

Helikobakter pilori eradikasyonun fonksiyonel dispepsi semptomları üzerine kısa dönem etkileri

The short-term effects of Helicobacter pylori eradication on symptoms of functional dyspepsia

Esen Ağbaba¹, Yaşar Nazlıgül², Abdullah Özgür Yeniova², Mehmet Yıldız³,
Oktay Bulur³, Ayla Tezer⁴, Heyacan Ökten⁴

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Aile Hekimliği

²Gastroenteroloji, ³İç Hastalıkları Klinikleri ve ⁴Patoloji Laboratuvarı, Ankara- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 26.02.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 14.06.2010

ABSTRACT

Objectives: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is major etiologic factor of chronic active gastritis and peptic ulcer disease. Functional dyspepsia (FD) is defined as "persistent or recurrent abdominal pain or discomfort centered in the upper abdomen in patient who has no definite structural or biochemical explanation of their symptoms. It is uncertain whether treatment of *H.pylori* infection relieves symptoms in patients with FD. We searched short term effects of *H.pylori* eradication for symptoms in patients with FD.

Material and method: We enrolled patients with dyspeptic symptoms which were diagnosed FD and satisfied enrollment criteria of trial. Endoscopic biopsy was taken from each patient during upper gastrointestinal endoscopy. *H.pylori* infected patients were assigned to seven days of treatment with 30 mgr of lansoprazole twice daily, 1000 mg of amoksisilin twice daily, and 500 mg levofloxacin once daily. Patients were assessed whether treatment was successful or not by 14C urea breathe test after 6-8 week. Also pretreatment and post treatment symptom scores were questioned.

Results: There were 99 female and 68 male patients. After treatment 114 patients (68%) was negative for *H.pylori*, 53 patients (32%) remained positive. Mean of age and proportion of sex was similar in *H.pylori* (+) and (-) groups. While 111 (97.4%) of *H.pylori* (-) patients' symptom scores decreased, 38 (71.7%) of *H.pylori* (+) patients' scores decreased. There was significant differences between two groups ($p=0.001$).

Conclusion: Eradication of *H.pylori* relieves the symptoms of functional dyspepsia. New trials for long term effect of *H.pylori* eradication on symptoms must be conducted in future.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, functional dyspepsia.

ÖZET

Amaç: Helikobakter pilori (*H.pylori*) kronik aktif gastrit ve peptik ülserin major etyolojik faktörüdür. Fonksiyonel dispepsi (FD), semptomları açıklayacak kesin yapısal veya biyokimyasal nedeni olmayan epigastrik bölgeye lokalize tekrarlayan veya sürekli karın ağrısı ve rahatsızlık hissidir. *H.pylori* eradikasyonunun dispepsi semptomlarına etkisi, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, FD hastalarında *H.pylori* eradikasyonun dispepsi semptomlarına kısa dönem etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, FD tanısı almış ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 167 hastada (99 kadın, 68 erkek) gerçekleştirildi. Her hastaya üst gastrointestinal endoskopi yapıldı ve mide mukozasından biyopsiler alındı. *H.pylori* enfekte çıkan hastalara 7 gün süreyle lansoprazol 30 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1, levofloksasin 500 mg 1x1 verildi. Tedaviden 6-8 hafta sonra 14C üre-nefes testiyle tedavinin başarısı değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları sorgulandı.

Bulgular: Tedavi sonunda 114 (%68) hastada *H.pylori* negatifleşirken 53 hasta (%32) pozitiflik devam etti. *H.pylori* eradikasyonun sağlandığı ve sağlanmadığı hasta grupları, yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. *H.pylori* negatifleşen 114 hastanın 111'inin (%97.4) semptom skorları azalma gösterdi, pozitif kalan grupta ise 53 hastanın 38'inde (%71,7) semptom skorları geriledi ($p = 0.001$).

