

# Helikobakter Pylori Birinci Basamak Tedavisi Alan Hastalarda Üç Farklı Tedavi Rejiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Effectiveness of Three Different Treatment Regimens in Patients Receiving Helicobacter Pylori First-Line Therapy

Nazım EKİN<sup>1</sup>, Berat EBİK<sup>1</sup>, Ferhat BACAŞIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Diyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız en sık kullanılan Helikobakter pylori (Hp) tedavi rejimlerinin Hp eradikasyon başarı oranlarını saptamaktır.

**Materyal ve Metod:** 2016 – 2020 yılları arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında Helikobakter pylori pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisi sonrası kontrol endoskopik biyopsi alınan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar tedavi rejimlerine göre 3 gruba ayrıldı; lansoprazol 30 mg 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 14 gün alanlar (grup 1, n=20), lansoprazol 30 mg 2x1, bizmut subsalisilat 262 mg 4x1, klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 14 gün alanlar (grup 2, n = 23) ve lansoprazol 30 mg 2x1, bizmut subsalisilat 262 mg 4x1, metronidazol 500 mg 3x1, tetrasiklin 500 mg 4x1 14 gün alanlar (grup 3, n = 17). Bu üç grubun tedavi başarıları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya, ortalama yaşı 42.8±15.17 olan 60 hasta dahil edildi. Grup 1,2 ve 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla 40.05±15.33, 42.86±15.90 ve 46.23±14.14 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmaya alınan hastaların %57.6'sında (34/60) eradikasyon tedavisi sonrası Hp eradikasyonu sağlandı. Grup 1, 2 ve 3'teki HP eradikasyon oranları sırasıyla %50, %52.2 ve %66.7 idi. Gruplar arasında başarı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmada, yüksek antibiyotik direnci ve hedeflenen eradikasyon oranlarından daha düşük eradikasyon oranları nedeniyle klasik üçlü tedavi, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ve bizmutlu dörtlü tedavinin Türkiye'de kullanılmasının uygun olmayabileceği sonucuna vardık. Helikobakter pylori tedavisinde yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Helikobakter pylori, Eradikasyon, Üçlü tedavi, Dörtlü tedavi

### Abstract

**Background:** The aim of our study is to determine the Helicobacter pylori (Hp) eradication success rates of the most commonly used Hp treatment regimens.

**Materials and Methods:** Patients who diagnosed with Hp during upper gastrointestinal endoscopy and received control endoscopic biopsy after treatment between 2016 and 2020 were retrospectively evaluated. Patients were divided into three groups according to their treatment regimens: Group 1, lansoprazole 30 mg 2x1, clarithromycin 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 14 days; Group 2, lansoprazole 30 mg 2x1, bismuth subsalicylate 262 mg 4x1, clarithromycin 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 14 days; and Group 3, lansoprazole 30 mg 2x1, bismuth subsalicylate 262 mg 4x1, metronidazole 500 mg 3x1, tetracycline 500 mg 4x1 14 days. The success rates of three groups were evaluated.

**Results:** Sixty patients with a mean age of 42.8±15.17 years were included in the study. The mean age of groups 1,2 and 3 were 40.05 ± 15.33, 42.86 ± 15.90, and 46.23 ± 14.14, respectively, and there was no statistically significant difference among groups. Hp eradication was achieved in 57.6% (34/60) of the patients included in the study after eradication treatment. HP eradication rates in groups 1, 2 and 3 were 50%, 52.2% and 66.7%, respectively. There was no statistically significant difference among the groups in terms of success rates.

**Conclusions:** In this study, we concluded that classical triple therapy, classic triple treatment with added bismuth and quadruple therapy with bismuth may not be appropriate used in Turkey due to high antibiotic resistance and low eradication rates. New treatment regimens need to be developed to treat Helicobacter pylori.

