

Helikobakter Piloni Eradikasyonunda 1 Haftalık Üçlü Tedavi: Omeprazol, Klaritromisin, Metranidazof

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH OMEPRAZOLE, CLARITHROMICIN AND METRANIDAZOLE ON ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Fatih BEŞİŞİK*, Selim GÜREL*, Zeynel MÜNGAN*, Uğur ÇEVİKBAŞ", Sadakat ÖZDİL*, Güngör BOZTAŞ*, Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Oktay YEĞİNSÜ", Nurten EROL* ve Rauf SEZER*

* Dr.istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji BD,
*• Dr.istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

H. Pylori infeksiyonu, Ülkemizde, erişkin popülasyonda %70-100 prevalans ile en sık rastlanan bakteriyel infeksiyon hastalığıdır. Tüm duodenal ve mide ülserli infekte hastalarda mikroorganizmanın eradikasyonu endikedir. Dolayısı ile, inteksiyonun eradikasyonunu sağlayacak, optimal tedavi metodları yoğun araştırma konusudur. Bu çalışmada 1 haftalık omeprazol, klaritromisin, meirandazol üçlü tedavisinin etkinliği araştırılmış, bu kombinasyon ile vakaların %92.6'sında eradikasyon sağlanabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: H. Pylori infeksiyonu, Eradikasyon tedavisi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:13-17

H.Piloni mide epiteli kolonize ederek inflamasyona yol açan gram negatif, spiral bir patojendir (1). Ülkemiz, H. Piloni infeksiyonunun en sık görüldüğü ülkelerden biri konumundadır. Kendi kliniğimizde, serolojik yöntemler ile 400 vakayı içeren asemptomatik popülasyon taramasında, prevalans %78 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Değişik bölgelerden yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermektedir (2-4). Alt yapı sorunlarının halledilememiş olması, kötü hijyen koşulları, inteksiyonun çocukluk yaşlarından itibaren edinilmesine uygun ortamı hazırlamaktadır (5,6).

H. Piloni, kronik gastritin en sık sebebi olmasının yanı sıra peptik ülser ve mide malignitelerinin etyopatogeneğinde de rol üstlenmektedir. H. Piloni eradikasyonu gastroduodenal ülser nüksünü ve ülsere bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltmaktadır (1,7,8). Dolayısı ile mikroorganizmanın eradikasyonuna yönelik gi-

Gelis Tarihi: 16.12.1996

Yazışma Adresi: Dr. Fatih BEŞİŞİK
İstanbul Tıp Fakültesi,
Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

T Klin J Gastroenterohepatoloji 1996, 7

SUMMARY

H. Pylori eradication with one-week triple therapy: Omeprazole, clarithromycin, metranidazole. *H. Pylori* infection is the most frequent bacterial infectious disease with 70-100 % prevalence rate, in Turkey. *H. pylori* eradication is indicated in all infected patients with peptic ulcer disease. This necessitates the exploration of optimal eradication regimens. In this study, the efficacy of one week treatment with omeprazole, clarithromycin, metranidazole was evaluated. 92.6 % eradication rate was achieved with this combination.

Key Words: H. Pylori infection, Eradication regimens

T Klin J Gastroenterohepatoloji 1996, 7:13-17

rişimler, son yıllarda en sık araştırılan konulardan biridir.

Bakterinin in vitro olarak pek çok antimikrobiyal ajana duyarlı olmasına karşın in vivo eradikasyonun güçlüğü ve tek ilaç ile bunun mümkün olamaması değişik kombinasyonların araştırılmasına sebep olmaktadır. Çok sayıda, uzun süreli, ilaç kullanımı hasta uyumunu azaltmakta, yan etkileri ise arttırmaktadır. Dolayısı ile biran önce optimal tedavinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada omeprazol, klaritromisin ve metranidazolu içeren üçlü tedavinin etkinliği araştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Değişik dispepök şikayetler ile gastroenteroloji kliniğimize baş vuran ve yapılan endoskopik tetkiklerinde üreaz testinin pozitifliği ve antral biyopsi örneklerinin histolojik incelemesinde karakteristik lokalizasyonunda gram negatif spiral bakterilerin görülmesi ile Hp infeksiyonu tanısı konulan 54 hastaya (26 erkek, 28 kadın, ortalama yaş: 40.98-13,95 yıl) 1 hafta süre ile 2x20 mg omeprazol, 2x500 mg klaritromisin, 3x500 mg metranidazof tedavisi PO uygulandı. Peptik ülserli hastalarda omeprazol tedavisi 3 hafta

