

Çocukluk çağı *Helicobacter pylori* infeksiyonunda antibiyotik direnci

Antibiotic resistance in childhood *Helicobacter pylori* infection

Cahit Barış ERDUR¹, İshak Abdurrahman IŞIK²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü

ÖZET

Son yıllarda çocuklarda *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavilerinin başarı oranları düşmektedir. Bunun en önemli nedeni kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan dirençtir. Direnç mekanizmalarında nokta mutasyonları ve ilaç atım proteinleri önemli rol oynamaktadır. Çocuklarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunda kullanılan antibiyotiklere (klaritromisin, metronidazol ve amoksisilin) karşı oluşan direnç kültür bazlı yöntemlerle ve moleküler yöntemlerle saptanabilir. Moleküler yöntemlerin kültüre göre birçok avantajı bulunmaktadır. Antibiyotik direncinin belirlenmesi tedavinin planlanmasında ve daha yüksek oranda eradikasyon oranları elde edilmesinde önemlidir.

Anahtar kelimeler: Çocuklar, *Helicobacter pylori*, antibiyotik direnci

ABSTRACT

In recent years, cure rates of *Helicobacter pylori* eradication therapies have been decreased. Resistance to the antibiotics used is the most important cause of this decline. Point mutations and drug excreting proteins play important roles in drug resistance mechanisms. The resistance to the antibiotics used in pediatric *Helicobacter pylori* eradication (clarithromycin, metronidazole and amoxicilin) can be determined by based on culture or molecular methods. Molecular methods have many advantages over culture. Determination of the antibiotic resistance is important in planning the treatment and in obtaining higher eradication rates.

Key words: Children, *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance

Alındığı tarih: 26.07.2013

Kabul tarihi: 15.12.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İshak Abdurrahman Işık, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü, Kayseri
e-mail: ishakisik02@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) insanlarda en sık görülen bakteriyel infeksiyon etkenlerinden birisidir. Prevalansı gelişmiş ülkelerde %25-50, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde %70-90 olarak bildirilmektedir^(1,2). Ülkemizde erişkinlerin %70-80'inin, çocukların %30-56,6'sının *H. pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir^(3,4). Bu mikroorganizma çocuklarda kronik aktif gastrit ve peptik ülser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. *H. pylori* infeksiyonu büyük oranda çocukluk çağında kazanılmaktadır. Bu mikroorganizma ile çocukluk çağında karşılaşma, erişkin

yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini arttırmaktadır⁽⁵⁾. *H. pylori*'nin eradikasyonundan sonra yine infeksiyon riski düşüktür⁽⁶⁾. Bu nedenle *H. pylori* infeksiyonunun çocukluk döneminde saptanarak tedavi edilmesi komplikasyonlardan korunmada önemlidir. Antibiyotik direnç sıklıkları son yıllarda giderek artış göstermekte ve tedavi başarı oranları düşmektedir. Daha yüksek eradikasyon oranları elde etmek amacı ile antibiyotik direncini saptama yöntemleri ve yeni tedavi şemaları üzerinde çalışmalar önem kazanmıştır. Bu makalede *H. pylori*'de antibiyotik direnç sıklı-

ğı ve mekanizmaları, antibiyotik direncini belirleme yöntemleri ve antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için üzerinde çalışılan yeni tedavi şemaları tartışılmıştır.

