışında başka önemli bir hastalığı olmayan olgular çalışmaya alındı ve olguların hepsi 20-60 yaşları arasında idi. Olguların hepsine 4 hafta süre ile günde 2 kez 400 mg RBS + 1 hafta süre ile günde 2 kez 500 mg klaritromisin verildi. Olgulara tedavi öncesi tedavinin önemi anlatılarak kontrollere düzenli gelmeleri konusunda gerekli açıklamalar yapılarak sözlü onayları alındı.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

- 1-Endoskopiden önceki son bir hafta içerisinde steroid olmayan antiinflatuar ilaç ve proton pompa inhibitörü alanlar
- 2-Ülser için cerrahi operasyon geçiren olgular
- 3-Endoskopiden önceki 4 hafta içerisinde bizmut tuzları veya Hp'ye karşı etkinliği bilinen antibiyotik alanlar
- 4-Tedaviye uyumu güç olacağı düşünülen olgular
- 5-Klaritromisine karşı allerji anamnezi olan olgular

Epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalarla kliniğe başvuran olguların başlangıçta anamnezleri ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra olguların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar incelemeleri yapıldı. Dispeptik yakınması olan ve ülser semptomları veren olgulara özefagogastroduodenoskopi yapılarak bulguları kaydedildi.

Helicobacter pylori tanısı:Hp tanısı için, tüm olgulardan en az iki adet antrumdan ve bir adet korpustan alınan biyopsi materyali formol içerisine konularak histolojik tanı için patoloji laboratuvarına gönderildi ve rutin olarak hematoksilen-eosin ile boyanarak, aynı patolog tarafından incelendi. Histopatolojik olarak Hp pozitif olan olgular çalışmaya alındı.

Olgulara tedaviyi tamamlayacak miktarda ilaç reçete edildikten sonra ilaçların tedavi protokolünü tamamlayacak süreye kadar verilip verilmediğinin ve doğru tarif edilip edilmediğinin kontrolü için, eczaneden ilaçları aldıktan sonra polikliniğe gelmeleri sağlandı. Olguların ilaçları doğru şekil ve sürece kullanıp kullanmadıklarının kontrolü için çizelgeler düzenlendi ve tedavi sonrası ilaç kutuları incelendi. Hastaların çalışmaya uyumlarının artırmak için hekimlerine ulaşabilecekleri telefon numaraları verilerek hekimine ve tedaviye güvenleri artırılmaya çalışıldı. Hastalar çalışma başlangıcında, ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgi verilerek beklenmeyen bir etki görüldüğü zaman hekime başvurmaları öğütlendi.

Olgulara başlangıçta, 15. günde ve 45. günde olmak üzere 3 kez anamnez, fizik muayene ve ilaç yan etkileri açısından değerlendirmeler yapıldı ve özefagogastroduodenoskopileri yapıldı. Tedavinin 15, 45. günlerinde, tekrar 2 antrum ve 1 korpus biyopsisi alınarak histolojik inceleme yapıldı. Kontrol endoskopilerinde önceki bulgulara göre oluşan değişiklikler kaydedilerek bir örneği dosyaya konulurken bir örneği de hastalar verildi.

Kontrol endoskopik biyopsilerinde Hp saptanamayan olgularda, Hp'nin eradike olduğu kabul edildi. Kontrol endoskopilerinde ülser tabanının tamamen reepitelize olması, endoskopik olarak tam iyileşme olarak kabul edildi. Duodeniti olan olgularda bulbus duodenideki ödem ve erozyonun kaybı, gastritli olgularda ise antrum ve korpusdaki hiperemi ve erozyonun kaybı endoskopik iyileşme olarak kabul edildi.

Etkinlik analizi:Etkinlik tedavi gruplarındaki ülser iyileşmesi, Hp eradikasyon oranları ve ülser semptomların kaybolmasına göre değerlendirildi. Emniyetlilik değerlendirilmesi ise yan etki insidansı ve laboratuvar ve fizik muayene sonuçlarına göre yapıldı.

Ülser iyileşme oranları:Ülser iyileşme oranları ise, başlangıçta Hp pozitif bulunan ve ülseri olan ve kontrol endoskopilerinde ülser tesbit edilmemesi olarak değerlendirildi.