Tablo 1. Asemptomatik popülaayonda (n-400) H. pylori seroprevalansmin (%78) yaşlara göre dağılım! (Istanbul Tıp Fakültesi tecrübesi)

Yaş	201	21-30	31-40	41-50	51-60	60T
Hp+%	87	79	74	79	100	100

Tablo 2. Vakaların H. pylori eradikasyonu v© semptomatik düzelme yönünden dökümü

n-54	Peptik ülser n-22	NUD n-32
Hp eradikasyonu	20 (%91)	30 (%94)
Tam semptomatik düzelme	13 (%59,1)	18+2 (%53,1)

daha 20 mg/gün olarak sürdürüldü. Tedavinin tamamlanmasından sonra en erken 1. ayda hastaların kontrol endoskopileri tekrarlandı. Pilordan itibaren ilk 5 cm'deki antrumdan alınan bir biyopsi örneğinde ürsaz aktivitesi aranırken, iki biyopsi örneği ise histolojik olarak değerlendirildi. Ayrıca korpustan 2 biyopsi örneği alındı. Her bir endoskopik tetkik öncesinde endoskoplar su ile yıkandı ve %2 giutaraldehid ile sterilize edildi. Antrum ve/veya korpus biyopsilerinde ürsaz testi pozitifliği ve/veya histolojik incelemede karakteristik görünümünde bakterilerin tespit edildiği vakalar H. pylori pozitif olarak kabul edildi. Alınan mide biyopsilerinin tamamında, hem ürsaz testi negatif bulunan hem de histolojik incelemede bakteri saptanmayan hastalar, H. pylori eradike olarak değerlendirildi. Tüm hastalar dispeptik semptomları, ilaçlara bağlı yan etkiler ve tedaviye uyum yönünden sorgulandı.

S O N U Ç L A R

Yapılan ile endoskopik tetkik sırasında 54 vaka- dan, 20 hastada duodenal ülser, 2 hastada mide ülseri saptandı. Diğer hastalar İss nonülser dispepsi grubu

Tablo 3. Batı literatüründe 1985 1995 arasında yer almış, H. pylori eradikasyonuna yönelik tedavi kombinasyonlarının birarada değerlendirilmesi (GNJ Tytgat'dan alınmıştır. Avrupa Gastroenteroloji Kongresi, Berlin 1995)

	Süre Hafta	Çalışma n	Hasta n	Eradikasyon % (mean)	%95 CI
BTM	1	13	826	849	79.1-90.8
BTM	2	26	2328	83.3	78.4-88.2
BAM	1	13	755	748	64.1-84.5
BAM	2	12	576	84,9	80.9-88.7
01x1A	2	36	1310	54 2	47.9-60.5
02x1 A	2	53	2242	64.7	59.1-70.3
01x1C	2	17	553	61.1	53.2-68.9
02x2C	2	16	445	71.8	66.7-76.9
OCM	1	24	1123	84.5	79.8-89.3
OCA	1	13	441	87.9	83.5-92.2
OAM	12	14	521	77.4	68.2-86.7
OBTM	1	9	461	95.8	92.6-99.0

B: Bizmut, T: Telrasitclrı. M: Metronidazol, A: Amoksisilin, C: Klaritromisin

(n-32) içerisinde çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ürsaz testi pozitif idi ve tümünde histolojik inceleme ile de H. Pylori gösterildi. Hastaların tümü semptomatik idi.

