

Nonülser Dispepside Helikobakter Piloni Eradikasyonunun Semptomlara Etkisi[¶]

THE EFFECTIVENESS OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ON SYMPTOMS IN NON-ULCER DYSPEPSIA

Mehmet İŞLER*, Mehmet BAHÇECİ**, Mustafa AYGÜNDÜZ***, Selim KATIRCI***, Rüya ÖZELSANCAK***, Murat KOÇER***, Gökhan AKSAKAL***, Serdal ADANA***, Nurhan SARIBOYACI***

* Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD,

** Uz.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD,

*** Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, ISPARTA

Özet

Amaç: Helikobakter pilori (H.piloni) enfeksiyonlu nonülser dispepsi olgularında H.piloni eradikasyonunun, semptomatik iyileşmeye etkisini belirlemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

Materyel ve Metod: Çalışmaya, nonülser dispepsili H.piloni pozitif 120 olgu alınmış, takip edilebilen 115'i (76 K/39 E, ortalama yaşları 44.3±11.3 yıl) değerlendirilmiştir. Dispeptik semptomlar; ülser-, reflü- ve dismotilite benzeri olmak üzere üç subgrupta ele alınmıştır. Antrumdan 4, korpustan 2 adet alınan endoskopik biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi ve histolojik inceleme ile H.piloni enfeksiyonu varlığına karar verilmiştir. Değişik protokollerde H.piloni eradikasyon tedavisi uygulanan olgulara, tedaviden 4-6 hafta sonra aynı incelemeler yinelenmiştir. İkinci endoskopi ile eş zamanlı olarak hastaların semptomları tekrar sorgulanmış ve "arttı", "değişmedi", "azaldı", "kayboldu" şeklinde sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Dispeptik semptom subgrupları açısından, hastaların 101'inde (%87.8) ülser benzeri, 59'unda (%51.3) reflü benzeri, 99'unda (%86.1) dismotilite benzeri semptom vardı. H.piloni, 68 (%59) olguda eradike edilmiş, 47 olguda (%41) başarılı olunamamıştır. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra, H.piloni eradike olan ve olmayan olgulara, var olan semptomların şiddetinin artması, değişmeden devam etmesi, azalması veya tümüyle kaybolması açısından farklılaşma olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç: Erken dönemde nonülser dispepsi semptomlarındaki iyileşmenin H.piloni eradikasyonuna bağlı olmadığı ve eradikasyon protokolleri içindeki antiülser ilaçlarla ilgili olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Nonülser dispepsi, Helicobakter pilori, Semptomatik iyileşme

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:13-18

Geliş Tarihi: 09.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet İŞLER
SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları AD, 32040, ISPARTA

[¶]Bu çalışma, XVI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi (10-15 Ekim 1999, Antalya)'da sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12

Summary

Purpose: To investigate whether eradication of Helicobacter pylori (H. pylori) relieves the symptoms of non-ulcer dyspepsia.

Setting: Süleyman Demirel University School of Medicine Department of Internal Medicine, Isparta.

Materials and Methods: One hundred and twenty non-ulcer dyspepsia patients with H. pylori infection were enrolled, and 5 of them dropped out. One hundred and fifteen patients (76 F:39M, average age 44.3±11.3 years) were evaluated. Dyspeptic symptoms are classified in three sub-groups as ulcer-, reflux-, and dysmotility-like. Endoscopic biopsy samples were taken from the antrum at four different sites and from the corpus at two sites. H. pylori positivity was decided with rapid-urease test and histology. Different eradication protocols were applied, and endoscopy repeated 4-6 weeks after the end of treatment. The patients symptoms were questioned as "increased," "unchanged," "decreased," and "absent" at the time of the second endoscopy.

Results: At the beginning, 101 patients (87.8%) had ulcer-like, 59 patients (51.3%) had reflux-like, 99 patients (86.1%) had dysmotility-like dyspepsia symptoms. H. pylori was eradicated in the 68 patients (59.0%). Four-six weeks after the end of treatment, there were no differences regarding symptoms between H.pylori eradicated and not eradicated cases.

Conclusion: The improvement of the non-ulcer dyspepsia symptoms at the early stage seems to be not related to H. pylori eradication, and it may probably due to anti-ulcer medications given in the treatment protocols.