Sonuç: *H.pylori* eradikasyonu, kısa dönemde FD semptomlarında rahatlatma sağlamaktadır. Uzun dönem sonuçları için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, eradikasyon, fonksiyonel dispepsi

Yazışma Adresi /Correspondence: Doç. Dr. Yaşar Nazlıgül

Pınarbaşı Mh. Ayırık Sk. 33/24, 06290 Keçiören ANKARA, Ankara- Türkiye, E-mail: ynazligul49@gmail.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Helikobakter pilori (*Helicobacter pilori*, *H.pylori*), gastroenteroloji ve mikrobiyoloji bilim dallarının multidisipliner çalışmalarıyla keşfettikleri ve 20. yüzyıl tıbbına damgasını vuran en önemli keşiflerden birisidir. Patolog Warren'in 1979 yılında başlayan gözlemleri, gastroenteroloji yan dal asistanı olan Marshall'ın katılımıyla daha ileri taşındı. Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun görüldüğü kronik aktif gastritle spiral bakterilerin (*H.pylori*) ilişkili olabileceğini 1983 yılında Lancet'ten duyurdular.¹ Ardından kronik aktif gastrit ve peptik ülser etyolojisinde önemli bir faktör olduğuna işaret ettiler.²

H.pylori nedenli kronik gastrit hastalarının %15-20'sinde peptik ülser, yaklaşık %1'inde gastrik malignite gelişmektedir.^{3,4} *H.pylori* eradikasyonuyla peptik ülser rekürrensi azalmakta, erken dönem MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfoma remisyona sokulabilmektedir⁽⁵⁾. Fonksiyonel dispepsi (FD), etyolojisinde *H.pylori*'nin suçlandığı bir diğer gastrointestinal hastalıktır. Epigastrik ağrı, erken doyma, yemeklerden sonra dolgunluk – şişkinlik gibi semptomların uzun süredir olmasına dispepsi denilmektedir. Endoskopik inceleme ve rutin kan tetkikleriyle dispepsi semptomlarını açıklayacak sistemik veya metabolik yapısal bir bozukluk yoksa FD'den söz edilir. *H.pylori* ile FD arasındaki ilişki peptik ülserdeki gibi kesinlik kazanmamıştır. *H.pylori* ile enfekte FD hastalarında eradikasyonun semptomlara etkisi hâlâ tartışılmaktadır⁶⁻¹¹

Bu çalışmayla Roma III kriterlerine göre FD alt gruplarından epigastrik ağrı sendromlu hastalarda, *H.pylori* eradikasyonunun epigastrik ağrının şiddeti üzerine kısa dönem etkisi araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışma, konik epigastrik ağrı yakınmaları nedeniyle gastroenteroloji polikliniğince tetkik edilerek fonksiyonel dispepsi teşhisi konulan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan *H.pylori* pozitif 167 hastada yürütüldü. FD tanısı dispepsiyle uyumlu semptomlar, normal biyokimyasal tetkikler, Roma III kriterleriyle irritabl barsak sendromunun ve endoskopiyle özofajit, Barrett özofagusu, mide ülseri, duodenum ülseri, malignansi, gastrik ve duodenal erozyonların

dışlanmasıyla konuldu (12). Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Muayeneden önceki 15 gün içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç veya bizmut kullananlarla son 7 gün içinde H2 reseptör antagonistini kullanma,
2. Karaciğer, kalp-akciğer ve böbreklere ilişkin bilinen hastalığı olma,
3. Diyabetes mellitus,
4. Koagülopati,
5. Malign hastalığı olma,
6. Mide veya safra kesesi cerrahisi geçirmiş olma,
7. Gebelik, laktasyon olarak belirlendi.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmış ve çalışma esnasında Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur. Her hastadan işlem öncesi yazılı onam alınmıştır.

Yöntem

H.pylori araştırması için endoskopik işlem esnasında antrum ve korpustan en az birer adet biyopsi alındı. Biyopsi örnekleri %10 formalin solüsyonu içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Patoloji laboratuvarında 4 µm kalınlığında doku kesitleri elde edildi. Kesitler doku teşhisi için hematoksilen-eozin, *H.pylori* enfeksiyonu tanısı için Giemsa ile boyandı. Işık mikroskopunda spiral (yay) şeklinde basillerin görülmesiyle *H.pylori* enfeksiyonu teşhis edildi. *H.pylori* belirlenen hastalara lansoprazol kap. 30 mg 2x1, amoksisilin tab. 1 gr 2x1, levofloksasin tab. 500 mg 1x1 kombinasyonu 7 gün verildi.

