

Birinci basamak *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde levofloksasin içeren hibrid tedavi protokolünün etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Evaluating the efficacy and safety of levofloxacin containing hybrid treatment protocol in the first-line therapy of *Helicobacter pylori* eradication

Sebahat BAŞYİĞİT¹, Ayşe KEFELİ³, Ferdane SAPMAZ¹, Özlem DOĞAN², Abdullah Özgür YENİOVA⁴

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Biyokimya Bölümü, Ankara Siirt Devlet Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, Siirt Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁴Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tokat

Giriş ve Amaç: Birinci basamak *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde levofloksasinli hibrid tedavi protokolünün eradikasyon başarısını ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Çalışmaya endoskopik biyopsi ile histopatolojik olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı almış ve birinci basamak tedavi rejimi olarak 14 günlük levofloksasinli hibrid tedavi protokolü (birinci hafta; rabeprazol 2x20 mg + amoksisilin 2x1 gr, ikinci hafta; rabeprazol 2x20 mg + amoksisilin 2x1 gr + metronidazol 3x500 mg + levofloksasin 1x500 mg) verilmiş olan ve tedavi süresini tamamladıktan 6 hafta sonrasında *Helicobacter pylori* dışkı antijen testi ile eradikasyon kontrolü yapılmış olan hastalar dahil edildi. Levofloksasinli hibrid tedavi protokolü verildiği halde sonuç değerlendirmesine katılmayan hastaların verileri de ayrıca kaydedildi. Hastane kayıtlarından hastalara ait reçete bilgileri, laboratuvar testleri, endoskopik ve patolojik bulguları elde edildi. Hastaların tedaviye uyum durumu, tedavi alırken yaşadıkları ilaç yan etkileri hastalarla yapılan telefon görüşmesi sonucunda kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 92 hasta PP (per protocol) grubu olarak, tedavi başlanmış olan toplam 130 hasta ise ITT (intention to treat) grubu olarak tanımlandı. Eradikasyon başarısı ITT grubunda %56.2 (%95 CI:%48.4-%64), PP grubunda %79.3 (%95 CI:%71.5-%87.6) olarak hesaplandı. Hastaların %6.9'unun yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktığı belirlendi. **Sonuç:** Levofloksasinli hibrid tedavi protokolü güvenli bir tedavi olmasına karşın sağladığı eradikasyon başarısı ve maliyet etkinlik analizi açısından uygun bir tedavi değildir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori* eradikasyonu, levofloksasin, hibrid tedavi

Background and Aims: We aimed to evaluate the efficacy and tolerability of levofloxacin containing hybrid treatment protocol in the first-line therapy of *Helicobacter pylori* eradication. **Material and Methods:** This retrospective study included patients who were diagnosed with *Helicobacter pylori* infection histopathologically by endoscopic biopsy and underwent a 14-day levofloxacin containing hybrid treatment protocol (first week, rabeprazole 2x20 mg + amoxicillin 2x1 g; second week, rabeprazole 2x20 mg + amoxicillin 2x1 g + metronidazole 3x500 mg + levofloxacin 1x500 mg) as a first-line treatment regimen and controlled for *Helicobacter pylori* eradication using *Helicobacter pylori* stool test 6 weeks later from the end of the treatment. Data were also recorded for patients who did not come for eradication control while they were taking the levofloxacin containing hybrid treatment protocol. Patients' details regarding their prescriptions, laboratory tests, and endoscopic and pathologic findings were obtained from hospital records. Patients' treatment compliance and the side effects related to the treatment, which they experienced while taking the medication, were recorded through telephone interviews. **Results:** A total of 92 patients who fulfilled the inclusion criteria of the study were defined as the per protocol group, and a total of 130 patients who took the treatment were defined as the intention to treatment group. Eradication rates were calculated to be 56.2% (95% CI: 48.4%-64%) for the intention to treatment group and 79.3% for the per protocol group (95% CI: 71.5%-87.6%). It was observed that 6.9% of patients discontinued the treatment because of side effects. **Conclusion:** Although levofloxacin containing hybrid treatment protocol is a safe treatment, it is not suitable in terms of eradication success and cost-effectiveness analysis.