**Key Words:** Helicobacter pylori, Eradication, Triple therapy, Quadruple therapy

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Nazım EKİN

Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır/TÜRKİYE

E-mail: ekinzm@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 06.11.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 27.01.2021

DOI: 10.35440/hutfd.822754

## Giriş

Helikobakter pylori (Hp) asidik mide pH'sında kolonize olabilen gram negatif bir bakteridir. Dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte eden bu bakteri, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek bir prevalansa sahiptir (1,2). Türkiye'de ise yetişkin nüfusta Hp prevalansının % 67,6 – 81,3 olduğu belirtilmektedir (3). Hp'nin bulaşma şekli hala belirsiz olup insandan insana oral-oral veya fekal-oral yolla yayılım en makul görünen bulaşma yollarıdır (1,2). Dünya sağlık örgütü tarafından sınıf 1 kanserojen olarak kabul edilen Hp'nin kronik inflamasyona neden olarak peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT (mucosa-associated lymphoid-tissue) lenfoma ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5). Bu nedenle Hp eradikasyon tedavisi önem kazanmakta ve asemptomatik hastalarda bile hastaya tedavi seçeneği sunulması gerektiği belirtilmektedir (6). Ancak antibiyotiklere direnç geliştirebilme yeteneği nedeniyle Hp'nin tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır. Tedaviye yanıt oranlarına göre etkinlik 5 grupta sınıflandırılmıştır. Buna göre eradikasyon başarısı %95-100 olanlar mükemmel; %90-94 olanlar iyi; %85-89 olanlar yetersiz; %81-84 olanlar kötü ve  $\leq$ %80 kabul edilemez olarak belirlenmiştir (7). Tedavide kabul edilebilir başarıyı yakalayabilmek için en az iki farklı antibiyotik, proton pompa inhibitörü (PPI) ve bizmut içeren tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Klaritromisin, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, levofloksasin Hp eradikasyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Başlangıçta amoksisilin, klaritromisin ve bir PPI içeren üçlü tedavi rejimi en yaygın kullanılan birinci sıra tedavi rejimidir. Bu tedavi rejimi ile eradikasyon oranı %85'in üzerindeyken, bazı ülkelerde bu oran zamanla %50'lere kadar düşmüştür (3,8). Bunun sonucunda, concomitant ve ardışık tedavi rejimlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Klaritromisin direncinin arttığı bölgelerde bizmut içeren ve klaritromisin yerine metronidazol kullanılan dörtlü tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha önceden klaritromisin ve metronidazol kullanmış olan hastalarda gelişen antibiyotik direncine bağlı olarak Hp tedavi rejimleriyle eradikasyon oranlarının belirgin düştüğü gösterilmiştir (9).

Bu çalışmamızda, hastanemizde son 4 yılda Hp eradikasyon tedavisinde en sık kullanılan üç tedavi rejiminin etkinliğini araştırdık.

## Materyal ve Metod

Ağustos 2016 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında Diyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi'nde dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan 12192 hasta retrospektif olarak incelendi. Öncesinde H.pylori tedavisi almayan, gastrokopi esnasında H.pylori için antrumdan en az 2 biyopsi alınıp histopatolojik olarak Hp pozitifliği saptanan ve tedavi verilip tedaviden en az 4 hafta sonra yine antrumdan alınan en az 2 biyopsi ile Hp eradikasyon durumları belirlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Biyopsiler %10 formalin solüsyonu içeren kaplarla

hastanemiz patoloji bölümüne yollanmış ve Sydney sınıflandırılmasına göre değerlendirilmiştir. On sekiz yaşından küçük hastalar, mide adenokarsinomu saptanan hastalar, uygun dozda eradikasyon tedavisi almayan hastalar ve tedavi sonrası endoskopik biyopsisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar aldıkları tedavi rejimine göre gruplandırıldı. Grup 1: Lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin; grup 2: Lansoprazol, bizmut subsalisilat, klaritromisin, amoksisilin; grup 3: Lansoprazol, bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklin alan hastalar olarak belirlendi. Bu gruplara başlanmış olan tedavi rejimlerinin detayları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamız Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 11.09.2020 tarihinde onaylandı (Etik Kurul No: 556 ) ve çalışmanın bütünü Helsinki Deklarasyonu yönergelerine uygun şekilde gerçekleştirildi.

