

# Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan dörtlü tedavinin etkinliği

Efficacy of quadruple regimen combining lansoprazole, ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole for *Helicobacter pylori* infection after failure of standard triple therapy

Selim AYDEMİR<sup>1</sup>, Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>2</sup>, Yücel ÜSTÜNDAĞ<sup>1</sup>, Ali BORAZAN<sup>2</sup>, Nedret SEKİTMEZ<sup>2</sup>, Erol AKTUNÇ<sup>3</sup>, Gamze NUMANOĞLU<sup>4</sup>

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD<sup>1</sup>, İç Hastalıkları ABD<sup>2</sup>, Aile Hekimliği ABD<sup>3</sup>, Patoloji ABD<sup>4</sup>, Zonguldak

**Giriş ve amaç:** Standart üçlü tedavi ile *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonu sağlanamayan olgularda ikinci tedavi ile eradikasyon daha zordur. *H. pylori* eradikasyon başarısızlıklarında uygulanacak tedavi kombinasyonları kesin belirlenmemiştir. Bu çalışmada lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin (LAK) ile yapılan standart üçlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden (LBTM) oluşan dörtlü tedavinin etkinliğini araştırdık. **Gereç ve yöntem:** Peptik ülser hastalığı veya nonülser dispepsi nedeniyle standart üçlü LAK tedavisi verilen ve *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan toplam 36 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulara lansoprazol (2x30 mg), ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg), tetrasiklin (4x500 mg) ve metronidazolden (3x500 mg) oluşan dörtlü tedavi 14 gün verildi. Tedavinin bitiminden iki ay sonra endoskopik biyopsi ile *H. pylori* eradikasyonu değerlendirildi. **Bulgular:** Olgulardan beşi tedavi bitiminde kontrole gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Dörtlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranı çalışmaya alınan tüm olgular değerlendirildiğinde %58.3, çalışma sonunda kontrole gelen olgular değerlendirildiğinde ise %67.7 saptandı. **Sonuç:** Bölgemizde standart LAK tedavisi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda LBTM dörtlü tedavi kombinasyonunun başarı oranını oldukça düşük bulduk. Bu durumun ülkemizdeki metronidazol direncinin yüksek seviyelerde olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ülkemizde farklı bölgelerde *H. pylori*'nin antibiyotik direnç durumunu ve tedavi başarısızlığı sebeplerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** *Helicobacter pylori* tedavisi, dörtlü tedavi, lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin, metronidazol

**Background/aim:** Successful eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection after failure of standard triple therapy is difficult. There are no guidelines on second-line therapies for *H. pylori* eradication failures. In the present study we investigated the efficacy of a 14-day quadruple regimen combining lansoprazole, ranitidine bismuth citrate (RBC), tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection after failure of standard triple therapy combining lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin (LAC). **Materials and methods:** A prospective study was designed consisting 36 patients infected with *H. pylori* and diagnosed with peptic ulcer or non-ulcer dyspepsia in whom triple therapy with LAC had failed. The patients were treated with quadruple therapy including lansoprazole, 30 mg twice daily, RBC, 400 mg twice daily, tetracycline, 500 mg four times daily, and metronidazole, 500 mg three times daily, for 14 days. Two months after completion of therapy, endoscopic biopsy evaluation was performed to confirm eradication. **Results:** Five cases who did not attend to the appointment were excluded from the study. With quadruple therapy, the *H. pylori* eradication rates were 58.3% by intention-to-treat analysis and 67.7% by per protocol analysis. **Conclusion:** The success rate of quadruple therapy with LBTM was found to be low in patients in whom standard triple therapy had failed in western Blacksea region. This finding may be explained by higher rates of metronidazole resistance in our country. We conclude that further studies about the drug resistance rates and explanation of reasons for treatment failure must be carried out.

**Key words:** *Helicobacter pylori* eradication, quadruple therapy, lansoprazole, ranitidine bismuth citrate, tetracycline, metronidazole

## GİRİŞ VE AMAÇ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu insanlarda sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1, 2). Dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından *H. pylori* ciddi

bir halk sağlığı sorunudur (1, 3). *H. pylori* tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte halen optimal tedavi rejimi tanımlanmamıştır (4). *H. pylori* tedavisinde iki antibiyotik ile beraber proton pompa inhibitörü (PPI) (omeprazol, lan-

soprazol, pantaprazol) veya bizmut içeren ilaçların 1-2 hafta kullanılması en fazla önerilen ve en etkili tedavi rejimleridir (5, 6). Buna rağmen pek çok çalışmada bu tedavi rejimi ile %10-23 arasında tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir (5, 7). Ülkemizde özellikle son dönemde yapılan bazı çalışmalarda *H. pylori* eradikasyon oranları oldukça düşük bulunmaktadır (8, 9).

