راهنمای بالینی سوء هاضمه برای پزشکان خانواده

پیشگفتار

توجه به طبابت مبتنی بر شـواهد و اسـتفاده از راهنماهای بالینی در کشـور علاوه بر ارتقای کیفیت ارائه خدمـات، در کاهش هزینه ها و حفظ رضایتمندی بیماران موثر خواهد بود. برای رسیدن به این هدف، طبابت بر اساس یک شیوه استاندارد و کار آمد، گامی اساسی به شمار می رود.

بنابراین پیرو اعلام نیاز و درخواسـت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سفارش معاونت علمی و فناوری ریاست محترم جمهوری مبنی بر تهیه و تولید راهنماهای بالینی بومی و مبتنی بر شواهد، انجمن گوارش وکبـد ایران اقدام به بومی سـازی راهنمای بالینی "سـوء هاضمه " نمود. برای تهیه این مسـتند از راهنماهای معتبر بالینی موجود در دنیا استفاده و پیش‌نویـس اولیه راهنمای بالینی تهیه شـد. همچنین تلاش گردید که برای بررسی توصیه های راهنما و بومی‌سازی آن، نظرات گروه های مختلف ذینفع از سراسر کشور مورد توجه قرار گیرد.

راهنمای بالینی "سوء هاضمه " خالی از اشکال نبوده و کوشش خواهد شد در به روز رسانی های بعدی اشکالات موجود شناسایی و اصلاح گردد.

همچنین از زحمات کلیه دسـت اندرکاران تولید و انتشـار این راهنما تشکر نموده و پیشاپیش از کسانی که با ارائه پیشنهادات اصلاحی خود ما را در بهبود کیفیت این مجموعه یاری خواهند نمود، سپاسگزاری می نماییم.

اعضای هسته مرکزی تهیه و تدوین راهنما

*دکتر مهدی صابری فیروزی، *دکتر رضا ملک زاده، *دکتر صادق مسرت، *دکتر سیاوش ناصری مقدم، **دکتر شیفته عابدیان، **دکتر نرگس فضل اللهی
(*فوق تخصص گوارش و کبد و ** کارشناس پژوهشی از دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد ـ بیمارستان دکتر علی شریعتی)

همکاران فوق تخصص گوارش و کبد

دکتر پیمان ادیبی و دکتر محمدحسن امامی (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)، دکتر حسن سعادت نیا (دانشگاه علوم پزشکی مشهد)، دکتر فریبرز منصورقناعی (دانشگاه علوم پزشکی گیلان)، دکترحافظ تیرگر فاخری (دانشگاه علوم پزشکی مازندران)، دکتر محمد حسین صومی (دانشگاه علوم پزشکی تبریز)، دکتر رحیم آقازاده (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)، دکتر صدیف درویش مقدم (دانشگاه علوم پزشکی کرمان)، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی، دکتر سیاوش ناصری مقدم، دکتر اکرم پورشمس، دکتر شاهین مرآت، دکتر محمد باقری، دکتر رستگار مقدم، دکتر بیژن شهبازخانی ،دکتر رسول ستوده منش، دکتر مرتضی خطیبیان، دکتر رضا انصاری، (دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ بخش گوارش)

متخصصین داخلی و دستیاران فوق تخصصی گوارش و کبد

دکتر علی علی عسگری، دکتر ندا نوذری، دکتر محمد امانی، دکتر امیرعلی سهراب پور، دکتر علیرضا موید کاظمی، دکتر علیرضا سیما، دکتربهروز افشار، دکتر لطف الله عسگری، دکتر آناهیتا صادقی، دکتر زینب نادرپور

دیگر همکاران از دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاستهای دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر رضا مجد زاده (اپیدمیولوژی)، دکتر آزاده سیاری فرد (پزشکی اجتماعی)، دکتر لاله قدیریان (پزشکی اجتماعی)، دکتر لیلا حق جو (MD,MPH)، لیلا مونسان (کارشناس اپیدمیولوژی)، دکتر فاطمه رجبی(پزشکی اجتماعی)، سمانه عروجی(کارشناس)

فهرست مطالب **صفحه**

مقدمه و اپیدمیولوژی ۴۲
خلاصه ای از روش کار:
• ضرورت بومی سازی راهنما ۴۲
• گروه هدف ۴۲
• سوالات بالینی ۴۲
• روش استناد به شواهد ۴۲
•جدول راهنمای درجه توصیه ها ۴۲
توصیه های کلیدی ۴۲
نکات مفید برای طبابت خوب ۴۲
ارزیابی اولیه ۴۳
ارزیابی بر اساس سن ۴۳
ارزیابی بر اساس علائم هشدار ۴۳
درمان محافظه کارانه ۴۴
درمان دارویی و پیگیری ۴۴
ضمیمه ها ۴۵
جدول درمان های سوء هاضمه عملکردی ۴۵
الگوریتم بررسی سوءهاضمه ۴۶
جدول شاخص های ممیزی استفاده از راهنمای بالینی ۴۷
جدول میزان مرگ و میر به دلیل سرطان معده در جهان ۴۷
منابع ۴۸

مقدمه و اپیدمیولوژی

سوء هاضمه، دیس پپسی یا بدگواری به هرگونه شکایت مرتبط با لوله فوقانی گوارش اطلاق می شود که به صورت درد یا ناراحتی، نفخ و اتساع غیرمعمول، سیری زودرس (زود سیر شدن)، سوزش ، تهوع و استفراغ به صورت مزمن و یا عود کننده در قسمت فوقانی شکم (از زایفوئید تا ناف) بروز می کند و معمولا با غذا خوردن مرتبط است. حدود ۱۰ تا ۴۵ درصد مردم در طول زندگی از این ناراحتی شاکی می باشند که از هر ۴ نفر آنهاتنها یک نفر به پزشک مراجعه می کند. شیوع این ناراحتی بین ۸/۵ تا ۲۹ درصد درمردم ایران گزارش شده است.(۵ - ۱)

