مقاله پژوهشی

راهنمای درمان بیماران با شکایت دیس پپسی و عفونت هلیکوباکتر پیلوری

دکتر صادق مسرت[۱]، دکتر مهدی صابری فیروزی[۱و۲]، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی[۳]، دکتر رضا ملک زاده[۱]

[۱] استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، تهران، ایران

[۲] استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، تهران، ایران

[۳] استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، تهران، ایران

چکیده

عفونت هلیکوباکتر پیلوری یک عفونت شایع در ایران است. درخواست روش های غیر منطقی برای تشخیص و تجویز غیر منطقی دارو برای ریشه کنی این عفونت در بیماران با سوء هاضمه غیر زخمی یکی از معضلات بهداشتی جامعه ماست. درمان تمام بیماران با سوء هاضمه بدون زخم نه تنها بار اقتصادی بالائی به سیستم بهداشتی تحمیل می کند، بلکه باعث مقاومت میکروبی و عوارض ناخواسته بالینی می شود. انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران این موضوع را در جلسات خود مطرح کرد و تهیه یک دستور العمل برای رویکرد به دیس پپسی را پیشنهاد داد. بنابراین منابع علمی و مقالات چاپ شده از منطقه ما بررسی شد و یک دستور العمل تهیه شد. بر اساس مستندات فعلی، ما درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری را تنها برای بیماران با زخم پپتیک، بیماران با سرطان معده و بستگان درجه ۱ آنها و بیماران با لنفوم مالت (MALT) توصیه می کنیم.

ما پیشنهاد می کنیم که از روش استاندارد تست اوره تنفسی (UBT)، بیوپسی از طریق آندوسکوپ و یا آزمایش آنتی ژن میکروب در مدفوع برای تشخیص بیماری و ریشه کنی آن استفاده شود. روش سرولوژی روش مناسبی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری نمی باشد و حتی برای تشخیص اولیه عفونت توصیه نمی شود. با توجه به تاثیر ناچیز درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه غیر اولسری، این درمان را برای آنها توصیه نمی کنیم.

کلیدواژه: سوء هاضمه، سوء هاضمه غیر اولسری، عفونت هلیکوباکتر پیلوری، ریشه کنی

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۱، بهار ۱۳۸۸، ۳۵- ۳۸

زمینه و هدف

یکی از مشکلات جدی که هم اکنون بیماران مبتلا به سوء هاضمه (دیس پپسی) در سطح کشور با آن روبرو هستند تجویز غیر منطقی رژیم های درمانی ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و استفاده از روش نامطلوب سرولوژی در تشخیص و پیگیری درمان با این عفونت است، به نحوی که در اکثر موارد درمان ریشه کنی غیرضروری است و باعث ایجاد عوارض دارویی، بروز مقاومت میکروبی و نتایج نامطلوب بالینی می شود. به علت این نابسامانی در درمان سوء هاضمه - که متاسفانه در تمام نقاط ایران رایج شده است - انجمن متخصصین گوارش و کبد لازم دید که با تشکیل یک گروه علمی روش های تشخیصی صحیح، اندیکاسیون درمان، بهترین رژیم درمانی و بهترین روش برای پیگیری بیماران با این عفونت را به شرح زیر تدوین کند.

۱- ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری ممکن است موجب کاهش احتمال بروز سرطان ناحیه تنه و آنتروم معده در افراد مستعد گردد ولی هم زمان احتمال ابتلا به بیماری ریفلاکس اسید از معده به مری، سرطان ناحیه کاردیای معده و به خصوص سرطان انتهای مری را افزایش می دهد، به همین دلیل هنوز ریشه کنی این میکروب به غیر از موارد معین و مشخص در افراد سالم و بدون خطر توصیه نمی شود. (۵-۱)، در بیمارانی که گاستریت شدید ناحیه تنه و فوندوس معده دارند ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری باعث ایجاد بیماری ریفلاکس اسید معده به مری (GERD)* در آنها خواهد شد. (۶و۷)

طبق بررسی های مختلف که در ایران انجام شده، نزدیک به ۸۰٪ افراد بالغ جامعه به عفونت هلیکوباکتر پیلوری مبتلا هستند، ولی تعداد کمی از این افراد (کمتر از

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۸۸۲۲۰۰۲۶-۰۲۱

پست الکترونیک: saberifm@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۲۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۵/۱۵

تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۶

* Gastroesophageal Reflux Disease

۵ تا ۱۰ درصد) ممکن است به ضایعات مهم و قابل درمان مانند زخم پپتیک یا به ندرت لنفوم محدود به مخاط معده دچار شوند که در این صورت از ریشه کن کردن این عفونت سود می برند. (۸و۹)

با توجه به شیوع بالای این عفونت در سطح جامعه، بررسی این عفونت به صورت روتین، آن طور که امروز در سطح کشور انجام می گیرد ضرورتی ندارد و فقط باعث بروز ناراحتی و اضطراب در بیماران می شود.

