

PEPTİK ÜLSERE BAĞLI ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMALI OLGULARDA HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNUN FEKAL ANTİJEN TESTİ İLE TESPİTİ

Hüseyin ATASEVEN¹, Ali DEMİR², Muzaffer KEÇECİ³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Konya – TÜRKİYE

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 07.12.2004

The Determination of Helicobacter Pylori Eradication By Stool Antigen Test in Upper Gastrointestinal Bleeding Due to Peptic Ulcer

Summary

Aim of this study was to evaluate the monitorization of Helicobacter pylori (Hp) by HpSA (Helicobacter pylori stool antigen test) in upper GI bleeding after eradication therapy and to find the optimum time for testing HpSA.

Totally 42 patients (mean age 45.4±15.2 years; 22 male, 20 female) hospitalized with upper GI bleeding due to peptic ulcer were included to the study. All patients underwent endoscopic evaluation after admission. The presence of Hp was determined with rapid urease test and histologic analyses of biopsies from the corpus and antrum. A stool specimen was collected from all patients and stored at -20 °C. Hp positive patients were treated for 7 days with proton pump inhibitors bid + claritromicine 500 mg bid+ amoxicillin 1 gr bid or ranitidine bismuth citrate 500 mg bid+ claritromicine 500 mg bid+ amoxicillin 1 gr bid according to the Maastricht Consensus Report. Stool specimens were collected for HpSA; 3, 7, 14, 28 days after the treatment. Histological evaluation was considered as gold standard in diagnostic methods.

Twenty-eight patients (66.7%) had duodenal ulcer and 14 (33.3%) had gastric ulcer in the initial endoscopic examinations. Hp was positive in 30 patients (71.4%) by histology. Of the 25 patients included in the eradication therapy, 18 patients (72 %) had successful eradication. A fast decline of HpSA values in all of the patients was seen in the 3th day.

The ratio of HpSA values below the cut-off level in successfully eradicated patients, at day three, seven, and 14 was as follows respectively: 61.1%, 94.5%, 100%. On the other hand, the HpSA ratio values in non-eradicated patients was above the cut-off level and the values at day three, seven, and 14 were as follows respectively: 71.4%, 85.7%, 85.7%.

HpSA can be used as a useful test for Hp eradication as early as two weeks after the treatment in upper GI bleeding

Key Words: Helicobacter pylori, HpSA, Upper GI bleeding

Özet

Biz bu çalışmada üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalı olgularda Helicobacter pylori (Hp) eradikasyon tedavisinden sonra Hp'yi HpSA (Helicobacter pylori stool antigen test) ile izlemeyi ve tedavi sonrası HpSA kullanımı için optimum zamanı tespit etmeyi planladık.

Üst GİS kanaması ile yatan (yaş ortalaması 45.4±15.2, 22 erkek, 20 kadın) toplam 42 hasta çalışmaya alındı. Olguların hepsine yatış anında endoskopi yapılarak korpus ve antrumdan biyopsiler alındı, hızlı üreaz testi ve histolojik olarak Hp varlığı değerlendirildi. Tüm olguların dışkı örnekleri alınarak -20 °C'de saklandı. Hp pozitif olgulara 7 gün süreyle Maastricht konsensusuna uygun olarak proton pompa inhibitörü 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 yada ranitidin-bizmut sitrat 500 mg 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 verildi. Tedavi bitiminden itibaren 3, 7, 14 ve 28. günlerde dışkı örnekleri alınarak HpSA bakıldı. Tanı yöntemlerinden histolojik olarak Hp değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edildi.

İlk endoskopilerinde 28 olguda (%66.7) duodenum ülseri, 14 olguda (%33,3) mide ülseri tespit edildi. Hastaların 30'unda (%71.4) histoloji ile Hp pozitif bulundu. Eradikasyon tedavisi alan 25 olgunun 18'inde (%72) Hp

eradike edildi, 7 hastada (%32) eradikasyon sağlanamadı. Tüm olgularda 3. gün HpSA değerlerinde hızlı bir düşüş izlendi. Başarılı eradikasyon sağlanan 18 olgunun 3, 7, 14 günün sonunda HpSA değerinin cut-off altında kalanların oranı sırası ile; %61.1, %94.5, %100'dü. Eradikasyon sağlanamayan 7 olgunun 3, 7, 14 gün sonra HpSA değerinin cut-off üstünde olanların oranı sırası ile; %71.4, %85.7, %85.7'di.