حدود ۲ تا ۷ درصد ویزیت های یک پزشک عمومی را بیماران با سوء هاضمه تشکیل می دهند. این رقم حدود ۲۵ درصد از جمعیت با سوء هاضمه را تشکیل می دهد. درهر صدهزار نفرجمعیت بین ۲۵ تا ۴۴ سال حدود ۳۵۵ نفر با سوء هاضمه به پزشکان عمومی و خانواده مراجعه می کنند که این میزان با افزایش سن بیشتر می شود به طوریکه در افراد ۷۵ تا ۸۴ سال به حدود ۷۸۹ نفر در هر صد هزار نفردرسال می رسد.بر اساس این محاسبات در هر سال حدود ۶۰ نفر (۳ درصد) از جمعیت ۲۰۰۰ نفری تحت پوشش یک پزشک خانواده در انگلیس به دلیل سوء هاضمه به پزشکان خانواده مراجعه می کنند.(۶)

خلاصه ای از روش کار

ضرورت بومی سازی راهنما

سوء هاضمه باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران می شود و بررسی و درمان آن مستلزم صرف هزینه های مراقبتی وسیعی در جامعه می باشد. اندوسکپی بهترین روش تشخیصی برای بررسی این بیماران می باشد. انتخاب زمان و فرد مناسب برای انجام اندوسکپی نقش مهمی در کاهش بار اقتصادی آن دارد. هزینه مراقبت از هر بیمار با سوء هاضمه حدود ۲۱۵ دلارآمریکا می باشد که ۸۰٪ این هزینه ها را، هزینه های مستقیم (ویزیت پزشکان،دارو، انجام آزمایشات و هزینه های بستری) و ۲۰ درصد را هزینه های غیر مستقیم (تعداد روزهای بیکاری و افت کارآیی) تشکیل می دهد.(۷و۸)

از علل مهم سوء هاضمهمی توان زخم های پپتیک، ازوفاژیت و سرطان معده را نام برد.اماحدود ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران با شکایت از سوء هاضمه در بررسی آندوسکوپی ،بیماری مهم عضوی ندارند که به این افراد سوءهاضمه عملکردی یا غیراولسری گفته می شود. با توجه به شیوع بالای سرطان معده در ایران واهمیت تشخیص و درمان به موقع آن ،افتراق به موقع سرطان معده از دیگرعلل سوء هاضمه بسیار مهم می باشد. راهنمای مناسب می تواند رویکرد پزشکان خانواده به این ناراحتی را تصحیح و هماهنگ نماید.

اجرای هماهنگ راهنماهای بالینی در نظام سلامت می تواند ضمن پیشگیری از اتلاف بودجه، با اختصاص امکانات به موارد ضروری،به اجرای عدالت در سلامت کمک نماید. بکارگیری راهنماهای بالینی با پشتوانه کارشناسی محکم می تواند به استاندارد سازی خدمات درمانی دراین مورد کمک نماید.

گروه هدف راهنما

جمعیت هدف: بیماران با سن بیش از ۱۵ سال
کاربران اصلی: پزشکان عمومی و پزشکان خانواده
کاربران دیگر: متخصصین داخلی، جراحی، فوق تخصص های گوارش و کبد، داروسازان و مسئولین آزمایشگاهها ، پرستاران ودیگر پرسنل بهداشتی

سوالات بالینی

۱. در بیماران با سوء هاضمه چه اقدامات غیردارویی برای بیمار توصیه می شود؟
۲. در بیماران با سوء هاضمه در چه شرایطی بیمار برای اندوسکپی معرفی شود؟
۳. برای درمان تجربی (ایمپریکال) بیماران با سوء هاضمه چه توصیه ای می شود؟
۴. جایگاه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در سوء هاضمه بررسی نشده (استراتژی تست و درمان) چیست؟
۵. برای درمان، و پیگیری سوء هاضمه غیرزخمی (عملکردی) چه توصیه ای می شود؟
۶. برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری چه روشهایی توصیه می شود؟
۷. جایگاه درمان هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه عملکردی چیست؟
۸. برای درمان هلیکوباکتر پیلوری در ایران چه رژیم های دارویی توصیه می شود؟
۹. برای درمان و پیگیری سوءهاضمه عملکردی چه توصیه ای می شود؟

روش استناد به شواهد

با کلمات کلیدی زیر موتورهای جستجوی پاب مد و گوگل اسکولار و پایگاه الکترونیکی انجمن های معتبر گاستروانترولوژی در آمریکا، اروپا و آسیا بررسی شد. گایدلاین هایی که به زبانهای انگلیسی چاپ شده و نسخه کامل آنها در دسترس بود جمع آوری شد. گایدلاین هایی که مخصوصا برای پزشکان خانواده یا پزشکان شاغل در مراکز مراقبت های اولیه ارائه شده بود در اولویت قرار گرفت.

Practice guideline و Uninvestigated dyspepsia ،Dyspepsia

بازه زمانی جستجو: شهریورماه ۱۳۹۲
معیارهای غربالگری :دردسترس بودن نسخه کامل راهنما،به روز بودن (بعد از سال ۲۰۰۰ میلادی)، سازماندهی مناسب، اولویت راهنما بر پزشکان خانواده یا پزشکان عمومی
با توجه به اینکه هدف اصلی این پروژه بومی سازی توصیه های انجام شده در راهنماهای معتبر بین المللی بود تمامی راهنماهای بالینی که شرایط فوق را داشتند، در بررسی و تدوین توصیه ها به کار گرفته شدند.(۱۳-۹) برای سازماندهی و ساختار توصیه ها و مستندات از گایدلاین نایس ۲۰۰۴ که برای پزشکان عمومی تهیه شده و براساس معیارهای آگری (AGREE) رتبه بندی بالاتری دارد استفاده شد.(۶) در مواردی که بیش از نیمی از گایدلاین ها توصیه خاصی را ارائه کرده بودند به عنوان توصیه اصلی پذیرفته شد و در مواردی که درصد توافق هر توصیه کمتر از ۵۰ درصد بود نظر یک گروه از پزشکان متخصص گوارش و کبد با تجربه (پانل بومی سازی ودیگر همکاران)مورد بررسی قرارگرفت و نظر اکثریت اعضا پذیرفته شد.