Klinik pratikte, ilk verilen tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda verilen ikinci tedavinin başarı şansı daha da düşük olmaktadır. Bunun olası nedenlerinden biri antibiyotik direncidir (10, 11). İlk tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda dörtlü tedavi protokolleri önerilmektedir. Fakat klinik pratikte dörtlü tedavilerin etkinliğini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır (12, 14).

Çalışmamızda lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden (LAK) oluşan üçlü tedavi protokolü ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda, lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden (LBTM) oluşan dörtlü tedavi protokolünün etkinliğini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Grubu:

Gastroenteroloji Polikliniği'nde Ağustos 2001-Aralık 2003 tarihleri arasında *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle lansoprazol (2x30 mg/gün), klaritromisin (2x500 mg/gün) ve amoksisilinden (2x1000 mg/gün) oluşan üçlü tedavi protokolü 14 gün verilmiş ve iki ay sonra yapılan endoskopik biyopsi incelemesinde *H. pylori* eradikasyonu sağlanamadığı saptanan 36 olgu çalışmaya alındı. Olgulara peptik ülser hastalığı veya nonülser dispepsi nedeniyle *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmişti. Üçlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan bu olgulara lansoprazol (2x30mg), ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg), tetrasiklin (4x500 mg) ve metronidazolden (3x500 mg) oluşan dörtlü tedavi protokolü 14 gün süreyle verildi.

### *Helicobacter pylori* Tespiti:

*Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavi bitiminden iki ay sonra yapılan endoskopik biyopsi incelemesi ile değerlendirildi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında biri pilorun 2 cm proksimalinden diğeri insusura angularisden olmak üzere toplam iki adet biyopsi örneği alındı. Biyopsiler formole konuldu histolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi örnek-

lerinde Hemotoxylen-Eosin (H&E) ve Giemsa boyaması ile histopatolojik olarak *H. pylori* varlığı araştırıldı.

### İstatistiksel Metod:

Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. *H. pylori* eradikasyon oranı, çalışmaya alınan tüm olgulara (ITT: intention-to-treat analysis) ve sadece kontrole gelmiş olan olgulara (PP: per protocol analysis) göre ayrı ayrı belirlendi. ITT analizinde tedaviye başlanmış tüm olgulara göre *H. pylori* eradikasyon oranı hesaplandı. PP analizinde ise sadece tedaviyi tamamlayan ve eradikasyon kontrolü yapılmış olgu sayısına göre hesaplama yapıldı. Farklılıkların değerlendirilmesinde "student t testi" ve "Mann Witney U" testleri kullanıldı. İstatistiksel açıdan  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm olgularda, dörtlü tedavi öncesi *H. pylori* histopatolojik incelemede pozitif. Olguların hiçbirinde tedaviyi kesecek düzeyde ciddi yan etki görülmedi. Beş hasta kontrole gelmediğinden endoskopik ve histopatolojik inceleme yapılamadı. Tedavi protokolünü tamamlayarak endoskopi kontrolü yapılan 31 olgunun yaş ortalaması  $42.7 \pm 8.8$  (26-67) yıl bulundu. Olguların 17'si (%54.8) kadın, 14'ü (%45.2) erkekti.

İki ay sonra endoskopi kontrolü yapılan 31 olgunun sonuçları değerlendirildiğinde mide antrum biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 21 olguda (%67.7) *H. pylori* saptanmadı (PP analiz).

Çalışmaya dahil olan tüm hastalara göre değerlendirme yapıldığında (ITT analiz) *H. pylori* eradikasyon oranı %58.3 (36/21) olarak bulundu.