Sonuç olarak fekal antijen testi ile üst GİS kanamalı hastalarda tedavi sonrası 2 hafta gibi kısa bir dönem sonrasında Hp eradikasyonun tespiti mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, HpSA, Üst GİS kanama

Giriş

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları önemli mortalite ve morbidite nedeni olup toplumda 100.000 kişiden 80-100'ünde görülmektedir (1,2). Günümüzde tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalite %7-10 arasındadır (3). Mortalite tekrar kanamalar ile artmaktadır (4).

Helicobacter pylori (Hp) ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) peptik ülser oluşumuna ve kanama gibi ülser komplikasyonlarına sebep olan en önemli iki faktördür (5,6). Hp' nin eradikasyonu ülser nüksünü ve peptik ülsere bağlı tekrar kanamaları azaltmaktadır (7-10). Hp eradike edilmediğinde 1-2 yıl içinde tekrar kanama oranı %30 dur, eradikasyonun sağlandığı kişilerde ise bu oran %1-2'lere kadar düşmektedir. Dolayısıyla üst GİS kanamalarına yaklaşımda Hp' nin eradikasyonu önemli bir gerekliliktir (1,11, 12).

Hp'nin tanısı için invaziv (hızlı-ürez testi, histoloji, kültür) ve non-invaziv (seroloji, üre nefes testi, fekal antijen testi) olmak üzere çeşitli yöntemler mevcuttur. İnvaziv tekniklerde endoskopi ile alınan biyopsi materyali kullanılır. Non-invaziv teknikler hasta uyumu sebebiyle giderek daha popüler olmaktadır. Tedavi sonrası değerlendirmede de non-invaziv teknikler tercih edilmektedir (13). Seroloji hem aktif hem de geçirilmiş enfeksiyonda pozitif sonuç vermektedir. Başarılı bir eradikasyon tedavisinden ancak aylar sonra antikor titresini tedavi öncesine göre düşüğünden, tedavi sonrası kontrol için uygun bir yöntem değildir (14). Maastricht 2-2000 konsensus konferansı tedavi sonrası Hp tespiti için üre nefes testi yada HpSA' yı (Helicobacter pylori Stool Antigen test) önermektedir (15). Üre nefes testi tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra kullanılabilen güvenilir bir yöntem olmasına rağmen; pahalı oluşu, özel ekipmanlara ihtiyaç duyması, 14C üre nefes testinde radyoaktif madde alımı bu yöntemin kullanımını sınırlayan sebeplerdir. (16). Son yıllarda kullanıma giren HpSA, feçesde Hp antijenlerinin ELISA yöntemi ile tespitini sağlamaktadır. Tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilen bu test üre nefes testine göre daha ucuz

olup, pahalı ekipmanlara ihtiyaç duymamaktadır (17,18). Her ne kadar Maastricht 2-2000 konsensus konferansında Hp eradikasyon tedavisinden 4 hafta sonra kontrol önerilse de, tedavi bitiminden 2 haftadan daha az bir süre sonrasında dahi güvenilir olduğuna dair yayınlar mevcuttur (15,18-22) .

Üst GİS kanamalarında tedavinin başarısı için Hp'nin eradikasyon tedavisinden sonra erken dönemde non-invaziv yöntemlerle tespiti önemlidir. Biz bu çalışmada Üst GİS kanamalı olgularda Hp eradikasyon tedavisinden sonra Hp'yi HpSA ile izlemeyi ve tedaviden 1 ay sonrası HpSA ile erken dönem HpSA sonuçlarını karşılaştırarak, bu test ile tedavi sonrası Hp incelemesi için optimum zamanı tespit etmeyi planladık.

Materyal ve Metot

Şubat 2001-Nisan 2002 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi Gastroenteroloji kliniğine hematemez ve/veya melena ile başvuran ve üst GİS kanama tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Olguların tümüne hastaneye yatışında endoskopik inceleme yapıldı

Endoskopik incelemeler: Hastalara Olympus GIF XQ100 videogastroskop ile tanı ve tedavi amaçlı endoskopi yapıldı. Endoskop ve biyopsi forsepsleri, %2'lik glutaraldehit solusyonu (Lysoformin®) içerisinde 20 dakika bekletilerek dezenfekte edildi. Endoskopik inceleme öncesinde %10'luk sprey lidokain (Xylocaine®) ile topikal anestezi ile premedikasyon uygulandı. Endoskopik inceleme esnasında korpus ve antrumdan iki adet biyopsi alınarak hızlı ürez testi ve histoloji ile Hp tespiti yapıldı.

