

Helicobacter Pylori Eradikasyonu Nonulcer Dyspepsia Semptomlarını Etkiliyor mu?

Dr. A. K. GÜRBÜZ, Dr. K. DAĞALP, Dr. N. KARAEREN,
Dr. C. UYGURER, Dr. Ahmet ALPER,

Özet: *Helicobacter Pylori (HP)'nin nonülser dispepsi (NUD)'deki rolü henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmada 36 HP (+) NUD'li hastada bakteri eradikasyonunun tedavi bitiminden bir ay sonraki NUD semptomlarına etkisini inceledik.*

20 hastaya colloidal bismuth subcitrate (CBS) + metranidazole (M) + tetracycline (T) / amoxicillin (A) protokolü uygulanırken kalan hastalara plasebo kullandırıldı. HP mevcudiyeti "biopsy urease test" ve histopatolojik yöntemle belirlendi. İlk ve eradikasyonun araştırıldığı ikinci özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) de şiddeti 0-3 arasında derecelendirilen daha önceden belirlenmiş 6 NUD semptomu hastalara sorularak skorlandı.

HP eradikasyonu CBS+M+T/A grubunda %90, plasebo grubunda %6 bulundu ($p<0.001$). HP eradike olan (n:19) ve olmayan (n:17) gruplarda gastritteki histopatolojik düzelme sırayla %52 ve %6 ($p<0.01$), ilk ÖGD'ye oranla ikinci ÖGD'deki semptomatik düzelme ise sırayla %73,4 ve %23,2 ($p<0.05$) idi. HP'nin mukozal klerensinin mukozal inflamasyonun rezolüsyonu ve dispeptik semptomların düzelmesiyle birlikteliği onun NUD'nin sorumlu etkeni olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, nonülser dispepsi

Histolojik gastritin primer nedeni ve peptik ülser hastalığının patogeneğinde çok önemli rolü olduğu bilinen *Helicobacter Pylori* (HP)'nin nonülser dispepsi (NUD)'deki rolü henüz tartışmalıdır. Gerek HP enfeksiyonu gerekse NUD'nin

Summary: *DOES HELICOBACTER PYLORI ERADICATION INFLUENCE NONULCER DYSPEPSIA SYMPTOMS?*

The role of Helicobacter Pylori (HP) in nonulcer dyspepsia (NUD) is not well know. We evaluated the effect of HP eradication on NUD symptoms at the end of one month period after discontinuation of eradication therapy in 36 HP (+) patients with NUD.

20 patients were put on colloidal bismuth subcitrate (CBS) + metranidazole (M) + tetracycline (T) / amoxicillin (A) and the rest used placebo. HP was documented by "biopsy urease test" and histopathology. 6 different NUD symptoms, with a symptom score between 0-3, have been sought at the 1st and 2nd esophagogastroduodenoscopy (EGD).

HP eradication rate was 90% and 6% in CBS+ M+T/A and placebo groups respectively ($p<0.001$). The histopathological improvement in gastritis was 52% and 6% in 19 HP eradicated and 17 HP non-eradicated patients respectively ($p<0.01$). Symptomatic improvement has been obtained at a rate of 73.4% in HP eradicated patients and 23.2% in HP non-eradicated patients ($p<0.05$). The association between mucosal HP clearance, resolution of mucosal inflammation and improvement of NUD symptoms suggests that HP may have an etiological role in NUD pathogenesis.

Key Words: *Helicobacter pylori*, nonulcer dyspepsia

toplumda sık görülmesi nedeni ile aralarında bir sebep sonuç ilişkisi kurulması da zor olmaktadır. NUD veya fonksiyonel dispepsi heterojen bir grup hastalığı tarif için kullanılmaktadır(1) ve organik sebebi bulunamayan, üst abdomende persistent veya rekürrent ağrı yahut rahatsızlıkla karakterize bir durumdur. HP (+) NUD'li

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji B.D.

hastalarda yemekle ilgili ülser tipi semptomların görülme ihtimali yüksektir(2).