Key Words: Non-ulcer dyspepsia, Helicobacter pylori, Symptomatical improvement

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:13-18

Karnın üst bölgesinde ağrı, huzursuzluk, erken doyma, yemek sonrası şişkinlik, bulantı, kusma gibi semptomlar "dispepsi" olarak tanımlanmaktadır ve dispepsi prevalansı endüstrileşmiş ülkelere %20 ile %40 arasındadır (1). Yıllık insidansı %1.6 ve 8 arasında değişmektedir (2). Dispepsili hastaların çoğunun peptik ülser veya başka bir yapısal hastalığı yoktur ve dispepsinin bu grubuna "nonülser dispepsi" veya "fonksiyonel dispepsi" denmektedir (3, 4). Nonülser dispepside, semptomlar kronik, persistan veya sık tekrarlayan karakterde olmalı, klinik ve laboratuvar bulgularıyla açıklanamamalıdır (3).

Günümüzün önemli sorularından biri de, nonülser dispepside Helikobakter pilori (H.pilori) infeksiyonunun rolünün olup olmadığıdır. Nonülser dispepsili hastaların yaklaşık %50'sinde birlikte H. pilori gastriti vardır (5,6). Nonülser dispepsi semptomlarını açıklamak amacıyla, mide boşalma hızı veya gastrointestinal motilite değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda, bugüne kadar herkes tarafından kabul edilen ortak görüşlere varılamamıştır. Mide boşalma hızı, bazı çalışmalarda azalmış bulunurken (7), diğerlerinde bulunmamıştır (8-12). Minocha ve ark (13), H. pilori pozitif nonülser dispepsili hastalarda, H. pilori negatif nonülser dispepsili hastalara göre mide boşalmasının farklı olmadığını saptarken, oral-çekal transit zamanının daha hızlı olduğunu gözlemişlerdir. Bir çalışmada, infekte ve noninfekte nonülser dispepsi hastalarında ortalama mide pH'sının benzer olduğu gösterilmiştir (14). Parente ve ark (15) da, fonksiyonel dispepsili 38 hastada H. pilori eradikasyon tedavisinden 6 ay sonra, H. pilori eradikasyonu sağlanan ve sağlanmayan olgularda bazal ve pentagastrinle uyarılan mide asit sekresyonu ve mide boşalma sürelerinin değişmediğini saptamışlardır.

Başka çalışmalarda, intravenöz gastrin-salivere peptid (GRP) infüzyonu ile stimüle edilen gastrin salınımı ve asit outputunun, hem H. pilori pozitif nonülser dispepsi hastalarında, hem de H. pilori pozitif duodenal ülserlilerde, H. pilori infeksiyonu olmayan kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (16,17).

H. pilori nonülser dispepsi nedeni ise, H. pilori eradike edildiği zaman semptomların azalması veya eradikasyon gerçekleşen olguların semptomlarının, gerçekleşmeyenlerdekinden daha az olması

beklenir. Bu çalışmada, H. pilori eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan nonülser dispepsi olgularının semptomlarındaki değişiklikleri karşılaştırarak, H. pilori eradikasyonunun dispepsi semptomlarına etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Özofajit, Barrett özofagusu, mide veya duodenum ülseri-erozyon, biliyer, pankreatik veya malign hastalıklı olgular dışlanmıştır. Çalışmaya, en az üç aydan beri dispeptik yakınmaları olan, son bir hafta içinde H2 reseptör antagonisti, prostaglandin veya prokinetik; son bir ayda proton pompa inhibitörü, antibiyotik veya bizmut kullanmamış olan H. pilori infeksiyonlu 120 olgu alınarak, takip edilen 115'i (76 K/39 E, ortalama yaşları 44.3±11.3 yıl) değerlendirilmiştir.

Pilora 2 cm mesafeden olmak üzere antrumdan 4, korpustan 2 adet alınan endoskopik biyopsi örneklerinde üreaz testi ve histolojik inceleme ile H. pilori infeksiyonu varlığına karar verilmiştir. H. pilori eradikasyonu için şu protokoller uygulanmıştır: 1) Bir hafta süreyle, omepril (OM) günde iki kez 20 mg + klaritromisin (K) günde iki kez 250 mg + amoksisilin (A) günde iki kez 1 g (25 olgu); 2) Bir hafta süreyle, OM günde iki kez 20 mg + K günde iki kez 500 mg + A günde iki kez 1 g (14 olgu); 3) İki hafta süreyle, ranitidin bizmut sitrat (RBS) günde iki kez 400 mg + K günde iki kez 250 mg. (18 olgu); 4) İki hafta süreyle, RBS günde iki kez 400 mg + K günde iki kez 500 mg. (22 olgu); 5) İki hafta süreyle, lansoprazol günde iki kez 30 mg + K günde iki kez 500 mg + A günde iki kez 1 g. (28 olgu); 6) İki hafta süreyle, OM günde iki kez 20 mg + K günde iki kez 500 mg + A günde iki kez 1 g. (8 olgu).