HELICOBACTER PYLORİ'DE ANTİBİYOTİK DİRENCİ SIKLIĞI

H. pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün süreyle ikili antimikrobiyal ajan (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'den ikisini) içeren klasik tedavi, çocuklar ve erişkinler için tüm dünyada kabul edilmiş ve sık kullanılan ilk basamak tedavi şeklidir (7). Ancak, önceki yıllarda %80-96 oranında eradikasyon sağladığı bildirilen bu tedavinin başarı oranı günümüzde %70'lerin altına inmiştir (8-10). Tüm dünyada tedavi başarısızlığına yol açan en önemli faktörlerin hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile birlikte, antibiyotiklere karşı oluşan direnç olduğu bildirilmektedir (10,11). *H. pylori* infeksiyonunda antibiyotik direnci giderek artış göstermektedir. Dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan yayınlarda, özellikle gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde metronidazol direncinin %95'lere, amoksisilin direncinin %30'lara ulaştığı bildirilmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama %10'larda saptanan klaritromisin direnci, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde %50'lere ulaşmaktadır (12,13-15). İzmir'de yapılan bir çalışmada, erişkinlerde 1996 yılında %5.4 olan klaritromisin direncinin 2006 yılında %48.2'ye yükseldiği gösterilmiştir (16). Ülkemizde, çocuklarda bu konuda yapılan tek çalışma mevcuttur (17). Özçay ve ark. (17) tarafından 2004 yılında yapılan bu çalışmada, *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan her üç antibiyotiğin direnç oranları araştırılmıştır. *H. pylori* infeksiyonu olan 33 çocuk olguda kültür bazlı yöntemler ile yapılan araştırmada klaritromisin direnci %18.2, metronidazol direnci %36.4 olarak bulunurken, *H. pylori*'nin tüm hastalarda amoksisiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Kutluk ve ark.'nın (19) İstanbul'da ve bizim İzmir'de yaptığımız çalışmalarda, klaritromisin direnci aynı şekilde moleküler yöntemler ile çalışılmıştır. Her iki çalışma-

da da *H. pylori* infeksiyonu olan çocuklarda klaritromisin direnci aynı oranda %25.7 olarak saptanmıştır (18).

H. pylori için yirmi yıl öncesinde çok düşük olan klaritromisin direnç oranlarının günümüzde tüm dünyada giderek artış göstermesi solunum yolları infeksiyonlarında sık ve yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Klaritromisin direncinin %15-20'den, metronidazol direncinin %40'dan fazla olduğu toplumlarda bu antibiyotikler ilk basamak *H. pylori* infeksiyonu tedavisinde önerilmemektedir (7,12).

ANTİBİYOTİKLERE KARŞI GELİŞEN DİRENCİ MEKANİZMALARI

H. pylori çocuklarda tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı mutasyonlarla direnç kazanan bir bakteridir. Direnç mekanizmasında nokta mutasyonları ve ilaç atım proteinleri önemli rol oynar (20). Amoksisilin penisilin bağlayıcı protein (PBP) adı verilen taşıyıcıları bloke ederek bakterilerin peptidoglikan sentezini bozar. *H. pylori*'de amoksisilin direnci PBP1a geninde penisilin içeri alınmasını engelleyen mutasyon sonucu oluşur (21). Klaritromisin *H. pylori*'nin 23S rRNA ribozomal subünitesine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etki gösterir. 23s rRNA geninde gelişen nokta mutasyonlar sonucu klaritromisin ribozomlara bağlanamaz ve etkisini gösteremez (12). Metronidazol nitroimidazol grubu bir antibiyotik olup bakteriyel DNA ile etkileşime girerek etki gösterir. Metronidazolun aktif olabilmesi için bakteriyel penetrasyonu gerekir. Penetrasyondan sonra imidazol halkasının nitro grubu hidroksilamin türevine indirgenir. Bu indirgenmiş ürün DNA için toksiktir. Bakteriye penetrasyonda *H. pylori*'de bulunan rdxA adlı önemli bir protein görev alır. Bu proteindeki mutasyonlar metronidazol direncine yol açar (22). Metronidazol direncinde ayrıca ilaç atım proteinleri de rol oynamaktadır (20,23).

H. pylori infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları Tablo 1'de verilmiştir (12).

Tablo 1. *Helicobacter pylori* infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları^a.

