

Helicobakter pilori ile enfekte duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında anti-CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavi başarısına etkisi

Anti-CagA positivity in duodenal ulcer and functional dyspepsia patients infected with Helicobacter pylori and its effect on the outcome of eradication treatment

Elif Doğan¹, Ayşe Kefeli², Yaşar Nazlıgöl², Abdullah Özgür Yeniova², Metin Küçükazman², Zeynep Çizmeci³, Servet Güreşi⁴, Cihan Fidan¹

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Birimi, Ankara

²Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

³Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

⁴Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 01.02.2011

ÖZET

Amaç: CagA pozitif H. pilori suşlarının daha virülan olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada duodenal ülser (DÜ) ve fonksiyonel dispepsi (FD) hastalarında CagA pozitiflik prevalansını ve CagA pozitifliğinin eradikasyon tedavisine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma, üst gastrointestinal endoskopi yapılan H.pilori pozitif 60 DÜ ile 50 FD hastasında gerçekleştirildi. H. pilori durumu histoloji yöntemiyle belirlendi. Hastaların tamamınaesomeprozol 20 mg 2x1, koloidal bizmut subsitrat 300 mg 2x2, metronidazol 500 mg 3x1, tetrasiklin 500 mg 4x1 oluşan dörtlü tedavi 1 hafta süreyle verildi. Eradikasyon kontrolü, tedavi bitiminden 6 hafta sonra C-14 üre nefes testiyle yapıldı. Serum anti-CagA Ig G antikor titreleri, ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: CagA pozitifliği duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında sırasıyla % 70 ve % 68 bulundu (P>0.05). CagA pozitif ve negatif hastalarda H. pilori eradikasyon oranları % 85.5 ve % 50 idi (P=0.001). DÜ hastalarının CagA pozitif ve negatif alt gruplarında eradikasyon oranları % 95.2 ve % 55.6 oldu (P=0.001). FD hastalarının CagA durumları pozitif olanlarında % 73.5, negatif olanlarında % 43.8 eradikasyon oranları sağlandı (P=0.04).

Sonuç: CagA prevalansı, duodenal ülser hastalarında fonksiyonel dispepsi hastalarından farklı bulunmadı. CagA pozitif suşlar, eradikasyon tedavisine daha duyarlıdır. Serolojik anti-CagA pozitifliği, tedavi cevabını öngörmekte ve tedaviyi modifiye etmekte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: CagA, duodenal ülser, fonksiyonel dispepsi, Helicobakter pilori eradikasyonu.

ABSTRACT

Objectives: CagA positive H. pylori strains are considered to be more virulent than other strains. In this study, we aimed to investigate the rate of CagA positivity in duodenal ulcer (DU) and functional dyspepsia (FD), and its effect on H. pylori eradication response.

Materials and methods: The study was performed on H. pylori positive 60 patients with DU and 50 patients with FD, who underwent upper gastrointestinal endoscopy. H. pylori infection was identified by histology. All patients received a quadruple therapy consisted ofesomeprozole 20 mg b.i.d., colloidal bismuth subcitrate 600 mg b.i.d., tetracycline 500 mg q.i.d. and metronidazole 500 mg t.i.d. for 7 days. H.pylori status was rechecked using C14-urea breath test 6 weeks after the end of treatment to confirm cure. Specific IgG antibodies for CagA status were determined by enzyme linked immunosorbent assay.

Results: CagA positivities in the patients with DU and FD were calculated respectively 70% and 68% (P>0.05). H. pylori was eradicated in 85.5% of the patients infected with CagA (+) strains, in 50% of those infected with CagA (-) strains (P=0.001). The eradication rates were 95.2% and 55.6% in CagA positive and negative DU subgroups (P=0.001), and 73.5% and 43.8% in CagA positive and negative FD subgroups (P=0.04).

Conclusion: CagA positivities were not different in duodenal ulcer and functional dyspepsia. CagA (+) strains was susceptible to the eradication treatment. The titres of serum anti-CagA antibodies may be used in the prediction of eradication outcome, and the modification of eradication therapy.

Key words: CagA, duodenal ulcer, functional dyspepsia, Helicobacter pylori eradication.