Tedavisinin bitiminden 6-8 hafta sonra 14C üre- nefes testiyle (Heliprobe, Kibion AB Uppsala, İsveç) eradikasyon kontrolü yapıldı. Hastalara bir gecelik açlıktan sonra 14C üre/sitrik asit karışımı içeren kapsül 25 ml suyla içirildi. 10. dakikadan itibaren özel bir kuru kartuş sistemine üfletildi, üfleme gösterge membranının turuncu rengi sarıya dönüşene kadar devam edildi. Değerlendirmede özel küçük Geiger-Müller sayacı kullanıldı, yaklaşık 250 saniye sonra sonuçlar alındı. Her bir hasta için tüm işlem 20 dakika kadar sürdü. Sonuçlar sayım/dakika (cpm) ve grade olarak bildirildi:

Grade 0: Enfeksiyon yok (<25 cpm) – tedavi başarılı,

Grade 1: Şüpheli (25–50 cpm) – tedavi başarısız,

Grade 2: Enfekte (>50 cpm) – tedavi başarısız.

Hastalar eradikasyon tedavisine başlamadan önceki son 7 gün göz önünde bulundurularak epigastrik ağrı sendromu Roma III kriterlerine göre sorgulandı (Tablo 1).¹³ Eradikasyon tedavisi sonrası üre-nefes testiyle eradikasyon başarısına bakıldıktan sonra semptomların şiddeti yönünden hastalar yeniden sorgulandı. Eradikasyon tedavisi öncesi

semptom skoru 10 kabul edilerek tedavi sonrasında tedavi öncesine göre semptom şiddeti 0–1–2–3–4–5–6–7–8–9–10 puan üzerinden değerlendirildi. Hastalar çalışma süresince semptomlar üzerine etkili başka bir ilaç kullanmadılar. *H.pylori* negatifleşen ve pozitif kalan grupların tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorları kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırılarak *H.pylori* eradikasyonunun epigastrik ağrı sendromu üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışıldı.

Tablo 1. Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri: Semptomların başlangıcı 6 ay önce olmalı ve son 3 ay içinde tüm kriterler bulunmalıdır

Aşağıdakilerden hepsinin bulunması

1. Haftada en az bir kez orta şiddette epigastrik bölgede lokalize ağrı ya da yanma
2. Ağrı aralıklı karakterde.
3. Ağrı diğer karın bölgesi ya da göğüze lokalize olmamalı
4. Defekasyon ya da gaz çıkarma ile ağrı ortadan kalkmamalı
5. Safra kesesi ve Oddi sfinkteri hastalığı kriterleri olmamalı

Destekleyici kriterler

1. Ağrı yanıcı karakterde olabilir ancak retrosternal komponenti olmamalıdır.
2. Ağrı genellikle yemeklerle indüklenebilir ya da rahatlayabilir, ancak açlık sırasında da oluşabilir.
3. Yemek sonrası sıkıntı sendromu eşlik edebilir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda ‘Statistical package for social sciences’ (SPSS) for Windows 8.0 paket bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılırken sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak, oransal veriler ise sayı ve yüzde oranları olarak kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student’s t ve Mann-Whitney U testleri, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0,05’den küçük olması (P<0.05) istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, çalışmaya alınma kriterlerine uyan, tedaviyi tamamlayıp eradikasyon kontrol testini yaptıran 99 kadın, 68 erkek toplam 167 hastada gerçekleştirildi. Yaş ortalaması 41.8±10.6 yıl, yaş dağılımı 25–65 yıl idi. Eradikasyon tedavisiyle 114 hastada (%68) *H.pylori* negatifleşirken 53 hastada (%32) pozitiflik devam etti. Negatifleşen ve pozitifliği devam eden hastalarımızın yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eradikasyon tedavisiyle *H.pylori* negatifleşen ve *H.pylori* pozitifliği devam eden hastalarımızın yaş ortalamaları ve eradikasyonun cinsiyete göre dağılımı