Nonülser dispepsi tanısı konan olguların dispepsi semptomları üç subgruba ayrılarak değerlendirilmiştir: Yemekle veya antasitle geçen, epigastrik ağrı, yanma "ülser benzeri semptom," pirozis, regürjitasyon, geğirme yakınmaları "reflü benzeri semptom," bulantı, kusma, iştahsızlık, abdominal şişkinlik, gaz yakınmaları "dismotilite benzeri semptom" şeklinde tanımlanmıştır. Aynı hastada birden fazla özellikte semptom varsa, ayrı ayrı kaydedilmiştir. Nonülser dispepsi tanısı konan olgular, semptomları yönünden sorgulanmış ve bir eradikasyon protokolü başlanmıştır. Tedavinin son-

Tablo 1. H. pilori eradikasyonu başarılı olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) olguların temel özellikleri

	Grup I	Grup II	p
Olgu sayısı	68	47	
Yaş	43.2±11.0	46.0±11.7	ns
K/E	45/23	31/16	ns
Sigara kullanımı	11/68	7/47	ns
Alkol kullanımı	1/68	0/47	ns
Serum Hb (g/dl)	15.0±1.5	13.8±1.7	ns
Lökosit sayısı (mm ⁻³)	6549±1527	6550±1693	ns
Serum demir (µg/dl)	93.5±40.7	81.0±39.2	ns
Serum ferritin kons. (µg/dl)	95.4±158.3	77.0±121.1	ns

Tablo 2. H. pilori eradikasyonu başarılı olan ve olmayan olguların tedavi öncesi dispeptik semptom oranları

	Grup I (n=68)	Grup II (n=47)	p
Ülser benzeri semptom	62 (%91)	39 (%83)	ns
Reflü benzeri semptom	35 (%51)	24 (%51)	ns
Dismotilite benzeri semptom	59 (%87)	40 (%85)	ns

lanmasından 4-6 hafta sonra tekrar endoskopi yapılarak, semptomların değişimi araştırılmıştır. Semptomlar, ilk görüşmede "var / yok" ve ikinci

görüşmede "arttı," "değişmedi," "azaldı," "tümüyle kayboldu" şeklinde araştırılmıştır.

Veriler ortalama±SD şeklinde verilmiş; parametrik veriler Student t testi, nonparametrik veriler ki kare testleriyle değerlendirilmiştir.

Bulgular

H. pilori, 68 (%59) olguda eradike edilebilmiş (Grup I), 47 olguda (%41) başarılı olunamamıştır (Grup II). H. pilori eradikasyonu başarılı olan ve olmayan olguların yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, tuzsuz diyet alımı, hemoglobin, lökosit sayısı, serum demir ve ferritin konsantrasyonları açısından farklılaşma saptanmamıştır (Tablo 1).

Dispeptik semptom subgrupları açısından, hastaların 101'inde (%87.8) ülser benzeri, 59'unda (%51.3) reflü benzeri, 99'unda (%86.1) dismotilite benzeri semptomlar vardı. Verilerin geriye yönelik analizinde, H. pilori eradikasyonu sağlanan ve sağlanmayan hastaların tedavi öncesinde ülser, reflü ve dismotilite benzeri semptom oranlarının farklı olmadığı görülmüştür (Tablo 2). Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra, H. pilori eradike olan ve olmayan olgularda, var olan semptomların şiddetinin artması, değişmeden devam etmesi, azalması veya tümüyle kaybolması açısından da farklılaşma olmadığı gözlenmiştir (Tablo 3). Semptomların art-

