

## Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir

Classic triple therapy of *Helicobacter pylori* eradication still an effective treatment in Eastern Anatolia

Ahmet UYANIKOĞLU<sup>1</sup>, Muharrem COŞKUN<sup>2</sup>, Doğan Nasır BİNİCİ<sup>3</sup>

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Şanlıurfa

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>3</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

**Amaç:** Helikobakter pilori eradikasyonunda, proton pompa inhibitörü-bazlı üçlü tedavi birinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir. Bu klasik tedavinin, özellikle klaritromisin direnci geliştiğinden etkisiz olduğuna dair yayınlar çıkmıştır. Bu çalışmada klasik üçlü tedavinin birinci basamakta etkinliği araştırılmıştır. **Materyal ve Metod:** Şubat 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında endoskopik biyopsisinde Helikobakter pilori saptanan, daha önce 1. basamak tedavi almayan, çalışmaya katılmayı kabul edip, ilaçların en az %90'ını kullanan hastalar prospektif olarak takip edildi. Tedavi protokolü olarak klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitöründen oluşan hazır 3'lü tedavi paketi 2x1 14 gün, devamında 1x1 2 ay lansoprazol verilmiştir. Tedaviyi tamamlayan hastalarda eradikasyon kontrolü için gaitada Helikobakter pilori antijeni bakılmış, negatif gelen hastalarda eradikasyon başarılı kabul edilmiştir. Erozyon ve ülser rapor edilen hastalar peptik ülser, diğerleri non-ülser dispepsi olarak kabul edilmiştir. **Bulgular:** Gastroskopik biyopsi sonucu Helikobakter pilori pozitif saptanan ve çalışmayı tamamlayan 104 hastanın 51'i (%49) erkek, yaş ortalaması 39.98±12.82 (dağılım 13-73) idi. Hastalardan 60'ı (%57) peptik ülser, 44'ü (%43) non-ülser dispepsi idi. Hastalardan 101'inde (%97) kontrol Helikobakter pilori antijeni negatif saptanmıştır. Eradike olmayan 3 hastadan ikisi peptik ülser (1 eroziv gastrit, 1 duodenal ülser), biri de non-ülser dispepsi (eritemli gastrit) idi. **Sonuç:** Doğu Anadolu bölgesinde Helikobakter pilori eradikasyonunda, klasik 3'lü tedaviyle %97 eradikasyon sağlanmış olup, birinci basamakta halen ilk önerilecek tedavidir.

**Background and Aims:** For *Helicobacter pylori* eradication, proton pump inhibitor-based triple therapy is recommended as the first-line therapy. This classic treatment has been reported to be ineffective, in particular with development of clarithromycin resistance. The aim of this study was to evaluate the efficiency of the classic triple therapy as the first line of eradication. **Materials and Methods:** This prospective study included patients seen between February 2010 and July 2011, with endoscopic biopsy-detected *Helicobacter pylori* who were previously untreated with a first-line therapy and who accepted to participate in the study, with at least 90% drug usage. The treatment protocol included clarithromycin, amoxicillin and proton pump inhibitor for 14 days as 2x1, and 1x1 continuation of lansoprazole for two months. Successful eradication of *Helicobacter pylori* was considered as eradication of *Helicobacter pylori* antigen in the stool for control patients who completed the treatment. Patients with erosion and ulcer were considered as peptic ulcer patients and others as having non-ulcer dyspepsia. **Results:** 104 patients with biopsy-proven and gastroscopic-identified *Helicobacter pylori* completed the study. 51 (49%) patients were male, with a mean age of 39.98±12.82 years (range: 13-73). 60 (57%) patients had peptic ulcer and 44 (43%) had non-ulcer dyspepsia. *Helicobacter pylori* antigen negativity was determined in 101 patients (97%). *Helicobacter pylori* was not eradicated in 3 patients: 2 peptic ulcer disease patients (1 erosive gastritis, 1 duodenal ulcer) and 1 non-ulcer dyspepsia patient (erythematous gastritis). **Conclusions:** For *Helicobacter pylori* eradication in the eastern region, the classic triple therapy resulted in 97% eradication, and thus this therapy remains the first to be proposed in primary care.

