

## RANİTİDİN BİZMUT SİTRAT VE KLARİTROMİSİNLİ İKİLİ KOMBİNASYONLA ALTERNATİF HELİKOBAKTER PYLORİ TEDAVİSİ

### RANITIDINE-BISMUTH CITRATE AND CLARITROMYCIN DOUBLE THERAPY AS ALTERNATIVE STRATEGY FOR HELICOBACTER PYLORI TREATMENT

Ahmet UYANIKOĞLU\*, Can DAVUTOĞLU\*\*, Mustafa TOĞAN\*\*\*, İlhami GÜLTEPE\*\*\*\*

#### ÖZET

**Amaç:** Endoskopik incelemesinde Helikobakter pylori (Hp) enfeksiyonunun eşlik ettiği duodenal ülser ve/veya gastrit tesbit edilen 44 hastada Ranitidin bizmut sitrat (RBS) ve Klaritromisin kombinasyonunun tedavide etkinliğini araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Nisan 1998, Mayıs 1999 tarihleri arasında gastroskopilerinde Hp enfeksiyonunun eşlik ettiği duodenal ülser ve/veya gastrit tesbit edilen, çalışmaya alınmayı kabul eden, ardışık 44 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalara 30 gün süreyle RBS 400 mg 2x1, 14 gün süreyle klaritromisin 500 mg 2x1 verildi, tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrol endoskopik incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** 44 hastanın 15'i erkek, 29'u kadın; yaş ortalaması 45,93±14,03 dağılımı 17-85 idi. En sık gözlenen semptomlar epigastrik ağrı (%100), pirozis ve şişkinlik idi. Tedavi sonrası hastaların şikayetlerinde belirgin gerileme gözlemlendi. Onüç duodenal ülserli hastadan 12'si iyileşti (% 92,3) ve 44 hastadan 37'sinde (% 84,09) Hp eradikasyonu sağlandı.

**Sonuç:** RBS ve klaritromisin kombinasyonu ile %84,09 oranında Hp eradikasyonu sağlanmış olup bu kombinasyonun klasik üçlü eradikasyon tedavisine özellikle dirençli bölgelerde alternatif olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Helikobakter pylori, eradikasyon, RBS, klaritromisin

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of a strategy combining ranitidine-bismuth citrate (RBS) and clarithromycin double therapy for Helicobacter pylori (Hp) eradication with duodenal ulcer and/or gastrit 44 patients.

**Materials and methods:** Forty four consecutive Hp-positive patients, with duodenal ulcer and/or gastrit were treated with 400 mg ranitidine-bismuth citrate twice daily for 30 days, 500 mg clarithromycin twice daily for 14 days between April 1998-May 1999. The efficacy of the treatment was evaluated by histology a month after treatment.

**Results:** Forty four patients were 15 male, 29 female (mean age 45.93±14.03, range 17-85). Epigastric pain (100%), pyrosis, abdominal distension were common symptoms. This symptoms had regressed after treatment. Cure rates were 12/13 (92.3%) duodenal ulcer and 37/44 Hp-positive patients (84.09%).

**Conclusions:** RBS and clarithromycin combination achieve good eradication rates (84.09%). As the first-line therapy avoids the use of RBS and clarithromycin combination, it could be useful in areas where high resistance lead to poor results with triple therapy.

**Key words:** Helicobacter pylori, eradication, RBC, clarithromycin

#### GİRİŞ

1983 yılında Marshall ve Warren tarafından Helikobakter Pylori (Hp), ülser ve gastrit ilişkisinin ilk kez ortaya konulmasının ardından Hp'nin antibiyotiklerle yok edilebileceğinin keşfedilmesi, tedavide devrim yaratmıştır (5). Bazı spiral bak-

terilerin insan midesinde yerleşebildiği yüzyıldır bilinmesine rağmen Hp ilk kez 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından insan midesinden alınan örneklerin kültüründe üretilenmiştir (3). Bu tarihten beri yapılan sayısız çalışmada Hp'nin kronik gastrite yol açan ve duodenal ülser hastalığının etyolo-

Dergiye geldiği tarih/ Date received:22.12.2007 - Dergiye kabul edildiği tarih: 20.08.2008

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: auyanikoglu@hotmail.com)

\*\* V.G.M. Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenterohepatoloji, İstanbul

\*\*\* S.B. Ereğli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Konya

\*\*\*\* S.B. Van Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Van

jik faktörleri arasında önemli yer tutan bir mikroorganizma olduğu ortaya çıkarılmıştır (4). Hp'nin eradikasyonu peptik ülserin klasik seyrini değiştirmiştir (18).

