

Helikobakter pilori eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine kısa dönemdeki etkisi

The short term effect of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms in patients with non-ulcer dyspepsia

Aydın Şeref KÖKSAL¹, Erkan PARLAK², Dilek OĞUZ², Bahattin ÇİÇEK², Burhan ŞAHİN²

Ankara Onkoloji Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Giriş ve amaç: Bu çalışmada *Helikobakter pilori* eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine kısa dönemdeki etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya *Helikobakter pilori* pozitif non-ülser dispepsili 63 hasta (47 kadın, 16 erkek, ortalama yaş: 42±11 yıl) alındı. Non-ülser dispepsi tanısı kan tetkikleri, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, abdomen ultrasonografi ve Roma II kriterleri ile diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konuldu. Hastalar eradikasyon tedavisine başlamadan önce 10 semptomun şiddetinin 0-3 puan üzerinden skorlandığı bir semptom skor skalası formu doldurdular. Eradikasyon için 10 günlük omeprazol (2x20mg), amoksisilin (2x1000mg) ve klaritromisin (2x500mg) üçlü tedavisi verildi. Eradikasyon tedavisinin başarısı ilaçların bitiminden en az 30 gün sonra biyopsi veya 13C üre solunum testi ile değerlendirildi. *Helikobakter pilori* negatifleşen ve pozitif kalan grupların tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 63 hastanın 49'unda *Helikobakter pilori* eradike edilirken (%77,8) 14'ünde pozitif kaldı. Tedavinin başarılı olduğu hastalarda tedavi sonrası ortalama toplam semptom skoru (5,3±4,6) tedavi öncesine göre (7,8±4,9) anlamlı ölçüde azaldı. Tedavinin başarısız olduğu hastalarda da tedavi sonrası ortalama toplam semptom skorunda (5,5±3,7) tedavi öncesine göre (9,5±5,1) anlamlı azalma görüldü. *Helikobakter pilori*nin eradike edildiği gruptaki ortalama toplam semptom skorundaki azalma (2,4±3,5) ile pozitif kaldığı gruptaki azalma (4±3,5) arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki ortalama toplam semptom skorları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. **Sonuç:** Non-ülser dispepsili hastalarda eradikasyon tedavisi ile semptom skorunda kısa dönemde anlamlı ölçülerde azalma görülmesinin tedavinin kendisine ve/veya plasebo etkisine bağlı olduğu, *Helikobakter pilori*'nin eradike edilmesinin ek katkı sağlamadığı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Helikobakter pilori*, eradikasyon, semptom, dispepsi, non-ülser

Background/aim: In this study we aimed to investigate the short-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms in patients with non-ulcer dyspepsia. **Materials and methods:** The study group included 63 *H. pylori*-positive patients (47 female, 16 male, mean age: 42±11 years) with non-ulcer dyspepsia. The diagnosis of non-ulcer dyspepsia was based on exclusion of other etiologies by blood tests, upper gastrointestinal endoscopy, abdominal ultrasonography, and Rome II criteria. Before starting eradication treatment, patients completed a form for symptom scoring in which the severity of 10 symptoms was scored from 0 to 3. Patients received omeprazole (2x20mg), amoxicillin (2x1000mg) and clarithromycin (2x500mg) triple eradication therapy for 10 days. The success of eradication was assessed with either endoscopic biopsy or ¹³C-urea breath test at least 30 days after the treatment. The symptom scores of patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated or remained positive were compared before and after the treatment. **Results:** Among the 63 patients enrolled into the study, *Helicobacter pylori* was eradicated in 49 patients (77.8%) and remained positive in 14. In patients with successful eradication treatment, the mean total symptom score decreased significantly after the treatment (5.3±4.6) compared to pre-treatment levels (7.8±4.9). In patients who failed treatment, we also observed a significant decrease in the mean total symptom score after the treatment (5.5±3.7) compared to pre-treatment levels (9.5±5.1). There was no significant difference between the decreases in the mean total symptom score of patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated (2.4±3.5) and those in whom it remained positive (4±3.5). When groups were compared, we observed that there was no significant difference between the mean total symptom scores of groups before and after the treatment. **Conclusion:** We think that the significant decrease in the symptom scores of patients with non-ulcer dyspepsia after the eradication treatment is due to the treatment and/or placebo effect and that eradication of *Helicobacter pylori* contributes no further.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, symptom, dyspepsia, non-ulcer

GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi sık görülen bir semptomdur. Gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun yılda yaklaşık olarak %20-40'ını etkilemektedir. Pratisyen doktor başvurularının %2-3'ünün nedenini oluşturmaktadır (1).

Non-ülser dispepsi (NUD) veya fonksiyonel dispepsi 3 ayı aşkın süredir üst gastrointestinal sistemle ilişkili şikayetleri olmasına rağmen biyokimyasal veya yapısal bir anomali tespit edilemeyen hastaları tanımlamak için kullanılan bir te-

rimdir (2). Tanı biyokimyasal testler ve görüntüleme metodları ile safra kesesi hastalıklarının, endoskopi ile peptik ülser hastalığının, reflü ve diğer mukozal patolojilerin dışlanması ile konulur. İrritabl barsak sendromu tanısı Roma kriterlerine göre gözden geçirilmeli ve ekarte edilmelidir. İnsidansı %7 ile %38 arasında değişmektedir (1). Prevalansı genç hastalarda (25 yaşından gençlerde %38) yaşlı hastalara göre (60 yaşından yaşlılarda %3-7) daha fazladır (3, 4).

NUD'nin etyolojisinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hastalığın değişik mekanizmalara bağlı olarak geliştiği düşünülen ve hastadaki baskın semptomu göre belirlenen ülser benzeri, reflü benzeri ve dismotilite benzeri dispepsi olarak adlandırılan alt tipleri vardır. Tedavi nedene ve hastaların tedavi yanıtına göre değişmektedir. NUD'li hastaların yaklaşık %50'sinde birlikte *Helikobakter pilori* (*Hp*) gastriti görülmesine rağmen bu birlikteliğin ülseri olan hastalar dışında da semptomlara neden olup olmadığı konusundaki literatür bilgileri çelişkilidir (5-9).

Bu çalışmada NUD'li hastalarda *Hp* eradikasyonun semptom skoru üzerine kısa dönemdeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 3 aydan uzun süren dispeptik yakınmalar nedeni ile Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde muayene edilen ve yapılan tetkikler sonucunda NUD tanısı konulan *Hp* pozitif 63 hasta alındı. Muayeneden önceki 30 gün içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü, non-steroid antiinflamatuvar ilaç veya bizmut kullananlar, son 7 gün içinde H2 reseptör antagonisti kullananlar, eşlik eden karaciğer, kardiyopulmoner, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, koagülopati veya malign hastalığı olanlar, mide veya safra kesesi cerrahisi geçirenler ile gebe veya emziren kadınlar çalışmaya alınmadılar. NUD tanısı abdomen ultrasonografi ve biyokimyasal tetkikler ile diğer organik patolojilerin, Roma II kriterleri ile irritabl barsak sendromunun ve endoskopi ile özofajit, Barrett özogasu, mide ülseri, duodenum ülseri, malignansi, gastrik ve duodenal erozyonların ekarte edilmesi ile konuldu. *Hp* araştırması için endoskopi işlemi esnasında antrium ve korpustan ikişer adet biyopsi alındı. Biyopsi örnekleri endoskopi odasında transport besiyerine konularak hızlıca Mikrobiyoloji laboratuvarına nakledildi. Burada steril iki lam arasında

ezilip sulu fuchsin ile boyanarak mikroskop altında ve hızlı üreaz testi (CLO) ile değerlendirildi.