Hp eradikasyon oranları:Çalışma başında yapılan histopatolojik incelemede Hp pozitifliği tesbit edilen ve kontrol endoskopik biyopsilerinde Hp negatif bulunanlarda Hp eradikasyonu sağlandığı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta karakteristikleri:Çalışmaya yaş ortalaması 38.4±11.3 olan (range 20-60) toplam 45 olgu alındı. Olguların 32'si erkek (%71.1), 13'ü kadın (%28.8) idi (Tablo 1). Olguların 15'inde gastrik ülser (%33.3), 30'unda duodenal ülser (%66.6) vardı. En sık izlenen semptomlar, hazımsızlık ve bunu azalan sıklıkta izlenen mide ekşime yanması ve karın ağrısı idi.

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Klinik özellikler	Sayı n (%)
Yaş ortalaması	38.4±11.3 (20-60)
Cinsiyet	
Erkek	32 (%71.1)
Kadın	13 (%28.8)
Endoskopik bulgular	
Gastrik ülser	15 (%33.3)
Duodenal ülser	30 (%66.6)
Semptomlar	
Karın ağrısı	30 (%66)
Mide ekşime yanması	40 (%88)
Hazımsızlık	45 (%100)

Olgulara 4 hafta boyunca günde 2 kez 400 mg Ranitidin Bizmut Sitrata ve bir hafta boyunca 2x500 mg Klaritromisin verilerek, 15., ve 45. günlerde endoskopileri ve endoskopik biyopsileri tekrarlandı. 15 gün yapılan kontrollere olgulardan 34'ü geldi. 11

olgu kontrole gelemedi. Nedeni araştırıldığında, çalışmaya başladığımız mevsimin kış dönemine rastlaması nedeniyle, bölgemiz şartlarından dolayı hastaların kontrollere gelmemiş olduğu öğrenildi. 15. günde yapılan endoskopi ve endoskopik biyopsilerinde 34 olgunun 29'unda (%85.2) Hp eradikasyonunun, 30 olguda (%88.2) ülser iyileşmesinin sağlandığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi ile Hp eradikasyonu ve ülser iyileşme oranları

	15. gün	45. gün
H.pylori eradikasyonu	%85.2 (29/34)	%91.1 (31/34)
Ülser iyileşmesi	%88.2 (30/34)	%94.1 (32/34)

Tedavinin 45 gününde üst GIS endoskopi ve endoskopik biyopsileri yapılan 34 olgunun 32'sinde (%94.1) ülserin kaybolduğu, 31'inde (%91.1) Hp eradikasyonunun gerçekleştiği görüldü. Olgularda semptomların tamamen kaybolduğu izlendi.

Tedavinin 3. gününden itibaren hastalar başlangıçta var olan dispeptik yakınmalarının azalmaya başladığını ve tedavinin birinci haftasından itibaren önemli oranda kaybolduğunu belirtiyorlardı. Daha önce kontrollere gelemeyen olgulardan 9 tanesine telefonla ulaşıldığında ilaçlarını düzenli olarak aldıklarını ve şu anda herhangi bir yakınmalarının olmadığını belirttiler ve kontrollere buldukları yerdeki ulaşım probleminden dolayı gelemediklerini bildirdiler. Olgulardan 2'si ise öğrenci olduğundan tatil nedeniyle başka şehirlere gitmiş olduklarından ulaşamadı.

Kontrollere gelen olgulardan hiçbirisinde ilacın bırakılmasını yada doz azaltılmasını gerektiren herhangi bir yan etki izlenmedi.