Key words: *Helicobacter pylori* eradication, levofloxacin, hybrid treatment

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), gram negatif, spiral bir bakteridir ve dünyadaki en yaygın enfeksiyöz etkidir. *H. pylori* enfeksiyonu, gastrit, gastroduodenal ülser, gastrik mukoza ilişkili lenfoma (MALT lenfoma) ve gastrik ade-

nokanser etyolojisinde önemli bir etkidir (1). Ayrıca son dönemde yapılan araştırmalar, gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (2).

H. pylori eradikasyonunda günümüzde çeşitli ilaçların

İletişim: Ferdane SAPMAZ

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Tel: +90 312 356 90 00
E-mail: ferda-sapmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.03.2016 • **Kabul Tarihi:** 20.03.2016

kombine edildiği çok sayıda tedavi protokolleri kullanılabilmektedir. Standart üçlü tedavi protokolü [proton pompa inhibitörü (PPI) 2x1 + amoksisilin (veya metronidazol) 2x1 + klaritromisin 2x1], 2000'li yıllardan önce %95'in üzerinde eradikasyon oranı sağlarken günümüzde bu oran antibiyotik direnci nedeniyle %80'lerin altına (%50-79) düşmüştür (3-4). Klaritromisin ve metronidazol direncinin yüksek olduğu toplumlarda standart üçlü tedavinin ilk seçenek olarak kullanılmaması önerilmektedir (5). Bu toplumlar için bizmut + PPI + iki antibiyotik (tetrasiklin + metronidazol) veya PPI + üç antibiyotik (amoksisilin, metronidazol, klaritromisin) içeren dördümlü eradikasyon protokolleri önerilmiştir (6).

Üç antibiyotik içeren rejimlerde farklı uygulama şekilleri mevcuttur. Bu tedavi protokolleri antibiyotiklerin kullanım zamanına göre isimlendirilmiştir.

A. Ardışık Tedavi Protokolü: Standart doz PPI tedavisine ilaveten ilk hafta amoksisilin, ikinci hafta diğer iki antibiyotik (metronidazol, klaitromisin) kullanılır.

B. Konkomitant Tedavi Protokolü: Standart doz PPI tedavisine ilaveten üç antibiyotik (amoksisilin, metronidazol, klaritromisin) de aynı zaman diliminde kullanılır.

C. Hibrid Tedavi Protokolü: Standart doz PPI tedavisine ilaveten ilk hafta amoksisilin, ikinci hafta amoksisiline ilaveten diğer iki antibiyotik (metronidazol, klaitromisin) kullanılır (7).

Levofloksasin içeren rejimler ise birinci basamak tedavisinde başarısız olan adaylar için kullanılması planlanmıştır. Buna rağmen çalışmalar levofloksasin içeren üçlü tedavilerin de başarı oranının beklendiği kadar yüksek olmadığını göstermiştir (8). Bu nedenle, *H. pylori* için uygun tedavi protokolü arayışı halen devam etmektedir. Son yıllarda levofloksasin içeren tedavi rejimleri ardışık veya konkomitant olarak uygulanmış ve çeşitli çalışmalarla tedavi başarısı değerlendirilmiştir (9-11). Ancak levofloksasinli hibrid tedavi (LHT) konusunda henüz bildirilen veri yoktur.

Biz bu çalışmada birinci basamak *H. pylori* eradikasyon tedavisinde LHT protokolünün eradikasyon başarısını ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında Siirt Devlet Hastanesi ve Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinikleri'nin verileri kullanılarak oluşturuldu. Çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; endoskopik biyopsi ile *H. pylori* tanısı almış ve tedavi rejimi olarak; birinci hafta rabeprazol 2x20 mg + amoksisilin 2x1 gr, ikinci hafta rabeprazol