Hp pozitif olgulara 7 gün süreyle Maastricht konsensusuna uygun olarak proton pompa inhibitörü 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 yada ranitidin-bizmut sitrat 500 mg 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 verildi. Bu kişilerden tedavinin 3, 7, 14, 28. günlerinde feçes örnekleri alınarak HpSA bakıldı. Tanı yöntemleri arasında altın standart olarak histoloji ile Hp değerlendirilmesi kabul edildi.

Histoloji ile Hp (+) olanlar yada hızlı üreaz testi ve fekal antijen testi birlikte pozitif olanlar Hp (+) olarak kabul edildi.

HpSA: Olguların hepsinden yatış anında dışkı örnekleri alındı. Ayrıca Hp (+) kabul edilen olgularda Hp eradikasyon tedavisinin bitiminden itibaren 3, 7, 14 ve 28. günlerde dışkı örnekleri alındı. Klinikte yatan olgularda dışkı örnekleri alındıktan hemen sonra; taburcu olan olgularda ise dışkı alındıktan sonraki 8 saat içerisinde -20 derecelik soğutucuya konuldu. Alınan dışkı örnekleri çalışılacağı güne kadar -20 derecede saklandı. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen gaita örneğinin ufak bir kısmı, içerisinde 200 µL sulandırıcı bulunan test tüpüne konularak vortex cihazı ile 15 saniye karıştırıldı. 50 µL sulandırılmış gaita örnekleri ve peroksidaz-konjüge, poliklonal antikor kuyucuklara konularak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Ardından ELISA kuyucuklarına bağlanmayan

maddeleri uzaklaştırmak için yıkanıp substrat eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Bağlanmış Hp antijenlerinin varlığında bir renk ortaya çıkmaktadır. Takiben örnek 450 nm'de spektrofotometrede okundu. Üretici firmanın kullanım talimatında cut-off değerleri; 0,140'dan az ise negatif; 0,140 - 0,159 arasındaysa belirsiz; 0,160'dan yüksek ise pozitif olarak kabul edilmektedir (17).

Bulgular

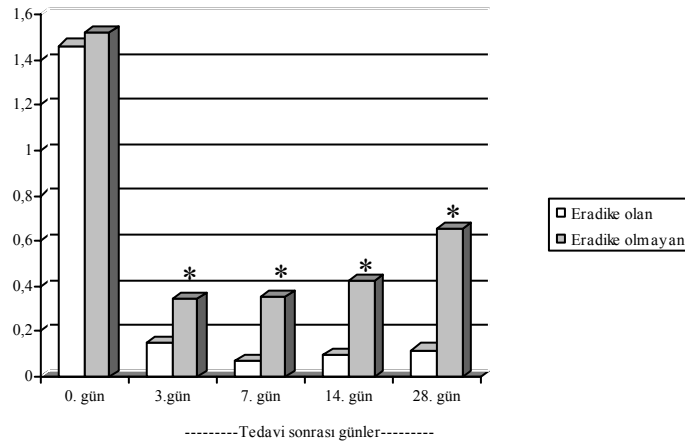
Yaş ortalaması 45.4±15.2 olan 42 olgu peptik ülserle bağlı üst GİS kanaması ile takip edildi. Vakaların 20'si (% 47.6) kadın ve 22'si (% 52.4) ise erkekti. İlk endoskopilerinde 28 olguda (%66.7) duodenum ülseri, 14 olguda (%33,3) mide ülseri tespit edildi. 30 olgu (% 71.4) histoloji ve hızlı üreaz testi ile Hp (+) idi. 42 olgunun 19'unda (%45.2) NSAİİ kullanım öyküsü vardı.

Tablo 1. Hp Eradike Olan ve Olmayan Grupların Günlere Göre HpSA O.D. Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	28. Gün
Hp eradike olanlar					
Ortalama O.D. ±SD:	1.464±0,44	0.150±0.07	0.070±0,03	0.098±0.02	0.119±0.02
n:18					
Hp eradike olmayan					
Ortalama O.D. ±SD:	1.519±0,47	0.346±0.17	0.353±0,25	0.427±0.14	0.656±0.017
n:7					

Hp (+) 30 olgudan 5'i takiplere gelememesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. 25 olgu Hp eradikasyon tedavisi aldı. 19 olgu proton pompa inhibitörü 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 aldı,