Çalışma boyunca en sık izlenen yan etkiler gaita renginin koyulaşması, ağızda metalik tat, karın ağrısı ve bunu azalan oranlarda ishal ve bulantı idi ve yan etkiler tedavinin ilk birkaç gününde belirgindi (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi edilen olgularda en sık bildirilen yan etkiler

Yan etki	RBS +K+A (n=30)
İshal	3 (%8.8)
Karın ağrısı	3 (%8.8)
Metalik tat	6 (%17.6)
Kabızlık	2 (%5.8)
Gaita rengi siyah	8 (%23.5)

TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada ranitidin bizmut sitrata ve klaritromisin kombinasyonundan oluşan ikili

tedavinin Hp eradikasyonunda ve ülser iyileşmesinde oldukça etkin olduğunu gördük. Bizim çalışmamızdaki % 91.1 Hp eradikasyonu ve % 94.1'lik ülser iyileşmesi sağlandığını tesbit ettik. Bizim sonuçlarımız daha önce günde 2x400 mg RBS ve 4x250 mg klaritromisinle yapılan çalışmalarda % 82 ve % 94'lük eradikasyon oranları ile uyumlu idi.^{5,7} Benzer şekilde, Aydın ve arkadaşlarının İzmir'de 32 ve 33 olguyu kapsayan çalışmasında; birinci gruba 1 ay süreli RBS'ye ilave olarak 1 hafta Klaritromisin, ikinci gruptaki 33 olguya ise 1 ay süreli RBS'ye ilave olarak 2 hafta süre ile Amoksisilin + Klaritromisin kombinasyonu uygulanmış ve birinci grupta Hp eradikasyon oranı % 85.7, ikinci grupta ise % 96.5 olarak bulunmuştur.⁸

Yasa ve arkadaşlarının 20 olgu içeren çalışmalarında bir ay süre ile RBS'ye ilave olarak 2 hafta süre ile klaritromisin verilmiş ve Hp eradikasyonunun olguların % 90'ında, ülseri iyileşmesininse % 95 olguda gerçekleştiği bildirilmiştir.⁹

Lanza ve arkadaşlarının RBS + Klaritromisin le yaptığı ikili ilaç rejiminde RBS 2X400 mg 4 hafta + Klaritromisin 3x500 mg 2 hafta süre ile verilmiş, diğer gruptaki hastalara RBS + plasebo verilmiş ve RBS + Klaritromisin grubunda duodenal ülser iyileşme oranı % 71, RBS+ plasebo grubunda % 66 ve tek başına plasebo grubunda % 15, tek başına klaritromisin grubunda % 49 olarak gerçekleşmiştir. Hp eradikasyon oranları RBS + Klaritromisin grubunda % 86, tek başına RBS grubunda % 0, klaritromisin grubunda % 24 bulunmuştur.¹⁰ Bizim çalışmamızda kullandığımız klaritromisinin dozu ve süresi, Lanza ve arkadaşlarınınkinden daha az olmasına rağmen, daha yüksek oranda Hp eradikasyonu ve duodenal ülser iyileşmesi sağlandı.

Bizim çalışmamızdaki bu yüksek eradikasyon oranları omeprazol temelli 3'lü tedavi rejimleri ve Lansoprazol temelli 4'lü ve son zamanlarda tamamlanan bizmut temelli 4'lü ilaç rejimleri ile tedavi edilen olguların sonuçları ile kıyaslanabilecek kadar yüksektir.^{11,12} Axon ve arkadaşları, 4 hafta süre ile günde 2X400 mg RBS + 2 hafta 2x500 mg veya 4x250 mg klaritromisinle 236 olguyu kapsayan çalışmalarında sırasıyla, % 96.2 ve % 91.8'lik eradikasyon oranları rapor etmişlerdir¹³

Tedavi verilen olgularda tedavinin ilk günlerden itibaren mide ekşimesi, yanması, gece mide ağrısı ile uyanma ve hazımsızlık gibi semptomların azaldığı ve birinci haftadan sonra olguların % 95'inde tamamen kaybolduğu izlendi ve bu sonuçlar proton pompa

inhibitörleri tedavi edilen olgularla ve RBS ile daha önce tedavi edilen olgularla kıyaslanabilecek kadar yüksek idi.¹⁴⁻¹⁷

Çalışma boyunca en sık izlenen yan etkiler, gaita renginin koyulaşması, ağızda metalik tat, karın ağrısı ve bunu azalan oranlarda ishal ve bulantı idi ve yan etkiler tedavinin ilk birkaç gününde belirgindi. RBS ile daha önce rapor edilen çalışmalarla uyumlu yan etkiler izlendi.^{8,10,13} Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda en sık izlenen yan etki % 35.7 oranında ağızda tat bozukluğu olarak rapor edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, RBS'ye bağlı ilacı bırakmayı ya da doz azaltılmasını gerektiren herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.⁸