Hp nötrofilik, gram-negatif, üreolitik bir mikroorganizma olup insan midesinde kolonize olmaktadır. Ortalama PH: 4'ün altında, üre varlığında yaşamaktadır (11). Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yaklaşık %50'sinin, gelişmekte olan ülkelerde ise %80-90'ının Hp ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olup %10-20'sinde peptik ülser, asemptomatik kronik gastrit ve kronik dispepsi gelişmektedir. Enfekte bireylerin 5/10,000'inde adenokarsinom, MALT lenfoma, non-Hodgkin's gastrik lenfoma geliştiği tahmin edilmektedir (14).

Dispepsi oldukça yaygın olup, batıda 1 yılda popülasyonun %10-40'ını etkilemekte, çoğu zaman kronik ve tekrarlayıcı olmaktadır (17). Dispepsi, hastaların yaklaşık yarısında ülser, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı gibi nedenlerle açıklanabilmekle beraber yarısında sebep bilinmemektedir ve nonülser dispepsi (NÜD) olarak tanımlanmaktadır. NÜD patojenik mekanizması tam olarak çözülememiştir, tedavisi tartışmalı olup, çoğu kez başarısız olmaktadır. Fonksiyonel dispepsi olarak da adlandırılmaktadır (10).

Peptik ülserli hastalarda başarılı 3'lü eradikasyondan 6 yıl sonra yapılan çalışmada Hp rekürrensini düşük olduğu, semptom ve anti-dispeptik ilaç kullanımının belirgin olarak daha az olduğu tesbit edilmiştir (21). Perfore duodenal ülserli hastaların basit tamiri ve Hp eradikasyonu sonrası rezidüel ülser ve ülser rekürrensini azaldığı gösterilmiştir (6). Bu nedenlerden dolayı peptik ülserde eradikasyonun yararı açıktır, kesin önerilmektedir.

NÜD'li hastalarda ise Hp eradikasyonundan bir yıl sonra gastrik mukozada patolojik değişikliklerin önlenmesi tesbit edilmekle beraber eradikasyon tartışmalıdır. NÜD'li hastalarda eradikasyonun yararlı olduğunu ileri süren çalışmalar yanında (19), tam tersini ileri süren çalışmalar da vardır (10).

Biz bu çalışmada tedavisi tartışmalı Hp pozitif NÜD'li hastalarda klasik üçlü tedavi yerine RBS, klaritromisinli ikili bir tedavi rejimiyle eradikasyonunun, gastroskopik, histolojik ve klinik sonuçlarını değerlendirdik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 1998, Mayıs 1999 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran, gastroskopilerinde Helikobakter enfeksiyonunun eşlik ettiği gastritli, çalışmaya alınmayı kabul eden, ardışık 44 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalardan 2 tanesi duodenal ülser, 3 tanesi eroziv gastrit nedeniyle değerlendirme dışında bırakıldı.

Endoskopi öncesi hastalar en az 12 saat aç bırakıldı. Endoskopilerin tamamı aynı deneyimli gastroenterolog tarafından yapıldı. Endoskopik inceleme sırasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası antrumdan 2 adet, korpustan 2 adet biyopsi örneği alındı. Örnekler 0.5 cc Holland solüsyonu (formalin, asetik asit, pikrik asit, bakır asetat, distile su) içeren flakonlarda Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarına gönderildi.

Uygun hazırlık aşamalarından sonra biyopsi materyallerinden alınan kesitler hematoksilin-eozin ve modifiye giemsa yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopisinde Hp yoğunluğu, aktivasyon, atrofi, metaplazi ve foveolar hiperplazi yönünden incelendi. Hp yoğunluğu ve aktivasyon için 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli; atrofi, metaplazi ve foveolar hiperplazi var veya yok şeklinde değerlendirildi.

Hastalara 1 ay süreyle RBS 400 mg 2x1, 14 gün süreyle klaritromisin 500 mg 2x1, verildi. Tedaviyi tamamlayan hastaların tedavi bitiminden bir ay sonra kontrol endoskopik incelemeleri yapıldı ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi tekrarlandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası endoskopik bulgular ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

Hasta semptomları tedavi öncesi ve sonrası epigastrik ağrı, pirozis, şişkinlik, gaz, geğirtme, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare, melena ve hematemez yönünden değerlendirildi.

## BULGULAR

Kırkdört hastanın 15'i erkek, 29'u kadın; yaş ortalaması 45,93±14,03 ; dağılımı 17-85 idi. Hastalardan 2'sinde duodenal ülser, 3'ünde gastrik erozyon tesbit edildiği için çalışma dışı bırakıldı.