Yapılan 1 haftalık tedavi sonunda hastaların 30'unda (%55.6) semptomlar tamamen düzelirken, 15'inde (%27.8) şikayetler azaldı. Geri kalan 9 (%16.6) hastada ise semptomlarda belirgin bir düzelme saptanmadı (Tablo 2). Hastaların tümü tedaviye tam bir uyum gösterdi. Hiçbirisinde tedaviyi kesmeyi gerektiren bir yan etki ile karşılaşılmadı. 11 (%20.4) hastada bulantı, 8 (%14.8) hastada ağızda metalik tat, 5 (%9.3) hastada dilde paslanma, 3 (%5.6) hastada ise karın ağrısı şikayeti ile karşılaşıldı. Bu şikayetler, tedavinin tamamlandıktan sonra kesilmesi ile, kayboldu. Ülserli hastalarda, 1 haftalık eradikasyona yönelik üçlü tedavi sonunda, omeprazol tedavisi 3 hafta daha sürdürülerek 1 aya tamamlandı. Tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonra yapılan endoskopik kontrollerinde 20 (%91) hastada ülser iyileşmesi saptandı. Ülseri iyileşmeyen hastaların her ikisinde H.Pylori pozitif olarak bulundu.

H. Pylori gastriti zemininde nonülser dispepsi tanısı ile çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 30'unda (%94) eradikasyon sağlandı. Bu hastaların 15'inde (%50) tam semptomatik düzelme izlendi. H. Pylori eradike edilemeyen hastaların her ikisinde de semptomatik düzelme (%100) mevcuttu. H. Pylori eradikasyonu, vakaların 24'ünde (%80) endoskopik tam düzelme ile beraber idi. Histolojik olarak, eradikasyon sağlanan 23 (%76.7) hastada aktive kriterlerinin tamamen kaybolduğu görüldü.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen toplam 54 hastanın 50'sinde (%92.6) üçlü tedavi ile H. Pylori eradikasyonu sağlandı.

TARTIŞMA

H. pylori eradikasyonu amacı ile verilen bir tedavi kombinasyonu, majör bir klinik veya biyosimik yan et-

kiye, rezistans gelişimine yol açmadan, en az % 80-90 oranında eradikasyon sağlayabiliyor ise, kendisine klinik uygulamada yer bulabilir (9,10). Günümüzde hiçbir antimikrobiyal, monoterapi olarak uygulandığında bu şartları sağlayamamaktadır (11). İkili tedavilerin sonuçları da tatmin edici değildir. Batı literatüründe (Tablo 3) en iyi eradikasyon sonuçları (> % 80-90), klasik üçlü tedavi (bizmut+tetrasiKJin/amoksisilin+imidazol) ile elde edilmektedir (7,8). Ancak, bu kombinasyonun yan etkilerinin fazlalığı, tedaviye hasta uyumunu (komplians) önemli ölçüde azaltmaktadır. Alternatif olarak geliştirilen proton pompa inhibitörü + 2 antibiyotik (amoksisilin/klaritromisin+imidazol) (amoksisilin+ klaritromisin) kombinasyonları da (proton pompa inhibitörü + 2 antibiyotik) (PPI+2AB), klasik üçlü tedaviye eşdeğer eradikasyon oranları sağlayabilmektedir (8).

İmidazol türevleri (metranidazol MTN, tinidazol) aktif olarak mide sıvısına, tükürüğe (12,13) sekiete edilir ve etkinliği pH'dan bağımsızdır (14). Dolayısı ile eradikasyona yönelik kombinasyonlar için uygun bir seçenektir. Bununla beraber, primer ve sekonder rezistans, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir problemdir. Ankara'da MTN için yapılmış agar dilüsyon çalışmasında %48 oranında 32 mg/l'e duyarlılık, %33 oranında 16 mg/l'e duyarlılık, %12 oranında 8 mg/l'e duyarlılık saptanmış, 2,1 ve 0.5 mg/l'e herhangi bir duyarlılık bulunmamıştır. (15). MIC (minimal inhibitör konsantrasyon) 8 mg/l olarak kabul edildiğinde dirençlilik % 88 olarak bulunmaktadır. Aynı merkezin MTN içeren klasik üçlü tedavi ile %57.8 oranında eradikasyon sağlayabilmesi bu bulguyu destekler niteliktedir (16). Çukurova Tıp Fakültesi'nde Sandıkçı ve ark (17) MTN içeren üçlü eradikasyon kombinasyonuna dirençli kalan olgularda %83 oranında MTN rezistansı saptamışlardır. Buna karşılık, Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada, in vitro MTN rezistansı %27.5 (%7-49) olarak bulunmuştur (18). MTN rezistansı varlığında, klasik üçlü tedavinin etkinliği %96'dan %38'e düşmektedir (19). Çalışmamızda MTN içeren kombinasyon ile elde edilen yüksek eradikasyon oranı, en azından Marmara Bölgesi için, MTN rezistansı probleminin daha geri planda olduğunu düşündürmektedir.