	Yaş	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Hp negatifleşen hasta grubu	42.8 ±10.7	52 (%76.5)	62 (%62.6)
Hp pozitifliği devam eden hasta grubu	39.5 ±10.0	16 (%23.5)	37 (%37.4)
P	>0.05		>0.05

Tedavi sonrası ağrı skorlarına bakıldığında 149 hastada ağrı skorunda gerileme saptanırken, 18 hastada ağrı skorunda değişiklik olmadı. Tedavi sonrasında epigastrik ağrı şiddetinde artış olduğunu ifade eden hiç hastamız olmadı. Tedavi sonrasında hastalarımızın genelinde ağrı skorlarında bariz azalma tespit edildi ($p=0.001$).

Eradikasyonun sağlandığı ve sağlanmadığı gruplarda ağrı skorları Tablo 3'te karşılaştırılmıştır. *H.pylori* negatifleşen 114 hastanın 111'inde (%97.4) ağrı skoru tedavi öncesine göre azalırken, 3 hastada ağrı skoru tedavi sonrasında aynı kalmıştır. *H.pylori* pozitifliği devam eden 53 hastanın 38'sinde (%71,7) ağrı skoru tedavi öncesine göre azalırken

15 hastada ağrı skoru tedavi öncesi ile aynı kalmıştır. Her iki grupta da ağrı şiddetinde artış tanımlanmadı. *H.pylori* negatifleşen ve pozitifliği devam eden grupların ağrı skorları karşılaştırıldı: Sırasıyla 2.96 ± 2.77 ve 6.81 ± 2.86 bulundu ($p=0.001$). Eradikasyon tedavisiyle *H.pylori* negatifleşmesi hem semptomları rahatlayan hasta sayısını artırdığı hem de ortalama semptom skorunu azalttığı görülmektedir. *H.pylori* negatifleşen grupta kadınlardaki ağrı skorlarının ortalamasının erkeklerden daha düşük seviyelerde olduğu, başka bir ifadeyle tedavinin kadınların ağrı skorları üzerinde daha iyi sonuç verdiğini de söyleyebiliriz (sırasıyla ağrı skorları: 2.79 ± 2.83 ve 3.15 ± 2.71 ; $p=0.001$).

Tablo 3. Hasta gruplarında ağrı skorlarındaki değişimin *H.pylori* eradike olan ve olmayan gruplara dağılımı.

	<i>H.pylori</i> negatifleşen hastalar n (%)	<i>H.pylori</i> eradike olmayanlar n (%)	Toplam n (%)
Ağrı skorunda azalma	111 (97.4)	38 (71.7)	149 (89.2)
Ağrı skoru aynı	3 (2.6)	15 (28.3)	18 (10.8)
Ağrı skorunda artma	0	0	0
Toplam	114 (100.0)	53 (100.0)	167 (100.0)

TARTIŞMA

FD'nin nedeni multifaktöryeldir. Mide fizyolojisinin bozuklukları, motor disfonksiyon, algılamadaki bozukluklar, santral sinir sistemi disfonksiyonu, psikolojik faktörler ve çevresel faktörlerin (*H.pylori*, sigara, diyet gibi) rol oynadığı düşünülmekle beraber altta yatan patofizyolojik mekanizma net olarak anlaşılamamıştır.^{14,15} FD'li hastaların yaklaşık olarak %50'sinin *H.pylori* pozitif olduğu gösterilmiştir. Bir metaanalizde FD'li hastaların kontrol grubuna göre en az iki kat daha fazla *H.pylori* pozitif oldukları bildirilmiştir.¹⁶ Toplam 3589 hasta arasından *H.pylori* pozitif olanlarda negatif olanlara göre karın ağrısı ve göğüs ağrısı gibi semptomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁷ İtalya'da yapılan bir çalışmada *H.pylori* reenfeksiyonu olan hastalarda tekrar enfekte olmayanlara göre daha semptomatik olduğu görülmüştür.¹⁸