İlacın adı	Direnç sıklığı	Etki mekanizması	Direnç mekanizması
Metronidazol	%20-95	Duyarlı mikroorganizmaların içerisine girdiğinde polar maddelere indirgenerek toksik ara ürünler oluşturur. Bu ara ürünler mikroorganizmanın DNA'sını tahrip eder.	Elektron transport proteinlerinin aktivitesinde azalma veya kaybolma sonucu indirgenme reaksiyonunun önlenmesi
Klaritromisin	%0-50	Bakterilerin 23S rRNA subünitelerine bağlanarak protein sentezini engeller.	23S rRNA geninde nokta mutasyonları oluşması
Amoksisilin	%0-30	Bakterilerdeki penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak hücre bölünmesini engeller.	Tolerans gelişmesi sonucu ilacın penisilin bağlayıcı proteinler ile bağlanmasında azalma, penisilin bağlayıcı proteinlerde nokta mutasyonları, bakterilerde ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
Tetrasiklin	%0-10	Bakterilerin 16S rRNA subünitelerine bağlanarak protein sentezini engeller.	16S rRNA geninde nokta mutasyonları, bakterilerde ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
Bizmut bileşikleri	Bildirilmemiş	Bakterilerde protein, ATP ve hücre membranı sentezini engeller.	Bilinmiyor
Lansoprazol	Bildirilmemiş	Midede paryetal hücrelerdeki H ⁺ /K ⁺ -ATPaz enzim sistemini (proton pompası) inhibe eder, asit sekresyonunu azaltır, <i>H. pylori</i> 'nin mide mukozasında kolonizasyonunu engeller.	Bilinmiyor

a "Gerrits MM, van Vilet Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters GJ. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*2006;6:699-709." adlı kaynaktan uyarlanmıştır.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ BELİRLEME YÖNTEMLERİ

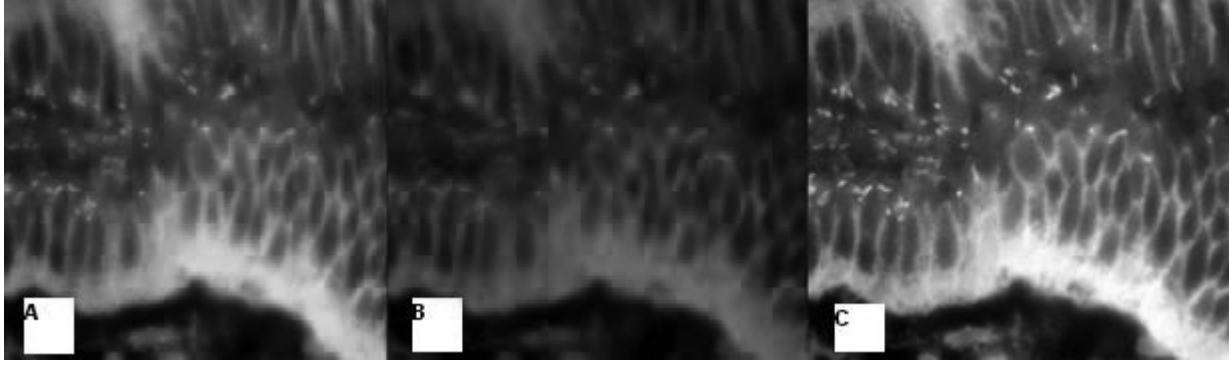
Mikroorganizmanın gösterilmesi ve antibiyotik direncinin belirlenmesinde kullanılan kültür veya

Tablo 2. *Helicobacter pylori* için antibiyotik direncini belirleme yöntemleri.

Kültür bazlı yöntemler (gastrik biyopsi örneklerinde)	Nükleik asit bazlı yöntemler (gastrik biyopsi ve dışkı örneklerinde)
Agar dilüsyon	Floresan in-situ hibridizasyon
Sıvı besiyerinde seyreltme yöntemleri	Real-time PCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu)
Kesme noktası testi	PCR-RFLP (Polimeraz zincir reaksiyonu-sınırlayıcı parça uzunluk polimorfizmi)
Disk difüzyon	Yanlış eşleşme polimeraz zincir reaksiyonu
E-test	İmmun inceleme

nükleik asit temelli teknikler Tablo 2'de verilmiştir⁽¹²⁾. Gastrik biyopsi örneklerinden kültür tanı için altın standart yöntemlerden birisidir ve kültüre dayanan tekniklerde pozitif sonuçlar çok değerlidir⁽¹²⁾. Ancak sensitivitesi düşük bir yöntemdir. Bakteri sayısının az olduğu durumlarda kültürde üreme saptanamaz. *H. pylori* oda sıcaklığında canlılığını çabuk kaybeder. Çevre sıcaklığından korunarak, uygun ortamda hızla laboratuvara transfer edilmez ve hızla ekim yapılmaz ise yanlış negatif sonuç alınabilir.