2x20 mg + amoksisilin 2x1 gr + metronidazol 3x500 mg + levofloksasin 1x500 mg içeren 14 günlük LHT protokolü verilmiş olan ve tedavi süresini tamamladıktan 6 hafta sonrasında *H. pylori* dışkı antijen testi (Antigen card test, Dialab, Avusturya) ile eradikasyon kontrolü yapılmış hastalar olarak belirlendi. Tedavi verildiği halde sonuç değerlendirmesine katılmayan hastaların verileri de ayrıca kaydedildi. Hastane kayıtlarından hastalara ait reçete bilgileri, laboratuvar testleri, endoskopik ve patolojik bulguları tarandı. Mide malignitesi olan, gastrik cerrahi öyküsü olan, 18 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tedaviye uyum durumu, tedavi alırken yaşadıkları ilaç yan etkileri hasta kayıtlarından ulaşılan telefon numaraları aranarak hastalarla görüşme sonucunda kaydedildi. Telefonla ulaşılamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Eradikasyon başarısı; negatif dışkı testi için başarılı, pozitif dışkı testi için başarısız olarak yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 16.0 istatistik programı (SPSS® Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalaması±standart sapma, kategorik değişkenler ise hasta sayısı ve yüzde (%) ile ifade edildi. *H. pylori* eradikasyon oranı, tedavi verilen tüm olgulara (ITT: intention-to-treat analysis) ve sadece kontrole gelmiş olan olgulara (PP: per protocol analysis) göre ayrı ayrı belirlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda p<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlılıktan söz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 92 hasta PP grubu olarak tanımlandı, tedavi başlanmış olan toplam 130 hasta ise ITT grubu olarak tanımlandı. ITT grubundaki hastaların 9'unun (%6,9) yan etki nedeniyle, 29'unun (%22,3) ise tedavi uyumsuzluğu nedeniyle tedaviyi tamamlayamadıkları kaydedildi. Erkek hastaların 49'u (%70), kadın hastaların 42'si (%70) çalışmayı tamamladı. Eradikasyon başarısı ITT: %56.2 (%95 CI:%48.4-%64), PP: %79.3 (%95 CI:%71.5-%87.6) olarak hesaplandı.

Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Ortalama yaş 41±14.4 idi. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı erkek (%53.8) lehine idi. Endoskopik bulguların dağılımı yönünden incelendiğinde, gastrit (%93.8) en yaygın görülen bulgu idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde gastrik ülser mevcut değildi (Tablo 1).

Tedavi başlanan hastaların tedaviye bağlı yan etki dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların büyük bir çoğun-

luğu (%57.7) hiçbir yan etki tanımlamazken en çok bildirilen yan etki baş dönmesi (%12.3) idi. İshal şikayeti olan 5 hasta ve kusma şikayeti tanımlayan 4 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktıklarını bildirdi. Özellikle levofloksasin alımını takip eden spesifik bir yakınma bildirmedi.

Tablo 2’de hastaların eradikasyon başarısına göre demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Eradikasyon başarısı sağlanan hastaların ortalama yaşı, eradikasyon başarısı sağlanamayan hastalara göre yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; 42.6 ± 15.4 ve 34.6 ± 1 , $p:0.059$). Eradikasyon başarısı sağlanan hastaların %49.3’ü erkek iken, eradikasyon başarısı sağlanamayan hastaların %73’ü erkekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.057$). Endoskopik bulguların dağılımı açısından eradikasyon başarısı sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri

Parametreler	n: 130
Yaş (yıl)	$41 \pm 14.4^*$
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	60 (%46.2)
Erkek (n,%)	70 (%53.8)
Endoskopik bulgular	
Gastrit (n, %)	122 (%93.8)
Duodenal ülser (n,%)	8 (%6.2)
Yan etki	
Yok	75 (%57.7)
Bulantı	6 (%4.6)
Başdönmesi	16 (%12.3)
Karın ağrısı	2 (%1.5)
İshal	6 (%4.6)
Kusma	4 (%3.1)

*Ortalama \pm Standart sapma

Tablo 2. Eradikasyon başarısına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Başarılı	Başarısız	P değeri
Yaş (yıl)	$42.6 \pm 15.4^*$	34.6 ± 1	0.059
Cinsiyet			
Kadın (n,%)	37 (%50.7)	5 (%26.3)	0.057
Erkek (n,%)	36 (%49.3)	14 (%73.7)	
Endoskopik bulgular			
Gastrit (n, %)	66 (%90.4)	18 (%94.7)	0.551
Duodenal ülser (n,%)	7 (%9.6)	1 (%5.3)	

*Ortalama \pm Standart sapma

TARTIŞMA

Levofloksasinli hibrid tedavi (LHT) protokolünün birinci basamak tedavi olarak *H. pylori* eradikasyonunda başarısını ve tolere edilebilirliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, tedavinin yan etki profilinin düşük olmasına rağmen eradikasyon başarısının ITT: %56.2, PP: %79.3 olduğunu tespit ettik.

