

# *Helicobacter pylori*'de Tedavi ve Direnç

Benan KASAPOĞLU<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**H***elicobacter pylori* (*H. pylori*), gastroduodenal inflamasyona neden olan, gastrik ve duodenal ülser ve atrofik gastrite yol açabilen bir bakteriyel patojendir (1). Tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (2). Görülme sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Japonya ve Güney Amerika'da prevalansı %80'in üzerinde iken İngiltere'de %40, İskandinavya'da %20 civarındadır (3). Türkiye'de 1992 yılında yapılmış bir çalışmada 18–24 yaşları arasındaki asemptomatik bireylerde *H. pylori* sıklığı %76,8 bulunmuştur (4). İki bin üç yılında kan donörlerinde yapılan bir başka çalışmada ise bu oran 20–29 yaş grubunda %85,9, 60–69 yaş grubunda ise %88,6 olarak bulunmuştur (5).

Genellikle çocukluk döneminde vücuda alınan *H. pylori* uzun yıllar sonra bulgu vererek ortaya çıkabilmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey ve yüksek kardeş sayısı *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Tüm diğer bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi, *H. pylori* tedavisinde de başarı, mikrobun duyarlı olduğu antibiyotiklerle sağlanabilmektedir. *H. pylori*'nin eradikasyonu zordur ve başarılı olabilmek için genellikle 14 günlük, çoklu antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Ayrıca, *H. pylori* asidik ortamda yaşayan bir bakteri olduğu için, mide asit sekresyonunun baskılanması, hem antibiyotiklerin başarı oranlarını arttırmakta hem de direnç gelişimini engellemektedir. Tüm dünyada artan makrolid direnci nedeniyle en sık kullanılan tedavi rejimi olan, proton pompa inhibitörü (PPI), klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonu ile kür oranları pek çok bölgede %80'in altına düşmüştür.

Bu nedenle son yıllarda *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır.

## TANI

Midenin endoskopik olarak görüntülenmesinde *H. pylori* için spesifik bir görünüm yoktur (6). Ancak son dönemde endoskopi ve lazer endomikroskopi teknikleri ile topikal akriflavin ve intravenöz floresan kullanılarak bakteri kümeleri ve hatta tek tek bakteri hücreleri endoskopist tarafından direk olarak görülebilmektedir (7).

Özellikle dirençli şusların belirlenmesinde *H. pylori*'nin kültürde üretilmesi altın standarttır. *H. pylori*'yi kültürde üretmek için en iyi materyal şüphesiz biyopsi örneğidir. Ancak hastanın biyopsi öncesi son 2 hafta antibiyotik ya da PPI kullanmamış olması önerilmektedir. PPI'ların direk antimikrobiyal etkisi olmamakla birlikte, midedeki *H. pylori* dağılımını değiştirirler ve özellikle antrumdaki *H. pylori* kolonizasyonunu azaltırlar. Sükralfat gibi diğer ülser ilaçlarının bu tarz bir etkisi yoktur. Endoskopların dezenfeksiyonuna dikkat edilen özellikle gelişmiş ülkelerde biyopsi materyalinin endoskop tarafından kontaminasyonu gibi bir problem kalmamıştır. *H. pylori*'nin midenin farklı bölgelerinde yerleşmiş olabileceği göz önünde bulundurularak, optimum bir kültür için antrumdan 2 ve anterior ve posterior korpuslardan da birer adet olmak üzere toplam 4 adet biyopsi örneği alınması önerilmektedir (8).

Kültür için alınan biyopsi örneğinin, histolojik inceleme için alınan örnekten daha önce alınmasına dikkat edilmelidir. Aksi takdirde fiksasyon için kullanılan sıvının az da olsa kültür örneğini kontamine etme ihtimali olabilir.

*H. pylori* dayanıksız bir mikroorganizma olduğundan, kültür için alınan örneğin laboratuvara taşınması sırasında da dikkatli olunmalıdır. Oda ısısı ve oksijen ile teması engellenmelidir. Hava ile temas etmemesi için mutlaka serum fizyolojik içine ya da semisolid agar içeren bir besi yerine konulmalıdır. Biyopsi örneği serum fizyolojik içinde 4 saat saklanabilirken, uygun bir besi yerinde 24 saate kadar saklanabilir. Endoskopi odasında direk ekim, ekim sonrası özel bir ortam gerektiği için önerilmemektedir.