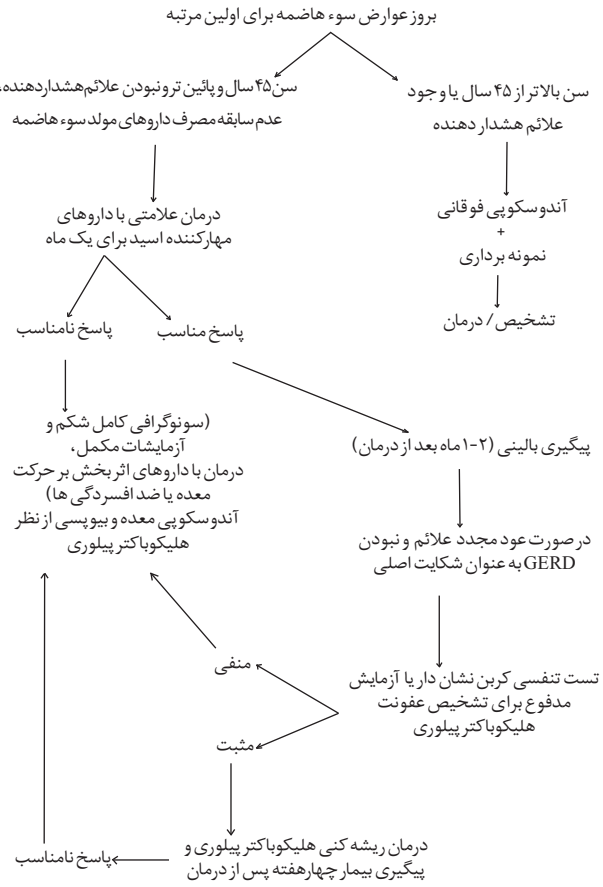
۲- چنان چه تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری لازم باشد انجام تست سرولوژی به علت حساسیت پائین و مثبت ماندن آن بعد از ریشه کنی و هم چنین تنوع کیت های تشخیصی موجود نامطمئن است و نمی تواند برای درمان عفونت مورد استفاده قرار گیرد. (۱۴-۱۰)

۳. با توجه به متداول شدن درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر برای درمان سوء هاضمه بدون زخم (دیس پپسی غیراولسری) در ایران، مطالعات مختلف نشان داده است که در ۹۰٪ از این بیماران درمان ریشه کنی موثر نیست. (۱۸-۱۴) و از هر ۱۵ نفری که درمان هلیکوباکتر دریافت می کنند فقط یک نفر سود می برد. (۱۵) از طرفی ممکن است با عواقب دارویی مقاومت میکروبی و در طولانی مدت با ناراحتی های احتمالی دیگر توام باشد، بنابراین به هیچ وجه به پزشکان توصیه نمی شود که برای این بیماران، درمان ریشه کنی را تجویز کنند.

۴- آزمایش غیرتهاجمی قابل اطمینان برای تشخیص این عفونت، تست تنفسی با اوره ای که کربن آن نشانه دار شده است می باشد. (Urea Breath Test) که باید در مراکزی انجام گیرد که مرز مثبت و منفی آن در شرایط موجود ایران و در همان مرکز مشخص و استانداردشده است. روش غیر تهاجمی دیگر آزمایش مدفوع برای وجود آنتی ژن های میکروب با کیت های استاندارد شده می‌باشد. انجام نمونه برداری معده از طریق آندوسکوپی و اثبات عفونت به وسیله تست اوره آز یا هیستولوژی از روش های دیگر است. البته برای تائید انجام هرکدام از این تست ها بیمار باید به مدت ۱۴ روز از داروهای PPI* و H_2-Receptor Antagonist، بیسموت و آنتی بیوتیک استفاده نکرده باشد. (برای آنتی بیوتیک ها حتی تا یک ماه هم ذکر شده است).