GİRİŞ

Helikobakter pilori (*H. pilori*) kıvrımlı, hafifçe spiral, gram negatif bir basildir. Kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide “mucosa-associated lymphoid tissue” (MALT) lenfomanın etyolojisinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bazı virulans faktörleri göz önüne alınarak *H. pilori* iki tipe ayrılmıştır. Tip I, sitotoksin ilişkili antijen (CagA) ve vakuol yapan sitotoksin (VacA) sekrete eder. Tip II, bu tarz bir özelliğe sahip değildir. Tip 1 suşların duodenum ülseri (DÜ) ile birlikteliğinin daha sık olduğu, yoğun inflamasyon yaptığı ve gastrik malignite gelişiminde risk oluşturduğu bildirilmektedir.¹⁻⁶

Çalışmamızda DÜ ve fonksiyonel (nonülser) dispepsi (FD) hastalarında CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavisi sonucuna etkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma öncesi lokal etik kurul onayı alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Dispeptik şikâyetleri sebebiyle üst gastrointestinal (Gİ) endoskopi yapılan ve duodenal ülser görülen 67 ve organik lezyon bulunamayan ancak *H. pilori* ile enfekte 50 *H. pilori* pozitif dispepsi hastasıyla görüşüldü. Dispepsi semptomları mevcut, ancak üst Gİ endoskopisinde organik patoloji tespit edilmeyen hastalar fonksiyonel dispepsi (FD) hastası olarak kabul edildi. *H. pilori* enfeksiyonu gösterilemeyen 7 duodenal ülser hastası değerlendirilmelere dahil edilmedi. Üst Gİ sistem cerrahisine maruz kalmış hastalar, son iki hafta içinde proton pompa inhibitörü (PPI) ve/veya antibiyotik kullanan hastalar, duodenal ülser dışında dispepsi semptomu oluşturabilecek yapısal bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Özofagogastroduodenoskopi işlemi Fujinon endoskoplarla gerçekleştirildi. DÜ ve FD hastalarının mide antrum ve korpus mukozalarından ikişer adet biyopsi alındı. Alınan biyopsilerden elde edilen doku kesitleri, doku teşhisi için hematoksil-eosin, *H. pilori* enfeksiyonu teşhisi için Giemsa ile boyandı. Işık mikroskopunda spiral, yay şeklindeki bakterilerin görülmesiyle *H. pilori* enfeksiyonu teşhis edildi. *H. pilori* pozitif DÜ ve FD dispepsi hastalarında bakterinin eradikasyonu için klasik dörtlü eradikasyon tedavisi kullanıldı. Tedavi protokolü olarak esomeprozol 20 mg 2x1, bizmut subsitrat 300 mg 2x2, metronidazol 500 mg 3x1, tetrasiklin

500 mg 4x1 1 hafta verildi. Eradikasyon tedavisinin bitiminden 6 hafta sonra (14) C üre nefes testi (Heliprobe, Kibion AB Uppsala, İsveç) uygulandı. Sonuçlar pozitif ya da negatif olarak kaydedildi.

Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben, endoskopi işlemi öncesinde, 3 ml venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler hemen 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma zamanına kadar -80 C derecede saklandı. CagA pozitifliğinin belirlenmesinde serum CagA Ig G antikorlarına yönelik olarak ELISA yöntemi kullanıldı (RADIM S.P.A, İtalya). 10 RU/ml değerinin altındakiler negatif, 10-15 RU/ml arasındaki değerler şüpheli, 15 RU/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

İstatistik Analiz

İstatistik analizleri SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılrken sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler ise sayı ve yüzde oranları olarak bildirildi. Gruplar arasındaki eradikasyon başarısı ve diğer kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İki gurubun yaş ortalaması student-t testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel farklılık için $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Duodenal ülser ve FD gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı ile CagA pozitiflikleri Tablo 1’de gösterilmiş olup her üç parametrenin de hasta gruplarına dağılımı, istatistiksel olarak farklı değildi ($P > 0.05$). Grup ayırımı yapmaksızın CagA pozitiflik oranı % 69 (110 hastanın 76’sı) olarak gerçekleşti. Anti-CagA, kadın cinsiyette % 64 (34/53), erkek cinsiyette % 74 (42/57) oranlarında pozitif bulundu. Cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