Hastalar eradikasyon tedavisine başlamadan önceki son 7 günü göz önünde bulundurarak karında ağrı, yemekten sonra şişkinlik, ağıza asit gelmesi, geğirme, bulantı, kusma, iştah kaybı, erken doyunluk, boğazda yanma, aşırı gaz ve yellenme gibi 10 ayrı gastrointestinal semptomu 0-1-2-3 puan üzerinden değerlendirilen bir semptom skor skalası (Tablo 1) formu doldurdular. Semptomlar için verilen puanlar toplanarak tedavi öncesi toplam semptom skoru hesaplandı.

Tablo 1. Semptom skor skalası

Puan	Semptomun şiddeti
0	Yok
1	Var fakat ihmal edebiliyorum
2	İhmal edemiyorum fakat günlük işlerimi aksatmıyor
3	Günlük işlerimi aksatıyor

Hp eradikasyonu için 10 gün süre ile omeprazol (2x20 mg), amoksisilin (2x1000 mg) ve klaritromisinden (2x500 mg) oluşan üçlü tedavi verildi. Hastalar çalışma süresince semptomlar üzerine etkili başka bir ilaç kullanmadılar. Eradikasyon tedavisinin başarısı ilaçların bitiminden en az 30 gün (ortalama 50±26, dağılım: 32-155 gün) sonra hastanın kendi isteğine göre endoskopik biyopsi (35 hasta) veya ¹³C üre solunum testi (28 hasta) ile değerlendirildi. Aynı dönemde yukarıda anlatılan skala kullanılarak tedavi sonrası toplam semptom skoru hesaplandı.

Helikobakter pylori negatifleşen ve pozitif kalan grupların tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorları kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırılarak *Hp* eradikasyonunun semptom skoru üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel hesaplamalar için 'Statistical package for social sciences' (SPSS) for Windows 8.0. paket bilgisayar programı kullanıldı. Bilgisayar ortamında yapılan istatistiksel analizlerde grup içi karşılaştırmalarda Student's t testi ve Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bulgular ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması (p<0,05) istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 63 hastanın 47'si kadın, 16'sı erkekti. Ortalama yaşları 42±11 yıldır (dağılım:20-68 yıl). İlaç yan etkisi veya herhangi bir başka nedenden dolayı çalışmayı yarıda bırakan hasta olmadı. Eradikasyon tedavisinin bitiminden en az 1 ay sonra yapılan kontrolde 10 günlük tedavi ile hastaların 49'unda (%77,8) eradikasyon sağlanabildiği, 14 hastada (%22,2) *Hp*'nin pozitif kaldığı görüldü. *Hp* negatifleşen ve pozitif kalan grupların demografik verileri benzerdi (Tablo 2). *Hp* negatifleşen ve pozitif kalan grupların tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorları ile aradaki değişiklikler Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

Grup	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Sigara kullanımı (%)
<i>Hp</i> pozitif kalan	39±11	11/3	14,2
<i>Hp</i> negatifleşen	43±10	36/13	20,4
P	0,1	0,4	0,4

K: Kadın, E: Erkek

Sonuçlar değerlendirildiğinde, *Hp*'nin eradike edildiği ve pozitif kaldığı grupların her ikisinde de tedavi sonrası ortalama toplam semptom skorunda tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü. *Hp*'nin eradike edildiği gruptaki ortalama toplam semptom skorundaki azalma ile pozitif kaldığı gruptaki azalma arasındaki fark anlamlı olmadığı görüldü. İki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ise ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası dönemde ortalama toplam semptom skorları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki semptom skorları

Grup	Hasta sayısı	Semptom skoru			p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişiklik	
<i>Hp</i> pozitif kalan	14	9,5±5,1	5,5±3,7	4±3,5	<0,01
<i>Hp</i> negatifleşen	49	7,8±4,9	5,3±4,6	2,4±3,5	<0,01
p		0,2	0,5	0,1	

TARTIŞMA

NUD'nin nedeni multifaktöryeldir. Mide fizyolojisindeki bozukluklar, motor disfonksiyon, algılamadaki bozukluklar, santral sinir sistemi disfonksiyonu, psikolojik faktörler (stres, saldırganlık

gibi) ve çevresel faktörlerin (*Hp*, sigara, diyet, sosyoekonomik durum gibi) rol oynadığı düşünülmekle beraber altta yatan patofizyolojik mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (10, 11).