HP'nin dispeptik semptomlara sebep olup olmadığı üç ayrı kademede araştırılmaya çalışılmıştır. İlk basamakta HP enfeksiyonunun kazanılmasıyla gastrointestinal (Gİ) yakınmaların oluşup oluşmadığı incelenmiştir. İki araştırmacı kendilerini HP ile enfekte ederek akut üst Gİ semptomların geliştiğini göstermişler(3,4), bir araştırmaya katılan gönüllülerde ise ortak kullanılan pH probuyla kontaminasyonu takiben üst Gİ semptomlarla karakterize hipoklorhidrik bir gastrit salgını ortaya çıkmıştır(5,6). İkinci basamaktaki araştırmalar ise HP (+) ve (-) vaka gruplarında NUD semptomlarının kıyaslanması (7,8,9,10) yahut NUD anamnezi olan ve olmayan gruplarda HP prevalansının karşılaştırılmasını (11,12) hedef almışlardır. Bu ikinci basamak çalışmalarda biri hariç HP'nin NUD'de rolü olmadığı(7,8,11,12) veya kısıtlı rol oynadığı(9,10) kanaatine varılmıştır.

NUD-HP ilişkisini araştıran üçüncü kademedeki çalışmalar ise HP eradikasyonunun NUD semptomlarına etkisini inceleyecek şekilde planlanmış olup bunların çoğu plasebo kontrolsüz (13,14) veya tek ilaçla HP'yi baskılama biçiminde gerçekleştirilmiştir. Yalnızca Colloidal bismuth subcitrate (CBS) ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan çoğu CBS'in NUD'de seçkin tedavi olduğunu vurgularken semptomatik düzelmenin HP eradikasyonu ile ilişkili olup olmadığından söz etmemişlerdir(7,15,16,17). CBS+Amoxicillin (A) + Metronidazole (M) kombinasyonunu da içeren bir çalışmada ise NUD semptomlarındaki iyileşmenin HP eradikasyonu yahut histopatolojik gastritin düzelmesiyle ilişkisiz olduğu belirtilmiştir(18). Enteresan olarak HP (+) hastalarda plasebo, HP (-) hastalarda ise plasebo yahut aktif tedavinin NUD semptomlarında düzelmeye sağlayabildiği de rapor edilmiş bulunmaktadır(7,19,20). Görüldüğü üzere HP'nin NUD'deki rolü hususunda birbirleriyle çelişen ve pek çoğu ideal şartlardan uzak olarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. Biz burada HP eradikasyonunun NUD'deki rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız bir çalışmayı rapor ediyoruz.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya yaş ortalamaları 41.3 olan 26'sı erkek toplam 41 NUD'li hasta dahil edildi NUD tanısı için özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) ile özefajit/peptik ülser ve anatomik üst Gİ obstrüksiyon mevcudiyetinin ekarte edilmesi ayrıca üst batin ultrasonografisinin normal olması koşulu arandı. Hastalardaki dispeptik yakınmalar en az iki aydan beri sürmekte olup, gastrik operasyon geçirmemiş olmaları ve son 4 hafta içerisinde CBS, antibiyotik yahut NSAID almamış olmalarına dikkat edildi.

24 hastaya CBS 300 mgx4/30 gün + M 500 mgx2/10 gün + Tetracycline (T) 500 mgx4/10 gün veya A 500 mgx4/10 gün protokolü uygulanırken 17 hastaya 3x1 kapsül/30 gün plasebo kullanıldı. Tedavi ve plasebo grupları arasında yaş, cins, sigara-alkol kullanımı, NUD semptomlarının mevcudiyet süresi ve kronik aktif gastrit (KAG) /kronik süperfisiyel gastrit (KSG) oranı açısından anlamlı fark yoktu. İlk ve tedavi bitiminden bir ay sonraki ikinci endoskopide daha önceden belirlenmiş 6 NUD semptomu (epigastralji, pyrozis, abdominal distansiyon, bulantı, geğirme, erken doyma) hastalara sorularak aşağıdaki kriterlere göre skorlandı.

