

Helicobacter Pylori Enfeksiyonunun Tedavisinde Kısa Süreli Omeprazol ve Omeprazol+Amoksisilin Tedavisinin Etkinliği

THE EFFICACY OF SHORT TERM OMEPRAZOL AND OMEPRAZOL+AMOXICILLIN ON THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Ahmet AYDIN*, Galip ERSÖZ", Nadir YÖNETCİ*, Aren AKÇİÇEK*, Yücel BATUR*, Müge TUNÇYÜREK**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi - İZMİR, 'Gastroenteroloji Bilim Dalı, "Patoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, omeprazol (om) ve çeşitli om + amoksisilin (amok) kombinasyonları ile yapılan kısa süreli (iki haftalık) tedavilerin, Helicobacter pylori (Hp) eradikasyonuna etkisi araştırıldı. Dispeptik yakınmalarla başvuran ve Hp pozitifliği saptanan hastalar gruplara ayrılarak beş değişik tedavi şeması uygulandı. Birinci gruba yalnızca om 2x20 mg/14 gün, 2. gruba om 2x20 mg/14 gün + amok 4x500 mg/1-8. günler, 3. gruba om 2x20 mg + amok 4x500mg/7-1. günler, 4. gruba om 2x20 mg+amok 4x500 mg/3-14. günler ve 5. gruba da om 2x20 mg/14 + amok 4x500 mg/14 gün verildi. Tedavinin bitiminden bir ay sonra yapılan kontrolde, gruplardaki Hp eradikasyon oranları sırasıyla, %0, %0, %31, %43.3 ve %64.7 olarak bulundu.

Sonuçlarımız, om'ün tek başına ve 1-8. günlerde amok ile kombine olarak uygulanmasının, Hp eradikasyonunda etkisiz olduğunu göstermektedir. Om ve amok'in iki hafta süreyle birlikte verilmesi, uygulanan diğer kombinasyonlara göre belirgin derecede daha yüksek Hp eradikasyonu sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, omeprazol, amoksisilin.

T Klin Gastroenteroloji Patoloji 11S* 6 29-32

Werren ve Marshall tarafından mide mukozasında izole edildiği 1983 yılından bu yana yapılan yoğun çalışmalar, Helicobacter pylori (Hp)'nin, gastrit ve peptik ülser oluşumunda rol oynayan en önemli faktörlerden biri olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Ayrıca, son zamanlarda mide kanseri ile ilişkisini düşündüren güçlü kanıtların elde edilmiş olması (1), Hp eradikasyonunun önemini ve gerekliliğini daha da arttırmıştır.

Geliş Tarihi: 31.12.1994

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ahmet AYDIN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
35100 Bornova - İZMİR

T Klin J Gastroenteroloji Patoloji 1995, 6

SUMMARY

In this study, the efficacy of omeprazol (om) and various two weeks om plus amoxicillin (amox) combinations in eradicating Helicobacter pylori (Hp) was investigated. Dyspeptic patients with Hp infection were divided into five groups. They were treated with either om 2x20 mg for 14 days (group 1) or one of the following combinations: om 2x20 mg/14 days + amox 4x500 mg/1-8. days (group 2), om 2x20 mg/14 days + amox 4x500 mg/7-14. days (group 3), om 2x20 mg/14 days + amox 4x500 mg/3-14. days (group 4), om 2x20 mg/14 days + amox 4x500 mg/14 days (group 5). Patients were controlled one month after discontinuation of the therapy and Hp eradication rates in the groups were found as 0%, 0%, 41%, 43.3% and 64.7%, respectively.

Our results show that, treatments with om alone and combined with amox during 1-8. days are ineffective in eradication of Hp. Two weeks of treatment with om plus amox obtains significantly higher Hp eradication rates than the other combinations studied.

Key Words: Helicobacter pylori, omeprazole, amoxicillin.