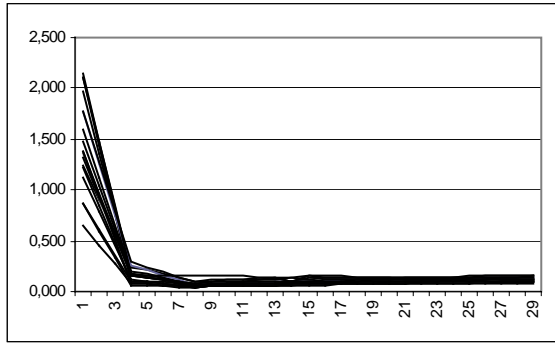
6 olgu ranitidin-bizmut sitrat 500 mg 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1 gr 2x1 şeklinde 7 gün süresince tedavi aldı.



*p<0,05 Hp eradike olan ve olmayan hastalar arasındaki HpSA O.D. ortalamaları arasındaki fark

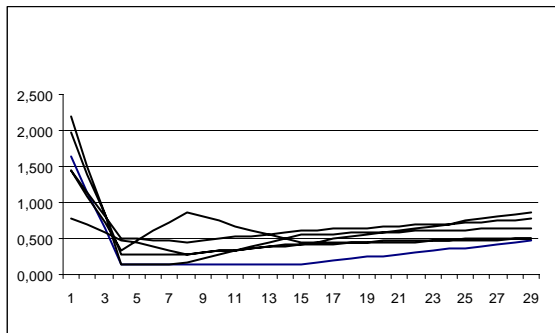
Şekil 1: Hp Eradike Olan ve Olmayan Grupların Günlere Göre HpSA O.D. Ortalamaları

Hp eradike olan ve olmayan grupların günlere göre HpSA O.D. ortalamaları tablo I ve şekil I'de verilmiştir. Hp eradike olan grupta HpSA O.D. ortalamaları 0. gün $1.464 \pm 0,44$; 3. gün 0.150 ± 0.07 ; 7. gün $0.070 \pm 0,03$; 14. gün 0.098 ± 0.02 ; 28. gün 0.119 ± 0.02 . Hp'nin eradike olmadığı grupta HpSA O.D. ortalamaları 0. gün $1.519 \pm 0,47$; 3. gün 0.346 ± 0.17 ; 7. gün $0.353 \pm 0,25$; 14. gün 0.427 ± 0.14 ; 28. gün 0.656 ± 0.017 olarak saptandı. Hp eradike olan ve olmayan grupların takiplerinde bazal değere göre HpSA O.D. değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Hp'nin eradike olduğu ve olmadığı gruplar arasında HpSA O.D. ortalamaları açısından bazal değerler arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($p > 0,05$) fakat 3,7,14,28. günlerde anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$)



Şekil 2. Tedavi ile Hp Eradike Olan Olguların Günlere Göre HpSA O.D. Değerleri

Eradike olan ve olmayan olguların günlere göre HpSA O.D. değerlerinin değişimi şekil II ve III'de verilmiştir. Şekil II'de 0. gün tüm olguların HpSA O.D. değerleri cut-off değerinin üstündeyken, 3. gün 11(%61.1) olgu, 7. gün 17(%94.5) olgu cut-off değerinin altındaydı. 14 ve 28. günler tüm olgular cut-off değerinin altında seyretti.



Şekil 3. Tedavi ile Hp Eradike Olmayan Olguların Günlere Göre HpSA O.D. Değerleri

Şekil III'de 0. gün tüm olguların HpSA O.D. değerleri cut-off değerinin üstündeyken, 3. gün 5 (%71.4) olgu, 7. gün 6 (%85.7) olgu ve 14. gün 6

(%85.7) olgu cut-off değerinin üstündeydi, 28. gün tüm olgular cut-off değerinin üstündeydi.

Tartışma

Üst GİS kanamalarında en sık sebep peptik ülser olup bu hastalıkta tedavide Hp eradikasyonunun önemi iyi bilinmektedir (7-10). Dolayısı ile tedavi sonrası Hp'nin eradike olup olmadığının tespiti faydalı olacaktır. Günümüzde tedavi sonrası Hp tespiti amacı ile üre nefes testi ve HpSA ön plana çıkmaktadır (15).