CagA pozitifliğinin eradikasyon başarısına etkisi duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hasta gruplarında ayrı ayrı araştırıldı (Tablo 2). CagA pozitifliğinin eradikasyon oranını hem FD, hem de DÜ hastalarında artırdığı belirlendi. İstatistiksel anlamlılığın duodenal ülser gurubunda çok daha fazla olduğu görüldü (P değerleri sırasıyla 0.04 ve 0.001). CagA pozitif hastaların genelinde % 85.5 (76 hastanın 65’i), CagA negatiflerin genelinde % 50 (34 hastanın 17’si) oranlarında eradikasyon sağlandı. CagA pozitifliğinin eradikasyon cevabını artırdığı

görüldü (P=0.001). CagA pozitifliği dikkate alınmadan hesaplanan eradikasyon oranları duodenal ülser hastalarında % 83.3 (50/60). fonksiyonel dispepsi hastalarında % 64 (32/50) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve anti-CagA verileri

	DÜ	FD	P
Yaş (ort. ± S.S.)	45.3 ± 15.6	40.4 ± 14.04	>0.05
Cinsiyet (kadın/erkek)	25/35	28/22	>0.05
CagA pozitifliği	42/60 (% 70)	34/50 (% 68)	>0.05

S.S: Standart sapma, CagA: Sitotoksin ilişkili antijen, DÜ: Duodenal ülser, FD: Fonksiyonel dispepsi

Tablo 2. CagA pozitifliğinin eradikasyon tedavi başarısına etkisi

	CagA pozitif	CagA negatif	P
Fonksiyonel dispepsi	25/34 (% 73.5)	7/16 (% 43.8)	0.04
Duodenal ülser	40/42 (% 95.2)	10/18 (% 55.6)	0.001
Tüm hastalar	65/76 (% 85.5)	17/34 (% 50)	0.001

CagA: Sitotoksin ilişkili antijen

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. pilori ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 70'e ulaşmaktadır.^{3,4} Bu bakteriyel enfekte bireylerin çoğunluğunda, asemptomatik gastrit ya da FD bulunur.⁷ Bunların % 10'unda gastrik veya duodenal ülser, yaklaşık % 1'inde gastrik karsinoma gelişmektedir.⁴ Aynı bakteriyel enfekte kimselerde enfeksiyonun alınma yaşı ve süresi ile H. pilori'nin genetik heterojenitesine bağlı olarak farklı gastroduodenal hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda DÜ hasta grubunda CagA antikör pozitifliği FD hastalarına göre fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu haliyle sonuçlarımız yukarıda belirttiğimiz literatürle uyuşmamaktadır. Ancak, bizim çalışmamızdaki gibi duodenal ülser ve non ülser dispepsi hastalarında CagA pozitifliğini benzer bulan çalışmalar da mevcuttur. DÜ veya asemptomatik gastritli bireylerden oluşturulan iki grupta CagA araştıran bir çalışmada DÜ hastalarında CagA pozitiflik oranı daha fazla olmakla birlikte farkın istatistikî anlamı olmadığı görülmüştür.⁸ Çinli H. pilori pozitif peptik

ülser ve kronik gastritli hastalarda CagA prevalansı sırasıyla % 98 ve % 100 bulunmuştur.⁹ Görüldüğü gibi hem peptik ülser hem de kronik gastritli hastalarda CagA prevalansı Çinliler'de eşit derecede çok yüksektir. H. pilori CagA genomunun PCR ile araştırıldığı bir çalışmada DÜ hastalarının % 13.8'inde "intact" CagA, % 79.3'ünde kısmî delesyonlu CagA, % 6.9'unda CagA negatifliği tespit edilmiştir.¹⁰ Aynı çalışmada FD'li hastaların % 7'sinde "intact" CagA % 93'ünde kısmî delesyonlu CagA bulunurken FD'de CagA negatif hasta bulunamamıştır. DÜ ile FD arasında CagA yönünden çok büyük fark tespit edilememiştir. FD hastalarında beklentilerden farklı olarak CagA negatif suşa rastlanılmamıştır. Sero-lojik anti-CagA pozitifliği PCR "intact" CagA ile büyük oranda örtüşmektedir; Cag pozitif ve negatif suşların birlikte enfekte ettiği (mikst enfeksiyon) yaşlı az sayıda hastada örtüşme olmayabilir.¹¹ DÜ hastalarının yaklaşık % 7'sinde "intact" CagA tespit edilen bir çalışmada¹⁰ gastrik ülser ve gastrik kanser hastalarında sırasıyla % 98 ve % 86 "intact" CagA pozitifliği belirlenmiştir; bu hasta gruplarında CagA negatif hiç hasta bulunamaması da dikkat çekici bir husustur. Çin'de yapılan bir başka çalışmada da peptik ülser ve sadece gastriti olan hasta grupları, CagA pozitifliği yönünden istatistikî olarak benzer bulunmuştur.¹² Bir benzer sonuç Hindistan'dan bildirilmiş olup, DÜ ve FD hastaları arasında anti-CagA titreleri arasında fark bulunamamıştır.¹³