Biyopsi örneğinin direk mikroskop altında incelenmesi de hızlı bir şekilde, %80 sensitivite ile bakteriyi gösterebilmektedir. Bu amaçla, gram boyama, Giemsa ya da floresan akrinin oranj boyama kullanılabilir. *H. pylori*, agar içeren besi yerlerinde, bazı besin maddelerinin ilavesi ile üreyebilir. Bu ek besin maddeleri için ortama kan ya da serum %5, 7 ya da 10 oranlarında ilave edilebilir (9). Ayrıca yumurta sarısı, mangal kömürü, nişasta, sığır serum albumini ve katalaz da besi yeri zenginleştirmek için kullanılabilir. *H. pylori*'yi üretmek için en uygun ortam hafif asidik ortamdır (pH:5–6).

## TEDAVİDE BEKLENEN BAŞARI

*H. pylori* eradikasyon oranı, tedavi verilen tüm olgulara (ITT: intention-to-treat analysis) ve sadece kontrole gelmiş olan olgulara (PP: per protocol analysis) göre ayrı ayrı belirlenmektedir. *H. Pylori* tedavisinde başarı göstergesi olarak, altın standart, %90'ın üzerinde ITT kür oranı olarak kabul edilmektedir (10).

1990'larda %90'ın altında ITT kür oranlarına sahip tedavi protokolleri *H. pylori* eradikasyonu için önerilmezken, 1997 yılında Maastricht'te yapılan bir konferansta eradikasyon oranı %80'in üzerinde olan rejimler kabul edilebilir tedaviler olarak gösterilmiştir (11). 2005 yılında yapılan Maastricht III konferansında klaritromisin direncinin %10-20'nin altında olduğu bölgelerde 3'lü tedavi rejiminin halen ilk tercih olarak kullanılabileceği görüşüne ulaşılmıştır (12). Ancak standart 3'lü tedaviden fayda görmeyen hastalar için ne yapılacağı konusunda pek çok soru işareti bulunmaktadır.

## DİRENÇ

*H. pylori*, glikopeptidlere, nalidiksik aside, trimetoprime, sulfonamidlere, nistatine, amfoterisin B'ye ve sikloheksimide doğal dirençlidir. Bu ajanlardan bir kısmı, besi yerlerinde *H. pylori*'yi izole etmek için kullanılmaktadır.

*H. pylori*, *M. tuberculosis* gibi mutasyonlarla direnç kazanan bir bakteridir. Direnç mekanizmasında plazmidler yer almaz; nokta mutasyonları yer alır. Pek çok bakteride olduğu gibi ilaç atım proteinleri (drug efflux proteins) de dirençte önemli rol oynar.

Amoksisilin, penisilin bağlayıcı protein (PBP) denen taşıyıcıları bloke ederek peptidoglikan sentezini bozar. *H. pylori*'de amoksisilin direnci nadir görülür ve bu dirençli suşlarda *pbp-1a* geninde, penisilin içeri alınmasını engelleyen bir mutasyon saptanmıştır (13).

Makrolidler, 23S rRNA'nın peptidil transferaz bölgesinden ribozomlara bağlanırlar. *H. pylori* direnci 2 nükleotiddeki nokta mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. 2142 (A2142G ve A2142C) ve 2143 (A2143G) nükleotidlerindeki bu mutasyonlar yapısal değişikliğe neden olur ve makrolidlerin bağlanması engellenir (14).

Tetrasiklinler, ribozomun 30 S alt birimine bağlanarak protein sentezini engellerler. Üçlü nükleotid AGA-926'nın 9283TTC'ye değişimi, tetrasiklinin ribozoma bağlanmasını engeller. Tetrasiklin direncinde ilaç atım proteinleri, ilacın yeterli konsantrasyona ulaşmasını engelleyerek de önemli bir rol oynar (15).

Florokinolonlar *gyrA* geni tarafından kodlanan DNA giraz enziminin A subünitesini inhibe ederek etki ederler. Kinolon dirençli *H. pylori*'lerde bu gende mutasyonlar saptanmıştır (16).

Nitroimidazol grubu antibiyotikler bakteriyel DNA ile etkileşime girerek etkilerini gösterirler. Bu etkileşim için *rdxA* önemli bir proteindir. Bu proteindeki mutasyonlar bu ilaçları etkisiz kılabilir (17). Ayrıca ilaç atım proteinlerinin de nitroimidazol direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Rifampin *rpoB* geni ile kodlanan DNA bağımlı RNA polimerazın B subünitesini inhibe ederek etki gösterir. *M. tuberculosis* ve *E.coli*'de de olduğu gibi *H. pylori*'de de bu bölgedeki mutasyonlar Rifampin direncinden sorumludur (18).