Skor	Semptom Şiddet Derecesi
0	Semptom yok
1	Hafif semptom varlığı (hasta dikkati çekilince semptomlardan şikayetçi, ilaç ihtiyacı hissetmiyor)
2	Orta şiddette semptom varlığı (tıbbi yardım, ilaç gerektiren semptomlar mevcut)
3	Şiddetli semptom varlığı (günlük yaşam ve aktiviteyi engelleyen semptomlar mevcut)

En az bir adet skor 3 veya üç adet skor 2 seviyesinde farklı semptom mevcudiyeti çalışmaya dahil edilme kriteri olarak alındı. İlk ÖGD'den sonraki dönemde üçü tedavi, biri plasebo grubunda olmak üzere 4 hasta yan tesirlerden şikayetle uygulanan protokolü bıraktı. Ayrıca tedavi grubundaki bir vaka şikayetlerinde tam düzelmeye nedeni ile kontrol ÖGD'ne gelmedi. Dolayısı

Tablo I: Tedavi ve Plasebo Gruplarındaki Hastaların Genel Özellikleri

	CBS+M+T/A n=20	Plasebo n=16
Erkek	13	10
Cinsiyet		
Kadın	7	6
Yaş (yıl)*	40.7 (19-52)	39.8 (21-58)
Hastalık süresi	3 ay-8 yıl	8 ay-6 yıl
KAG	9	8
Histopatoloji		
KSG	9	10

*Ortalama (alt-üst sınırlar), KAG: Kronik Aktif Gastrit, KSG: Kronik Süperfisyal Gastrit

ile HP eradikasyonunun NUD semptomlarına etkisi 20 tedavi protokolü ve 16 plasebo uygulanan toplam 36 hastada araştırılabilir.

İlk ve ikinci ÖGD'de antrum mukozasından "biopsi uriase test" (CLO-test) için bir, histopatolojik tetkik için ise üç adet biyopsi alındı. HP mevcudiyeti histopatoloji ve "biopsi urease test" ile belirlenirken normal mukoza, KSG, KAG ayırımı histopatolojik yöntemle sağlandı. Araştırmaya dahil edilen hastaların ilk ve ikinci ÖGD'ler arasında NUD semptomlarına etkili olabilecek ilaç kullanmamalarına dikkat edildi.

Sonuçlar istatistiksel olarak Ki-kare ve student-t testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

CBS+M+T/A protokolü uygulanan 20 hastada tedavi bitiminden bir ay sonraki kontrol ÖGD'de HP eradikasyon oranı %90 (18/20) idi.

Plasebo kullanan 16 hastada ise eradikasyon oranı %6 (1/16) idi ($p<0.001$). İlk ÖGD'de alınan antral mukoza biyopsilerinde hastaların tamamında histopatolojik gastrit mevcut olup dağılımı 19 KSG ve 17 KAG şeklinde idi. İkinci ÖGD'de HP'nin eradike olduğu ve olmadığı saptanan gruplarda gastritteki histopatolojik düzelme sırayla 10/19 (%52) ve 1/17 (%6) olarak bu-

Tablo II: HP Eradikasyonunun NUD Semptomlarına Etkisi (Kantitatif)

	1. ÖGD'de Semptom Skoru (O±ss)	2. ÖGD'de Semptom Skoru (O±ss)	Semptomatik düzeltme (%)
HP eradike olan n: 19	7.9±2.0	2.1 ± 0.4	73.4
HP eradike olmayan n: 17	8.2 ± 1.9	6.3 ± 1.3	23.2

O: Ortalama; ss: Standart sapma $p<0.05$

lundu ($p<0.01$). HP eradikasyonu sağlanan grupta ilk ve ikinci ÖGD'ler arası semptom skorundaki düzelme %73.4, HP eradikasyonu sağlanamayan grupta ise %23.2 idi ($p<0.05$) (Tablo II).