تعریف(سطح شواهد و توصیه ها)

توصیه های این راهنما بر اساس معیار های زیر دسته بندی شده اند:

• سطح شواهد

۱ ـ شواهد حاصل از متاآنالیز مطالعات تصادفی کنترل شده (۱-الف)(Ia) یا حداقل از یک مطالعه تصادفی کنترل شده (۱-ب)(Ib)
۲ـ شواهد حاصل از حداقل یک مطالعه کنترل شده غیر تصادفی (۲-الف) (IIa) یا مستندات حاصل از حداقل یک مطالعه با طراحی خوب نیمه تجربی (۲- ب) (IIb)
۳ ـ شواهد حاصل از مطالعات با طراحی خوب غیرتجربی مانند مطالعات مقایسه ای، مطالعات رابطه ای و موارد نادر (III)
۴ـ شواهد حاصل از کمیته های صاحب نظران و یا نظرات و تجارب افراد صاحب نظر (IV)

• درجه بندی توصیه ها

A توصیه های مبتنی بر مطالعات کنترل شده تصادفی و مطالعات با کیفیت و انسجام خوب
B توصیه های مبتنی بر مطالعات با طراحی منسجم و خوب ولی غیر تصادفی
C مواردی که علیرغم نبود مطالعات با طراحی منسجم و کیفیت خوب توصیه می شود.

توصیه های کلیدی

الف) ارزیابی و تشخیص
ب) عادات غذایی و درمان های محافظه کارانه
ج) درمان های دارویی
د) پیگیری

نکات مفید برای طبابت خوب

با توجه به اهمیت شرح حال و معاینه بالینی پیشنهاد می شود موارد زیر با تاکید بیشتری بررسی و نتایج آن در پرونده بیمار ثبت شود:
سن، جنس، سابقه زخم پپتیک، مصرف آسپیرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، سیگار، مشروبات الکلی، مواد مخدر، ناسازگاری های غذایی، سابقه بیماریهای قلبی ، ریوی ، کبد و کیسه صفرا، کاهش وزن پیشرونده، خونریزی گوارشی، کم خونی فقر آهن، اختلال پیشرونده بلع، بلع دردناک، استفراغ مکرر، وجود توده شکم و آسیت ، سابقه فامیلی سرطان های گوارشی در بستگان درجه اول، سابقه بررسی اندوسکپی یا رادیوگرافی قبلی، سابقه درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری
در رویکرد بالینی به بیماران با سوء هاضمه بایستی موارد زیر بررسی و در صورت نیاز به نحو مناسبی درمان یا مشاوره شوند:

بیماریهای قلبی ـ ریوی، کبدی، ناراحتیهای کیسه صفرا و مجاری صفراوی، دیابت
مصرف داروها، مصرف مشروبات الکلی، مواد مخدر و دخانیات
تغییرات رژیم غذایی و نحوه تغذیه
تنش های روحی و تغییرات در نحوه زندگی

سوال: در بیماران با سوء هاضمه چه اقدامات غیردارویی برای بیمار توصیه می شود؟

۱- توصیه های غذایی برای بیماران با سوء هاضمه کاهش مصرف کافئین کاهش مصرف چای (کمتر از ۴ فنجان در روز) و حتی الامکان اجتناب از مصرف چای بلافاصله پس از غذا کاهش مصرف قهوه یا پرهیز از آن **اصلاح نحوه غذا خوردن** کاهش سرعت غذا خوردن، خوب جویدن غذا، پرهیز از غذاهای پرچرب، پرهیز ازغذاهای حاوی ادویه جات وفلفل،پرهیز از پرخوری ،منظم کردن برنامه غذایی **کاهش عوامل تشدید کننده** ترک مصرف دخانیات، اجتناب از مصرف مشروبات الکلی ،اجتناب از داروها و عوامل غذایی تشدید کننده علائم **ایجاد آرامش روحی** به کارگیری روش های مناسب تدبیر تنش در صورت تشدید علائم با تنش های روحی **تناسب اندام** پرهیز از چاقی و افزایش وزن	سطح شواهد ۳، سطح توصیه ج

ارزیابی اولیه

در اکثر راهنماهای بالینی ، بررسی های بالینی مناسب برای رد کردن موارد زیر توصیه شده است:

۱- بیماریهای پیشرفته قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی و اختلالات واضح روانپزشکی
۲ـ بیماری ریفلاکس گاستروازوفاژیال
۳ـ دردهای صفراوی
۴ـ سندرم روده تحریک پذیر
۵ـ مصرف داروهایی که باعث سوء هاضمه می شوند بخصوص داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

بدیهی است در صورتی که بیمار از یکی از موارد فوق رنج می برد بایستی برنامه مناسب درمانی برای رفع آن طراحی کرد و وضعیت بیمار را پیگیری نمود.

ارزیابی بر اساس سن

برای ارزیابی تشخیصی و درمان بیمار با سوء هاضمه بررسی نشده سه استراتژی کلی توصیه شده است:

الف- آندوسکوپی فوری
ب- درمان تجربی و سپس اندوسکپی درصورتی که به درمان تجربی پاسخ ندهد.
ج- درمان تجربی هلیکوباکتر پیلوری برای کسانی که تست آنها مثبت است و سپس اندوسکپی برای کسانیکه به درمان پاسخ نمی دهند.