### İstatistiksel analiz

Veri analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikte sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ile, oransal veriler ise sayı ve yüzde oranları olarak verildi. İstatistiksel analizlerde anova testi ve ki-kare testleri kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 60 vakanın 29'u (%48.3) kadın, 31'i (%51.7) erkek olup yaş ortalaması  $42.88 \pm 15.17$  yıl (18-85) idi. İki gastrokopik işlem arasında geçen ortalama süre 11.9 (1-34) ay idi. İlk endoskopik işlemde en sık tanı %70 ile eritematöz gastrit olup diğerleri sırasıyla mide ve/veya bulbus ülseri (%8.3), mide polipi (%8.3), hiatal herni / özofajit (%5), eritematöz gastrit + bulbit (%3.3), ektopik pankreatit (%1), nörendokrin tümör (%1), MALT lenfoma (%1) olarak saptandı. Tüm endoskopik tanıları Tablo 2'de verilmiştir. On altı (%27.1) hastada histopatolojik olarak intestinal metaplazi saptandı.

**Tablo 1.** Hp tedavisinde uygulanan tedavi rejimleri

	Tedavi rejimi	Tedavi süresi
Grup 1 (klasik üçlü tedavi)	Lansoprazol 30 mg 2x1	14 gün
	Klaritromisin 500 mg 2x1	
	Amoksisilin 1 gr 2x1	
Grup 2 (bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi)	Bizmut subsalisilat 262 mg 4x1	14 gün
	Lansoprazol 30 mg 2x1	
	Klaritromisin 500 mg 2x1	
	Amoksisilin 1 gr 2x1	
Grup 3 (bizmutlu dörtlü tedavi)	Bizmut subsalisilat 262 mg 4x1	14 gün
	Lansoprazol 30 mg 2x1	
	Tetrasiklin 500 4x1	
	Metronidazol 500 mg 3x1	

Eradikasyon tedavisi başlanan 20 (%33.3) hasta grup 1'de, 23 (%38.3) hasta grup 2'de, 17 (%28.3) hasta grup 3'te idi. Grup 1,2 ve 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla  $40.05 \pm 15.33$ ,

42.86±15.90, 46.23±14.14 ve kadın/erkek oranları sırasıyla 11/9, 9/14, 9/8 idi. Bu gruplar arasında yaş ortalamaları ( $p=0.474$ ) ve cinsiyet ( $p=0.577$ ) açısından anlamlı farklılık yoktu. Otuz dört (%57.6) vakada tedavi sonrası yapılan endoskopik biyopside Hp negatifleşmişti. Grup 1,2 ve 3'ün tedavi sonrası Hp negatifleşen hasta sayısı ve oranları sırası ile 10 (%50), 12 (%52.2) ve 12 (%66.7) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.236$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2.** Hp (+) hastaların endoskopik tanıları

Endoskopik tanıları	Hasta sayısı (%)
Eritematöz gastrit	42 (%70)
Eritematöz gastrit ve bulbit	2 (%3,3)
Mide ve/veya bulbus ülseri	5 (%8,3)
Mide polipi	5 (%8,3)
Hiatal herni / özofajit	3 (%5)
Ektopik pankreatit	1 (%1,7)
Nöroendokrin tümör	1 (%1,7)
MALT Lenfoma	1 (%1,7)

**Tablo 3.** Üç tedavi rejiminin karşılaştırılması

	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 23)	Grup 3 (n = 17)	P
Yaş, yıl	40.05±15.33	42.86±15.90	46.23±14.14	0,474
Cinsiyet (K/E)	11/9	9/14	9/8	0,527
Eradikasyon oranı (%)	%50	%52,2	%66,7	0,236