NUD semptomlarında tam ve kısmi düzelme HP eradike olan grupta %89.5 (17/19) iken eradike olmayan grupta ise %29.4 (5/17) olarak saptandı ($p<0.05$). (Tablo III).

HP eradikasyonu ile en sık ve en çok düzelen semptomlar ise epigastralji ve bulantı idi.

TARTIŞMA

Nonülser dyspepsia'lı hastalardaki yüksek HP prevalansı ve HP ile kronik aktif gastrit arasındaki kuvvetli ilişki HP'nin NUD'nin etiopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Biz tek kör plasebo kontrollü olarak yaptığımız bu prospektif çalışmada, bilinen en güçlü eradikasyon tedavisi (CBS+M+T/A) ile sağlanan bakteri supresyonunun NUD semptomları üzerine kısa vadedeki (eradikasyondan bir ay sonra) etkisini inceledik.

Tablo III: HP Eradikasyonunun NUD Semptomlarına Etkisi (Kalitatif)

	SEMPTOMLARDA		
	Tam düzelme	Kısmi düzelme	Düzelme Yok
HP eradike olan n: 19	9	8	2
HP eradike olmayan n: 17	2	3	12

$p<0.05$

NUD'li hastalarda HP'yi eradike ederek semptomatik düzelmenin sağlanabileceğini gösteren çalışmaların çoğunda CBS tek başına kullanılmış ve plaseboya oranla anlamlı semptomatik düzelme sağlamıştır(7,15,16,17). Bu nedenle CBS NUD'nin tedavisinde seçkin ilaç olarak önerilmiştir. Ancak bu çalışmaların hiç birinde semptomatik iyileşmenin HP eradikasyonu ile ilişkisi analiz edilmemiştir. İki çalışmada ise tek başına kullanılan CBS'in HP (+) NUD'li hastalarda semptomatik iyileşme hususunda plaseboya üstün olmadığı rapor edilmiştir(19,21). Yeni rapor edilen ve CBS+M+A kombinasyonu dahil muhtelif tedavi protokolleri içeren bir çalışmada ise NUD semptomlarındaki düzelmenin HP eradikasyonu ve gastritteki düzelmeden bağımsız olduğu; dolayısı ile HP ile oluşan antral enfeksiyonun NUD etyolojisinde önemli bir faktör olmadığı belirtilmiştir(18). Ancak aynı yazarlar son zamanlarda takdim ettikleri bir diğer çalışmada bir yıllık takibin sonunda HP eradike edilememiş vakalarda NUD semptomlarının eradikasyon tedavisindekinden öncekiyle aynı şiddette devam etmesine karşın, bir yılın sonunda halen HP eradikasyonu devam edenlerdeki semptom skorunun bariz olarak düşük saptandığını belirtmişlerdir(22).

HP'nin NUD etyolojisindeki rolünün önemsiz olduğunu düşündürtecek diğer bir kaç çalışmada HP (+) hastalarda plasebo, HP (-) hastalarda ise plasebo yahut aktif tedaviyle NUD semptomlarında düzelme olduğu rapor edilmiştir(7,19,20). Ancak bu çalışmalar dikkatle incelendiğinde; HP (+) vakalarda CBS'la sağlanan eradikasyonunun oluşturduğu semptomatik iyileşmenin HP (-) vakalardaki CBS veya plasebo ile sağlanan semptomatik iyileşmeden çok daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır ($p<0.001$)(7). Keza aynı çalışmada CBS ile eradikasyon tedavisinden bir ay sonraki NUD semptomlarının tedavi bitiminde oranda HP eradike edilememiş olanlarda daha da şiddetlenmesine karşın, eradikasyon sağlanmış olanlarda daha da düzeldiği rapor edilmiştir.