T Klin J Gastroenteroloji Patoloji 1995, 6 29-32

Hp tedavisinde, bizmut içeren üçlü tedavi ile elde edilen sonuçlar oldukça başarılı görünmekteyse de, yan etkiler, metronidazole direnç ve tedaviye uyum konusundaki sorunlar nedeniyle, değişik tedavi modelleri üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Yan etkileri az, uygulama süresi kısa ve daha ekonomik olan tedavi şekilleri araştırılmakta ve özellikle mide asiditesini azaltan ilaçlar ile antibiyotiklerin kombine edildiği kısa süreli tedavi şemaları üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Biz de bu çalışmada, praton pompası inhibitörü olan omeprazolün (om) iki hafta süreyle, tek başına ya da değişik zamanlarda amoksisilin (amok) ile birlikte verilmesinin Hp eradikasyonuna etkisini araştırdık.

29

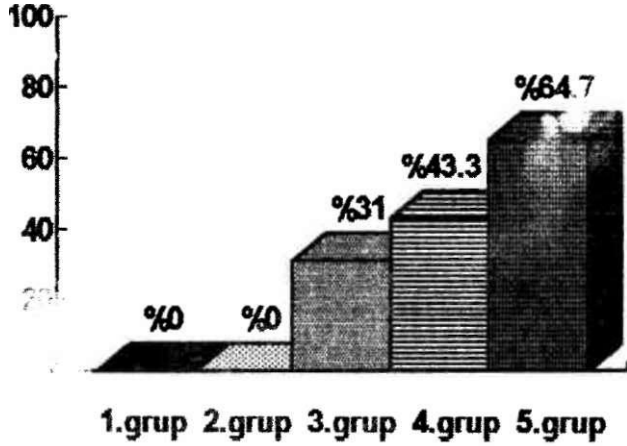
MATERYAL VE METOD

Ege Üniversitesi Top Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na dispeptik yakınmalarla başvurarak yapılan incelemeler sonucu Hp(+) bulunan duodenal ülser ya da nonülser dispepsili 140 hastada beş değişik tedavi şemasının etkinliği araştırıldı. Nonülser dispepsi olarak değerlendirilen hastaların tümünün iki aydan uzun süredir devam edegelen epigastriumda ağrı, yanma, şişkinlik hissi, bulantı ve kusma gibi dispeptik yakınmaları bulunmaktaydı. Bu hastaların endoskopik incelemelerinde kronik eritematöz gastrit (bazı olgularda da ek olarak bulbit) dışında patolojik bulgu saptanmamış olup, radyolojik ve biyokimyasal diğer incelemelerinde de yakınmalarını açıklayabilecek herhangi bir patoloji yoktu. Hp enfeksiyonu tanısı için, endoskopik inceleme sırasında mide antrum ve korpusundan üreaz testi için birer, histolojik inceleme için ikişer biyopsi alındı. Üreaz testi için alınan biyopsi örnekleri, taze olarak hazırlanmış 2 ml %10'luk üre solüsyonu içine konarak üzerine iki damla %1'lik fenol kırmızısı damlatıldı (2). En geç 5 dakika içinde biyopsi ve/veya solüsyonun renginin kırmızıya dönüşmesi halinde üreaz testi (+) olarak kabul edildi. Histolojik inceleme için alınan biyopsi örnekleri ise %10'luk formalin içinde Patoloji Ana Bilim Dalı'na gönderildi. Hematoxylin eosine ve toluidin blue ile boyanan peraparatlar, gastrit bulguları ve Hp yönünden değerlendirildi. Antrum ve/veya korpus biyopsilerinde, üreaz testi pozitifliğine ek olarak histolojik incelemede karakteristik Hp bakterilerinin görüldüğü vak'alar, Hp(+) olarak kabul edildi. Mide ameliyatı geçiren, ya da penisilin allerjisi tanımlayan hastalar ile nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ya da herhangi bir antibiyotik kullanmakta olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalara rastgele olarak beş değişik tedavi şeması uygulandı. Tüm hastalara 14 gün süreyle 2x20mg om verildi. Birinci gruba başka bir ilaç eklenmedi. Diğer 4 gruba ise değişik sürelerde günde 4x500 mg amok eklendi. Amok tedavisi, ikinci gruptaki hastalarda tedavinin 1-8. günleri arasında, üçüncü gruba 7-14. günlerde, dördüncü gruba 3-14. günlerde eklendi. Beşinci gruptaki hastalara ise, 14 gün sürede 2x20 mg om ve 4x500 mg amok tedavisi kombine olarak uygulandı. Tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra kontrole çağrılan hastalar, dispeptik yakınmaları yönünden sorgulandı ve endoskopik incelemeleri tekrarlanarak, aynı şekilde alınan antrum ve korpus biyopsileri gastrit bulguları ve Hp yönünden incelendi. Alınan mide biyopsilerinin tamamında hem üreaz testi negatif bulunan hem de histolojik incelemede bakteri saptanmayan hastalarda Hp eradikasyonu olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi sonrası kontrole gelen 123 hastanın 65'i kadın ve 58'i erkek olup, yaşları 19-63 arasında idi. Birinci grupta 15, ikinci grupta 30, üçüncü grupta 29, dördüncü grupta 30 ve 5. grupta da 34 hasta bulunmaktaydı. Tedavi öncesi, 21 hastada duodenal ülser