## Tartışma

Bu çalışmada, hastanemizde ve Türkiye'de en sık kullanılan üç Hp eradikasyon tedavi rejiminin etkinliğini değerlendirdik. Klasik üçlü tedavi, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ve bizmutlu dördütlü tedavi rejimlerinin eradikasyon oranlarını sırası ile %50, %52.2 ve %66.7 olarak saptadık. Global bir sağlık sorunu haline gelen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek antibiyotik direnci nedeniyle Hp enfeksiyonu can sıkıcı bir hale gelmiştir. Hp eradikasyon tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerin başında antibiyotik direnci, bireysel, çevresel ve genetik faktörler yer alır (10,11). Hp tedavisinde konsensus oluşturmak için en son 2017'de Amerika Gastroenteroloji Koleji (ACG) kılavuzu ve Maastricht V konsensus raporu açıklanmıştır (7,12). Türkiye'de ise Hp tedavisine yönelik henüz bir görüş birliği oluşturulmamıştır. ACG kılavuzu Hp pozitif saptanan tüm hastaların tedavi edilmesini önermektedir. Maastricht V konsensus raporunda klaritromisin ve metronidazol direncine göre eradikasyon tedavisinin belirlenmesi önerilmektedir. Klaritromisin ve metronidazol direnci %15'in üzerinde olan bölgelerde bizmut içeren dördütlü tedavi (PPI + iki antibiyotik +bizmut) veya bizmutsuz dördütlü (PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazol) önerilmektedir (12). Yapılan bir çalışmada Türkiye'de klaritromisin ve metronidazol direnci %40 olarak belirtilse de (13), başka bir çalışmada klaritromisin direncinin %50'nin üzerinde olduğu ve metronidazol direncinin ise %49 olduğu belirtilmektedir (14,15).

Birinci sıra Hp eradikasyon tedavisinde klasik üçlü tedavinin etkinliğini sistematik olarak analiz eden bir çalışmada, bu tedavi rejiminin başarı oranı %68,8 olarak bildirilmiş ve

tedavi başarısının yıllar geçtikçe azaldığı belirtilmiştir (16). İki bin dört yılında yapılan bir çalışmada, klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranları sırası ile %56 ve %68 olarak saptanmıştır (17). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada klasik üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranı %56.7 ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %53.3 olarak saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda ise klasik üçlü tedavinin eradikasyon oranını %50, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi rejiminin eradikasyon oranını ise %52.2 olarak bulduk. Bu oranların bu kadar düşük olmasının nedeni yüksek klaritromisin direnci ile açıklanabilir (19). Bu iki tedavi rejiminin tedavi başarısı, hedeflenen eradikasyon oranının çok altında olup Hp eradikasyon tedavisinde kullanılmaması uygun olacaktır.

Klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavinin Hp eradikasyon başarısının düşük olması nedeniyle dördütlü, ardışık ve concomitant tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Ülkemizde de sık kullanılan dördütlü tedavi rejimi bizmut, PPI, metronidazol ve tetrasiklin içeren dördütlü tedavi rejimidir. Klasik üçlü tedaviye yanıt vermeyen, endoskopik biyopsi ile Hp varlığı ve tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, 14 günlük dördütlü tedavi rejimi (lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronizol) ile Hp eradikasyon oranı %67.7 olarak saptanmıştır (20). Özden ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları ve 10 yıl boyunca kendi hastalarına uyguladıkları tedavi rejimlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, iki haftalık kolloid bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazol içeren tedavi rejimiyle Hp eradikasyon oranını %92.3 olarak saptamışlardır. Bu çalışmanın sonunda Özden ve arkadaşları, Türkiye gibi klaritromisin direncinin yüksek olduğu ülkelerde, bizmut subsitratlı üçlü tedavi veya tetrasiklin, amoksisilin, metronidazol ve PPI içeren dördütlü tedavi rejimini önerdiklerini belirtmişlerdir (3). Bizmut subsalisilat, tetrasiklin, metronidazol ve PPI'dan oluşan dördütlü tedavinin 10 gün uygulandığı başka bir çalışmada Hp eradikasyon oranı %83.3 olarak bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda bizmutlu dördütlü tedavi ile Hp eradikasyon oranını %66.7 olarak bulduk. Bizim bulduğumuz oran, Hp eradikasyon tedavisi için kabul edilebilir oran olan %80'in altındadır. Bulduğumuz eradikasyon oranının diğer çalışmalardan düşük olmasının nedeni; çalışmamızın bu çalışmalardan daha sonra yapılmış olması ve/veya metronidazol direnç oranının bizim hastalarımızda daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörler; retrospektif olması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, Hp varlığının tek tanı testi ile yapılmış olması, kontrol biyopsilerin aynı sürede bakılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak; son dört yılda Hp eradikasyon tedavisinde kullanılan üç farklı tedavi rejiminin başarı oranlarını araştırdık. Üç tedavi rejiminin de başarı oranını kabul edilebilir oranın çok altında saptadık. Türkiye'de, klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavinin Hp eradikasyon tedavisinde kullanılmaması daha uygun olabilir. Yüksek metronidazol direnci nedeniyle, bizmutlu dördütlü tedavinin