MTN tedavisi sırasında karşılaşılan diğer bir sorun ise yan etkilerdir. Dilde tüylenme, paslanma, metalik tat, ishal en sık görülen yan etkilerdir. Vakalarımızın %14.8'inde metalik tat, %9.3'ünde dilde paslanma-tüylenme görülmüştür.

Klaritromisin, eritromisinin 14-OH metabolitidir. Eritromisine göre aside daha dirençlidir, daha iyi emilir ve doku penetrasyonu daha güçlüdür. Bakteriye RNA'ya bağımlı protein sentezini inhibe ederek etki gösterir (20). Monoterapi uygulamalarında, en yüksek eradikasyon (%54) klaritromisin ile bildirilmiştir (21). In vitro, MIC90 0.03 mg/l düzeylerine varabilecek düşüklükte olabilir (20). Ancak eritromisine direnç sonucu klaritromisine çapraz primer rezistans görülebilir. Ayrıca tedavi

Tablo 4. PPI'nin muhtemel etki mekanizmaları (8)

1. Bakteriye aşırı gelişim (Diğer mikroorganizmalar ile yarışma zorunluluğu)
2. Amonyagin nötr alize olamaması (ototoksosite)
3. Direk antimikrobiyal etki (MIC: Omeprazole 50 mg/l, Lansoprazole 6 mg/l)
4. Diğer anömikrobiyaller ile sinerji
5. Topikal, artmış antimikrobiyal konsantrasyonu
6. pH'nın yükselmesi ile optimal antibiyotik etkisi
7. Güçlü anti-üreez etki
8. Bakteri mekabolizmasının ve migrasyonunun engellenmesi (üreez?, ATP az?)
9. Konik itnunitesine etki (Ig yıkımı, PNLfonksiyonunda düzelme).

sırasında sekonder rezistans gelişebilir (22). Ülkemizde klaritromisin için yapılan disk diffüzyon çalışmasında, %62 vakada diffüzyon çapı 25-50 mm, %14'ünde 15-25 mm, %14'ünde ise 5-15 ml olarak bulunmuş, %7 vakada hiçbir cevap alınamamıştır. >15 diffüzyon çapı duyarlı kabul edildiğinde, ancak %79 vaka klaritromisine duyarlı bulunmuştur (15).

PPI (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole) intrensek olarak anti-H.pylori aköviteye sahiptir (Tablo 4) (8). MIC90, omeprazole için 50-128 mg/l, lansoprazole için 6.25 mg/l'dir (8,22-24). Ancak, PPI ile monoterapi, bakteriyi suprese edebilmesine rağmen eradike edememektedir (25).

Ülkemizde de, klasik üçlü tedavi ile yapılan çalışmalarda %57.8 ile % 90 arasında değişen oranlarda eradikasyon oranları bildirilmiştir (16,17,26-28). Ancak, PPI+klaritromisin+MTN kombinasyonu, klasik üçlü tedaviye, hasta uyumu ve tedavi kolaylığı, tedavi süresinin kısalığı özellikleri ile üstünlük sağlamaktadır. Çalışmamızda hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektiren biryan etki ile karşılaşılma, tedaviye hasta uyumu % 100 olmuştur. Bir hafta gibi kısa süreli bir tedavi ile elde edilen sonuç ise, %92.6 gibi optimal bir sonuçtur. Nitekim, Ege Tıp Fakültesinde de aynı tedavi rejimi ile % 90 oranında eradikasyon oranı bildirilmektedir (29). Bununla beraber MTN rezistansının yüksek olduğu bölgelerde PPI+klaritromisin kombinasyonuna, üçüncü ilaç olarak amoksisilin. MTN alternatifi olarak düşünülebilir. Ancak, Batı ülkelerinde amoksisilin direncinin çok nadir olmasına karşılık, Ülkemizde vakaların ancak %66'sında in vitro duyarlılık saptandığı unutulmamalıdır (15). Muhtemelen, klaritromisine alternatif olarak amoksisilin kullanılan kombinasyonlarda elde edilen anlamlı daha düşük eradikasyon oranlarına bu durumun katkısı mevcuttur.