۵- چنان چه یک بیمار برای اولین بار با سوء هاضمه ساده بدون علائم هشدار دهنده (درد شدید اپیگاستر، کاهش وزن، بی اشتهایی، استفراغ، مشکل بلع، کم خونی، خونریزی گوارشی، وجود توده در شکم، نبودن علائم غالب ریفلاکس اسید معده و ترش کردن و سوزش سردل و انتشار آن به طرف گلو و یرقان) به پزشک مراجعه کند و سابقه ای از مصرف قرص آهن، آنتی بیوتیک، آسپیرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کلسیم آنتاگونیست، تئوفیلین و بی فسفونات (Bisphosphonates) و غیره را نداشته باشد و سن او کمتر از ۴۵ سال باشد، با توجه به این که این بیماران عمدتاً ضایعات مهمی در معده ندارند، می توان درمان علامتی را برای آنها انجام داد و آنها را بعد از چهار هفته پیگیری کرد. (شکل ۱)

شکل ۱: الگوی پیشنهادی بررسی و درمان بیماران با سوء هاضمه در ایران(۳۰)



برای درمان علامتی موارد زیر توصیه می شود:

الف- چنان چه بیمار دچار علائم شبیه اولسر پپتیک باشد، درد محدود به فضای محدود در اپی گاستر که ممکن است با آنتی اسید از بین برود و به طور مرتب چند روز پشت سر هم تکرار شود باید برای بیمار داروهای منع کننده پمپ هیدروژن (PPI) (امپرازول به تنهایی) و یا داروهای H_2 بلاکر شروع کرد و بیمار را پس از سه یا چهار هفته کنترل کرد و در صورت عدم بهبود از درمان جایگزین استفاده کرد (درصورت عدم پاسخ به درمان PPI یا H_2 بلاکر)، درمان با پروکینتیک همراه با PPI در درجه اول و یا ضد افسردگی ها (با دوز کم) در درجه بعدی استفاده می شود. درمان با سوکرالفیت، بیسموت و آنتی اسید هیچ تفاوتی با دارو نمانداری.

ب- برای آنهایی که با کمی غذا خوردن دچار سیری زودرس می شوند یا احساس پری بعد از غذا (Dysmotility- like dyspepsia or Postprandial distress syndrome) و یا تهوع و استفراغ دارند داروهای پائین آورنده اسید به تنهایی یا همراه با داروهای پروکینتیک مانند متوکلوپرامید و دامپریدون (Domepridone) کمک کننده است.

۶- چنان چه یک بیمار با سن زیر ۴۵ سال با درد شبیه اولسر مراجعه کند و با درمان د و تا سه هفته ای داروهای پایین آورنده اسید کاملاً بهبود یابد ولی

* proton pump inhibitors (Omeprazole, Pantoprazole)

مجدداً با همان علائم به پزشک مراجعه کند و علائم مشخص ریفلاکس اسید معده (ترش کردن و سوزش سر معده و انتشار آن به طرف گلو) را نداشته باشد احتیاج به درمان ریشه کنی باکتری دارد، با این حال می توان درمان ریشه کنی را به علت عفونت بالا در ایران بلافاصله شروع کرد، اگر تشخیص عفونت با انجام تست تنفسی و یا آزمایش مدفوع انجام گیرد با اطمینان بیشتری می توان برای درمان ریشه کنی اقدام کرد.

در افرادی که سن آنها بیش از ۴۵ سال است و به تازگی با علائم سوء هاضمه شبیه اولسر یا غیر اولسر مراجعه می کنند و علائم آنان لااقل دو تا سه هفته ادامه دارد باید حتماً به وسیله آندوسکوپی تشخیص بیمار را تعیین و درمان را بر اساس آن برای بیمار شروع کرد. در این افراد در صورت عدم وجود ضایعه نیز، برداشتن دو نمونه از آنتروم و بالای تنه معده برای اثبات عفونت توصیه می شود.

۷- چنان چه یک بیمار با تشخیص اولسر (به وسیله آندوسکوپی یا روش های دیگر) و وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری درمان ریشه کنی را در سابق گرفته و بهبودی کامل داشته است، یک یا چند سال بعد مجدداً با همان علائم به پزشک رجوع کند بهتر است که وجود عفونت بررسی شود و اگر مثبت بود، مجدداً با رژیم های دیگرِ ریشه کنی درمان شود و در صورت منفی بودن عفونت، آندوسکوپی شود.

۸- در افراد مبتلا به سوءهاضمه زیر ۴۵ سال بدون علائم هشداردهنده چنان چه پاسخ به درمان علامتی ریشه کنی و یا غیر ریشه کنی رضایت بخش نباشد، قبل از انجام آندوسکوپی باید وجود بیماری های عضوی را که با دیس پپسی همراه هستند (مانندسیروز بدون علامت، پانکراتیت، IBS، GERD، سلیاک و بیماری های التهابی روده) به وسیله معاینات دیگر و آزمایش های آزمایشگاهی (STOOL OB, CBC, CRP, ESR, LFT) و آزمایش سونوگرافی شکم مورد بررسی قرارداد.