Hp peptik ülser hastalığı, MALT lenfoma ve mide kanserine neden olabilmektedir. NUD ile ilişkisi tartışmalıdır. *Hp*'nin eradike edilmesinin bir grup hastada uzun dönemde semptomlarda düzelme-yol açtığı yönünde deliller mevcuttur. NUD'li hastaların yaklaşık olarak %50'sinin *Hp* pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu oran batı toplumlarındaki *Hp* prevalansının (%39-87) üzerindedir (12). Bir metaanalizde NUD'li hastaların kontrol grubuna göre en az iki kat daha fazla *Hp* pozitif oldukları bildirilmiştir (13). Fakat bu birlikteliğin semptomlarla ilişkili olup olmadığı konusu tartışmalıdır.

Hp ile semptomlar arasındaki ilişki çelişkilidir. *Hp* enfeksiyonunun dispepsili hastalarda semptomların başlamasından öncesine uzandığı konusunda deliller vardır. Serokonversiyon görülen hastalarda dispeptik yakınmalar 4 kat daha fazla görülebilmektedir (14). 3589 hasta arasından *Hp* pozitif olanlarda negatif olanlara göre karın ağrısı ve göğüs ağrısı gibi semptomların daha sık görüldüğü, çalışmaya başlarken *Hp* IgG pozitif fakat asemptomatik olan bireylerin çalışma süresince daha fazla semptomatik duruma geçtikleri bildirilmiştir (15). Tayvan'dan yapılan bir çalışmada *Hp* reinfeksiyonunun semptomlarda rekürrens yol açtığı bildirilmiştir (16). Bu çalışmaların aksine *Hp* pozitif ve negatif hastaların semptomları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17, 18).

Hp'nin NUD patofizyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Mide asit sekresyonunda artış, mide boşalmasında gecikme ve algılamada değişikliklerin rol oynadığı öne sürülmektedir (19).

Hp'nin eradike edilmesi ile semptomlarda düzelme görülmesi *Hp* ile NUD arasında ilişki olduğunu kanıtlayan bir bulgudur. Fakat bu konu ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Tablo 4). 1996 yılında yapılan bir metaanalizde tedavi ile *Hp* negatifleşen hastaların %73'ünün, pozitif kalanların %45'inin semptomlarında anlamlı düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Semptomlardaki düzelmenin sadece kısa dönemle sınırlı olduğu bulunmuştur (20). 328 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi verilen gruptaki hastalardan eradikasyon sağlanan ve sağlanamayanların uzun dönemde semptomları arasın-

Tablo 4. NUD'li hastalarda *Hp* eradikasyon tedavisi çalışmaları

Çalışmacı ^{referans}	Hasta sayısı	Takip süresi (ay)	Semptomlarda düzelme
Veldhuyzen van Zanten ⁽⁷⁾	49	6	Hayır
Frazzoni ⁽¹⁵⁾	20	10	Hayır
Elta ⁽²⁶⁾	26	34	Hayır
Froehlich ⁽²⁷⁾	144	12	Hayır
Blum (OCAY) ⁽²¹⁾	328	12	Hayır
Talley (ORCHID) ⁽⁹⁾	237	12	Hayır
Veldhuyzen van Zanten ⁽²⁸⁾	157	12	Hayır
Pertolani ⁽²⁹⁾	48	8	Evet
McCarthy ⁽³⁰⁾	75	12	Evet
Gilvarry ⁽³¹⁾	49	12	Evet
Sheu ⁽³²⁾	41	12	Evet
Trespi ⁽⁶⁾	20	6	Evet
McColl ⁽⁸⁾	308	12	Evet