Diğer taraftan son zamanlarda bildirildiği üzere dispeptik semptomların antrumdaki mukozal inflamatuvar infiltrasyonun volümüyle(23), histolojik gastrit şiddetinin mukozal HP yoğunluğuyla

la(24) gösterdiği ilişkilerin bir arada göz önüne alınması halinde HP'nin NUD etyolojisinde rol oynayabileceği kanaati mantıklı görünmektedir.

HP (+) NUD'li hastalardaki semptomatik düzelmenin antibiyotik tedavilerinden ziyade CBS'la sağlanmış olduğuna işaretlerle bazı araştırmacılar CBS yahut onu içeren kombinasyon tedavilerinin HP eradikasyonundan bağımsız olarak NUD semptomlarını düzeltmiş olabileceğini savunmuşlardır(25,26). Gerçekten de CBS HP supresyonundan bağımsız olarak mukozayı örtme, müküs ve mukozal prostoglandin sentezini artırma etkileriyle kompleks bir mukoza koruyucu potansiyele sahip olup hastalardaki dispeptik semptomları düzeltebilir. Ancak son zamanlarda CBS dışındaki tekli ajanlarla yapılan HP eradikasyon tedavileri sonucu bakteri eradikasyonu, semptomatik düzelme ve gastritteki histopatolojik iyileşmenin beraber geliştiğinin gösterilmiş olması NUD semptomlarındaki düzelmenin HP eradikasyonundan bağımsız olabileceği iddiasını ister istemez zayıflatmıştır(27,28).

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar NUD etyolojisinde HP'nin rolü ile ilgili olarak sıraladığımız hususların ışığı altında değerlendirildiğinde şu kanaatlere varılmaktadır.

CBS+M+T/A protokolü plaseboya nispetle anlamlı oranda HP eradikasyonu sağlamıştır ($p<0.001$). Gastritteki histopatolojik düzelme çalışmamızda gastritin tamamen kaybolması anlamında kullanılmış olup HP eradikasyonu sağlanan vakalarda sağlanmayanlara oranla bariz olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Esasen gastritteki histopatolojik düzelme sadece gastritin varlığı yahut yokluğu şeklinde ele alınmayıp, gastritin histopatolojik değerlendirilmesi de dahil olmak üzere derecelendirilmiş olsaydı HP eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan gruplar arasında gastritteki histopatolojik iyileşme farkı daha fazla bulunabilirdi. Bununla beraber kullandığımız kriter dahilinde elde edilen sonuç HP eradikasyonu ile gastritteki histopatolojik iyileşme arasında kuvvetli bağ olduğunu göstermiştir.

Bu noktada bir başka hususa da işaret etmek isteriz ki; henüz rapor edildiği üzere korpusta his-

topatolojik gastrit oranı %97 olan HP (+) vakaların eradikasyondan sonraki iki yıllık takiplerinde birinci yılın sonunda korpusdaki gastrit oranı %41 ve ikinci yılın sonunda ise %2 olarak bulunmuştur(29). Bu tanımlama çalışmamızda HP eradikasyonu ile sağlanan %52 oranındaki histopatolojik gastrit iyileşmesinin uzun vadede daha anlamlı değerlere varabileceğine işaret etmektedir.

HP eradikasyonu ile semptomatik düzelme arasındaki ilişkiye dikkat edildiğinde; eradikasyon sağlanamayan gruptaki göz ardı edilemeyecek semptomatik iyileşmeye karşın(%23.2) (Tablo II) bakteri eradikasyonu ile anlamlı derecede semptomatik düzelme sağlandığı kanaatine varılmaktadır. Burada bir noktaya daha işaret etmek isteriz ki; HP eradikasyonu sağlanan grubun %94.7'si (18/19) CBS+M+T/A protokolü kullanmış olup HP eradikasyonu ile semptomatik düzelme arasında bulmuş olduğumuz ilişki semptomatik düzelmenin CBS'a sekonder olabileceği spekülasyonuna açıktır. Ancak sadece CBS(7),

antibiyotik yahut diğer ajanlar kullanılarak (27,28) yapılan çalışmaların NUD semptomlarındaki iyileşmeyi HP eradikasyonuna bağlamış olmaları böyle bir spekülasyonu göz ardı ettirmeye yetecektir.