Tablo 3. H. pilori eradikasyon tedavisinden 4-6 hafta sonra, eradikasyon sağlanan ve sağlanmayan olgulardaki semptomatik değişikliklerinin karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	p
Ülser benzeri semptom			
Artan	1/62 (%2)	1/39 (%3)	ns
Değişmeyen	15/62 (%24)	11/39 (%28)	ns
Azalan	26/62 (%42)	14/39 (%36)	ns
Tümüyle kaybolan	20/62 (%32)	13/39 (%33)	ns
Reflü benzeri semptom			
Artan	0/35 (%0)	0/24 (%0)	ns
Değişmeyen	12/35 (%34)	10/24 (%42)	ns
Azalan	9/35 (%26)	8/24 (%33)	ns
Tümüyle kaybolan	14/35 (%40)	6/24 (%25)	ns
Dismotilite benzeri semptom			
Artan	0/59 (%0)	0/40 (%0)	ns
Değişmeyen	20/59 (%34)	16/40 (%40)	ns
Azalan	25/59 (%42)	12/40 (%30)	ns
Tümüyle kaybolan	14/59 (%24)	12/40 (%30)	ns

ması ve değişmemesi ile azalması ve kaybolmaları kendi aralarında toplanarak yapılan değerlendirmede de anlamlı farklılaşma olmadığı saptanmıştır.

Grup I'de tedavi sonrasında, ülser benzeri semptomlar hastaların %74'ünde, reflü benzeri semptomlar %66'sında, dismotilite benzeri semptomlar %66'sında azalmış veya kaybolmuştu ($p>0.05$). Grup II'de tedavi sonrasında, ülser benzeri semptomlar hastaların %69'unda, reflü benzeri semptomlar %58'inde, dismotilite benzeri semptomlar %60'ında azalmış veya kaybolmuştu ($p>0.05$). Farklı tedavi protokolleri kullanan hastalar arasında da dispeptik semptom değişimleri açısından farklılaşma olmadığı gözlenmiştir.

Tartışma

"Nonülser dispepsi" birbirinden farklı ve çoğu kez birlikte de olabilen semptomları içermektedir. Semptomların karakterine göre ülser benzeri dispepsi, reflü benzeri dispepsi, dismotilite benzeri dispepsi, ve sınıflandırılmayan dispepsi olmak üzere dört dispepsi subgrubu önerilmiş ve sadece semptomlara dayanarak hastaları subgruplara ayırmanın mümkün olmadığı, çünkü semptom subgrupları arasında anlamlı örtüşmeler bulunduğu bildirilmiştir (18). Olgularımızın birçoğunda da birkaç dispeptik semptom subgrubuna sahip olanlar vardı. Trespi ve ark (19), H. pilori pozitif ülser benzeri dispepsi hastalarında, reflü ve dismotilite benzeri dispepsi hastalarına göre tedaviye daha iyi cevap alındığını bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız bunu desteklememektedir; tedavi sonrasında dispeptik semptom subgruplarının azalma veya kaybolma oranlarını benzer bulduk.

H. pilori enfeksiyonlu nonülser dispepsi hastalarında, H. pilori eradikasyonunun dispepsi semptomlarının giderilmesinde rolü var mıdır? Bu sorunun cevabını bulmak için, 10 yılı aşkın bir süre içinde yapılan bir çok çalışmada ortak bir sonuca varılamamıştır. McCarthy ve ark (20), nonülser dispepsili hastalarda, tedaviden 4 hafta sonra, ortalama semptom skorlarının hem eradikasyon sağlananlarda, hem de sağlanamayanlarda önemli olarak iyileştiğini saptamışlar, ancak birinci yıl sonunda, persistan H. pilori enfeksiyonlulardaki semptom skorunun, H. pilori negatif olanlar-

dakinden daha yüksek ($p<0.0001$) olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada, kırkbeş yaşın altındaki H. pilori pozitif nonülser dispepsi hastalarında tedaviden iki ay sonra H. pilori eradike olan hastaların semptom skorları noneradike olanlardan daha iyi ($p<0.001$) bulunmuştur (21). Nonülser dispepsili 160 hastaya eradikasyon amacıyla omeprazol ve antibiyotik, 158 hastaya sadece omeprazol verilen bir başka çalışmada ise, tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra ilk grupta hastaların %21'inde, ikinci grupta %7'sinde semptomların kaybolduğu ($p<0.001$) görülmüştür (22).