H. pylori tedavisinde, %90’ın üzerinde kür oranı, başarı göstergesi açısından altın standart olarak kabul edilmektedir (12). 1997 yılında Maastricht Konsensus Raporu’nda ise %80’in üzerinde eradikasyon oranı sağlayan rejimlerin kabul edilebilir tedaviler olduğu bildirilmiştir (13). Buna göre LHT protokolünün sağladığı eradikasyon başarısının kabul edilebilir sınırlarda olmadığı gözükmemektedir.

Literatürde levofloksasin içeren rejimlerin *H. pylori* eradikasyon başarı oranları hakkında farklı veriler mevcuttur. Toplumlar arası *H. pylori* türlerinin virulansının farklı olması, toplumun kültürel yapısı ile ilişkili olarak tedavi uyumundaki değişiklikler, antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı zaman içinde artan antibiyotik direnci gibi sebepler nedeniyle aynı tedavi protokollerinin eradikasyon başarısı, farklı toplumlarda ve farklı zamanlarda değişiklik gösterebilir (14). İtalya’da 2010 yılında yapılan bir çalışmada levofloksasinli ardışık tedavinin eradikasyon başarısı ITT: %96.0 ve PP: %96.8 olarak bildirilmişken (9), İspanya’da 2013 yılında yapılan bir çalışmada levofloksasinli ardışık rejimin başarı oranı ITT: %74.4 ve PP: %80.6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada konkomitan levofloksasinli rejimin başarısı da test edilmiş ve ITT: %71.4 ve PP: %72.6 olarak rapor edilmiştir (10). Türkiye’den bildirilen çalışmalarda ise 2012 yılında Polat ve ark. levofloksasin içeren ardışık rejimin başarı oranını ITT: %86.6 ve PP: %90 olarak bildirmiştir (11). Ancak 2015 yılında Ünler ve ark. aynı tedavi protokolünün ITT: %77.9 ve PP: %78.5 başarı sağladığını bildirmişlerdir (15). Şu ana kadar LHT protokolü hakkında literatürde bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu kapsamda ilk çalışmadır. Ancak bizim tedavi rejimimizin sağladığı başarı oranının, levofloksasin içeren diğer tedavi rejimlerinin sağladığı başarı oranlarındaki düşüşe benzer bir sonuç gösterdiği gözlenmektedir.

Yüksek oranda antibiyotik direnci *H. pylori* eradikasyonunun önündeki en büyük sıkıntıdır. Türkiye’de *H. pylori*’nin antibiyotiklere karşı direnç oranları 2015 yılında Çalışkan ve ark. tarafından değerlendirilmiş ve klaritromisin için %36.7, metronidazol için %35.5 ve levofloksasin için %29.5 oranında direnç tespit edilmiştir. Çalışılan türlerin %19.3’ünde ise çoklu direnç tespit edilmiştir (16). Bu oranlar dünya genelinde değişiklik göstermektedir. Avrupa’da direnç oranları klaritromisin için %17.5, levofloksasin için

%14.1 ve metronidazol için %34.9 olarak bildirilirken (17), Amerika'da klaritromisin için %16.4, metronidazol için %20.3, levofloksasin için %31.3 olarak kaydedilmiştir (18). Bizim çalışmamızda eradikasyon başarısının düşük olmasının nedeni olarak, *H. pylori* türlerinin kullandığımız tedavi protokolündeki üç antibiyotikten ikisine (metronidazol ve levofloksasin) yüksek oranda direnç geliştirmiş olması gösterilebilir.