Ülkemizde, PPI+klaritromisin ikili kombinasyonu ile oldukça değişken (%45-83) eradikasyon oranları bildirilmektedir (30-33). Ayrıca bu kombinasyonda ortalama tedavi süresi 2 haftadır. Dolayısı ile maliyet daha yük-

sektir. Tüm bunlar gözönünde tutulduğunda PPI+klaritromisin+AB üçlü kombinasyonunun üstünlüğü açıktır. Bu tedaviye dirençli olgularda klasik üçlü tedavi+PPI kombinasyonları denebilir (8).

Özetle, ülkemiz koşullarında, H. pylori eradikasyonunda omeprazol+klaritromisin*MTN (MTN rezistansından kuşkulandığında etkinliği gösterilmiş başka bir anti-mikrobiyal: amoksisilin/tetrasiklin vs.), şimdilik en uygun seçenek gibi durmaktadır. Ancak, Ülkemizde asıl problem, infeksiyona zemin hazırlayan çevresel faktörlerin devam etmesidir. Bu ise, eradikasyon sonrasında yüksek reinfeksiyon oranlarını kaçınılmaz kılmaktadır. Alt yapı sorunlarının henüz halledilememiş olması, kırsal bölgelerden kente plansız göçün devam etmesi, en azından etkin aşı geliştirilene kadar, daha uzun yıllar H. pylori sorununun gündemde kalacağını göstermektedir. Bu konuda sağlık personelinin yanı sıra ülkeyi yönetenlere de büyük görev düşmektedir.

KAYNAKLAR

- Dixon MF. Pathophysiology of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994; 29(Suppl 201):7-10
- Özden A, Samur M, Dönderici Ö, et al. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. Gastroenteroloji 1992; 3:4:664-8.
- Göral V, Doppl W, Klor HU, et al. Sağlıklı kişilerde Helicobacter pylori sıklığı. T Klin Gastroenterohepatol 1995; 6:1:26-8.
- Beşişik F, Erdem L, Sezer R. Sağlıklı asemptomatik popülasyonda H. pylori seroprevalansı. İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu Dergisi 1994.
- Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. Lancet 1992; 340:1194-95.
- Koşar Y, Şahin T, Karahan M, et al. Galitada Helicobacter pylori. Gastroenteroloji (Suppl) 1995; 6:3:289.
- Özden A, Dumlu Ş, Özkan H, et al. Transmission of Helicobacter pylori. Gastroenteroloji 1994; 5:3:411-3.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. Lancet 1992; 339:896.
- Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol (suppl) 1994;89:116-28.
- Tytgat GNJ. No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther (Suppl.1) 1995; 39-42.
- Graham DY, Klein PD, Evans DG, et al. Simple noninvasive method to test efficacy of drugs in the eradication of Helicobacter pylori infection. The examples of combined bismuth subsalicylate and nitrofurantoin. Am J Gastroenterol 1991; 89:1158-62.
- Hentschel E, Brandstatter G, Dragosis B, et al. Effect of ranitidine and amoxiölin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. New Engl J Med 1993; 328:308-12.
- Chiba N, Rao BV, Radaemaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1992; 87:1716-27.
- Veldhuizen van Zanten SJO, Goldie J, Hollingworth J, et al. Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: Implications for management of Helicobacter pylori. J Clin Pathol 1992; 45:206-27.
- McNulty CAM. In vitro sensitivity of Helicobacter pylori. In: Menge H, Gregor M, Tytgat GNJ, et al. eds. Helicobacter pylori 1990. Berlin Heidelberg Germany, Springer-Verlag, 1991: 149-54.
- Grayson ML, Liopoluos E, Ferraro MJ, Moellering RC. Effect of varying pH on the susceptibility of Campylobacter pylori to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:888-9.
- Şahin F, Özden A, Ünver E, et al. Agar dilüsyon yöntemi ile helicobakter pylori için metranidazol dirençlilik testi ve disk diffüzyon yöntemi ile amoxiciline ve clarithromicin H. pylori'ye etkisi. Gastroenteroloji 1994; 5:203-6.
- Özden A, Dönderici Ö, Dumlu Ş, et al. H. pylori pozitif dispepsii olgularda değişik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi. Gastroenteroloji 1993; 4:287-91.
- Sandıkçı MÜ, Koksall F, Doran F, et al. Helicobacter pylori eradikasyonunda ikili ve üçlü tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 3-7 Ekim 1993 Bursa, Kongre Kitabı, 64.
- European study group on antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori: results of a multicenter European survey in 1991 of metranidazole resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:777-81.
- Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, et al. Impact of metranidazole resistance on the eradication of Helicobacter pylori. Scand J Infect Dis 1994; 26:321-7.
- Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. Macrolides. In: Balows A, ed. Manual of Clinical Microbiology (5th edition). Washington D.C., American Society of Microbiology, 1074.
- Peterson WL and the Clarithromycin-Helicobacter pylori study group. Clarithromycin as monotherapy for eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1992; 87:1274.
- Hunt RH. Helicobacter pylori eradication: a critical appraisal and current concerns. Scand J Gastroenterol (Suppl. 210) 1995; 30:73-6.
- Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective antibacterial activity against Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:490-6.