HpSA tedavi öncesi güvenilir bir yöntemdir (17,24,25), fakat üst GİS kanamalı hastalarda bu testin özgüllüğü feçese bulaşan kan ile birlikte azalmaktadır (26). Benzer şekilde invaziv yöntemlerinde üst GİS kanamalı hastalarda güvenilirliği sınırlıdır (27). Üre nefes testinin kullanımı ise kanamalı hastalarda işlem tekniğinden dolayı (öncesinde proton pompa inhibitörü, antibiyotik alınmaması, işlem esnasında radyoaktif maddenin içirilmesi) kullanımını sınırlamaktadır. Son yıllarda bu testin tedaviden sonrada Hp durumunun izlenimine kullanılabileceğini belirten artan sayıda yayınlar mevcut olup üst GİS kanamalı hastalarda tedavi sonrası değerlendirmek için düşünülebilir (18-21).

Bu çalışmada tedaviden sonra HpSA diğer metodlar ile karşılaştırılmadı. Fakat literatürde de belirtilen tedavi sonrası HpSA'nın (duyarlılık:%86; özgüllük %92) güvenilir bir yöntem olduğu kabul edilerek 4 haftadan daha erken Hp eradikasyonu tespit edilebilir mi sorusuna yanıt arandı. Bazal ve tedaviden 3,7,14,28 gün sonra HpSA ile değerlendirme yapıp, sonuçlar 28 gün sonrası ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda eradikasyon tedavisi alan 25 olgudan 18'inde (%72) tedavi sonrası 28. günde bakılan HpSA ile eradikasyon olduğu gözlemlendi. 7 hastada (%28) eradikasyon sağlanamadı. Tüm olgularda 3. gün HpSA değerlerinde hızlı bir düşüş izlendi. Başarılı eradikasyon sağlanan 18 olgudan 3. gün 11(%61.1) olgu, 7. gün 17(%94.5) olgu cut-off değerinin altındaydı. 14 ve 28. günler tüm olgular cut-off değerinin altında seyretti. Eradike olmayan 7 olgudan 3. gün 5 (%71.4) olgu, 7. gün 6 (%85.7) olgu ve 14. gün 6 (%85.7) olgu cut-off değerinin üstündeydi, 28. gün tüm olgular cut-off değerinin üstündeydi. Dolayısıyla çalışmamıza göre Hp eradikasyonunun belirlenmesi için 14 gün yeterli olabilmektedir ve 14. gün sonu verileri ile 4. hafta sonu verileri koreledir. Bu veriler literatürle uyumludur (18,19,28).

Tedavi sonrasını değerlendirmek için optimum zaman tartışmalıdır. Odaka ve ark. (18) Hp pozitif 47 olguya eradikasyon tedavisi verdikten 1, 2, 4, 6, 8 ve 12 hafta sonra HpSA' yı tekrar değerlendirmişlerdir. 2. hafta sonunda %99,7 duyarlılık ve %100 özgüllük değerlerini bulmuşlardır. Bu değerlerin tedaviden 4 hafta sonra bakılan ölçümlerle aynı olduğunu ve HpSA ile tedaviden 2 hafta sonra eradikasyonun değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Vaira ve ark. (19) Hp pozitif 84 hastaya üçlü eradikasyon tedavisi vererek 3, 7, 15, 21, 28, 35. günlerde HpSA'yı tekrarlamışlardır. Tüm hastalarda 3. günde HpSA O.D. değerleri cut-off değerinin altına inerken 7. gün sonunda eradike olmayanlarda O.D. değerleri cut-off değerinin üzerine çıkmıştır. 7. gün sonunda eradike olanların oranı 35. gün sonunda eradike olanlar ile korelasyon gösterdiğini belirtmiş ve HpSA ile tedaviden 7 gün sonra bile tedavinin etkinliğinin değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Vant Hoff ve ark. (28) eradikasyon sonrası Hp izlemi amacıyla 45 hastada 0, 1, 3, 5, 7, 9, 15, 22, 29 ve 42. günlerde hastaların dışkılarını toplayarak HpSA bakmışlar. İlk 3 gün süresince Hp-antijen seviyelerinde hızlı bir düşme izlenmiş, 5. gün sonunda 5 hasta haricinde tüm değerlerin cut-off değerinin altında bulunmuş. Eradike olmayan

olgularda Hp-antijen seviyesi 15. gün sonunda cut-off değerlerinin üzerine çıkmıştır.