Şayet *H.pylori* FD etyopatogenezinde etkiliyse, eradikasyon tedavisiyle *H.pylori* enfeksiyonu ortadan kalkan hastalarda semptomlar kür olmalıdır. 328 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi

verilen gruptaki hastalardan eradikasyon sağlanan ve sağlanamayanların uzun dönemde semptomları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁹ Toplam 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.²⁰ Bu çalışmalara *H.pylori* eradikasyonunun FD semptomlarını düzeltmediğini bildiren başka yayınlar da eklenebilir.²¹⁻²³

Yukarıda verilen *H.pylori* eradikasyonunun FD semptomlarına etkili olmadığını bildiren literatürle hemfikir olmayan yayınlar da mevcuttur. 1996 yılında yapılan bir metaanalizde tedaviyle *H.pylori* negatifleşen hastaların %73'ünün, pozitif kalanların %45'inin semptomlarında kısa dönemle sınırlı olsa da anlamlı semptom rahatlama olduğu görülmüştür.²⁴ 308 hasta üzerinde yapılan tek merkezli bir çalışmada, proton pompa inhibitörü (PPI) – antibiyotik kombinasyonu alan hastalarda semptom süresi 5 yıldan az olan hastaların daha fazla fayda gör-

dükleri, sadece PPI alan gruba göre semptomların anlamlı düzeyde daha fazla düzeldiği (%21 ve %7) bulunmuştur.²⁵ 2000 yılında yayınlanan Moayyedi ve ark.'nın¹² çalışmanın dahil edildiği metaanalizinde,²⁶ eradikasyonun semptomlara anlamlı olarak etkili olduğu, 1/15 hastada semptomların kür olduğu bulunmuştur. 2001'de yayınlanan bir çalışmada²⁷ semptomların bütünüyle rahatlaması eradikasyon tedavisi ve plasebo gruplarında sırasıyla %43 ve %31 bulunmuş; eradikasyon tedavisi grubunda *H.pylori* negatifleşen hastaların %84'ünde, pozitif kalanların %43'ünde semptom rahatlaması olmuştur. Çok daha yeni bir başka çalışmada da eradikasyon tedavisinin *H.pylori* antral gastritli hastalarda semptomların şiddetini azaltmada tek başına PPI'den üstün olduğu görülmüştür.²⁸

Bizim çalışmada, eradikasyonunun sağlandığı ve sağlanamadığı her iki hasta grubunda da tedavi öncesine göre semptom rahatlaması oldu, ancak eradikasyonun başarılı olduğu grupta daha fazla sayıda hastada semptom rahatlaması tespit edildi (sırasıyla %97.4 ve %71.7, p=0.001). Çalışmamızda plasebo grubu yoktu ve hastaların semptomlarındaki düzelme tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorlarını kıyaslayarak değerlendirdik. Bakterinin eradike olduğu grupta, eradike olmayan gruptan istatistikî olarak anlamlı daha fazla sayıda hastada semptomatik düzelme sağlandı. Proton pompa inhibitörünün doğrudan etkisi ve tedavinin plasebo etkisinden farklı olarak, bakteri eradikasyonunun ek yarar sağladığı görüldü.

Gürbüz ve ark.²⁹ tedavi sonrası eradikasyon kontrolünü endoskopi tekrarıyla yapmışlar; eradike olan ve olmayan gruplarda histopatolojik düzelme sırasıyla %52 ve %6, semptomatik düzelme %73.4 ve %23.2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmayla semptomatik düzelmenin mukozal düzelmeyle ilişkili olabileceğini bildirilmiştir. Çınar ve ark.³⁰ eradikasyon grubunda daha bariz semptom skor azalması elde etmişlerdir. Yurdumuzdan bir başka araştırmacı grup, erken dönemde FD semptomlarındaki iyileşmenin eradikasyonla ilişkili olmayıp antibiyotiklerle birlikte alınan antiülser ilaçlarla ilişkili olduğunu bildirmişler.³¹ ancak çalışma grupları homojen olmayıp Roma II ve Roma III kriterlerine göre gastroözofajial reflü hastaları da bulunmaktadır.