CagA, H. pilori suşlarındaki tek virulans faktörü değildir. Bab A, OipA, VacA ve DupA (duodenal ulcer promoting) bakterinin virulansı artıran diğer faktörlerdir.¹ DupA gen, duodenal ülser hastalarında daha yüksek oranda ortaya çıkarılmış olup atrofi ve gastrik kanserden koruduğu bildirilmektedir.^{14,15} Ancak herhangi bir gastroduodenal hastalıkla birlikteliğinin olmadığı da bildirilmiştir.¹⁶ Queiroz ve ark. literatürdeki dupA ihtilafını çözmüş. Şayet "stop codon" polimorfizmi yoksa kendinden beklenen etkileri gösterebildiğini bildirmişlerdir.¹⁷ Çalışmamızda duodenum ülserlilerde CagA virulans faktörünün anlamlı oranda yüksek olmaması, başka bir virulans faktörü veya polimorfizminin etkinliğini düşündürmektedir.

CagA pozitifliği tespit ettiğimiz hastalarımızda negatif hastalarımıza göre eradikasyon oranını daha yüksek bulduk. Bu durumu destekleyen yayınlar vardır. Yurdumuzun Ege Bölgesi'ndeki bir merkezde kronik H. pilori gastritli hastalarda yapılan

çalışmada, eradikasyon oranı CagA pozitif grupta % 87.4, CagA negatif grupta % 78.9 bulunmuş ve aradaki fark istatistikî olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Almanya'dan da benzer bir araştırma sonucu bildirilmiş olup CagA pozitif H. pilori suşlarıyla eradikasyon oranı % 89 olurken CagA negatif H. pilori suşlarıyla % 78.8 olmuştur.¹⁹ Başka bir çalışmada da CagA negatifliğinin eradikasyon başarısını azalttığı, vacA'nın eradikasyon başarısını etkilemediği bildirilmiştir.²⁰ CagA pozitif suşlarda antibiyotik duyarlılığının diğer bir ifadeyle CagA negatif suşlarda antibiyotik direncinin yüksek olması eradikasyon oranlarında farka sebep olmaktadır.²¹⁻²³ Serolojik CagA negatifliği tespit edilen hastalarda eradikasyon tedavisini 7 gün yerine 10-14 gün vererek başarı oranı artırılabilir.²⁴

DÜ hastalarında H. pilori eradikasyon oranını FD hastalarındakinden yüksek bulduk. Bazı çalışmalarda da peptik ülser hastalarında daha yüksek eradikasyon oranı sağlanmıştır.²⁵⁻²⁷ Peptik ülser ve FD hastaları arasında eradikasyon oranlarının benzer olduğu yayınlar da mevcuttur.^{28,29} Ancak FD hastalarında tedavi süresinin uzun tutulmasının eradikasyon başarısını artırdığı ifade edilmiştir.³⁰