En sık gözlenen semptom epigastrik ağrı (%100), ardından pirozis (%56,81), şişkinlik (%36,36) ve gaz (%31,81) idi. Tedavi sonrası epigastrik ağrı, pirozis, şişkinlik, gaz, şikayetlerin-

**Tablo 1: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların şikayetleri**

ŞİKAYET	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		P değeri
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Epigastrik ağrı	39	100	4	10,25	P=0,001
Pirozis	25	56,81	4	9,09	P=0,001
Şişkinlik	16	36,36	4	9,09	P=0,001
Gaz	14	31,81	5	11,36	P=0,001
Bulantı	10	22,72	4	9,09	P=0,05
Geğirme	5	11,36	3	6,81	P=0,5
Kusma	4	9,09	1	2,27	P=0,05
Geç GİS kanama	4	9,09	0	0	P=0,001
Kilo kaybı	1	2,27	1	2,27	
Defek.değişikliği	1	52,27	0	0	

de belirgin gerileme gözlenmiştir. Diğer şikayetlerde de gerileme görülmeyle birlikte istatistiki olarak anlamlı değildi. Tedavi öncesi ve sonrası şikayetlerin değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası gastroskopi bulgularında özofajit saptanan 6 hastadan 4'ünde, duodenitli 9 hastanın 6'sında düzelme görülmüştür. Pangastritli 3 hasta tedavi sonrası muhtemelen antral gastritle sınırlanmış, 1 eritematöz gastrit ise tedavi sonrası antral gastrit olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastaların tamamında antral gastrit görünümü devam etmiştir. Endoskopik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değerlendirmede hastaların tamamında kronik aktif gastrit saptanmıştır. Ancak eradikasyon saptanan grupta aktivasyon skorlamasında, eradikasyon sağlanamayan gruba göre anlamlı gerileme saptanmıştır. Atrofik gastrit saptanan 6 hastanın hiçbirinde atrofi gerilememiştir. İntestinal metaplazi saptanan 4 hastadan 2'sinde metaplazi gerilemiş, foveolar hiperplazi saptanan 4 hastanın birinde tedavi sonrası düzelme olmuştur. Ancak bunlar da istatistiki olarak anlamlı değildir. Histopatolojik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

Eradikasyon sağlanan grupta gastrik aktivasyonda belirgin gerileme sağlanırken ( $P=0,001$ ) eradikasyon sağlanamayan grupta anlamlı gerileme olmamıştır ( $p=0,05$ ) (Tablo 4).

39 hastanın 34'ünde (% 87,17) Hp eradikasyonu sağlanmıştır.

## TARTIŞMA

Hp midede uzun süren, muhtemelen hayat boyu devam eden, kronik inflamasyona neden olur. Spontan iyileşme son derece nadirdir (7). Tedavi ile gastritin seyrinde ne gibi değişiklikler oluyor? Bu konuda yapılan bir morfometrik çalışmada koloidal bizmut subsitrat, amoksisilin ve metranidazol ile üçlü tedavi yapılan ve tedaviye yanıt veren 20 hastada hem antrum, hem de korpusta akut ve kronik inflamasyonun zaman içinde belirgin azaldığı görülmektedir. Akut inflamasyon altı hafta gibi kısa sürede kaybolmasına rağmen kronik gastritin rezolüsyonu daha yavaş olmuştur. Altı ay sonunda %15, onikinci ayda %56 olguda antral mukoza normal bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda, Hp eradikasyonu olan ve olmayan her iki grupta 2. ayda yapılan kontrollerinde histopatolojik olarak kronik aktif gastrit devam etmiş, ancak eradikasyon sağlanan grupta aktivasyon skorlanmasında gerileme saptanmıştır. Tedavi öncesi endoskopik olarak antral gastrit tesbit edilen hastalarda tedavi sonrası endoskopik görünümde düzelme olmaması kronik gastritin geç rezolüsyonu ile açıklanabilir.