Sonuç olarak *H.pylori* FD ilişkisi tartışmalıdır. İlişkili olduğunu destekleyen epidemiyolojik ve patofizyolojik veriler mevcuttur. Ancak, tedavi

sonuçları çelişkilidir. Hangi hastaların fayda göreceğini önceden kestirmek mümkün değildir. FD etyopatogenezinde *H.pylori* dışında başka faktörlerin de rolü vardır. *H.pylori* enfeksiyonunun ortadan kalkmasıyla semptomları düzelen hastaların, etyopatogenezde *H.pylori* olan hasta grubu olması muhtemeldir. *H.pylori* ile enfekte fonksiyonel dispepsi hastalarında, bakterinin eradikasyonu ile erken dönemde fayda sağlanabilmektedir. Bu erken dönem sağlanan semptomatik düzelmenin uzun dönemdeki sonuçları için yeni çalışmalar başlatılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;1:1273-5.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-5.
3. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007;76:1005-12.
4. Duggan A. *Helicobacter pylori*: when is treatment now indicated? Intern Med J 2002;32:465-9.
5. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104:1932-7.
6. 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 (OCAY) study group. N Engl J Med 1998;339:1875-81.
7. Pantoflickova D, Blum AL. Antagonist: Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia? Gut 2001;48:758-9.
8. McColl K E L. Protagosist: Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia? Gut 2001;48:759-61.
9. Bergamaschi A, Magrini A, Pietrouiusti A. Recent advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2007;2:197-205
10. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2006; 12:2677-80.
11. Nazlıgül Y, Uzunköy A. Fonksiyonel (nonülser) dispepsi. Türkiye Klin J Gastroenterohepatol 1999;10:137-41.
12. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenteroloji 2006 130:1377-90.
13. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79.
14. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. Ann Intern Med 1988; 108:865-79.
15. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. Smoking, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in outpatients with functional dyspepsia and among dyspepsia subgroups. Am J Gastroenterol 1994; 89:524-8.

16. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 38 -47.
17. Rosentock S, Kay L, Rosentock C, Andersen LP, Bonnevie O, Jørgensen T. Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. Gut 1997; 41:169-76.
18. Magistà AM, Ierardi E, Castellana S, et al. *Helicobacter pylori* status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:312-8.
19. Blum AI, 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 (OCAY) study group. N Engl J Med 1998;339:1875-81.
20. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rác I, Bolling-Sternvald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: Randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. BMJ 1999; 318: 833-7.
21. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. Hepatogastroenterology 2004;51:303-8.
22. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1999; 341:1106-11.
23. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. CMAJ 1994; 150:189-98.
24. Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk K, Severens JL, Verbeek AL. Review article: Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1996;10: 843-50.
25. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869-74.
26. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. BMJ 2000; 321:659-64.
27. Bruley Des Varannes S, Fléjou JF, Colin R, Zaïm M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:1177-85.
28. de Artaza Varasa T, Valle Muñoz J, Pérez-Grueso MJ, et al. [Effect of *Helicobacter pylori* eradication on patients with functional dyspepsia]. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100:532-9.
29. Gürbüz AK, Dağalp K, Karaeren N, Uygurer C, Alper A. [Does *Helicobacter pylori* eradication influence nonulcer dyspepsia?] Turk J Gastroenterol 1993; 4:489-94.
30. Çınar K, Soykan İ, Özden A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication with functional dyspepsia: Assessment of different diagnostic tests. Turk J Gastroenterol 2004; 15: 159-63.
31. İşler M, Bahçeci M, Aygündüz M, et al. [The effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms in non-ulcer dyspepsia.] T Klin Gastroenterohepatol 2001; 12:13-8.