۹- در افراد حامل خطر سرطان معده (دارای سابقه خانوادگی سرطان معده و یا سرطان قبلی معده) درصورت وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری، ریشه کنی باکتری الزامی است و اگر بیمار پس از مدتی با علائم دیس پپسی به پزشک مراجعه کند باید برای رد سرطان دوباره آندوسکوپی انجام شود. هر فردی که در معرض خطر سرطان معده است (اقوام درجه اول فرد مبتلا به سرطان معده و بیمارانی که قبلاً به هر علتی قسمتی از معده آن ها برداشته شده است یا سال ها پیش زخم تنه معده داشته اند) برای او آندوسکوپی و گرفتن چهار نمونه از دو منطقه معده (دو نمونه از انحنای کوچک و انحنای بزرگ آنتروم و دو نمونه از تنه معده یعنی از انحنای کوچک حدود ۵ سانتی متر زیر کاردیا و دیگری از انحناء بزرگ مقابل آن) برای تشخیص نوع گاستریت و وجود احتمالی (Corpus Predominant Gastritis) ضروری است.

هنگامی که عفونت محدود به آنتروم معده بدون التهاب متوسط یا شدید تنه معده باشد، خطر سرطان معده بسیار کم است ولی در افراد جوان ریشه کنی باکتری برای جلوگیری از پیشرفت گاستریت از آنتروم به قسمت بالای معده توصیه می شود.

۱۰- چنان چه آندوسکوپی، وجود زخم دوازدهه را اثبات کند و پس از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بیمار مدت ها بعد، دوباره به علت درد بدون عواقب و عوارض پیچیده و جدید به پزشک رجوع کند، انجام آندوسکوپی مجدد لازم نیست. و تنها باید وجود عفونت را بررسی کرد و در صورت اثبات عفونت رژیم درمانی دیگری برای درمان بیمار انتخاب کرد.

۱۱- اثبات موفقیت ریشه کنی عفونت فقط در صورتی الزامی است که اولسر بیمار با عوارضی نظیر خونریزی یا انسداد معده و یا پارگی همراه باشد و یا خطر برای بروز سرطان معده وجود داشته باشد.

۱۲- رژیم درمانی پیشنهادی استاندارد در ایران در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱: رژیم های درمانی پیشنهادی برای ایران (۲۹-۱۹)

رژیم درمانی هلیکوباکتر پیلوری پیشنهادی در ایران (۸)
رژیم A: (دو هفته) امپرازول (۲×۲۰mg) نیم ساعت قبل از خوردن صبحانه و شام، بیسموت ساب سیترات (۲×۲۴۰mg) قبل از خوردن صبحانه و شام، آموکسی سیلین (۲×۱gr)، فورازولیدون (۲×۲۰۰mg) بعد از صبحانه و شام
رژیم B: (دو هفته) امپرازول (۲×۲۰mg) نیم ساعت قبل از خوردن صبحانه و شام، بیسموت ساب سیترات (۲×۲۴۰mg) قبل از خوردن صبحانه و شام، آموکسی سیلین (۲×۱gr)، مترونیدازول (۲×۵۰۰mg) بعد از صبحانه و شام
رژیم C: (ده روز) امپرازول (۲×۲۰mg) نیم ساعت قبل از خوردن صبحانه و شام، بیسموت ساب سیترات (۲×۲۴۰mg) قبل از خوردن صبحانه و شام، آموکسی سیلین (۲×۱gr)، مترونیدازول (۲×۵۰۰mg) در ۵ روز اول، فورازولیدون (۲×۲۰۰mg) در ۵ روز دوم (۱۰)
رژیم D: (دو هفته) امپرازول (۲×۲۰mg) نیم ساعت قبل از خوردن صبحانه و شام، بیسموت ساب سیترات (۲×۲۴۰mg) قبل از خوردن صبحانه و شام، آموکسی سیلین (۲×۱gr)، کلاریترومایسین (۲×۵۰۰mg) بعد از خوردن صبحانه و شام (این رژیم درمانی به علت قیمت بالا و بروز مقاومت زیاد در مقابل کلاریترومایسین پس از اولین درمان و هم چنین عدم برتری آن از نظر ریشه کنی در مقایسه با رژیم های بالا به عنوان درمان اولیه در ایران توصیه نمی شود)
رژیم E: (دو هفته) (رژیم درمانی ثانویه) امپرازول (۲×۲۰mg)، تتراسیکلین (۲×۵۰۰ mg) + مترونیدازول (۲×۵۰۰mg) + بیسموت ساب سیترات (۲×۲۴۰ mg) درروز

اندیکاسیون های ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری:

۱- در بیماران مبتلا به دردهای اولسری با سابقه طولانی مدت در صورتی که علائم هشداردهنده وجود نداشته باشد (کنترل بیمار پس از چهار هفته برای موفقیت درمان لازم است.)