Biz hem H. pilori eradikasyonu gerçekleşen, hem de gerçekleşmeyen olgularımızda, tedavinin bitiminden 4-6 hafta sonra, hastaların %60'dan fazlasında semptomların azaldığını veya kaybolduğunu saptadık. Fakat eradikasyon sağlanan ve sağlanmayanların semptom değişimleri arasında anlamlı bir farklılaşma saptamadık. Benzer şekilde, Patchett ve ark (23), nonülser dispepsili 90 olguda, tedaviden 4 hafta sonra H. pilori eradike ve noneradike hastalarda semptom skorlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, H. pilori eradikasyonunun erken dönem semptomatik iyileşmede kritik bir faktör olmadığını ve hastaların antiülser tedaviden yarar gördüklerini düşündürmektedir. Bu düşünceyi destekleyen ve H. pilori eradikasyonunun nonülser dispepsi semptomlarının giderilmesinde uzun dönemde de yarar sağlamadığını gösteren çalışmalar vardır. Schutze ve ark (24), 54 H. pilori enfeksiyonlu, nonülser dispepsi hastasını aldıkları çalışmalarında, H. pilori eradikasyonu olan ve olmayan olgular arasında, tedaviden 8 hafta sonra ortalama semptom skor iyileşmesinin eşit düzeyde olduğunu, bir yıl sonra ise semptom skorlarının eradike olan ve olmayan grupta benzer şekilde yükseldiğini saptamışlardır. Yine bir başka çalışmada üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan H. pilori negatif semptomatik, H. pilori pozitif olup başarılı tedavi yapılan semptomatik ve H. pilori pozitif olup eradikasyon başarısız olan olgular, iki sene sonra başlangıçtaki semptomları bakımından tekrar değerlendirildiğinde, hasta gruplarının tümünde semptom skorlarının iki sene öncesinden farklı olmadığı gözlenmiştir (25).

Çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü, 278 H. pilori pozitif fonksiyonel dispepsi hastasının alındığı daha yeni bir çalışmada da, 12 aylık takip sonrasında, H. pilori eradikasyonu yapılan ve plasebo verilen olgular arasında, semptom skorları ve hayat kalitesindeki değişiklikler bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (26). Öte yandan, Mearin ve ark (27), H. pilori pozitif ve negatif nonülser dispepsi olgularında semptomların şiddeti bakımından fark olmadığını saptamışlardır.

Sonuç olarak, erken dönemde nonülser dispepsi semptomlarındaki iyileşmenin H. pilori eradikasyonuna bağlı olmadığı ve eradikasyon protokolleri içindeki antiülser ilaçlarla ilgili olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Nazlıgül Y, Uzunköy A. Fonksiyonel (nonülser) dispepsi. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1999; 10:137-41.
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136:165-77.
- Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: A classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology Intl* 1991; 4:145-60.
- Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer AI, Burhol PG. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992; 304:1276-9.
- Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis, and Helicobacter pylori in patients referred for endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:357-60.
- Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, Mitchell H, Hazell S, Jones M. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 1998; 158:1427-33.
- Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Schulz-Flake C, Mai U, Leverkus F. Are dyspeptic symptoms in patients with Campylobacter pylori-associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying? *Am J Gastroenterol* 1988; 83:737-40.
- Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Tosetti C, Di Febo G, Paparo GF, Varoli O, Paganelli GM, Labate AM, Masci C, et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992; 103(3):768-74.
- Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Peng SN, Huang CK. The effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:474-9.
- Perri F, Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Ectors N, Geboes K, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Gastric emptying and Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1996; 91:474-9.
- Murakami K, Fuhioaka T, Shiota K, et al. Influence of Helicobacter pylori infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(Suppl.1):93-7.
- Goh KL, Paramsothy M, Azian M, Parasakthi N, Peh SC, Bux S, Lo YL, Ong KK. Does Helicobacter pylori infection affect gastric emptying in patients with functional dyspepsia? *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:790-4.
- Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in H. pylori non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1797-800.
- Bechi P, Dei R, Amorosi A, Marcuzzo G, Cortesini C. H. pylori and luminal gastric pH. *Dig Dis Sci* 1992; 37:378-84.
- Parente F, Imbesi V, Maconi G, Cucino C, Manzionna G, Vago L, Bianchi Porro G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastric function indices in functional dyspepsia. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:461-7.
- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. H. pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681-91.
- El-Omar E, Penman I, Ardill JES, McColl KEL. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995; 36:534-8.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102:1259-68.
- Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after H. pylori eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:884-8.
- McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Long-term prospective study of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995; 40:114-9.
- Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:441-7.
- McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339:1869-74.

23. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1991; 303:1238-40.
24. Schutze K, Hentschel E, Hirschl AM. Clarithromycin or amoxicillin plus high-dose ranitidine in the treatment of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:41-6.
25. Velanovich V. Long-term quality of life outcome after treatment for *Helicobacter pylori* gastric infection. *Am Surg* 1997; 63:551-4.
26. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald 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.
27. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, Salas A, Varas MJ, Cucala M, Bartolome R, Armengol JR, Malagelada JR. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995; 37:47-51.