Bu konuda 2 haftadan erken bakmanın uygun olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (29) Bu fark muhtemelen hasta gruplarının heterojen olması, kullanılan tekniklerin farklı olmasına bağlı olabilir. Bazı otörler tedaviden 7 gün sonra HpSA (+) çıkmasında tedavinin başarısız olduğunda hemfikir olmakla beraber HpSA (-) çıkması halinde 3 hafta veya daha sonrasında kontrolü önermektedir (30). Antimikrobial tedavi aldıktan sonra hala semptomatik olanlar için erken dönemde Hp tespiti bize; pozitif olan hastalar için gecikmeden yeni antibiyotik kombinasyonları başlanmasına, negatif olanlarda da gereksiz ilaç kullanımını önlemeyi sağlayabilir (19,30).

Sonuç olarak gaita antijen testi ile üst GIS kanamalı hastalarda tedavi sonrası 2 hafta gibi kısa bir dönem sonrasında Hp aranması mümkündür. Bu bize başarısız tedaviyi erken dönemde değerlendirme olanağı vermekte, böylece bu hastaların daha taburcu olmadan veya ilk kontrolleri esnasında tedavinin uygun bir şekilde tekrar düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Tedavi sonrası optimum Hp tespit zamanı için diğer testler ile kombine edilecek farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Özden A, Şahin B, Yılmaz U. Gastroenteroloji (TGV) 2002;141-148.
2. Gönen Ö. Gastrointestinal kanamalar. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K. Temel İç Hastalıkları Cilt 1 (Güneş kitabevi) 1996:1060-1065.
3. Laine L. Management of ulcers with adherent clots. Gastroenterology 2002; 123: 632-636.
4. Holtmann G, Howden CW. Review article: Management of peptic ulcer bleeding – the roles of proton pump inhibitors and Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19 (Suplement 1): 66-70.
5. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1997; 41: 459-462.
6. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, et al. Helicobacter pylori and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 1030-1033.
7. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:939-942.
8. Labenz J, Borsch G. Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion 1994; 55:19-23.
9. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of Helicobacter pylori: A prospective long-term follow-up study. Gastroenterology 1997; 113: 1082-1086.
10. Lai KC, Hui WM, Wong WM, et al. Treatment of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer hemorrhage—a longterm randomized, controlled study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2225-2232.
11. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Ralis E. Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc 1995; 41(1): 1-4.
12. Jaspersen D. Helicobacter pylori eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence? Endoscopy 1995; 27(8): 622-625.
13. Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group. Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Gut; 345: 1591-1594.

14. Cutler AF, Prasad VM. Long term follow-up Helicobacter pylori serology after succesful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85-88.
15. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
16. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, et al. Noninvasive antigen-based assay for assesing Helicobacter pylori eradication: a European multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2002; 95: 925-929.
17. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigen based assay. *The Lancet* 1999; 354: 30–33.
18. Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, Saisho H, Nomura F. Evaluatin of the Helicobacter pylori stool antigen test for monitoring eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 594-599.
19. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 280-287.
20. Orsini B, Nuti M, Ottanelli B, et al. Helicobacter pylori stool antigen test before and after eradication therapy. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 127-128.
21. Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, Zavallone A. Usefulness of Helicobacter pylori stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 203-206.
22. Bleau BL, Veldhuyzen van Zanten S, Best L, Hutchison D, Blevins J, Thee D. Determination of eradication of Helicobacter pylori by the HP stool antigen test (HPSAT). *Gut* 1998; 43: A50.
23. Graham S Kathleen, Graham Y David. H pylori'ye bağlı gastrointestinal hastalıklar (Çeviri Kahramanoğlu M.) 2002: 5-34.
24. Vakil D, Malfertheiner P, Robinsson J, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with new non-invasive antigen based assay. *Lancet* 1999, 354: 30-33.
25. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, et al. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: Multicentre Italian study. *BMJ* 2000; 320: 347-348.
26. Gispert JP, Trapero M, Calvert X, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 923-929.
27. Tu TC, Lee CI, Wu CH, Chen TK, Chan CC. Comparision of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49 (3): 398-402.
28. Vant Hoff BWM, Vaira D, Gasbarrini G, Quina M, Garcia J, Endle A, Landi F. A non-invasive test to assess Helicobacter pylori shortly after eradicating treatment. *Gut* 1999; 45: Supplement A176.
29. Arents NL, Van Zwet AA, Thijs JC, de Jong A, Pool MO, Kleibeuker JH. The accuracy of Helicobacter pylori stool antigen test in diagnosing H.pylori in treated and untreated patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 383-386.
30. Gispert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosing of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368.