Duodenit ve gastrik metaplazinin Hp enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı ve farklı sebeblere bağlı olabileceği düşünülmeyle beraber (13), Hp enfeksiyonu devam ettiğinde ilerleyici atrofi

**Tablo2: Tedavi öncesi ve sonrası endoskopi bulguları**

ENDOSKOPI BULGUSU	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Özofajit	6	2
Gastrit		
A)Antral gastrit	33	37
B)Pangastrit	3	0
C)Eritematoz gastrit	3	2
Duodenit	9	3
Deforme bulbus	3	2

**Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası histolojik bulgular**

HİSTOLOJİK BULGUSU	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Kronik aktif gastrit	39	39
Atrofik gastrit	6	6
İntestinal metaplazi	4	2
Foveolar hiperplazi	4	3

ve intestinal metaplaziye neden olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (15,22). Aynı şekilde eradikasyonun intestinal metaplaziyi geriletmediğini ileri süren çalışmalar olduğu gibi, gastritte iyileşme sağladığı halde, intestinal metaplazi ve gastrik atrofide gerileme sağlamadığını ileri süren çalışmalar da vardır (12). Bizim çalışmamızda da eradikasyon sonrası metaplazide azalma tesbit edilmiş (4 hastanın 2'sinde), sayı az olduğu için anlamlı kabul edilmemiştir. Atrofide ise gerileme görülmemiştir. Histolojik olarak incelenirse de endoskopik olarak 9 duodenitli hastadan 6'sında düzelme görülmüştür.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değişikliklerin incelendiği başka bir çalışmada tedavi sonrası nötrofillerde, eozinofillerde, kronik inflamatuvar hücrelerde azalma, foveolar hiperplazide gerileme saptanmıştır. İntestinal metaplazide ve gastrik atrofide gerileme saptanmamıştır (8). Bizim vakalarımızda da intestinal metaplazide foveolar hiperplazide ve atrofide anlamlı değişiklikler saptanmamış, aktivasyonda gerileme saptanmıştır.

Hp gastrik epitelyal proliferasyona sebep olmakta, eradikasyon sonrası proliferatif indekste düşme saptanmaktadır. Hp ve gastrik antral hiperproliferasiyona neden olan faktörler Hp ile ilişkili gastrik malignitelere önemli rol oynamaktadır (2). Bu

**Tablo 4: Gastrik aktivasyonun değerlendirmesi**

	Tüm hastalar	Eradike olanlar (n:34)	Eradike olmayanlar (n:4)
Tedavi öncesi	1,4±0,87	1,7±0,73	1,43±1,51
Tedavi sonrası	0,34±0,60	0,29±0,72	0,57±0,53
p değeri	p=0,001	p=0,001	p=0,05

yüzden Hp eradikasyonu Hp ilişkili gastrik malignitelerin önlenmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda epitelyal proliferasyon incelenmemiştir.

Hp'nın eradikasyonu ile semptomların düzelmesi arasında kolerasyonun olmadığı ileri sürülmüştür. Tedavi sırasında klinik düzelme tedavi protokollerinde yer alan RBS ve proton pompa inhibitörlerine bağlanmaktadır. Hp eradikasyonunda amaç mukazal iyileşmenin sağlanmasıdır. Bizim çalışmamızda epigastrik ağrı, pirozis, şişkinlik, bulantı şikayetlerindeki klinik gerileme eradikasyondan çok RBS'a bağlı olabilir. Eradikasyon sağlanan grupta gastrik aktivasyon skorlamasının düşük olması, eradikasyonun mukozal iyileşme yapması olarak değerlendirilebilir.

NÜD'li Hp pozitif hastalarda eradikasyon tedavisinin hayat kalitesine etkisinin skorlama sistemi ile ölçüldüğü bir çalışmada, Hp eradikasyonu başarılı hastalarda tedavi sonrası skorda iyileşme, özellikle ülser benzeri ağrı şikayetlerinde düzelme sağlanmıştır. Buna karşılık eradikasyonun başarısız olduğu hastalarda skorda değişiklik olmamıştır (16). Bizim de çalışmamızda tedavi sonrası şikayetlerde belirgin düzelme, özellikle epigastrik ağrıda tama yakın düzelme olmuştur.

Hp eradikasyonunda önemli bir sorun çok farklı tedavi rejimlerinin olmasıdır. Tek antibiyotik ajanla tedavide, amoksisilin ile %23, klaritromisin ile %54 eradikasyon oranları bildirilmiştir. Düşük eradikasyon oranı ve rezistans gelişimine zemin hazırladığı için tek antibiyotikli rejimler uygun bir seçenek değildir (1). Kombine tedavilerle %85-95 eradikasyon oranları bildirilmekle birlikte (9) yan etkiler, hastaların tedaviye uyumu ve ilaçlara dirençte artış önemli sorunlardır. RBS ve klaritromisinli ikili tedavi eradikasyonda yaklaşık %85'lik başarı oranı, yeni bir kombinasyon olduğu için muhtemelen direncin düşük olduğu ve 3'lü rejime göre daha pratik kullanımının sağlayacağı iyi hasta uyumu nedeni ile eradikasyonda kullanılabilir iyi bir alternatif gibi durmaktadır. Hayat standartlarının iyileştirilmesi, sosyo-ekonomik ilerlemeler, sanitasyon, Hp taşıyıcılığı ve enfeksiyonunun önlenmesinde önemlidir. Gelecekte Hp aşısı ve bakterinin cagA zincirine spesifik tedavinin en etkili eradikasyon yöntemleri olacağı düşünülmektedir (14,9).