با توجه به افزایش شانس سرطان معده در سنین بالاتر از ۵۵ سال در کشورهای اروپایی وآمریکای شمالی،راهنمای بالینی مربوط به این کشورها انجام آندوسکوپی را برای بیماران با سوءهاضمه وسن بالاتر از ۵۵ سال توصیه نموده اند.با توجه به پایین تر بودن سن شروع سرطان معده در آسیا واقیانوسیه، در راهنمای بالینی آسیا ـ اقیانوسیه اندوسکپی فوری را از سن ۴۵ سال با در نظر گرفتن شیوع سرطان معده در جامعه توصیه نموده است. در راهنمای بالینی انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران که در سال ۲۰۰۹ میلادی منتشر شده سن ۴۵ سال و بیشتر برای انجام اندوسکپی فوری توصیه شده است. در بعضی از بررسی های انجام شده در ایران تا حدود ۲۰ درصد بیماران با سرطان معده در سنین زیر ۴۵ سال گزارش شده است. در بررسی که در استان اردبیل انجام شده است میزان سرطان معده درسنین ۴۵ تا ۵۴ سال برابر۵/۷ در صد هزار نفر گزارش شده است.(۱۴) در بررسی بار جهانی بیماریها آمار مرگ به دلیل سرطان معده در آمریکا و انگلیس در سنین ۵۵ تا ۵۹ سال حدود ۷ در صدهزار نفر گزارش شده است در صورتی که این رقم در سنین ۴۵ تا ۴۹ سال در ایران حدود ۷ نفر درصدهزار نفر تخمین زده شده است.(۱۵) در مطالعه ای که نتایج آندوسکوپی بیماران یک مرکز ارجاعی جنوب شهر تهران در طی ۱۰ سال بررسی شد،در ۴۷۰۰ بیمار با سوء هاضمه که مورد آندوسکوپی قرار گرفته میزان سرطان معده در سنین زیر ۴۵ سال حدود نیم درصد و در سنین بالاتر از ۴۵ سال ۳/۷٪ گزارش شد.(۱۶) با توجه به این که ایران نیز جزء مناطق با سرطان بالا می باشد به نظر می رسد ارجاع بیماران در سنین بالای ۴۵ سال برای اندوسکپی منطقی به نظر می رسد. البته با در نظر گرفتن شرایط منطقه ای استان های مختلف می توان پیش بینی نمود که در بعضی استانها این سن به ۳۵ یا ۴۰ سال کاهش یابد.(۱۷و۱۸).استان های شمالی ،شمال غربی و شمال شرقی کشور از جمله خراسان،اردبیل،گلستان،آذربایجان غربی و شرقی،کردستان،زنجان و قزوین بالاترین میزان سرطان معده را نسبت به دیگر استانها گزارش کرده اند.

سوال: در بیماران با سوء هاضمه در چه شرایطی بیمار برای اندوسکپی معرفی شود؟

ارجاع به متخصص جهت اندوسکپی	
۲ـ توصیه می شود: بیماران با سوء هاضمه جدید و سن ۴۵ سال و بیشتر طی دوهفته مورد بررسی ازوفاگوگاسترودئودنوسکپی قرار گیرند. نکته: برای مناطق با شیوع بالای سرطان معده و مری (مناطق پرخطرمانند استان های شمال غرب،شمال و شمال شرقی کشور)با توجه به وضعیت بیمار و قضاوت پزشک می توان سن پایین تری را در این مورد در نظر گرفت.	**سطح شواهد ۲** **سطح توصیه ب**

ارزیابی بر اساس علایم هشدار

در مورد ارزش تشخیصی علائم هشدار در بیماران سوء هاضمه نظرات متفاوتی وجود دارد. نبودن علائم هشدار وجود سرطان معده را رد نمی کند. در بعضی از مطالعات ،بخشی از بیماران با سرطان معده علائم هشدار نداشته اند.(۲۰-۱۸) در یک مطالعه ۲۸۴۷۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به یک مرکز فوق تخصصی گوارش در ایران، ۱۱۳۱ نفر (۳۹/۷ درصد) حداقل یک علامت هشدار را اظهار داشتند. میزان سرطان معده ،مری و دوازدهه ۸۷ مورد (۳/۱) گزارش شد. در ۳۳ درصد بیماران با سرطان هی چگونه علامت هشداری گزارش نشد. در این مطالعه کسانی که یک، دو یا بیش از دو علامت هشدار داشته اند، بر اساس سن و مثبت یا منفی بودن مصرف سیگار، شانس شان برای داشتن سرطان کاملا افزایش نشان می دهد. به طور مثال در یک بیمار با یک علامت هشدار و سن زیر ۳۶ سال این شانس کمتر از ۱ برابر ولی در یک بیمار با یک علامت هشدار و سن بالاتر از ۶۵ سال این شانس ۱۲ برابر می باشد. با وجود دو علامت هشدار یا بیشتر در سن زیر ۳۶ سال شانس داشتن سرطان معده حدود ۲ و چنانچه سن بالاتر از ۶۵ سال باشد این شانس به حدود ۶۰ برابر افزایش نشان می دهد.