Son olarak HP eradikasyonu sağlanan vakalarda gastritteki iyileşme oranının %52 olmasına karşın aynı grupta komplet yahut inkomplet semptomatik iyileşmenin %90 (17/19) (Tablo III) bulunması HP'nin histopatolojik gastritten bağımsız bazı mekanizmalarla da NUD semptomlarına sebep olabileceğine işaret etmektedir diyebiliriz.

Sonuç olarak HP'nin mukozal klerensinin mukozal inflamasyonun rezolüsyonu ve dispeptik semptomların düzelmesiyle birlikteliği HP'nin NUD'nin sorumlu etkeni olabileceğini ima etmektedir. Bu nedenle şiddetli semptomları olan NUD tanısı almış HP (+) hastalarda bakteri eradikasyon tedavisinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gastroenterology Int. 1991; 4: 145-160.
2. Ital. J. Gastroenterol 1991; 23 (Suppl.2): 86 (abstr.).
3. BJ MARSHALL, JA ARMSTRONG, DB MCGECHIE, RJ GLANCY.: Attempt to Fulfil Koch's Postulates for Pyloric Campylobacter. Med. J. Aust 1985; 142: 436-439.
4. A MORRIS, G NICHOLSON: Ingestion of Campylobacter Pyloridis Causes Gastritis and Raised Fasting Gastric pH. Am. J. Gastroenterol 1987; 82: 192-199.
5. Gastroenterology 1979; 76: 1449-1457.
6. T GLEDHILL, RJ LEICESTER, B ADDIS, N LIGHTFOOT, et al.: Epidemic Hypochlorhydria. Br. Med. Journal 1985; 290: 1383-1386.
7. KI GOH, N PARASAKTHI, et al.: Helicobacter Pylori Infection and Non-Ulcer Dyspepsia: The Effect of Treatment with Colloidal Bismuth Subcitrate. Scand. J. Gastroenterol. 1991; 26: 1123-1131.
8. M SIURALA, P SIPPONEN, M KEKKI.: Campylobacter Pylori in a Sample of Finnish Population: Relations to Morphology and Functions of the Gastric Mucosa. Gut 1988; 29: 909-915.
9. BJ MARSHALL, JR WARREN.: Unidentified Curved Bacteria in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. Lancet 1984; 1311-1314.
10. T ROKKAS, C PURSEY, E UZOECHINA, L DORRINGTON, et al.: Campylobacter Pylori and Non-Ulcer Dyspepsia. Am. J. Gastroenterol 1987; 82: 1149-1152.
11. A GEORGE, CP DOOLEY, M DEHESA, H COHEN, et al.: Evidence Against a Role for Campylobacter Pylori Infection in the Pathogenesis of Nonulcer Dyspepsia Gastroenterology 1989; 96(5): 170 (abstr.).
12. J PARSONNET, MJ BLASER, GI PEREZ-PEREZ, NH BEAN, et al.: Symptoms and Risk Factors of Helicobacter Pylori Infection in a Cohort of Epidemiologists. Gastroenterology 1992; 102: 41-46.
13. T ROKKAS, C PURSEY, NA SIMMONS, MI FILIPE, GE SLADEN.: Colloidal Bismuth Subcitrate (DE-NOL) in Non-Ulcer Dyspepsia. Placebo Controlled Trial with Particular Reference to the Role of Campylobacter Pyloridis. Gut 1987; 1337 (abstr.).
14. P UNGE, C ANDERSSON, HO ANKER, L CARLING, et al.: Helicobacter Pylori Eradication and Symptom Relief During a Six Months Follow-Up of Dyspeptic HP-Pos Patient. A Double-Blind Study. DDW Scientific Sessions, May 16-19 1993 Boston/Massachusetts: 2369 (abstr.).
15. JR LAMBERT, M BORROMEO, MG KORMAN, J HANSKY, et al.: Role of Campylobacter Pyloridis in Non-Ulcer Dyspepsia-A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 1987; 92: 1488 (abstr.).
16. T BORODY, W HENNESSY, G DASKALOPOULOS, J CARRICK, et al.: Double Blind Trial of De-Nol in Non-Ulcer Dyspepsia Associated with Campylobacter Pyloridis Gastritis. Gastroenterology 1987; 92(5): 1324 (abstr.).