Sonuç olarak, CagA geni taşıyan suşlar tedavide daha iyi cevap vermektedir. CagA genom varlığı ile anti-CagA antikor pozitifliği arasında pozitif korelasyon tanımlandığından anti-CagA antikor titresini eradikasyon tedavisi öncesinde tedavi cevabını öngörme ve CagA negatif hastalarda tedavi süresini uzatma amaçlı kullanılabilir.^{10,24,31} Bununla birlikte, bu amaçlarla serolojik anti-CagA baktırılmasının maliyet-yarar analizlerini yapacak yeni ve randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Clyne M, Dolan B, Reeves EP. Bacterial factors that mediate colonization of the stomach and virulence of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 268: 135-143.
2. Jang S, Jones KR, Olsen CH et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in vacA and cagA. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 559-567.
3. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-297.
4. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. H pylori and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5599-5605
5. Yılmaz M, Aydın A, Ungan M. et al. The relationship between cagA positivity and serum gastrin and TNF- alpha levels in patients with chronic active gastritis and duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 385-390.
6. Saruç M, Demir MA, Küçükmetin N, et al. Predictive value of tissue cagA status in *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: 27-31.
7. Ağbaba E, Nazlıgül Y, Yeniova AÖ, ve ark. *Helicobacter pylori* eradikasyonunun fonksiyonel dispepsi sendromları üzerine kısa dönem etkileri. *Dicle Tıp Derg* 2010;37:211-216.
8. Go MF, Graham DY. Presence of the cagA gene in the majority of *Helicobacter pylori* strains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis. *Helicobacter* 1996; 1: 107-111.
9. Pan ZJ, van der Hulst RW, Feller M, et al. Equally high prevalences of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1344-1347.
10. Ali M, Khan AA, Tiwari SK, Ahmed N, Rao LV, Habibullah CM. Association between cag-pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6815-6822.
11. Peters TM, Owen RJ, Slater E, Varea R, Teare EL, Saverymutter S. Genetic diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island and effect on expression of anti-CagA serum antibody in UK patients with dyspepsia. *J Clin Pathol* 2001;54:219-223.
12. Wang Y, Luo YH, Yan J. Detection of cagA gene, CagA protein in *Helicobacter pylori* isolates and its antibody in serum of patients with gastric diseases by a recombinant protein CagA 1. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005;34:223-229.
13. Kumar S, Dhar A, Srinivasan S, Jain S, Rattan A, Sharma MP. Antibodies to CagA protein are not predictive of serious gastroduodenal disease in Indian patients. *Indian J Gastroenterol* 1998; 17: 126-128.
14. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848.
15. Imagawa S, Ito M, Yoshihara M, Eguchi H, Tanaka S, Chayama K. *Helicobacter pylori* dupA and gastric acid secretion are negatively associated with gastric cancer development. *J Med Microbiol.* 2010;59:1484-1489.
16. Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y et al. *Helicobacter pylori* dupA gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1264-1269.
17. Queiroz DM, Rocha GA, Rocha AM et al. dupA polymorphisms and risk of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Int J Med Microbiol.* 2010. [Baskıda]
18. Saruç M, Göksel G, Özkaya S, Güçlü F, Özbakkaloğlu B, Yüceyar H. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda suş farklılığı başarıyı etkileyen bir faktör müdür? *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 146-149.
19. Rudi J, Reuther S, Sieg A, Hoerner M, Stremmel W. Relevance of underlying disease and bacterial vaca and caga status on the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2002;65:11-15.

20. Zhao JJ, Wang JB, Yang L, Li Y. Influence of Helicobacter pylori genotype on triple eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2251-2255.
21. Toro C, García-Samaniego J, Alarcón T, Baquero M. [Association among anti-CagA antibody detection, antibiotic susceptibility, and peptic ulcer in patients with Helicobacter pylori infection] *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 137-141.
22. Taneike I, Nami A, O'Connor A et al. Analysis of drug resistance and virulence-factor genotype of Irish Helicobacter pylori strains: is there any relationship between resistance to metronidazole and cagA status? *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 784-790.
23. Sugimoto M, Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of Helicobacter pylori affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 45-56.
24. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H, et al. CagA status and eradication treatment outcome of anti-Helicobacter pylori triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1319-1322.
25. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. Helicobacter pylori eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 1303-1307.
26. Chung SJ, Lee DH, Kim N, et al. Eradication rates of Helicobacter pylori infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. *Hepato-gastroenterology* 2007; 54: 1293-1296.
27. Gisbert JP, Hermida C, Pajares JM. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating H. pylori infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia? *Hepato-gastroenterology* 2001; 48: 1383-1388.
28. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107.
29. Hong EJ, Park DI, Oh SJ et al. Comparison of Helicobacter pylori eradication rate in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer diseases according to proton pump inhibitors. *Korean J Gastroenterol*. 2008; 52: 80-85.
30. de Boer WA. Eradication therapy should be different for dyspeptic patients than for ulcer patients. *Can J Gastroenterol* 2003;17:41-45.
31. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Helicobacter pylori genotypes and their association with host's immune response. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002; 67: 155-160.