این محققین بر اساس سن، مصرف سیگار و تعداد علائم هشدار بیماران را به سه گروه با خطر کم ، متوسط و بالا تقسیم بندی کردند و نحوه رویکرد به بیماران سوء هاضمه را براساس سه مدل بیان کردند. مدل اول براساس سن، مدل دوم بر اساس سن + علائم هشدار و مدل سوم بر اساس سن+ علائم هشدار+ مصرف سیگار محاسبه شده است. با به کارگیری مدل ارزیابی ریسک و استفاده از مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره بیماران به سه گروه خطر برای بدخیمی دستگاه گوارش فوقانی طبقه بندی شدند. گروه "کم خطر" با احتمال کمتر از ۱۰ درصد، گروه "پر خطر" گروهی که بین ۱۰٪ تا ۲۰٪ و در گروه "بیش از حد خطر " احتمال داشتن بدخیمی های دستگاه گوارش فوقانی بالاتر از ۲۰٪ می باشد.(۲۱)

گرچه علائم هشداربرای تشخیص سرطان معده دقت بالایی ندارد ولی تمام راهنماهای موجود برای بیماران با علائم هشدار اندوسکپی تشخیصی فوری را ترجیحا در فاصله ۲ هفته ای توصیه کرده اند.(۱۹و۲۰)

ارجاع به متخصص جهت اندوسکپی	
۳ـ توصیه می شود: درصورت مثبت بودن نشانه های خطر (علائم هشدار) که در زیر ذکر شده است، ضمن ثبت موارد در پرونده، بیمارطی ۲ هفته مورد بررسی ازوفاگوگاسترودئودنوسکپی قرار گیرد.	**سطح شواهد ۲** **سطح توصیه ب**

علایم هشدار:

- کاهش وزن پیشرونده بدون رژیم لاغری(کاهش بیش از ۱۰ درصد وزن در طی ۶ ماه یا ۵ درصد وزن قبلی در یک ماه اخیر)
- خونریزی گوارشی به صورت استفراغ خونی، مدفوع قیری شکل، یا کم خونی فقر آهن
- اختلال پیشرونده بلع(دیسفاژی) و یا بلع دردناک (اودینوفاژی)
- استفراغ مکرر یا برگشت غذا
- توده شکم، لنفادنوپاتی یا آسیت
- سابقه فامیلی بدخیمی های معده در بستگان نسبی درجه اول

درمان محافظه کارانه

برای درمان تجربی (ایمپریکال) بیماران با سوء هاضمه چه توصیه ای می شود؟

بیماران با سن زیر ۴۵ سال و بدون علایم هشدار

برای بیماران با سو ء هاضمه ولی بدون علایم هشدار و سن زیر ۴۵سال رویکرد های کلی زیررا می توان انجام داد:

۱. رویکرد آندوسکوپی

۲. رویکرد تست هلیکوباکتر پیلوری و درمان در صورت مثبت شدن آن(test and treat)

۳. رویکرد درمان با کاهش دهنده اسید و آندوسکوپی در صورتیکه به درمان پاسخ ندهد.

۴. رویکرد تست هلیکوباکتر پیلوری و آندوسکوپی افراد مثبت

گرچه انجام آندوسکوپی می تواند با کاهش اضطراب بیمار و افزایش رضایت وی همراه باشد و هم چنین بیماری های دیگر مانند زخم پپتیک،ازوفاژیت و سرطان معده را تشخیص دهد ولی انجام آندوسکوپی برای تمام بیماران مستلزم صرف هزینه بسیارزیاد می باشد. از طرفی شانس سرطان در سنین زیر۴۵ سال کم می باشد و در صورتی که علایم هشدار هم وجود نداشته باشد شانس وجودسرطان بسیارکمتر خواهد بود.هم چنین اندوسکوپی یک اقدام کم تهاجمی می باشد ونیاز به تزریق آرام بخش دارد که می تواند با عوارض همراه باشد.از طرفی دلایل کافی برای بهبودی موثرتر در بیمارانی که آندوسکوپی شده اند نسبت به روش های دیگر وجوددارد و با آندوسکوپی بعضی علل سوءهاضمه را نمی توان تشخیص داد. بنابراین انجام آندوسکوپی برای تمام بیماران توصیه نمی شود و اکثر راهنماهای بالینی یکی از دو روش ۲یا۳ را برای بیماران پیشنهاد کرده اند.در مورد آندوسکوپی در افراد با تست هلیکوباکترپیلوری مثبت نیز با توجه به شیوع بیش از۸۰ درصدعفونت در جامعه ما تقریبا اکثر افراد با سوءهاضمه بایستی آندوسکوپی شوند بنابراین رویکردچهارم هم برای جامعه مناسب و منطقی نمی باشد.(۲۲و۲۳)

راهنمای انجمن متخصصین گوارش آمریکا و راهنمای اروپایی گوارش و هم چنین راهنمای آسیا-اقیانوسیه در این بیماران انجام تست هلیکوباکترپیلوری و درمان در صورت مثبت بودن آن را برای این بیماران توصیه کرده است.البته راهنمای آمریکایی تست و درمان را برای جوامع با شیوع بالاتر از ۱۰٪ هلیکوباکتر پیلوری توصیه کرده است و برای جوامع با شیوع کمتر از ۱۰٪ درمان PPI را توصیه نموده است.

دریک مطالعه مقایسه ای بین روش تست و درمان،مصرف تجربی پروکینتیک و آندوسکوپی برای بیماران سوءهاضمه پس از یکسال پیگیری تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر میزان رضایت و شدت علایم وجود نداشت و حدود ۸۰٪ افراد از نحوه مراقبت رضایت داشتند ولی هزینه روش آندوسکوپی نسبت به دو روش دیگر بسیار بالاتر و تقریبا سه برابر گزارش شد.(۲۶-۲۴)

در راهنمای بالینی آسیا-اقیانوسیه هم روش تست و درمان را برای بیماران با سوءهاضمه و بدون علایم هشدار توصیه نموده است. درصدی از این بیماران دارای زخم پپتیک هستند که ازریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری سود می برند.