kullanılması da uygun olmayabilir. Bu üç tedavi rejiminin etkinliğinin değerlendirilmesi için, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ülkemizde antibiyotik direnç çalışmaları yapılarak, Hp eradikasyon tedavisinde yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi uygun olabilir.

**Etik onam:** Bu çalışma için Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 11.09.2020 tarihinde etik onam alındı (Etik Kurul Karar No: 556 ).

**Yazar Katkıları:**

**Konsept:** N.E.

**Literatür Tarama:** N.E.; B.E.

**Tasarım:** B.E.; F.B.

**Veri toplama:** N.E.; B.E.; F.B.

**Veri analizi ve yorumlama:** N.E.; B.E.

**Makale yazımı:** N.E.; B.E.; F.B.

**İçeriğin eleştirel incelenmesi:** N.E.; F.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

## Kaynaklar

- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection and Public Health Implications. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1(01):1–9.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:1–5.
- Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in helicobacter pylori eradication: Ten-year experience of a single institution. *Turk J Gastroenterol* 2010;21(3):218–23.
- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
- Makola D, Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(6):548–58.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):212–38.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):275-8.
- Gumurdulu Y, Serin E, Özer B, Kayaselçuk F, Ozsahin K, Coşar AM, et al. Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10(5):668–71.
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life* 2017;10(2):112–7.
- Yılmaz B, Koseoglu H, Coskun Y, Deveci M, Kekilli M. Comparison between different first-line therapy protocols in eradicating Helicobacter pylori in a region with high clarithromycin resistance. *Prz Gastroenterol* 2018;13(2):150-6.
- Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham D, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015;64(11):1715–20.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66(1):6–30.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: The global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(4):514–33.
- Bağlan PH, Bozdayı G, Özkan M, Özden A. Klaritromisin dirençli Helicobacter pylori'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4(2):83–7.
- Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmi-oğlu F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *Turk J Gastroenterol* 2000;11(2):141-145.
- Kadayıfci A, Büyükhatipoğlu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006:1960–6.
- Özer B, Serin E, Coşar AM, Kayaselçuk F, Gür G, Yılmaz U, et al. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile ranitidin bizmut sitrat, lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması etkinliğinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3(3):125–8.
- Sert U, Cindoğlu Ç, Uyanıkoğlu A. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik üçlü tedavi ile klasik üçlü+bizmut tedavisinin karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16(3):484–7.
- Sezgin O, Aydın MK, Özdemir AA, Kanık AE. Standard triple therapy in Helicobacter pylori eradication in Turkey: Systematic evaluation and meta-analysis of 10-year studies. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(5):420–35.
- Aydemir S, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Borazan A, Sekitmez N, Aktunç E, et al. Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan Helicobacter pylori enfeksiyonunda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan dörtlü tedavinin etkinliği. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3(3):129–33.
- Bozkurt H, Sert OZ, Kaplan E, Aray E, Olmez T, Uzun O, et al. Comparison of first-line eradication therapy protocols for Helicobacter pylori in regions with clarithromycin resistance. *Annals of Medical Research* 2019;26(7):1227-34