17. T ROKKAS, C PURSEY, E UZOECHINA, L DORRINGTON, NA SIMMANS et al.: Non-Ulcer Dyspepsia and Short Term De-Nol Therapy: A Placebo Controlled Trial with Particular Reference to the Role of Campylobacter Pylori. *Gut* 1988 29: 1386-1391.
18. S PATCHETT, S BEATTIE, E LEEN, C KEANE, CO' MORAIN.: Eradicating Helicobacter Pylori and Symptoms of Non-Ulcer Dyspepsia. *Br. Med. Journal* 1991; 303: 1238-1240.
19. RJLF LOFFELD, HVJP POTTERS, E STOBBERINGH, JA FLENDRIG, et al.: Campylobacter Associated Gastritis in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double Blind Placebo Controlled Trial with Colloidal Bismuth Subcitrate. *Gut* 1989; 30: 1206-1212.
20. JR LAMBERT, M BORROMEO, MG KORMAN, et al.: Campylobacter Pylori and Non-Ulcer Dyspepsia- Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 1989; 96: 284 (abstr.).
21. BJ MARSHALL, JE VALENZUELA, RW McCALLUM, CP DOOLEY, et al.: A Placebo Controlled Clinical Trial of Bismuth Subsalicylate for the Treatment of Helicobacter Pylori-Associated Gastritis. *Gastroenterology* 1990; 98: 83 (abstr.).
22. *Gastroenterology* 1991; 100: 121 (abstr.).
23. C ZINN, et al.: *Scand J. Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl. 181): 33-37.
24. E BAYERDÖRFFER, N LEHA, R HATZ, et al.: Difference in Expression of Helicobacter Pylori Gastritis in Antrum and Body. *Gastroenterology* 1992; 102(5) 1575-1582.
25. D MORGAN, W KRAFT, M BENDER, A PEARSON.: Nitrofurans in the Treatment of Gastritis Associated with Campylobacter Pylori. *Gastroenterology* 1988; 95: 1178-1184.
26. Y GLUPCZYNSKI, A BURETTE, M LABBE, C DEPREZ, et al.: Campylobacter Pylori-Associated Gastritis: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial with Amoxycillin. *Am. J. Gastroenterology* 1988; 83: 365-372.
27. SD XIAO, WZ LIU, DH XIA, SJ JIANG, et al.: The Efficacy of Furazolidone and Metranidazole in the Treatment of Chronic Gastritis Associated with Helicobacter (Campylobacter) Pylori-A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Hepatogastroenterol.* 1990; 37(5): 503-506.
28. JD. de KORWIN, B FORESTIER, O PLIQUE, et al.: Symptomatic Improvement of Patients with Diosmectite. Randomized Double-Blind Trial Versus Placebo. DDW Scientific Sessions, May 16-19, 1993 Boston/Massachusetts: 2378 (abstr.).
29. K SEPPALA, S SIPPONEN, TU KOSUMEN, et al.: Do Changes in Gastritis and Serum Antibodies Reflect Successful Triple Therapy in Helicobacter Pylori Infection. DDW Scientific Sessions, May 16-19, 1993 Boston/Massachusetts: 2367 (abstr.).