da anlamlı fark bulunmamıştır (21). 237 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi alan gruptaki hastaların %24'ünde, plasebo alan hastaların %22'sinde semptomlarda tamamen düzelme görülmüştür. Bu çalışmada semptomlarda anlamlı düzelmenin sadece bir yılın sonunda gastritin tamamen düzeldiği veya hafif şiddette sebat ettiği hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (9). Bu çalışmaların aksine 308 hasta üzerinde yapılan tek merkezli bir çalışmada tedavi alan hastalarda semptomların plasebo grubuna göre (%21 ve %7) anlamlı düzeyde daha fazla düzeldiği, semptom süresi 5 yıldan az olan hastaların tedaviden daha fazla fayda gördükleri bulunmuştur (8). Bu çalışmayı destekler nitelikte NUD'li hastaların yaklaşık olarak %30'unda *Hp* eradikasyonu ile semptomlarda düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi öncesi histolojide akut inflamasyon skoru yüksek ve lenfoid follikül insidansı düşük olan hastaların semptom cevabının daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır (22). 143 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada antrum ağırlıklı gastriti olan olguların başarılı eradikasyon tedavisinden daha fazla fayda gördükleri bildirilmiştir (23). 2000 yılında yayınlanan ve 6-12 aylık takipleri olan 11 randomize çalışmanın sonucunu değerlendiren bir meta-analizde, NUD'li hastalarda *Hp*'nin eradike edilmesinin hastaların %9'unda semptomlarda düzelme yol açtığı bildirilmiştir (24).

Sonuç olarak *Hp* NUD ilişkisi tartışmalıdır. İlişki olduğunu destekleyen epidemiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar mevcuttur. Tedavi çalışmaları

larının sonuçları ise çelişkilidir. Tedavi ile tüm hastalarda semptomlarda düzelme garanti edilememekle beraber bir takım hastalar uzun dönemde fayda görebilmektedirler. Hangi hastaların fayda göreceğini önceden kestirmek mümkün değildir.

Bu çalışmada *Hp*'nin eradike edildiği ve pozitif kaldığı grupların her ikisinde de tedavi sonrası ortalama toplam semptom skorunda tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Fakat *Hp*'nin eradike edildiği gruptaki ortalama toplam semptom skorundaki azalma ile pozitif kaldığı gruptaki azalma arasındaki farkın anlamlı değildi. Buradan yola çıkılarak eradikasyon tedavisi ile kısa dönemde görülen semptom skorundaki anlamlı ölçülerdeki azalmanın tedavinin kendisine bağlı olduğu, *Hp*'nin eradike edilmesinin ek katkı sağlamadığı düşünüldü. Çalışmamızın iki kısıtlayıcı noktası mevcuttu. Bunlardan ilki plasebo grubunun bulunmamasıydı. Çalışmalarda plasebo ile kısa dönemde semptomlarda anlamlı (%30-60) düzelmeler görüldüğü bildirilmektedir (25). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda *Hp*'nin eradike edildiği grupta görülen semptomlardaki anlamlı düzelmenin bir kısmını plasebo etkisine bağlamak doğru bir yaklaşım olacaktır. Diğer kısıtlayıcı nokta takip süresinin kısa olmasıydı. Hastalar tedavi bitiminden itibaren ortalama 50±26 gün (dağılım:32-155 gün) süre ile takip edilmişlerdi. Halbuki tedavi ile gastritin histolojik olarak düzelmesi en az 12 ay sürebileceğinden bazı hastalarda semptomlardaki düzelme ancak takip süresinin uzatılması ile saptanabilmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde eradikasyonun sağlanmasının kısa dönemde semptomlar üzerine anlamlı katkısı olmadığını görülmesi önemli bir sonuç olmakla beraber sonuçların uzun dönem sonunda tekrar değerlendirilmesinin konu hakkında daha da aydınlatıcı olacağını düşünmekteyiz.