**Anahtar kelimeler:** Helikobakter pilori, eradikasyon, tedavi

**Key words:** Helicobacter pylori, eradication, therapy

### GİRİŞ

*Helikobakter pilori* (*Hp*) midede gastrit, gastroduodenal ülser, MALT lenfoma ve adenokanserin esas nedenidir. Türkiye'de erişkin popülasyonunda sıklığı %67.6-%81.3 arasındadır (1,2). *Hp* ile aterosklerotik kalp hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, hematolojik hastalıklar, insülin direnci ve nonalkolik hepatosteatoz arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (3-6). Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların tetiklediği ülser rekürrensini önlemek için *Hp* eradikasyonu önerilmektedir (7). *Hp* tedavisi özellikle yaşlı olgularda peptik ülser riskini anlamlı olarak azaltır (8).

*Hp* prevalansı farklı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplarda farklılık göstermektedir (9). Gastrik kanser dünyadaki kanser ölümlerinin majör nedenidir. *Hp* eradikasyonunun özellikle gastrik kanserin sık olduğu bölgelerde gastrik kanser gelişmesini potansiyel olarak azaltması beklenmektedir (2,10). Doğu Anadolu Bölgesi gastrik kanser açısından endemiktir (11), *Hp* sıklığı %71'dir (12). Bu nedenle bu bölgede *Hp* eradikasyonu oldukça önemlidir.

*Hp* eradikasyonunda, proton pompa inhibitörü (PPI)-bazlı 3'lü (amoksisilin, klaritromisin veya metronidazol, 14

**İletişim:** Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,

Şanlıurfa, Türkiye

Tel: + 90 414 318 31 61 • E-mail: auyanikoglu@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 06.12.2011 • **Kabul Tarihi:** 01.02.2012

gün) tedavisi birinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir (10,13).

Bu klasik tedavinin, özellikle klaritromisin direnci geliştiğinden etkisiz olduğuna dair yayınlar çıkmıştır. Klasik tedavi yerine alternatif antibiyotik kombinasyonları, 10-14 günlük ardışık tedaviler, konkominant tedaviler, 4'lü rejimler, tedaviye C ve E vitamini, probiyotik eklenmesi gibi çok farklı öneriler sunulmuştur. (14-19). Birinci basamakta tedavi başarısız olduğunda ikinci basamak tedavi de zor olmaktadır (20).

Dünya çapında eradikasyon oranlarının dramatik olarak düştüğü, Hp enfeksiyon tedavisinin değiştiği, ardışık, 4'lü yeni rejimlerin ümit verici sonuçlar vermesine rağmen, lokal direnç oranları hakkında bilgilerin etkili tedavinin anahtarı olduğu bildirilmiştir (21). Klaritromisinli rejimlerden Türkiye'de yüksek direnç nedeniyle kaçınılması gerektiği ileri sürülmüştür (22).

Bu çalışmanın amacı Doğu Anadolu Bölgesi'ne hizmet veren merkezimizde klasik üçlü tedavinin 1. basamakta etkinliğinin araştırılmasıdır.

## MATERYAL VE METOD

Şubat 2010 -Temmuz 2011 tarihleri arasında endoskopik biyopsisinde Hp saptanan, daha önce 1. basamak tedavi almayan, çalışmaya katılmayı kabul edip, ilaçların en az %90'ını kullanan hastalar prospektif olarak takip edildi.

Hastaların gastroskopileri tecrübeli gastroenterologlar tarafından yapıldı, tedavi öncesi her hastadan iki adet antrum biyopsisi alındı. Hastalar işleme on saatlik katı ve beş saatlik sıvı kısıtlamasını takiben alındı. Premedikasyonda xylocain kullanıldı. İşlemler sedasyonsuz yapıldı.

Antrum biyopsileri tecrübeli patoloğlar tarafından güncellenmiş Sydney klasifikasyonuna göre (23,24) Hp, inflamasyon aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi açısından ayrı ayrı değerlendirildi.

Tedavi protokolü olarak klaritromisin, amoksisilin ve PPI'nden oluşan hazır 3'lü tedavi paketi 2x1 14 gün aç, devamında 1x1 2 ay lansoprazol aç olarak verilmiştir. Hastalar ilk vizitte tedavi hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, 3'lü tedavinin bittiği 14. gün görülmüştür. İlaçla-

rının %90'ını kullanan hastalara 2 ay boyunca lansoprazol verilmiş ve 2 ay sonra ikinci vizitte eradikasyon değerlendirilmiştir.

Tedaviyi tamamlayan hastalarda eradikasyon kontrolü için gaitada Hp antijeni (Laboquick Hp antijen test kit kullanılarak) bakılmış, negatif gelen hastalarda tedavi başarılı kabul edilmiştir. Erozyon ve ülser rapor edilen hastalar peptik ülser, diğerleri non-ülser dispepsi olarak kabul edilmiştir.