Antimikrobiyal ilaç direnci tedavinin etkinliğini düşüren en önemli nedenlerden biridir. İlaç duyarlılık testleri dirençli suşların belirlenmesinde altın standarttır. Agar dilüsyon testi ilaç duyarlılığını saptamada en güvenilir testtir. Epsilometre testi ise metronidazol dışındaki antibiyotikler için son derece güvenilirdir; fakat metronidazolde direnci normalden fazla göstermektedir ve mutlaka agar dilüsyon testi ile direnci

doğrulamak gerekmektedir. *H. pylori* genomundaki değişiklikleri tespit eden moleküler yöntemler de direncin belirlenmesinde alternatif olarak kullanılabilir. Bu testlerle, diğer ilaç duyarlılık testlerine göre çok daha hızlı sonuçlar elde edilebilir. Normal şartlarda, herhangi bir ilaca karşı direnç olması, o ilacın tedaviden tamamen çıkmış olması anlamına gelmektedir. Ancak tinidazol grubu bu konuda istisnadır. Çünkü bu grup ilaçlar ön-ilaçtır ve bakteriyel enzimler tarafından aktive edilirler. *H. pylori*'de bu enzimlerden çok miktarda bulunduğu için, ilacın dozu artırılarak direnç problemi de çözülmeye çalışılabilir.

Tedaviye yanıtı belirlemede hastaya ait özellikler de çok önemlidir. Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) PPI'ları metabolize eden enzimdir. Bu gendeki polimorfizm, PPI metabolizmasını değiştirerek tedaviye yanıtı değiştirebilir (19). Üç farklı CYP2C19 genotipi tanımlanmıştır; hızlı metabolize eden, orta hızlı metabolize eden ve yavaş metabolize eden. PPI'ları hızlı metabolize eden grupta standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranları düşüktür. Batı toplumlarında hızlı metabolize eden genotip daha sık görülürken, Asya'da yavaş metabolize eden genotip daha yaygındır.

Tedaviye yanıtı belirlemede bir diğer önemli faktör de sigara içimidir. Sigara, özellikle amoksisilin içeren tedavi protokollerinde eradikasyon oranlarını düşürmektedir (20). Çok keskin veriler olmamakla birlikte bu etkisinin asit sekresyonunu arttırdığı için olduğu düşünülmektedir.

Pek çok Avrupa ülkesinde metronidazol ve klaritromisin dirençleri sırası ile %20–40 ve %2–15 oranlarında bulunmuştur (21). Türkiye'de ise klaritromisin direnci %27'nin üzerindedir (22). Dünya çapında amoksisilin (<%1) ve tetrasikline (<%0,5 - %9) dirençli *H. pylori* suşları ile pek karşılaşılmaktadır (21). Pek çok araştırmacı metronidazol direncinin kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bunun nedeni büyük ihtimalle jinekolojik enfeksiyonlarda tinidazol grubu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılmasıdır.

*H. pylori*'de çoklu ilaç direnci çok sık karşılaşılan bir durum değildir. Fakat son dönemde bazı çalışmalarda bildirilmeye başlanmıştır (21).

## TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Günümüzde eradikasyon tedavisi ile ilgili pek çok rejim bulunmaktadır. PPI ve tekli antibiyotik rejimleri genellikle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Klaritromisin, PPI ve amoksisilin ya

da metronidazolden oluşan 3'lü tedavi ile 1993'te çok iyi sonuçlar elde edilmiştir ve bu tarihten sonra 3'lü tedavi rejimi tüm dünyada en sık kullanılan rejim olmuştur (23). Yapılan çalışmalarda farklı PPI'ların birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir; ancak günde 2 kez kullanım tek kullanıma göre daha efektif bulunmuştur. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde ise, hastaların sadece %5'lik bir kısmında yan etkilere bağlı tedaviye devamsızlık görülmüştür.

Üçlü tedavinin süresi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Son kılavuzlarda tedavi süresi 14 gün olarak önerilmektedir (24). Son dönemde yapılan bir meta analizde, üçlü tedavide eradikasyon oranlarının 7 günlük tedavi ile karşılaştırılmasında, 10 günlük tedavide %4, 14 günlük tedavide ise %5'lik bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca bu artış sadece amoksisilin kullanılan rejimlerde görülmüştür. Metronidazol kullanılan rejimlerde tedavinin 7 günden daha uzun tutulmasının eradikasyon açısından herhangi bir fayda sağlamadığı görülmüştür. Ancak bu bulgunun geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tedaviye yanıtı belirlemede ilaç direnci ve hastanın tedaviye uyumu çok önemlidir. Özellikle klaritromisin direncinin %15-20'lere çıktığı bölgelerde 3'lü tedavi ile eradikasyon oranları %80'in altına inmektedir (25). İlginç olarak, nitroimidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde bile metronidazol içeren 3'lü tedavi rejimleri ile eradikasyon oranlarında bir düşme saptanmamıştır (26). Hastaların tedavi ve yan etkiler konusunda önceden bilgilendirilmesi tedaviye uyumu arttırmaktadır.