۲- در هر بیمار با اولسر دوازدهه یا معده در صورت اثبات عفونت

۳- در بیماران با ضایعات سرطانی و پیش سرطانی معده و اقوام درجه یک آنها در صورت اثبات عفونت

۴- در بیماران مبتلا به لنفوم معده

انجام تست تنفسی با کربن نشاندار (Urea Breath Test=UBT) از نوع C_{14} برای خانم های حامله و در زمان شیردهی، کودکان و نوجوانان توصیه نمی شود و در این افراد تنها می توان از تست UBT از نوع کربن ۱۳ (C_{13}) استفاده کرد.

REFERENCES

1. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1652-6.
2. Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor?. *Gut* 1997; 41: 277-80.
3. Labenz J. Does Helicobacter pylori affect the management of gastroesophageal reflux disease?. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 867-9.
4. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
5. Clark GW. Effect of Helicobacter pylori infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal adenocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27 :994-8.
6. Sharma P, Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 297-305.
7. Dent J. Is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease?. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1: 16-21.
8. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 427-33.
9. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of Helicobacter pylori infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14: 40-6.
10. Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of Helicobacter pylori serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85-8.
11. Mégraud F. How should Helicobacter pylori infection be diagnosed?. *Gastroenterology* 1997; 113 (6 Suppl 1): S93-8.
12. Braden B, Caspary-Wolfgang F. Detection of Helicobacter pylori infection: when to perform which test?. *Ann Med* 2001; 33: 91-97.
13. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299-313.
14. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000; 321: 659-64.
15. Moayyedi P, Deeks J , Talley NJ , Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in non-ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2621-6.
16. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 134: 361-9.
17. Alizadeh-Naeeni M, Saberi-Firoozi M, Pourkhajeh A, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, et al. Iranian Functional Dyspepsia Study Group. Effect of Helicobacter pylori eradication or of ranitidine plus metoclopramide on Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. A randomized, controlled follow-up study. *Digestion* 2002; 66: 92-8.
18. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, Van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
19. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, Khatibian M, Fazel A, Alizadeh BZ, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 411-6.
20. Aydin A, Onder G, Akarca U, Tekin F, Tuncyurek M, Ilter T. Comparison of 1- and 2-week pantoprazole-based triple therapies in clarithromycin-sensitive and resistant cases. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 496-500.
21. Khatibian M, Ajvadi Y, Nasseri-Moghaddam S. Furazolidone-Based, Metronidazole-Based, or a Combination Regimen for Eradication of Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *Arch Iranian Med* 2007; 10: 161-7.
22. Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraie M, Nasrollahzadeh D, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med* 2007; 10: 32-7.
23. Saberi-Firoozi M, Massarrat S, Zare S, Fattahi M, Javan A, Etaati H, et al.Effect of triple therapy or amoxycillin plus omeprazole or amoxycillin plus tinidazole plus omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter pylori, and prevention of ulcer relapse over a 1-year follow-up period: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1419-23.
24. Kashifard M, Malekzadeh R, Siavoshi F, Mikaeli J, Massarrat S. Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with bismuth and two antibiotics than with dual therapy compromising omeprazole and amoxicillin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 847-50.
25. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H. Various duration of a standard regimen (amoxicillin, metronidazole, colloidal bismuth sub-citrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks on eradication of Helicobacterpylori in Iranian peptic ulcer patients. A randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 915-9.
26. Salman-Roghani H, Massarrat S, Pahlewanzadeh MR, Dashti M. Effect of two doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of H.pylori and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 709-12.
27. Pourkhajeh A, Siavoshi F, Malekzadeh R. In vitro sensitivity of H.pylori to antibiotics. *Gastroenterology* 1999; 116: A244-7.
28. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, Sotoudeh M. Various duration of a standard regimen (amoxicillin, metronidazole, colloidal bismuth sub-citrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks on eradication of Helicobacterpylori in Iranian peptic ulcer patients. A randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 915-9.
29. Salman-Roghani H, Massarrat S, Pahlewanzadeh MR, Dashti M. Effect of two doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of H.pylori and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 709-12.
30. Alexander C. Ford. Paul Moayyedi. Current Guidelines for Dyspepsia Management. *Dig Dis* 2008; 26: 225-30.
31. Cover KL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in Health and Disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-73.