در مطالعات متعددی بیماران با سوءهاضمه بررسی نشده، بر روی درمان ریشه کنی یا درمان باPPI قرار گرفتند که در مجموع به نظر می رسد هردو روش اثربخش بوده است و بعضی توصیه کرده اندکه پس از صحبت با بیمار و توجیه مشکلات وی در مورد نوع درمان PPI یا ریشه کنی تصمیم گیری شود.

در یک مطالعه ، محققین ۲۶۶ بیماربا سوء هاضمه بیش از ۱ ماه را به طور تصادفی به دوگروه تقسیم کردند. یک گروه مورد آندوسکوپی (۱۳۵ نفر) قرار گرفت و بر اساس یافته آندوسکوپی و تست اوره آز درمان شدند. گروه دیگر بر اساس نوع علائم و بدون آندوسکوپی درمان علامتی شدند. بیماران با علائم شبه زخم و یا زخم در آندوسکوپی با درمان ریشه کنی و بیماران با علائم اختلالات حرکتی با داروهای پروکینتیک و کاهش دهنده اسید درمان شدند. ارزیابی مجدد بیماران در ۴ و ۸ هفته ، ۴ ماه، ۸ ماه و ۱۲ ماه انجام شد و بیماران بالاتر از ۴۰ سال نیز پس از یک سال اندوسکپی شدند. در گروه درمان علامتی بدون اندوسکپی (۱۳۱ نفر) ۱۱ نفر بعد از ۲ ماه و ۲ نفر پس از ۸ ماه بدلیل عدم پاسخ به درمان یا عود علائم (حدود ۱۰ درصد) نیاز به آندوسکوپی پیدا کردند. یک نفر از گروه درمان علامتی بدون اندوسکپی پس از ۴ هفته به درمان جواب نداد که در اندوسکوپی برای وی تشخیص سرطان معده داده شد و یک نفر از گروه آندوسکوپی نیز زخم معده مقاوم به درمان داشت که پس از ۸ هفته سرطان معده برای وی تشخیص داده شد. در این تحقیق در صورت عدم وجود علائم هشدار، میزان بهبودی با درمان علامتی یا درمان بر اساس یافته آندوسکوپی برابر بود. با توجه به هزینه پایین تری که با درمان علامتی بیمار متصور می باشد، محققین این رویکرد را برای بیماران ایرانی مناسب تر دانستند و توصیه کردند در صورتی که بیمار به درمان علامتی پاسخ نداد حتما بایستی آندوسکوپی شود. این گروه درمان ریشه کنی را برای بیماران با علائم شبه زخم و بدون علائم هشدار و سن پایین تر نیز توصیه کرده اند.(۲۷و۲۸)

درمان تجربی یا محافظه کارانه در بیماران بدون علائم هشدار و سن زیر ۴۵ سال	
۴- توصیه می شود در بیماران کمتر از۴۵ سال و بدون علایم هشدارکه با سوء هاضمه برای اولین بار مراجعه می کنند با داروهای کاهش دهنده اسید(ترجیحا PPI)با یا بدون داروهای دیگر(پروکینتیک ها،آرامش بخش ها،بیسموت و...) به مدت ۴هفته درمان و پیگیری شوند و در صورت عدم پاسخ به درمان،جهت آندوسکوپی ارجاع داده شوند. ۵ ـ توصیه می شود بیمارانی که به درمان تجربی پاسخ مناسب می دهند، تا ۱ ماه داروها را ادامه دهند و سپس به تدریج کم و قطع نمایند و تا ۳ ماه پیگیری بالینی شوند و در صورت عود همان علائم وظاهر نشدن علائم هشدار، مجددا با ادامه همان داروها درمان و پیگیری شوند. ۶ ـ توصیه می شود بیمارانی که تا ۴ هفته به درمان های محافظه کارانه پاسخ نداده اند یا در پیگیری بالینی در هر زمانی که علائم هشدار بروز نماید بایستی برای اندوسکپی ارجاع شوند.	**سطح شواهد = ۱** **سطح توصیه ها = الف**

جایگاه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در سوء هاضمه بررسی نشده (استراتژی تست و درمان) چیست؟

ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در سوء هاضمه بررسی نشده	
با توجه به شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در جامعه، و یکسان بودن میزان بهبودی ریشه کنی و درمان تجربی در این بیماران: ۷ ـ ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در تمام بیماران با سوء هاضمه توصیه نمی شود. ۸ ـ در بیماران با سوء هاضمه جدید (بدون علائم هشدار و سن زیر ۴۵ سال) از نوع دیس پپسی شبه اولسر (یا بیماران با زخم پپتیک در ۳ سال گذشته که با عود همان علائم مراجعه نموده اند) در صورتیکه علائم هشدار ندارند و عفونت هلیکوباکتر پیلوری دارند می توان با درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری درمان و در صورت عدم پاسخ برای اندوسکپی ارجاع نمود. دیس پپسی شبه اولسر: شکایت از درد و سوزش سردل که با گرسنگی تشدید و با غذا خوردن بهتر می شود و یا بیمار را با درد و ناراحتی به طور مکرر از خواب بیدار می کند و با مصرف آنتی اسید بهتر می شود و حداقل برای سه روز یا بیشتر ادامه پیدا می کند.	**سطح شواهد = ب۱** **سطح توصیه ها = الف**

درمان دارویی و پیگیری

سوال: برای درمان و پیگیری سوءهاضمه عملکردی چه توصیه ای می شود؟

برای درمان بیماران با سوء هاضمه عملکردی عوامل مهمی مانند: تعریف و تلقی پزشک و بیمار از سوء هاضمه، وجود علائم روده تحریک پذیر، نوع ناراحتی(سوزش، درد، سنگینی و ..)، تنوع علائم، شدت ناراحتی، تداخلات احتمالی بین داروها، بیماریهای همراه، و وضعیت

عفونت هلیکوباکتر پیلوری بستگی دارد.(۲۹)

تجارب درمانی بیماران با سوء هاضمه عملکردی

به طور کلی نوع درمان بیماران با سوء هاضمه بر اساس نوع علائم توصیه می شود.