*H. pylori* eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan olgular, yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. *H. pylori* eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ )

**Tablo 1.** Olguların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımı

	<i>H. pylori</i> eradikasyonu sağlanan olgular	<i>H. pylori</i> eradikasyonu sağlanamayan olgular
Olgu sayısı, n(%)	21 (67.7)	10 (32.3)
Yaş ( $\pm$ SD)	41.3 $\pm$ 7.2	45.9 $\pm$ 10.5
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/9	5/5

n: olgu sayısı, SD: standart deviasyon

## TARTIŞMA

*H. pylori* çubuk şeklinde, spiral, gram negatif, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır (15). Kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfomanın etyolojisinde sorumlu olduğu bilinmektedir. *H. pylori* ayrıca gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (1, 3). Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri ile *H. pylori* enfeksiyonunun %90'a varan oranlarda tedavi edildiği ileri sürülmekle birlikte (16, 17) ülkemizde yapılan çalışmalarda *H. pylori* tedavi başarısı oldukça farklı oranlarda bildirilmektedir. Son dönemlerde ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *H. pylori* tedavi başarısı oldukça düşük oranlarda bulunmuştur. Bir haftalık üçlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranı bir çalışmada %46 (9), diğer bir çalışmada ise iki hafta uygulanan üçlü tedavi ile %56 bulunmuştur (8). Üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda tedavinin nasıl yapılacağı halen tam olarak bilinmemektedir. Standart üçlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu başarısız olan olgularda ikinci tedavi protokolleri ile başarılı eradikasyon oranı daha da azalmaktadır.

Maastrich-2 uzlaşma raporunda *H. pylori* enfeksiyonunda ilk tedavi olarak klaritromisin, amoksisilin ve PPI veya bizmut bileşiklerinin kombinasyonu önerilmektedir (6). Üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda ise ikinci tedavi olarak PPI, bizmut bileşiği, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan dördümlü tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Maastrich-2 uzlaşma raporunda *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde ilk tedavi protokolünde metronidazol kullanılmayan olgularda ikinci tedavide metronidazolün kullanılması önerilmektedir (4, 6). Fakat tüm dünyada metronidazol direncindeki artış bu tedavi rejiminin etkinliğini azaltmaktadır (18, 19).

*H. pylori* enfeksiyonu tedavisindeki başarısızlıkta pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunların en önemlileri antibiyotik direnci, hastanın tedavi uyumunun kötü olması ve kısa tedavi süresidir (19-21).

Literatürde ikinci tedavinin etkinliği kullanılan antibiyotiklerin dozlarına ve tedavi süresine bağlı olarak değişmekle birlikte %57-95 oranlarında (ortalama %77.2) bildirilmektedir (5, 12, 13, 22, 25). Çalışmamızda üçlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgulara LBMT kombinasyonu 14 gün süreyle verildi. İki ay sonra yapı-

lan endoskopik biyopsi kontrollerinde 31 olgunun 21'inde (%67.7) eradikasyon saptandı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda metronidazol direnci %80'lere varan oranlarda bildirilmektedir (26-32). Metronidazol direncinin oldukça yüksek seviyelerde olması tedavi rejiminin etkisini azaltan en önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda 14 günlük tedavi verilmesine rağmen saptanan eradikasyon oranının literatürde bildirilenlere göre düşük bulunmasındaki muhtemel nedenin ülkemizdeki metronidazol direncinin yüksekliğinin olduğu düşüncesindeyiz.

İlk tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda ikinci tedavinin planlanmasında gözönünde tutulacak en önemli faktörlerden biri daha önce kullanılan antibiyotik kombinasyonunun içeriğidir (11, 33, 34). Klaritromisin direnci tüm dünyada görülmekte ve *H. pylori* enfeksiyonu tedavisindeki başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (35). Klaritromisin içeren tedavi protokolü ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olguların çoğunda akkiz klaritromisin direnci saptanmıştır (36). *H. pylori* tedavisinde ilk kullanılan tedavi protokolünde klaritromisin veya metronidazol olan olgularda bu antibiyotiklere karşı akkiz antibiyotik direncinin fazlalığından dolayı ikinci tedavi kombinasyonunda kullanılması önerilmemektedir. *H. pylori* tedavisinde ilk tedavinin başarısızlığı tedavide kullanılan anahtar antibiyotiklere karşı akkiz antibiyotik direnci gelişmesine neden olabilmektedir (37). Metronidazol veya klaritromisin içeren tedavi protokolleri ile *H. pylori* eradikasyonu sağlanamayan olgularda, metronidazol kullanan olguların %66.7, klaritromisin kullanan olguların %70.6'sında bu antibiyotiklere karşı direnç saptanmıştır (37). Bu nedenle ikinci tedavinin seçimi klinisyen için oldukça önemlidir. Çalışmamızda olguların ilk tedavi protokolünde klaritromisin bulunduğu için ikinci tedavi protokolünde metronidazol kullandık. Metronidazole dirençli suşlarında bizmut eklenerek yapılan dördümlü tedavi kombinasyonlarında eradikasyon başarısının yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte metronidazole dirençli *H. pylori* suşlarının varlığında metronidazol içeren tedavi protokollerinin etkinliği azalmaktadır (34, 38).