İstatistiki analiz için SPSS 13 istatistik programı kullanıldı. Ortalama±standart deviasyon (SD) değerler için kuantatif değişkenler kullanıldı. P değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gastroskopik biyopsi sonucu Hp pozitif saptanan 110 hastadan 6 tanesi (yaklaşık %6) (3'lü hazır tedavi paketini bulantı-kusma, ağızda metalik tat, ilaçları yutamama nedeni ile tolere edemediği için) tedaviyi tamamlamadı ve çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı tamamlayan 104 hastanın 51'i (%49) erkek, yaş ortalaması 39.98±12.82 (dağılım 13-73) idi.

Hastalarda gastroskopik tanı olarak, özofagusta: 23 kardiya gevşekliği, 8 özofajit Los Angeles (LA) gradeA (25), 2 özofajit LA grade B vardı. Midede: 53 antral-eritemli gastrit, 43 eroziv gastrit, 8 mide ülseri vardı. Duodenumda: 15 duodenit, 6 eroziv duodenit, 16 duodenal ülser rapor edilmişti (Tablo 1).

Antrum biyopsilerinde Hp sıklığı, inflamatuvar aktivite varlığı, atrofi, intestinal metaplazi sıklığı sırasıyla %100, %98, %22, %23 idi. Hp'nin %52'si hafif, %30 orta, %18 şiddetli; aktivasyon %38'inde hafif, %43 orta, %19 şiddetli pozitif; metaplazi saptanan hastaların %77'si komplet, %33'ü inkomplet idi (Tablo 2).

Hastalardan 59'u (%57) peptik ülser, 44'ü (%43) non-ülser dispepsi idi (Tablo 3). Hastalardan 101'inde (%97) kontrol Hp antijeni negatif saptanmıştır. Eradike olmayan 2 hasta peptik ülser (1 eroziv gastrit, 1 duodenal ülser), biri de non-ülser dispepsi (antral-eritemli gastrit) idi.

Peptik ülser ve non-ülser dispepsili hastalar arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı fark yoktu (p>0.5).

**Tablo 1.** Gastroskopi bulgularının dağılımı

Özofagus	Mide	Duodenum
KG	Ant. G/ertG	Duodenit
23 (%22)	53 (%51)	15 (%14)
Özofajit LA-A	Erz. G	Erz. Duod
8 (%7)	43 (%41)	6 (%6)
Özofajit LA-B	Ülser	Ülser
2 (%2)	8 (%7)	16 (%15)

KG: Kardiya gevşekliği, Ant.G.: Antral gastrit, Ert. G: Eritemli gastrit, Erz. G: Eroziv gastrit, Erz. Duod: Eroziv duodenit

**Tablo 2.** Antrum biyopsi sonuçlarının Sydney sınıflamasına göre sonuçları

	Toplam sıklık	Hafif	Orta	Ağır
<i>Hp</i>	%100	%52	%30	%18
Inflamatuvar aktivite	%98	%38	%43	%19
Intestinal metaplazi	%22	komplet %77	inkomplet %33	
Atrofi	%23			

**Tablo 3.** Ülser ve non-ülser hastaların dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Peptik ülser	60	57.7
Non-ülser dispepsi	44	42.3
Toplam	104	100.0

## TARTIŞMA

Ulusal bir metaanalizde Türkiye’de *Hp* eradikasyon oranının PPI-bazlı 3’lü tedavi ile 1997’de %84 iken, 2004’te %55.3’e düştüğü, ranitidin bizmut sitrat ve/veya rabeprazol tabanlı 3’lü tedavilerin ilk basamakta tercih edilebileceği bildirilmiştir (1). Kore çalışmasında ilk basamak eradikasyon tedavisinde 10 günlük ardışık tedavi ile %79.3, PPI-tabanlı 3’lü tedavi ile %63 eradikasyon sağlanmıştır (26). Çin çalışmasında klaritromisin, azitromisin, metronidazol, levofloksasin, moksifloksasin, ve rifampisin için direnç oranları retrospektif olarak sırasıyla %84.9, %87.7, %61.6, %13.7, %15.1, ve %6.8, bulunmuştur. Amoksisilin, gentamisin, ve tetrasiklin direnci görülmemiştir (27). Polonya’da yapılan bir çalışmada metronidazol ve klaritromisin için yüksek direnç oranı saptanmıştır. Levofloksasinin 3. basamak tedavi için saklanması önerilmiştir (28). Bu ulusal ve uluslararası verilerde yaygın kanaat birinci basamakta PPI-bazlı 3’lü tedavinin etkin olmadığı şeklindedir. Ancak kılavuzlar birinci basamakta halen klasik PPI-bazlı 3’lü eradikasyon tedavisini önermektedir (10,13). Bu nedenle bölgemizde 1. basamakta klasik PPI-bazlı 3’lü eradikasyon tedavisinin etkinliğini araştırmak istedik ve %97 gibi yüksek oranda etkili olduğunu gördük.