Şekil 1. Gruplardaki Hp eradikasyonu oranları.

1. grup: om 2x10 mg/14 gün
2. grup: om 2x20 mg/14 gün + amok 4x500 mg/1 -8 günler
3. grup: om 2x20 mg/14 gün + amok 4x500 mg/7-14. günler
4. grup: om 2x20 mg/14 gün + amok 4x500 mg/3-14b günler
5. grup: om 2x20 mg/14 gün + amok 4x500 mg/14 gün

saptanmış olup, 102 vaka ise nonülser dispepsi tanısı almışlardı. Tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra yapılan değerlendirme sonucunda, 14 gün süreyle yalnızca om verilmiş olan 11. gruptaki 15 hasta ile, om tedavisine 1-8. günler ardasında amok eklenen 2. gruptaki 30 hastanın tamamında Hp pozitifliğinin devam ettiği görüldü. Amoksisilin'in 7-14. günlerde tedaviye eklendiği 3. gruptaki 29 olgunun 9'unda (%31) Hp eradikasyonu sağlandı. Üçüncü günden 14. güne dek amok eklenen 4. gruptaki 30 hastanın 13'ünde (%43.3) ve 14 gün süreyle om ve amok tedavisinin birlikte verildiği 5. gruptaki 34 hastanın ise 22'sinde (%64.7) Hp'nin eradike olduğu saptandı (Şekil 1).

Tedavi öncesinde, hastaların tümünde histolojik incelemede kronik aktif gastrit bulguları vardı. Uygulanan tedavi ile Hp eradikasyonu sağlanan olguların, üçüncü grupta %66.7'sinde (6/9), 4. grupta %61.5'sinde (8/13) ve 5. grupta da %63.6'sında (15/22) olmak üzere toplam 44 olgunun 29'unda (%65.9) gastrit bulgularının ortadan kalktığı görüldü. Hp eradikasyonu sağlanamayan olguların ise tümünde gastrit bulguları sürmekteydi.

Duodenal ülserli 26 vakanın 8'inde, uygulanan tedavi ile Hp eradikasyonu sağlandı. Bu hastaların 7'sinin (%87.5) ülserleri iyileşirken birinde (%12.5) ise, %50'den fazla küçülme olmakla birlikte ülser devam etmekteydi. Hp eradikasyonu sağlanamayan 18 duodenal ülserli hastanın 10'unun (%55.6) ülseri iyileşirken, 2'sinde (%11.1) %50'den fazla küçülme saptandı. Altı hastanın (%33.3) ülserlerinde ise belirgin bir iyileşme görülmedi.

Genel olarak değerlendirildiğinde, Hp eradikasyonu sağlanan toplam 44 vakanın 35'inde (%79.5), tedaviden

önce var olan dispeptik yakınmaların tamamen ya da tamama yakın oranda kaybolduğu görüldü. Dokuz (%20.5) hastanın yakınmaları ise, tedavi süresince kaybolmuş ya da azalmış olmakla birlikte, tedavinin tamamlanmasından sonra devam etmekteydi. Hp eradikasyonu sağlayamayan 79 vakanın ise 20'sinin (%24) dispeptik yakınmaları düzeldi. 10'unda (%12.7) da belirgin oranda azalma saptandı. Diğer 50 (%63.3) hastanın yakınmalarında ise belirgin bir değişiklik olmadı.