Bir meta analizde, PPI, bizmut, metronidazol ve tetrasiklin içeren 4'lü tedavi rejimi ile eradikasyon oranının %80'in üzerinde olduğu saptanmıştır (27). Aynı çalışmada ilaç sayısının daha fazla olmasına rağmen üçlü tedavi ile dördü tedavi arasında hasta uyumu ya da yan etkiler açısından herhangi bir fark olmadığı da saptanmıştır. Bu nedenle 4'lü tedavi, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde ve önceden makrolid ile tedavi edilmiş ancak başarı sağlanamamış hastalarda akılda tutulmalıdır. Tedavinin süresi ile ilgili çalışmalarda 7 günden daha uzun olmasının, 7 günlük tedaviye göre başarı şansını %6 arttırdığı gösterilmiştir (28). Fakat dördü tedavi ile ilgili en önemli problem, dünyada her bölgede, bizmuta rahatlıkla ulaşılabilmesidir.

Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde PPI, amoksisilin ve metronidazolden oluşan alternatif bir üçlü te-

davi de önerilmektedir. Ancak bu tedavinin etkinliği metronidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde düşük bulunmuştur (27). Bu rejimle ilgili olarak da geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda *H. pylori* eradikasyonu konusunda, ilk 5 gün PPI ve amoksisilin, sonraki 5 günde de PPI, klaritromisin ve nitroimidazolden oluşan ardışık tedavi protokolü gündeme gelmiştir.

Bu konuda yapılmış tek geniş kapsamlı, plasebo kontrollü çalışmada, eradikasyon oranları klaritromisin direnci olan (%88,9) ve olmayan (%94) gruplarda yüksek bulunmuştur (29). Ardışık tedavi konusunda da dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Levofloksasin içeren 10 günlük tedavi rejimleri diğer rejimlerin denendiği fakat eradikasyonun sağlanamadığı hastalarda önerilmektedir. Bazı meta analizlerde PPI, levofloksasin ve amoksisilin içeren rejimler ile dördütlü tedavi protokolleri karşılaştırılmış ve levofloksasin içeren rejimler de etkin bulunmuştur (30). Ancak bu konuda elimizde yeterli veri bulunmadığı ve levofloksasine direnç gelişiminden kaçınılması için bu tedavi yöntemi ilk tercih olmamalıdır.

Rifabutin ve furazolidon içeren rejimler de *H. pylori* eradikasyonunda önerilmiştir. Ancak levofloksasin içeren rejimlerle, bu ilaçlara göre çok daha etkili sonuçlar alınması ve bu ilaçların yan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle eradikasyon tedavisinde kullanılmamaktadır.

## DUYARLILIK TESTİ

Duyarlılık testleri ile hastalara özel tedavi protokollerinin oluşturulması da *H. pylori* eradikasyon tedavisinde tartışılmaktadır. Ancak yapılan bazı geniş çaplı çalışmalarda hastalara özel tedavi protokolleri ile ampirik tedavi protokolleri arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı fark bulunurken, bazı çalışmalarda fark olmadığı gösterilmiştir (31).

Antibiyotik duyarlılık testlerinin pahalı olması, her hastanede bulunmaması ve en önemlisi de sadece endoskopi sırasında alınan biyopsilerde uygulanabilmesi nedeniyle duyarlılık testlerinin kullanımı çok kısıtlıdır. Bu testlerle ilgili akıld tutulması gereken bir diğer önemli nokta da in vitro metronidazol direncinin tam olarak in vivo direnç anlamına gelmemesidir. Bu nedenle metronidazol duyarlılık testleri çok önerilmektedir.

## TEDAVİYE YANIT

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en sensitif ve spesifik yöntem üre-nefes testidir. Bu testin yapılamadığı yerlerde gaytada *H. pylori* antijeni de bakılabilir. İnvaziv yöntemlerden olabildiğince kaçınmak gerekir. Eradikasyonun değerlendirilmesi için tedavinin üzerinden en az 4 hafta geçmiş olması gerekmektedir.