Birinci basamakta klasik PPI-bazlı 3’lü tedaviye alternatif denenen eradikasyon çalışmalarında kötü sonuçlar bildirilen çalışmalar da vardır. İlk basamak *Hp* eradikasyonunda 7 gün süreyle verilen levofloksasin temelli üçlü tedavi yeterince etkin olmamıştır (29). 14 günlük ardışık tedavi ilk basamak tedavide etkisiz bulunmuştur (14). İlk basamak tedavide ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisin kombinasyonunda nisbeten iyi bir oran; %84 eradikasyon sağlanmıştır (30). Latin Amerikan popülasyonunda ampi-

rik *Hp* tedavisinde standart 14 günlük 3’lü tedavi 5 günlük konkominant ve 10 günlük ardışık tedaviden üstün bulunmuştur (18). Bu çalışmalar ve bizim elde ettiğimiz %97 gibi oran gözönüne alınınca birinci basamak eradikasyon tedavisinde diğer alternatiflere nazaran klasik PPI-bazlı 3’lü tedavi halen ilk önerilecek tedavi gibi durmaktadır.

Klaritromisinli rejimlerden Türkiye’de yüksek direnç nedeniyle kaçınılması gerektiği ileri sürülmüştür (22). İtalya’da yapılan bir çalışmada primer klaritromisin direncinin bölgelere göre oldukça değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (15). Lokal direnç oranları hakkındaki bilgilerin etkili tedavinin anahtarı olduğu bildirilmiştir (21). Bizim elde ettiğimiz başarılı eradikasyon oranı bölgemizde klaritromisin direncinin düşük olduğunu düşündürmüştür. Daha sağlıklı sonuçlar için bölgemizde klaritromisin direnci bakılması düşünülebilir.

Eradikasyon tedavisinde başka bir sorun ilaç intoleransıdır. Bizim hastalarımızdan sadece 6 tanesinde intolerans nedeni ile tedavi yarım bırakılmış olup, hastalar genel olarak tedaviyi iyi tolere etmiştir.

Fonksiyonel (non-ülser) dispepsili hastalarda eradikasyon tedavisi tartışmalıdır, ancak genel kanı bu hastaların da eradikasyon tedavisinden fayda sağlayacağı şeklindedir (31,32). Bizim hastalarımızın yalıtık yarısı bu gruptan olup eradikasyon açısından ülser grubu ile aralarında anlamlı fark yoktu.

*Hp* eradikasyonu kısa ve uzun dönemde gastroözofageal reflü hastalığını (GÖRH) kötüleştirmez. *Hp* eradikasyonu GÖRH’nin gelişmesine neden olmaz (33). Bizim hastalarımızın üçte birinde özofajit saptanmış, eradikasyon tedavisi bu hastalarda sorun olmamıştır.

Dispeptik hastalarda *Hp*’ye bağlı morfolojik değişikliklerin derecesinin saptanması hastanın takip ve tedavisi açısından önemlidir. Dispeptik hastada *Hp* yoğunluğu arttıkça aktivite, inflamasyon ve intestinal metaplazi artmaktadır, bu hastalara *Hp* eradikasyonu önerilmelidir (34). Bir çalışmada *Hp* eradike edilen grupta altı ay sonra gastrik atrofi skoru anlamlı olarak azalırken edilmeyen grupta ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Intestinal metaplazi *Hp* eradike edilen ve edilmeyen grupta değişmemiştir (35). Başka bir eradikasyon çalışmamızda eradikasyon sonrası histolojik bulgularda anlamlı değişiklikler olmazken, intestinal metaplazi dört hastanın ikisinde gerilemiştir (30). Bizim çalışmamızda inflamasyon oranını sıklıkla hafif-orta olmak üzere yüksek bulduk, atrofi ve metaplazi sıklığı ise yaklaşık %20 civarında idi. Kontrol gastroskopilerini yapmadığımız için *Hp* eradikasyonunun morfolojik değişiklikler üzerindeki etkisini saptayamadık.