Yalnızca om verilen hastalarda tedaviye bağlı herhangi bir yan etki ortaya çıkmazken, om+amok kombinasyonu uygulanan 108 hastadan 3'ünde bulantı, 4'ünde ise diyare gelişti (toplam 7 vaka, %6.5). Bu hastalara semptomatik tedavi uygulandı ve hiçbirinde tedavinin kesilmesine gerek duyulmadı.

TARTIŞMA

Dünyanın çeşitli merkezlerinde, Hp eradikasyonu-na yönelik çeşitli tedavi modelleri üzerinde yoğun çalışmalar devam etmekte olup, henüz ideal bir tedavi şekil belirlenememiştir. İdeal bir ilaç ya da ilaç kombinasyonu, hem Hp'ye karşı çok etkili olmalı, hem de hasta uyumu, yan etkiler ve maliyet yönünden en uygun özelliklere sahip olmalıdır. Bizmut, metronidazol ve amok ya da tetrasiklin'den oluşan üçlü tedavi, Hp'ye karşı oldukça etkili görünmekteyse de, özellikle yan etkiler ve alınması gereken ilaç miktarının fazlalığı nedeniyle tedaviye uyumun yeterli olmayışı gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca, özellikle bazı yörelerde metranidazole karşı direncin oldukça yüksek oranda olması, bu tedavinin bir diğer olumsuz yönünü oluşturmaktadır. Öte yandan, proton pompası inhibitörü om ile yapılan tedaviden hemen sonra Hp'nin negatifleştiğinin (klinik) saptanması (3,4), son yıllarda peptik ülser tedavisinde yoğun olarak kullanılan bu ilacın, Hp tedavisinde de kullanılabilirliğini düşündürmüştür, in vivo etkisi bilinmemekle birlikte om in vitro olarak, bizmut tuzlarının minimal inhibisyon yapan konsantrasyonlarında Hp ye karşı bakteriyostatik etki göstermektedir (5). Ancak, Hp(+) hastalara yalnızca om verilmesi ile bakteri dansitesinde belirgin azalma saptanabilmekle birlikte, genel olarak eradikasyon olmamaktadır (3,4). Bu çalışmada da, yalnızca om verilen 1. gruptaki hastaların hiçbirinde Hp eradikasyonu olmamıştır.

Yapılan çalışmalarda mide asiditesinin azaltılmasından sonra amoksisilinin etkinliğinin arttığına ortaya konması (6), Hp tedavisinde, bu iki ilacın kombine olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Tek başlarına kullanıldıklarında Hp eradikasyonunda önemli etkinlikleri olmayan om ve amok'in birlikte kullanılmasıyla, oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Mide asiditesi baskılanmadan verilen amok'in, parietal hücrelerde sekestrasyona uğraması sonucu yeterli etki gösteremediği, om ile kombine olarak verildiğinde ise, mide pH'nın yükselmesiyle penetrasyonunun arttığı düşünülmektedir (7). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, om'ün günlük 40 mg dozda verilmesinin en uygun olduğu, bu dozun