Sonuç olarak, ülkemizde de, 4 hafta süre ile 2X400 mg RBS + 2 hafta 2x500 mg klaritromisin tedavisi, duodenal ülserli olgularda hem daha yüksek eradikasyon sağlamakta, hem de daha yüksek ülser iyileşmesine yol açmaktadır. yan etki azlığı ve hasta uyumu da bu tedavi rejiminin hem duodenum hemde gastrik ülserlerde etkin ve emniyetle kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
2. George LL, Borody TJ, Andrews P, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori. *Med J Aust* 1990; 153: 145-9.
3. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics. Effects of ranitidine and amoxicillin plus metranidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
4. Borody TJ, Andrews P, Brandl S, Carroll M. Helicobacter pylori eradication, side effects, compliance: 14 days vs.12 day triple therapy. *Gastroenterology* 1993; 104: (4,2) A44 (Abstract).
5. Pounder RE, Bailey R, Louw JA, et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) with claritromycin for the eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): A42(abstract).
6. Graham DY, Breiter JR, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ and the RBC H. Pylori Study Group. An alternative non-macrolide, non-imidazole treatment regimen for curing Helicobacter pylori and duodenal ulcers: Ranitidine Bismuth Citrate plus Amoxicillin. *Helicobacter*; 1998; 3(2): 125-131
7. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, et al. The treatment of duodenal ulcer with GR122311X (ranitidine bismuth citrate) and claritromycin. *Gastroenterology* 1995; 108: A53 (abstract).
8. Aydın A, Günşar F, Yılmaz M, Karasu Z, Özütemiz Ö, İltar T, Tunçyürek M. Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Ranitidin Bizmut Sitrata İkili ve Üçlü Tedaviler. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 54, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.*
9. Yasa MH, Karaoğlu AO. Ranitidin Bizmut Sitrata + Klaritromisin kombinasyonunun Helicobacter Pylori Eradikasyonu ve Duodenal Ülser İyileşmesindeki Etkinliği. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası, XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı; Sayfa 40, 12-16 Eylül 1998, İstanbul.*
10. Lanza FL, Sontag SJ, Ciociola AA, Sykes DL, Heath A, McSorley DJ. Ranitidine Bismuth Citrate Plus Claritromisin: A dual therapy regimen for patients with duodenal ulcer. *Helicobacter*; 1998; 3(3): 212-221
11. Dalla Libera M, Pazzi P, Carli G, et al. High effectiveness and safety of one-week antibiotic regimen in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 203-6.
12. Parente F, Maconi G, Bargiggia S, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison of two lansoprazole-antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of H.pylori infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 211-3.
13. Axon ATR, Ireland A, Lancaster Smith MJ, Rooprams PD. Ranitidine bismuth citrate and claritromycin twice daily in the eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 81-87.
14. De Boer WA, Driessen WMM, Potters VJP, Tytgat GNJ. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradication Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1993-7.

Helicobacter Pylori Eradikasyonu ve Ülser İyileşmesinde Ranitidin Bizmut Sitrat ve Klaritromisin Kombinasyonunun Etkinliği

15. Bell GD, Bate CM, Axon ATR, et al. Addition of metranidazole to omeprazole/amoxycillin dual therapy increases the rate of Helicobacter pylori eradication: a double-blind, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 513-20.
16. Bell GD, Powell K, Burrige SM, et al. Experience with "triple" anti-Helicobacter pylori eradication therapy: side effects and the importance of testing the pre-treatment bacterial isolate for metranidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 427-35.
17. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR, et al. Eradication of Helicobacter pylori and the prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 417-23.

Yazışma adresi

Murat ALADAĞ

Fırat Mah. İndere cad. Huzur Ap.

No: 122, Kat: 2, 44300, Malatya

Tel : 422 323 7056

E-mail: maladag@inonu.edu.tr

maladag@ttnet.net.tr