الف ـ بیمارانی که از درد و یا سوزش سردل شاکی می باشند. این بیماران با نوع Epigastric pain Syndrome بیشتر بدلیل افزایش اسیدیته معده دچار علائم می شوند. لذا به داروهای کاهنده اسید یا داروهای کاهش دهنده اسپاسم بهتر پاسخ می دهند.

ب ـ در حالی که بیماران با علائم اختلالات حرکتی (از نوع دیس موتیلیتی و تشدید با صرف غذا) بهتر است علاوه بر داروهای کاهش دهنده اسید درمانهای پروکینتیک نیز دریافت نمایند. این بیماران با نوع Post prandial distress syndrome بیشتر از یک نوع اختلال در دریافت تحریک یا Hyperalgesia رنج می برند و قاعدتا بایستی به داروهای موثر بر آستانه تحریک مانند دوز پایین داروهای ضد افسردگی بهتر جواب بدهند.

اصولا یکی از کاربردهای تقسیم بندی جدید Rome III استفاده از آن در تعیین و انتخاب نوع درمان برای بیمار می باشد.(۳۰) با این وجود مطالعات انجام شده در این بیماران هرچند که کامل و دقیق نبوده اند ولی رابطه ثابتی بین نوع علائم و نوع درمان را نشان نداده اند. نکته مهم دیگری راکه باید در درمان این بیماران مدنظر قرار داد، دلیل مراجعه بیمار به پزشک می باشد. در خیلی از مواقع بیماران به دلیل نگرانی از وجود بیماری خطرناک و پیشرونده از جمله سرطان معده به پزشک مراجعه می کند که اطمینان بخشی به بیمار موثرتر از دارو خواهد بود.

برای درمان سوءهاضمه عملکردی می توان از داروهای مختلفی با اثرات متفاوت و اکثرا به صورت ترکیبی استفاده کرد. انواع درمانهای به کار گرفته شده در این ناراحتی در جدول زیر (جدول ۱) جمع بندی شده است.

آیا درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بر بهبودی بیماران سوء هاضمه عملکردی(غیرزخمی) موثر است؟

در یک بررسی از مجموع ۱۷ مطالعه ای که بر روی ۳۵۶۶ بیمار سوءهاضمه و عفونت هلیکوباکتر انجام شده، نشاندهنده بهبودی در یک گروه اندک از بیماران می باشد.(۳۱) اخیرا مازولنی و همکاران شان از برزیل در یک مطالعه تاثیر این درمان را برای بیماران با دیس پپسی در مراکز مراقبت های اولیه بررسی کردند که در مقایسه با دارونما موثر تر بوده است و بایستی ۹ بیمار درمان شوند تا یکی از آنها پاسخ بدهد.(۳۲)

گر چه در مطالعات اروپایی و بعضی کشورهای آسیایی درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در درصد نسبتا کمی از بیماران با سوء هاضمه عملکردی (غیر اولسری) موثر واقع شده است ولی در مطالعه ای چند مرکزی در ایران در پایان یک مطالعه تصادفی ۹ ماهه میزان پاسخ به درمان در گروهی که عفونت آنها ریشه کن شده بود با گروهی که ریشه کنی در آنها موفقیت آمیز نبود تفاوت معنی داری مشاهده نشد.(۳۳)

بطور کلی مطالعات مشابه قبلی نشان می دهد که از هر ۱۳ تا ۱۵ بیمار یک نفر به این درمان پاسخ طولانی اثر می دهند. با توجه به اینکه با یک درمان ۱ تا ۲ هفته ای، بخشی از بیماران می توانند برای یک سال یا بیشتر بهبودی داشته باشند این درمان برای این عده کاملا هزینه اثربخش می باشد.(۳۴)