Sonuç olarak bölgemizde standart LAK tedavisi ile tedavi edilemeyen *H. pylori* enfeksiyonlu olgularda LBMT ile yapılan dördümlü tedavi kombinasyonunun başarı oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu durum ülkemizdeki metronidazol direncinin ol-

dukça yüksek seviyelerde olması ile açıklanabilir. Ülkemizde farklı bölgelerde *H. pylori*'nin antibiyo-

tik direnç durumunu ve tedavi başarısızlığı sebeplerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100(5A): 12S-17S.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33-39.
3. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: Current perspectives. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 Suppl 1: S114-S124.
4. Bazzoli F, Porro G, Bianchi MG, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Indications and regimens: an update. *Dig Liver Dis* 2002; 34(1): 70-83.
5. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3): 569-575.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2): 167-180.
7. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Low rate of emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with amoxicillin co-therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(9): 887-892.
8. Gülter S, Keleş H, Koluksa E, ve ark. Lansaprozol+klaritromisin+amoksisilin tedavi rejimlerinin ilk basamak *Helikobakter pylori* eradikasyonundaki yeri. *Türk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl 1): 149.
9. Önder GF, Aydın A, Doğanavşargil B, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda pantoprazol amoksisilin, klaritromisin (PAK) kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. *Türk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl 1):157.
10. Graham DY, De Boer WA, Tytgat GN. Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy: effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1072-1076.
11. De Boer WA, Tytgat GN. Regular review: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000; 320(7226): 31-34.
12. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, et al. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 1049-1054.
13. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(6): 1047-1057.
14. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, et al. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(4): 489-496.
15. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1): 5-19.
16. Graham DY. A reliable cure for *Helicobacter pylori* infection? *Gut* 1995; 37(1): 154-156.
17. Savarino V, Vigneri S. How should we decide on the best regimen for eradicating *Helicobacter pylori*? *BMJ* 1995; 311(7005): 581-582.
18. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, et al. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2): 211-215.
19. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis* 2003; 35(10): 711-715.
20. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102(2): 493-496.
21. Labenz J, Leverkus F, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(12): 1070-1075.
22. Ali' A, Menegatti M, Gatta L, et al. A second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed treatment. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8): 2321-2323.
23. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, et al. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(3): 347-353.
24. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(8): 791-797.
25. Lerang F, Moum B, Haug JB, et al. Highly effective second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed metronidazole-based therapy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(12): 1209-1214.
26. Palabıyıkoğlu M, Şahin F, Özden A, ve ark. Disk difüzyon yöntemi ile *Helicobacter pylori* klinik izolatlarında amoksisilin ve klaritromisine karşı primer dirençliliğin araştırılması ve tedavi sonrası muhtemel duyarlılık değişikliğinin incelenmesi. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8: 309-312.
27. Göral V, Zeyrek FY, Gül K. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda antibiyotik direnci. *T Klin J Gastroenterohepatol* 2000; 11: 87-92.
28. Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, ve ark. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Türk J Gastroenterol* 2000; 11(2): 141-145.
29. Büke Ç, Aydın A, Günşar F, ve ark. *Helicobacter pylori*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7 (suppl 1): B55.
30. Engin D, Erciş S, Öztaşlan E, ve ark. E-test yöntemi ile *Helicobacter pylori*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının belirlenmesi. *Türk J Gastroenterol* 2001; 12 (suppl 1): 16.
31. Beşışık F, Çalışkan M, Süriücü F, ve ark. *H. pylori* infeksiyonu ve antibiyotik direnci İstanbul Tıp Fakültesi deneyimi. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8 (suppl 1): 62.
32. Şahin F, Özden A, Ünver E. Agar dilüsyon yöntemi ile *Hp* için metronidazol dirençlilik testi ve disk difüzyon yöntemi ile amoxicilin ve klaritromisinin *Hp*'ye etkisi. *Türk J Gastroenterol* 1994; 5(2): 203-206.
33. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* therapy: first-line options and rescue regimen. *Dig Dis* 2001; 19(2): 134-143.
34. Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C, et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(8): 1457-1460.

## *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisi

35. Miki I, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(1): 27-33.
36. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, et al. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin--influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3): 386-389.
37. Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in vitro and in clinical treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(6): 1131-1136.
38. Van der Hulst RW, van der EA, Homan A, et al. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998; 42(2): 166-169.