Hp eradikasyonunun ve tedavinin tartışmalı olduğu NÜD'li hastalarda, eradikasyonla endoskopik ve histolojik düzelme (aktivasyonda gerileme hariç) sağlanmamıştır. Tedavi sonucu klinik iyileşme, %87.17 oranında Hp eradikasyonu ve bunun uzun dönem faydaları, ikili rejimin kullanım kolaylığı, göz önüne alınarak RBS, klaritromisin kombinasyonunun NÜD'li hastalarda bir tedavi seçeneği olabileceği düşünüldü.

### KAYNAKLAR

1. Chiba N, Rao B, Rademaker JW, Hunt RH. Meta analysis of antibiotic therapy in eradicating HP. *Am Gastroenterol* 1992; 87:1716-1727.
2. Demiray M, Gülten M, Manavoğlu O, Evrensel T, Ulukaya E, Yerci O, Kanat O, Kurt E, Arslan M, Gönüllü G, Demiray H, Gülten T, Memik F. Evaluation of the effects of Helicobacter pylori eradication therapy on gastric antral epithelial hyperproliferation: a prospective six-month follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1531-1535.
3. Dooley CP. Background and historical considerations of HP. *Clin N Am* 1993; 22:1-19.
4. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of campilyobacter Pylori. *Ann Intern Med* 1998; 108: 70-9.
5. Johnston D, Martin I. Surgical treatment of duodenal and gastric ulcer. In: Haaubric W, Schaffner F. Eds. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company 1995; 790-804.
6. Kate V, Ananthkrishnan N, Badrinath S. Effect of Helicobacter pylori eradication on the ulcer recurrence rate after simple closure of perforated duodenal ulcer: retrospective and prospective randomized controlled studies. *Br J Surg* 2001; 88: 1054-1058.
7. Marshall BJ. Virulence and pathogenesis of HP eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:121-124.
8. Nada R, Bhasin DK, Joshi K, Sharma BC, Ray P, Pathak CM, Singh K. Effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric antrum histology. *Trop Gastroenterol* 2002; 23:20-24.
9. Ong SP, Duggan A. Eradication of Helicobacter pylori in clinical situations. *Clin Exp Med* 2004; 4: 30-38.
10. Panteris V, Karamanolis DG. Different aspects in functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1782-1791.
11. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of Helicobacter pylori. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 349-369.
12. Salih BA, Abasiyanik MF, Sarıbaşak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of Helicobacter pylori eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1517-1522.
13. Strnad M, Presecki V, Babus V, Turek S, Dominis M, Kalenic S, Hebrang A, Katicic M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Lijec Vjesn* 2002; 1: 5-9.
14. Solcia E, Villani L, Fiocca R, Boldorini R, Trespi E, Perego M, Alvisi C, Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Effect of eradication of HP on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 201: 28-34.
15. Tomita T, Fukuda Y, Tamura K, Tanaka J, Hida N, Kosaka T, Hori K, Sakagami T, Satomi M, Shimoyama T. Successful eradication of Helicobacter pylori prevents relapse of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 2:204-209.
16. Thijs JC, Kleibeuker JH. The management of uninvestigated dyspepsia in primary care. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 213-224.
17. Suriani R, Venturini I, Actis GC, Rocca G, Rizzetto M, Cerutti E, Mazzucco D, Cardesi E, Zeneroli ML. Effect of Helicobacter pylori eradication on bulbitis and duodenal gastric metaplasia. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:176-180.
18. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1652-1660.
19. Türkay C, Soykan I, Kır M, Özden A. The effect of Helicobacter pylori eradication on symptoms and gastric emptying in patients with nonulcer dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13:146-153.
20. Valle J, Seppala K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of HP. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1057-1065.
21. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Six-year follow-up after successful triple therapy for Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1235-1239.
22. Zhou LY, Shen ZY, Lin SR, Jin Z, Ding SG, Huang XB, Xia ZW, Liu JJ, Guo HL, William C. Changes of gastric mucosa histopathology after Helicobacter pylori eradication *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; 42:162-164.