Yanlış negatif sonuçların az olması, az sayıda bakteriyi saptayabilmesi, hem dirençli hem de duyarlı mikroorganizmaların bir arada olduğu "mikst infeksiyon" durumunu gösterebilmesi, taşınma koşullarından daha az etkilenmesi, hem gastrik biyopsi örneklerinden hem de dışkı örneklerinden çalışılabilmesi, kısa sürede sonuç alınması gibi avantajları nedeniyle nükleik asit temelli metotlar önem kazanmıştır. Floresan in-situ hibridizasyon yöntemi ve real-time PCR yöntemi antibiyotik direncine yol açan nokta mutasyonla-



Resim 1. Antrum kesitinde *H. pylori*'nin görüntülenmesi (aynı alanda iki farklı *H. pylori* suşu ile infeksiyon). A. FITC özgül tek band filtre ile (yeşil floresan: *H. pylori*) B. Rhodamin özgül tek band filtre ile (kırmızı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*) C. FITC/Rhodamin/DAPI triple band filtre ile görüntülenme (sarı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*, yeşil floresan: klaritromisin duyarlı *H. pylori*) (100x).

rını saptamak amacıyla en sık kullanılan nükleik asit temelli metotlardır⁽¹²⁾. Her iki yöntemin de histopatolojik inceleme için hazırlanan formalinle işlem görmüş-parafine gömülü bloklardan geriye dönük incelemeye olanak sağlaması diğer bir avantajdır⁽²⁴⁾. Bu yöntemler en sıklıkla klaritromisin direncinin saptanmasında kullanılmaktadır (Resim 1). Klaritromisin *H. pylori*'nin 23S rRNA ribozomal subünitesine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etki gösterir. 23s rRNA geninde gelişen nokta mutasyonlar sonucu klaritromisin ribozomlara bağlanamaz ve etkisini gösteremez⁽¹²⁾. Klaritromisin direncine en sık yol açan nokta mutasyonları A2143G, A2144G ve A2143C'dir⁽¹²⁾. Bunların içerisinde A2143G mutasyonu klinikte tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur⁽²⁵⁾. Bu mutasyonları saptamada hem FISH hem de real-time PCR yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup, çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bildirilmiştir^(26,27). Moleküler yöntemler metronidazol direncine yol açan rdxA genindeki mutasyonları ve amoksisilin direncine yol açan PBP1a genindeki mutasyonları saptamak amacıyla da kullanılabilir⁽²⁸⁾.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ BELİRLEMENİN TEDAVİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İdeal olan *H. pylori* tanısı sırasında antibiyotik direnç çalışmalarını yaparak tedaviyi buna göre düzenlemektir. Ancak, bu çalışmalar pahalıdır ve

çoğu merkezde yapılamamaktadır. Bu nedenle o coğrafi bölgede daha önce yapılmış olan çalışmalarda saptanan direnç oranlarına bakılarak tedavi protokolü düzenlenebilir. Direnç oranının yüksek olduğu bilinen bölgelerde antibiyotik direncinin üstesinden gelebilmek amacıyla çocuklarda yeni tedavi protokolleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla ardışık tedavi protokolü ortaya atılmıştır^(29,30). Bu protokolda proton pompa inhibitörü ile ilk 5-7 gün amoksisilin verilmektedir. Bu şekilde klaritromisin ve metronidazole dirençli suşların azaltılması amaçlanmaktadır. *H. Pylori*'nin hem klaritromisine hem de metronidazole aynı anda dirençli olma olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle ikinci 5-7 günde metronidazol ve klaritromisin beraber verilmektedir. Ardışık tedavi ile çocuklarda daha yüksek oranda eradikasyon sağlandığını gösteren çalışmalar umut verici olmuştur⁽³¹⁾. Ancak, çocukluk çağında henüz yeterli veri olmadığı için uzlaşma raporlarında halen ilk basamakta klasik tedavi önerilmektedir.