26. Suerbaum S, Leyne H, Klemm K, Opferkuch W. Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:92-3.
27. Well J, Bell GD, Powell K, et al. Omeprazole and *Helicobacter pylori*: temporary suppression rather than true eradication. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5:309-13.
28. Orhan B, Gülten M, Nak SG, et al. *Helicobacter pylori* pozitif nonülser dispepsili olgularda üçlü tedavinin semptomlara ve *H.pylori* eradikasyonuna etkisi. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 3-7Ekim 1993 Bursa, Kongre Kitabı, 75.
29. Aydın A, Alkanat M, Yönetçi N, et al. *Helicobacter pylori* infeksiyonu olan dispeptik hastalarda bizmut* amoksisilin-tmetranidazol kombinasyonunun etkinliği. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 3-7 Ekim 1993 Bursa, Kongre Kitabı, 77.
30. Gürbüz AK, Gülsen M, karaeren N, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyonu nonülser dispepsi semptomlarını etkiliyor mu? X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 3-7 Ekim 1993 Bursa, Kongre Kitabı, 86.
31. Aydın A, Ersöz G, Tunçyürek M, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda bir ve iki haftalık çeşitli üçlü tedavilerin etkinliği. *Gastroenteroloji (suppl)* 1995; 6:111,76.
32. Özden A, Çetinkaya H, dönderici Ö, et al. Omeprazol-Clarithromycin ikili tedavisi ile *Helicobacter pylori* eradikasyonu. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi 6-9 Kasım 1994, Antalya, Kongre Kitabı, 247.
33. Kadayıfçı A, Şimşek H, Tatar G, Arslan M. Duodenal ülserli hastalarda *Helicobacter pylori*'nin düşük doz klaritromisin+omeprazol ile kombinasyonu. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi 6-9 Kasım 1994, Antalya, Kongre Kitabı, 228.
34. Aydın A, Ersöz G, Bor S, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda iki haftalık omeprazol+amoksisilin ve omeprazol+klaritromisin tedavilerinin etkinliği. *Gastroenteroloji (Suppl)* 1995; 6:168,295.
35. Tezel A, Koşar Y, Över H, et al. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda omeprazol+klaritromisin tedavisinin etkinliği (ilk sonuçlar) *Gastroenteroloji (Suppl)* 1995; 6:168,301.