Özetle, *Hp* ile NUD arasındaki ilişki hakkında literatürdeki bilgiler birbiri ile çelişkili olup bu konuda epidemiyolojik, patofizyolojik, plasebo kontrollü, randomize, uzun dönemli, histolojik değişiklikleri de göz önünde bulunduran çalışmaların yapılmasının aydınlatıcı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA. Nonulcer dyspepsia: Current concepts and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 807-818.
2. Talley NJ, Collin-Jones D, Nyren KM, et al. Functional dyspepsia a classification and guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology* 1991; 4: 45-50.

3. Forbat FM, Gribble RJ, Baron JH. Gastrointestinal endoscopy in the young. *BMJ* 1987; 295: 365.
4. Lockhart SP, Scholfield PM, Gribble RJ, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in the elderly. *BMJ* 1985; 290: 283. (5)
5. Frazzoni M, Lonardo A, Grisendi A, et al. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of functional dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 101-108. (6)
6. Trespi E, Broglia F, Vilaani L, et al. Distinct profile of gastritis in dyspepsia subgroups and their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 884-888.
7. Veldhuyzen van Zasten SJO, Malatjalian D, Tanton R, et al. The effect of eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) on symptoms of NUD: A randomised double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1995; 108: A252.
8. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.
9. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: Randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. *BMJ* 1999; 318: 833-837.
10. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: Potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988; 108: 865-879.
11. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmester AR. Smoking, alcohol and non-steroid anti-inflammatory drugs in outpatients with non-ulcer dyspepsia and among dyspepsia groups. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 524-8.
12. Buckley M, O'Morain CA. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 53-58.
13. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(S215): 38-47.
14. Parsonnet J, Blaser MH, Perez-Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102: 41-46.
15. Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, et al. Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. *Gut* 1997; 41: 169-176.
16. Chen TS, Chang FY, Lee SO, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and dyspeptic symptoms after successful eradication in patients cured of duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 252-256.
17. Holtmann G, Goebell H, Holtmann H, et al. Dyspepsia in healthy blood donors: Patterns of symptoms and associations with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1090-1098.
18. Stone MA, Barnett DB, Mayberry JF, et al. Lack of correlation between self-reported symptoms of dyspepsia and infection with *Helicobacter pylori* in a general population sample. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 301-304.
19. Murakami K, Fujioka F, Shiota K, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of eradication on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 1: S93-97.
20. Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk K, et al. Review article: Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 843-850.
21. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia: Omeprazole plus Clarithromycin plus Amoxicillin: Effect one year after treatment (OCA) study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.
22. Sheu BS, Yang HB, Wang YL, et al. Pretreatment gastric histology is helpful to predict the symptomatic response after *H.pylori* eradication in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2700-2707.
23. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 7: 778-784.
24. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 2000; 321: 659-664.
25. O'Morain CA, Buckley M. *Helicobacter pylori* and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(S214): 28-30.
26. Elta CH, Scheiman JM, Barrett JL, et al. Long term follow up of *Helicobacter pylori* eradication in non-ulcer dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1089-1093.
27. Froehlich F, Gonvers JJ, Wiellisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-2336.
28. Zasten S, Fedorak R, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-1969
29. Pertolani S, Bonvicini F, Brocchi M, et al. Non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori*: Effect of eradication on symptoms and gastritis. In Gasbarrini G, Pertolani S (eds): *Basic and Clinical Aspects of Helicobacter pylori* infection. Berlin, Springer-Verlag, 1994, p11.
30. Mc Carthy C, Patchett S, Collins RM, et al. Long term prospective study of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40:114-119.
31. Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* effects symptoms in NUD. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-540.
32. Sheu BS, Lin CY, Lin ZX, et al. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori* related non-ulcer dyspepsia: A prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-447.