Sonuç olarak, toplumdaki antibiyotik direncinin belirlenmesi ilk basamak tedavinin planlanmasında, etkili ve akılcı antibiyotik kullanımı ve daha yüksek oranda eradikasyon sağlanması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741.
2. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and

- Peptic Ulcer Disease. In: Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider P, Vergani GM. Volume 1, Hamilton, BC Decker Inc, 2008: 140-151.
3. Us D, Hascelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)80169-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)80169-2)
 4. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:398-404. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000215307.48169.7b>
 5. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-565.
 6. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1119-1123. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200210000-00013>
 7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.101634>
 8. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:229-247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2006.03.004>
 9. Oderda G, Scherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007;12:150-156. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00485.x>
 10. Kadayıfçı A, Büyükhatoğlu H, Savaş MC, Şimşek İ. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006;11:1960-1966. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.011>
 11. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy-results of an individual data analyses of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:99-109. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01396.x>
 12. Gerrits MM, van Vilet Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters GJ. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006;6:699-709. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70627-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70627-2)
 13. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the US. The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002;136:13-24. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00008>
 14. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820-823. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960100611>
 15. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002;7:306-309. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-5378.2002.00096.x>
 16. Önder GF, Aydın A, Akarca U, et al. High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:747-750. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802e7ee7>
 17. Özçay F, Koçak N, Temizel Saltık İ, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: Comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-248. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00230.x>
 18. Erdur B, Öztürk Y, Gürbüz ED, Yılmaz Ö. Çocuklarda *Helicobacter pylori* infeksiyonu eradikasyonunda standart ve ardışık tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması ve primer klaritromisin direncinin araştırılması. 9. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme kongresi, 18-21 Ekim 2012, Antalya. Kongre kitabı, sözel sunum, sayfa 53.
 19. Kutluk G, Volkan B, Bayrak NA, et al. 3-18 yaş arası çocuklarda *Helicobacter pylori* suşlarında antibiyotik direnci ve ardışık tedavi ile standart tedavi yöntemlerinin eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması. 9. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme kongresi, 18-21 Ekim 2012, Antalya. Kongre kitabı, sözel sunum, sayfa 47.
 20. Kasapoğlu B, Türkay C. *Helicobacter pylori*'de tedavi ve direnç. *Güncel Gastroenteroloji* 2008;12:141-145.
 21. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, et al. Alterations in penicillinbindingprotein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2229-2233. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.7.2229-2233.2002>
 22. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al. Short-term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:773-777. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199409000-00004>
 23. Hoffman PS, Goodwin A, Johnsen J, et al. 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;178:4822-4829.
 24. Yılmaz Ö, Demiray E. Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis of *H. pylori* infection and determination of clarithromycin resistance in *H. pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:671-675.
 25. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00006>
 26. Crone J, Gold BD. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2004;9:49-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00253.x>
 27. Morris JM, Reasonover AL, Bruce MG, et al. Evaluation of seaFAST, a rapid fluorescent in situ hybridization test, for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in paraffin-embedded biopsy sections. *J Clin Microbiol* 2005;43:3494-3496. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.7.3494-3496.2005>
 28. Paul R, Postius S, Melchers K, Schafer KP. Mutations of the *Helicobacter pylori* genes *rdxA* and *bbp1* cause resistance against metronidazole and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:962-965. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.3.962-965.2001>
 29. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:715-718. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00766.x>
 30. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00226>
 31. Francavilla R, Lionetti E, Castanella SP, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-1419. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.007>