arttırılması ile daha fazla başarı sağlanamadığı ve iki haftalık tedavinin yeterli olduğu belirlenmiştir (3). Bu nedenle, bu çalışmada da om günde 40mg dozda ve iki hafta süreyle verilmiştir. İki hafta süreyle günde iki kez 20-40mg om ve günde 2-3gm amok verilerek yapılan çalışmaların çoğunda, %80-90 oranında Hp eradikasyonu elde edilmiştir (8). Amok'in başlanma zamanı ve verilme süresi ile ilgili olarak da çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Önceleri, bir süre yalnızca om verilerek mide asiditesini baskılanması ve bunun ardından amok eklenmesinin daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünce ile Börsch ve ark 4 hafta süreyle günde 2x20mg om tedavisine, son 2 hafta boyunca 4x500 mg/gün amok ekleyerek tedavi ettikleri duodenai ülserli hastalarda %75, mide ülserlilerde ise %88.9 oranında Hp eradikasyonu sağlamışlardır (GI Topics, vol: 9 no:1, 1992). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda, om+amok kombine tedavilerinde, om ile ön tedavi yapmanın hiçbir yararının olmadığı, hatta başarı oranının oldukça düşük olması nedeniyle kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Labenz ve ark. (3), iki hafta süreyle günde 2x20 mg om ve 4x500mg amok kombinasyonunu birlikte uyguladıkları hastalarda %82,8 Hp eradikasyonu elde ederlerken amoksisilini aynı dozda fakat ikinci haftada ekleyerek tedavi ettikleri hastalardaki Hp eradikasyonu ise, %28.6 gibi oldukça düşük oranda olmuştur. Araştırmacılar, ikinci haftada amok eklenen hastalarda başarı oranının düşük olmasının om ile yapılan bir haftalık tedavi sırasında, tedaviye dirençli kokkoid Hp formlarının gelişmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Gerçekten, bizim çalışmamızda da iki haftalık om tedavisine ikinci hafta amok eklenerek aynı tedavinin uygulandığı 3. gruptaki hastaların, yalnızca %31'inde Hp eradike edilebilmiştir. Ancak, om ön tedavisi yerine amok'in aynı süreyle, fakat om ile birlikte ilk hafta uygulandığı bir başka deyişle om ön tedavisinin yapılmadığı 2. gruptaki 30 vakanın ise hiçbirinde Hp eradikasyonu olmamıştır. Bu durum, om ön tedavisinden çok, 2 ve 3. gruptaki hastalara uygulanan bir haftalık amok tedavisinin Hp eradikasyonu için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Literatürde om ön tedavisi yapılmış olan çeşitli çalışmalarda, farklı oranlarda Hp eradikasyonları bildirilmiştir. Labenz ve ark (3) bir haftalık günde 2x20mg om ile ön tedavinin ardından bir hafta om+amok vererek %28.6 oranında eradikasyon sağlarken, Unge ve ark (9) iki haftalık günde 40mg om ön tedavisinden sonra yine iki haftalık om+amok uygulayarak %54 oranında Hp eradikasyonu elde etmişlerdir. Mannes ve ark. (10) da, günde 20 ya da 40mg om ile 4 günlük ön tedavi ve ardından 10 gün süreyle om+amok verdikleri hastalarında Hp eradikasyonunu sırasıyla %37 ve %60 oranlarında bulmuşlardır. Çalışmamızda iki günlük om ön tedavisinin ardından 3-14. günlerde amok eklediğimiz 4. grupta ise, bir hafta süreyle amok eklenen 2. ve 3. gruptan daha yüksek, ama iki hafta boyunca amok verilen 5. gruptan daha düşük oranda (%43.3) eradikasyon sağlanmıştır.

Om ön tedavisi yapılan ve Hp eradikasyonu nispeten düşük bulunan çalışmaların çoğunda amok verilme süresinin iki haftadan az olması, bu tedavilerin başarısını olumsuz yönde etkileyen temel faktörlerden biri olsa gerektir. Ayrıca, omeprazolün kısa etkili bir semptomatik iyileşme oluşturmasının, om ön tedavisi verilen hastaların, tedavilerini tam olarak uygulamamalarına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (8).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da, om+amok kombinasyonunun Hp tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Özden ve ark (11) günde 40 mg om (1 ay)+ günde 2 gr amok (2 hafta) kombinasyonu ile %46.2, Santaş ve Ark (12) günde 40 mg om (10 gün) + günde 1.5gm amok (10 gün) ve ardından günde 20mg om (20 gün) vererek yaptıkları tedavi ile %76; Sandıkçı ve ark. (13) iki haftalık 4x500mg amok+20mg om tedavisi ile %65 oranında Hp eradikasyonu sağlamışlardır. Beyler ve ark. (14) ise, iki hafta süreyle günde 40mg om+1.5gm amok tedavisi ile %73.9 oranında Hp klirensi elde ettiklerini bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi, om+amok tedavisi ile sağlanan Hp eradikasyonu oranları, bizmut içeren üçlü tedavi ile elde edilen eradikasyon oranlarından belirgin bir farklılık göstermemektedir.