## RE-ENFEKSİYON

*H. pylori* enfeksiyonunun tekrarlama çok sık karşılaşılan bir durum değildir. Aynı tür *H. pylori*'nin tekrar kolonize olması, nüks, yeni bir tür *H. pylori* ile kolonizasyon ise re-enfeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Re-enfeksiyon için risk faktörleri, düşük sosyoekonomik düzey ve toplumda yüksek *H. pylori* prevalansıdır. Gelişmiş ülkelerde re-enfeksiyon riski yıllık kişi başı %3.4 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %8.7'dir (32). Ancak Türkiye, Çin, Güney Afrika ve Polonya gibi bazı ülkelerde prevalans yüksek olmasına rağmen, re-enfeksiyon oranları düşük bulunmuştur. Çalışmalarda aile içi bulaşın re-enfeksiyon konusunda önemli bir kaynak olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle asemptomatik aile bireylerine tedavi önerilmemektedir.

Sonuç olarak, *H. pylori* günümüzde çok sık karşılaşılan ve direnç problemi nedeniyle tedavisi gittikçe zorlaşan bir patojendir. Yeni tedavi modaliteleri ile ilgili olarak, dünyanın farklı bölgelerinden, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, et al. Iron deficiency and Helicobacter Pylori infection in the United States. Am J Epidemiol 2006 ; 163 : 127-34
2. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl JMed 2002;347:1175- 86.

3. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21 : 205–14.
4. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Soylu K, Özkan H, Balci M, Sarıoğlu M, Uzunalımoğlu Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroen teroloji* 1992; 4: 665–8.
5. Karaaslan H, Bektaş M, Soykan İ, Bozka ya H, Bahar K, Özden A. Türkiye'de gönüllü kan donörlerinde *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(suppl 1) : SB03/1.
6. Ohkusa, T., K. Fujiki, I. Takashimizu, J. Kumagai, T. Tanizawa, and Y. Eishi. Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without *Helicobacter pylori* infection evaluated by the modified Sydney system. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2195–2199.
7. Kiesslich, R., M. Goetz, J. Burg, M. Stolte, E. Siegel, M. J. Maeurer, S. Thomas, D. Strand, P. R. Galle, and M. F. Neurath. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128:2119–2123.
8. Bayerdorffer, E., H. Oertel, N. Lehn, G. Kasper, G. A. Mannes, T. Sauerbruch, and M. Stolte. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J. Clin. Pathol.* 42:834–839.
9. Westblom, T. U., E. Madan, and B. R. Riff. 1991. Improved growth of *Helicobacter pylori* using a liquid medium supplemented with human serum. *Ital. J. Gastroenterol.* 29(Suppl. 2):48.
10. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter Pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006; 11 : 224-30
11. Maltfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EH.PYLORISG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9 :1-2
12. Sessione plenaria finale. In: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infections: consensus report, comments and current concepts. Salerno: Momento Medico, 2005:163-5
13. Gerrits, M. M., D. Schuijffel, A. A. van Zwet, E. J. Kuipers, C. M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, and J. G. Kusters. Alterations in penicillinbinding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46 : 2229–33
14. Moder KA et al. Rapid screening of Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by prosequencing. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1370–76
15. Wu, J. Y., J. J. Kim, R. Reddy, W. M. Wang, D. Y. Graham, and D. H. Kwon. Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49:578–583.
16. Tankovic, J., C. Lascols, Q. Sculo, J. C. Petit, and C. J. Soussy. 2003. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:3942–44.
17. Hoffman, P. S., A. Goodwin, J. Johnsen, K. Magee, and S. J. O. Veldhuyzen van Zanten. Metabolic activities of metronidazole-sensitive and –resistant strains of *Helicobacter pylori*: repression of pyruvate oxidoreductase and expression of isocitrate lyase activity correlate with resistance. *J. Bacteriol.* 1996; 178:4822–29.
18. Heep, M., D. Beck, E. Bayerdorffer, and N. Lehn. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43:1497–99.
19. Padol S et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on H.Pylori eradication rate in dual and triple first line PPI therapies: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 101: 1467–75
20. Suzuki T et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on H.Pylori eradication success. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 171–6
21. Megraud F, H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374–1384
22. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi MA and Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and *iceA* gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J. Microbiol.* 2006; 44 : 409–416.
23. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Roda A, Roda E. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:773-7.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56: 772–81.
25. Kim N, Kim JM, Kim CH, Park YS, Lee DH, Kim JS, Jung HC and Song IS. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40 : 683–687
26. Fischbach LA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.
27. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343–57.
28. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann InternMed* 2007;147:553.
29. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
30. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
31. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273–8.
32. Gisbert JP, Pajares JM. C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharm Ther* 2004;20:1001–17