H. pylori eradikasyon tedavisindeki başarısızlık sebeplerinden bir diğeri yan etki nedeniyle tedaviye uyumsuzluktur (14). Bizim çalışmamızda yan etki nedeniyle tedaviye bırakılan 9 (%6.9) hasta kaydedilmiştir ve bu yan etkiler kusma ve ishal olarak belirtilmiştir. Hayatı tehdit edici ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. En sık gözlenen yan etki ise baş dönmesidir. Bu anlamda güvenli bir tedavi protokolü olduğu gözlenmiştir.

Tedavi uyumsuzluğunun altında yatan başka bir faktör ise tedavi uygulamasının karmaşık olmasıdır ve bu sorun sıklıkla ardışık tedavi rejimlerinde görülmektedir (14). Hibrid tedavide de ardışık tedaviye benzer şekilde birinci ve ikinci hafta kullanılan ilaçlar arasında farklılık mevcuttur ve hastaların tedaviyi karıştırma riski olabilmektedir. Bizim çalışmamızda 29 (%22.3) hasta tedaviyi karıştırdığı veya ilaç almayı unuttuğu gerekçesi ile tedaviyi bıraktığını beyan etmiştir. Hastaların toplam olarak %29.2'si gerek yan etki gerekse tedaviyi kullanmama nedeniyle tedaviye uyum sorunu yaşamışlardır.

Diğer taraftan, LHT protokolünde kullanılması gereken kişi başı toplam ilaç miktarı, levofloksasinli ardışık rejime göre daha fazladır (14 tablet amoksisilin/kişi). Bu durum LHT rejiminin maliyet-etkinlik açısından da uygun bir tedavi olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamız pilot bir çalışma olması yönünden değerli bir çalışmadır. Ancak bir takım kısıtlamalar içermektedir. Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir ve göreceli olarak küçük bir çalışma grubuna sahiptir. Çalışma retrospektif olduğu için antibiyotik duyarlılık testi kullanılmamıştır, ancak birinci basamak tedavilerde rutin olarak antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir (6). Maastricht IV konsensusuna göre klaritromisin direnci yüksek bölgelerde standart üçlü tedavi başlanması düşünüülüyorsa veya tüm bölgeler için ikinci basamak tedavi başlanacaksa antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmiştir (6).

Sonuç olarak; elde ettiğimiz veriler gösterdi ki LHT protokolü güvenli bir tedavi olmasına karşın sağladığı eradikasyon başarısı ve maliyet etkinliği açısından uygun bir tedavi değildir. Buna rağmen farklı bölgelerde yaşayan toplumlarda, daha fazla sayıda katılımcı içeren çalışma grupları ile yapılmış prospektif çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705-13.
2. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2011;16 (Suppl 1):65-9.
3. Ching CK, Chan YK, Ng WC. The combination of omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin eradicates Helicobacter pylori in 95% of patients-7 days of therapy is as good as 10 days. *Hong Kong Med J* 1998;4:7-10.
4. Wong WM, Gu Q, Wang WH, et al. Effects of primary metronidazole and clarithromycin resistance to Helicobacter pylori on omeprazole, metronidazole, and clarithromycin triple-therapy regimen in a region with high rates of metronidazole resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:882-9.
5. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) Helicobacter pylori Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize!! *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:119-31.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012;61:646-4.
7. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63:748-52.
8. Aydın Y, Nazlıgül Y, Yeniova AÖ, et al. The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi* 2011;38:197-201.
9. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-70.
10. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate H. pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-6.
11. Polat Z, Kadayıfci A, Kantarcıoğlu M, et al. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of Helicobacter pylori. *Eur J Intern Med* 2012;23:165-8.
12. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;11:224-30.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1-2.
14. Kasapoğlu B, Türkay C. Helicobacter pylori'de tedavi ve direnç. *Güncel Gastroenteroloji* 2008;12:141-5.

15. Unler GK, Teke Ozgur G, Gokturk HS, et al. A comparison of five different treatment regimens as the first-line treatment of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Helicobacter* 2016;21:279-85. Epub 2015 Dec 1.
16. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015;48:278-84.
17. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
18. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1616-24.