*Hp* prevalansı farklı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplarda farklılık göstermektedir (20). Doğu Anadolu Bölgesi

gastrik kanser açısından endemiktir (11), Hp sıklığı %71'dir (12). Bu nedenle bölgemizde Hp eradikasyonu oldukça önemlidir. Doğu Anadolu Bölgesi'nde Hp eradi-

kasyonunda, PPI-bazlı klasik 3'lü tedaviyle %97 eradikasyon sağlanmış olup, halen birinci basamakta ilk önerilecek tedavi olduğunu düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Alkim H, Iscan M, Oz F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Libyan J Med* 2011;6. doi: 10.3402/ljm.v6i0.8412. Epub 2011 Sep 8.
2. Rathbone M, Rathbone B. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2011;185:83-97.
3. Vizzardì E, Bonadei I, Piovaneli B, et al. *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease. *Panminerva Med* 2011;53:193-202.
4. Malfertheiner MV, Kandulski A, Schreiber J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection and the respiratory system: A systematic review of the literature. *Digestion* 2011;84:212-20.
5. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011;16:79-88.
6. Sato K, Ozawa K. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological diseases - a review. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011;38:358-61.
7. Kato M, Ono S, Mabe K, et al. The significance of *H. pylori* eradication in NSAIDs ulcer. *Nihon Rinsho* 2011;69:1049-56.
8. Coşkun M, Dobrucalı A. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve *Helicobacter pylori* [Non-steroid anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:26-8.
9. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16(Suppl 1):1-9.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gu.* 2007;56:772-81.
11. Uyanikoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Doğu Anadolu Bölgesinde üst gastrointestinal sistem kanser sıklığı ve dağılımı. *Türk J Gastroenterol* 2010;21(Suppl 1) P304, S190.
12. Uyanikoğlu A, Coşkun M, Binici DN, et al. Doğu Anadolu Bölgesinde *Helicobacter pylori* sıklığı [The Frequency of *Helicobacter pylori* in Eastern Anatolia]. *Türk J Gastroenterol* 2011;22 (Suppl 1):P39, S136.
13. Dzieniszewski J, Jarosz M. Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl 3):143-54.
14. Demir M, Ataseven H. The effects of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Türk J Med Sci* 2011;41:427-33.
15. De Francesco V, Giorgio F, Ierardi E, et al. Primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*: the Multicentric Italian Clarithromycin Resistance Observational (MICRO) Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:235-9.
16. ÖzdiK, Çalhan T, Şahin A, et al. Levofloxacin based sequential and triple therapy compared with standart plus probiotic combination for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2011; 58:1148-52. doi: 10.5754/hge11075.
17. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-105.
18. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-14.
19. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Guzelbulut F, et al. Supplementing Vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pharm Ther* 2011 Jul 11. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01286.x.
20. Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *South Med J* 2011;104:579-83.
21. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:565-70.
22. Toros AB, Ince AT, Kesici B, et al. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter* 2011;16:225-8.
23. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
24. Takao T, Ishikawa T, Ando T, et al. Multifaceted assessment of chronic gastritis: A study of correlations between serological, endoscopic, and histological diagnostics. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:631461.
25. Genta RM, Spechler SJ, Kielhorn AF. The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology. *Dis Esophagus* 2011;24:10-7.
26. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton-pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27: 504-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06922.x.
27. Liu G, Xu X, He L, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children. *Helicobacter* 2011;16:356-62.
28. Karczewska E, Wojtas-Bonior I, Sito E, et al. Primary and secondary clarithromycin, metronidazole, amoxicillin and levofloxacin resistance to *Helicobacter pylori* in southern Poland. *Pharmacol Rep* 2011;63:799-807.
29. Adin Y, Nazlıgöl Y, Yeniova AÖ, et al. The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Dicle Medical Journal* 2011;38:197-201.
30. Uyanikoğlu A, Davutoglu C, Togan M, Gültepe I. Ranitidin bizmut sîrat ve klaritromisin ile alternatif *Helicobacter pylori* tedavisi. *İstanbul Tip Derg* 2008;71:61-4

31. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 3):42-5.
32. Fock KM. Functional dyspepsia, *H. pylori* and post infectious FD. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 3):39-41.
33. Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2011;16: 255-65.
34. Turkay C, Erbayrak M, Bavbek N, et al. *Helicobacter pylori* and histopathological findings in patients with dyspepsia. Turk J Gastroenterol 2011;22:122-7.
35. Kilciler G, Polat Z, Uygun A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia. J Clin Anal Med 2011;2:17-20