Bu sonuçlarla, om+amok kombinasyonunun, Hp eradikasyonunda uygulanabilecek, alternatif bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir. Günümüzde omeprazol, Hp ile ilişkili olsun ya da olmasın peptik ülserli hastaların çoğunun tedavisinde, rutin denilebilecek sıklıkta kullanılmaktadır. Hp(+) hastalarda, bu tedaviye iki hafta süreyle amoksisilin eklenmesiyle, çoğu hastada bakterilerin eradike edilmesi mümkün olabilecektir. Bu nedenle, özellikle omeprazol tedavisi uygulanması düşünülen ve birlikte Hp infeksiyonu olan hastalarda, günümüz koşullarında, om+amok tedavisinin öncelikle uygulanması gerektiği kanısındayız. Bu tedavinin iki haftadan az olmaması gerekmektedir. Her ne kadar yan etkilerinin azlığı önemli bir avantaj oluşturuyorsa da, om+amok kombinasyonu da ideal bir tedavi olarak görünmemektedir. İdeal ya da ideale en yakın tedavi şekillerinin belirlenebilmesi için bu konudaki çalışmalara devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Forman D, Webb PM. H. pylori and gastric cancer, the significance of the problem. IN: Hunt RH, Tytfat GNJ (Eds). Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure. London: Kluwer Academic Publisher, 1994: 461-68.
- Thillanayagam AV, Arvind AS, Cook RS, Harrison IG, Tabaqchali S, Farthing MJG. Diagnostic efficiency of an ultrarapW endoscopy room test Helicobacter pylori. Gut 1991; 32:467-69.
- Labenz J, Gyenes E, Rühl GH, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin: Efficacy of various treatment regimens to eradicate Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1993; 88:491-5.
- Bayerdörffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 697-702.
- De Koster E, Nyst JF, Glupezynski Y, et al. Omeprazole and Hp: The long and winding road. Ital J Gastroenterol 1991; 23(suppl 2): 104.
- Mc Nutty CAM. Bacteriological and pharmacological basis for the treatment of Campylobacter pylori infection. In: Rathbone BJ, Heatley RV (eds). Campylobacter pylori and gastrointestinal disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:209-16.
- Marshall BJ. Treatment strategies for Helicobacter pylori infection. Gastroent Clin N Amer 1993;22:183-98.
- Axon ATR. The role of omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of Helicobacter pylori-an update. Scand J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 325-331.
- Unge P, Gad A, Eriksson K, et al. Amoxycillin added to omeprazole prevents relapse In the treatment of duodenal ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5:325-31.
- Mannes GA, Bayerdörffer E, Hele C, Ruckdenschel G, Stolte M. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin increases the eradication rate of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1993; 104: A140
- Özden A, Dönderici Ö. Çetinkaya H, Soykan İ, Üner E, Uzunalımoğlu Ö. Omeprazole+amoxicilline ve omeprazole+amoxicilline+metronidazole tedavisindeki Helicobacter P. eradikasyon oranları. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstrak kitabı. Antalya. 1994:213
- Santaş Ü, Tezel A, Karahan M, Yılmaz U, Ülker A, Temuçin G. Helicobacter pylori eradikasyonunda omeprazol ve amoksisilin komine tedavisinin etkinliği Gastroenteroloji 1993;4:637-39.
- Sandıkçı MÜ, Koksall F, Doran F, Sandıkçı S, Karaer P, Uluhan R ve ark. Helicobacter pylori eradikasyonunda ikili ve üçlü tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre kitabı. Bursa. 1993;68.
- Beyler AR, Gören A, Özden A, Soylu K, Kesim ŞE, Palabıyıkçı M ve ark. Omeprazol ve omeprazol+amoksisiline tedavisinin ülser iyileşmesi ve Helicobacter pylori klirensine etkisi (Serum pepsinojen I ve II düzeyleri). X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre kitabı. Bursa. 1993:91.