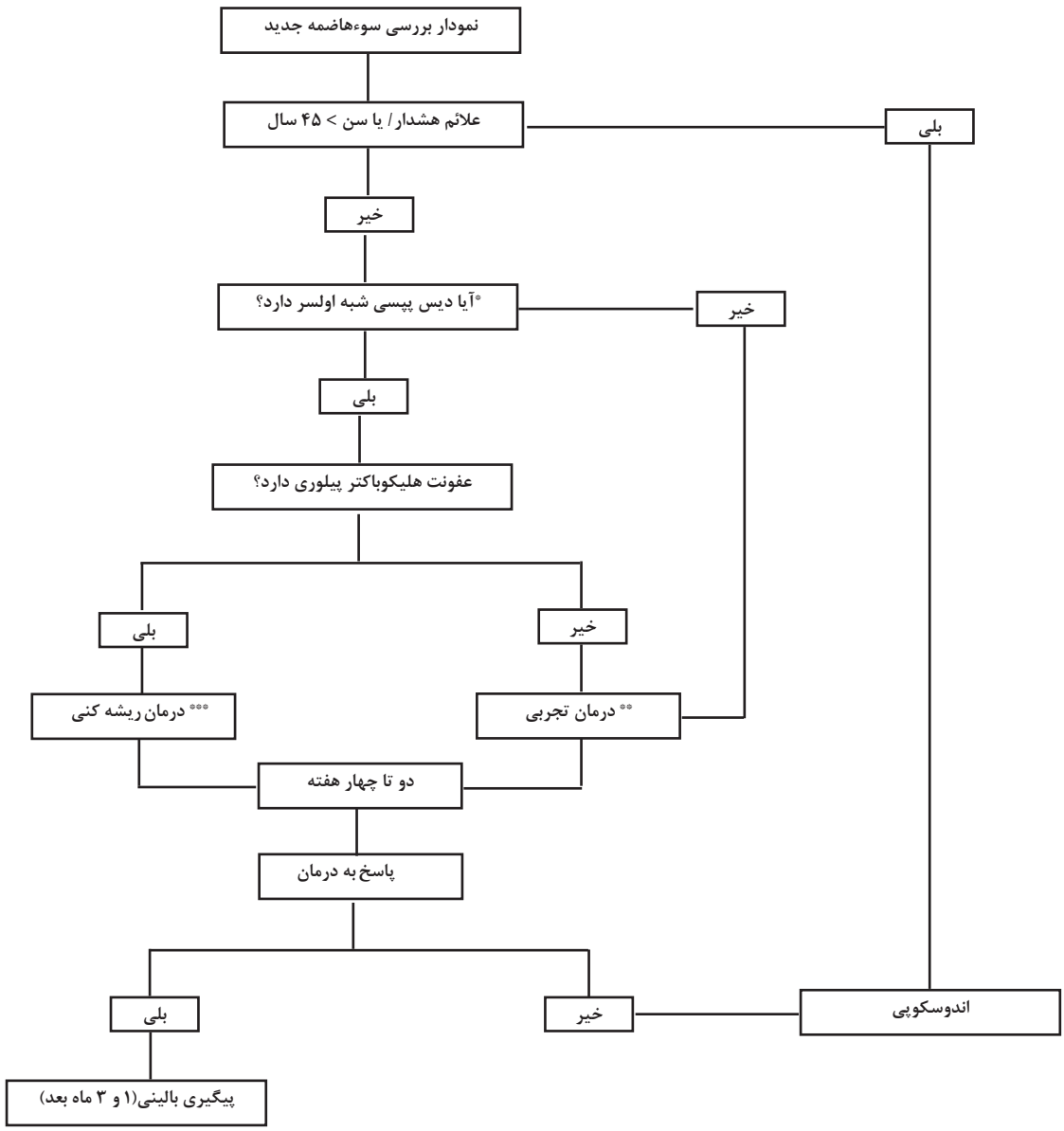
با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر در جامعه ما، بار عظیم اقتصادی برای ریشه کنی در بیماران، تاثیر ناچیز این درمان بر علائم بیماران و احتمال افزایش بیماری هایی مانند رفلاکس اسید، آسم ریوی و سرطان های کاردیای معده، و نتایج یک نظر سنجی از متخصصین گوارش و کبد ، درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری برای بیماران با سوء هاضمه عملکردی در ایران توصیه نمی شود .(۳۵)

درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه عملکردی (دیس پپسی غیر اولسری یا فونکسیونل)	
۹- درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه عملکردی (دیس پپسی غیر اولسری یا فونکسیونل) توصیه نمی شود. در این بیماران توصیه می شود براساس قضاوت پزشک و رضایت بیمار با یک یا چند اقدام زیر مورد مراقبت قرار گیرند. الف ـ دادن اطمینان خاطر، توجیه بیمار، و رعایت دستورات غیر دارویی ب ـ درمان های کاهش دهنده اسید (ترجیحا PPI) ج ـ داروهای پروکینتیک از جمله دومپریدون یا متوکلوپرومید د ـ داروهای پوشش دهنده مخاط مانند بیسموت ساب سیترات زـ درمان های آنتی اسپاسمودیک، و ضد نفخ ها ح ـ داروهای آرام بخش ها و داروهای ضد افسردگی با دوز پایین ط ـ درمان های گیاهی تایید شده در فارماکوپه ایران ی ـ مشاوره روانپزشکی در صورت نیاز	**سطح شواهد = الف** **سطح توصیه= ب**
۱۰ ـ توصیه می شود بیمارانی که به عنوان سوء هاضمه عملکردی درمان می شوند و به درمان تجربی پاسخ رضایت بخش نمی دهند تحت بررسی های تشخیصی ـ تکمیلی زیر قرار گیرند: الف ـ شمارش گلبولی و پلاکت، رسوب خونی، آزمایش های کبدی (ترانس آمینازها، الکالین فسفاتاز، بیلی روبین)، قندخون، کراتینین، آزمایش مدفوع و در صورت نیاز آزمایش های تیروئیدی ب ـ بر اساس علائم ونشانه های بیمار بررسی های دیگری از جمله سونوگرافی شکم، کولونوسکپی و ... توصیه می شود.	

ضمیمه ها

جدول۱: درمان های سوء هاضمه عملکردی و میزان تاثیرآنها

درمان های دارویی سوء هاضمه	مثال	تاثیردرمانی
بلاک کننده های پمپ ئیدروژن	امی پرازول، پنتوپرازول	بهتر از دارونما و هزینه اثربخش
آنتاگونیست گیرنده نوع ۲ ـ هیستامینی	سایمتدین، رانی تیدین، فاموتیدین	بهتر از دارونما و هزینه اثربخش
پوشش دهنده های مخاط معده	سوکرالفیت، آنتی اسیدها	بدون تاثیر
ضدنفخ ها	سایمتیکون	نامعلوم
پروکینتیک ها	متوکلوپرومید، دامپریدون	بهتر از دارونما
فراورده های گیاهی	Iberogast (Iberis, peppermint, Camomille) - Artichoque leaf extract - Xinwei decoction - Ganaton (itorpide hydrochloride) - Capsaicin	موثر و هزینه اثربخش
ضد افسردگی ها	ضد افسردگی ها	موثرتر از دارونما
ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری	آنتی بیوتیک + PPI	موثر و هزینه اثربخش در درصد کمی از بیماران



* دیس پپسی شبه اولسر: شکایت از درد و سوزش سردل که با گرسنگی تشدید و با غذا خوردن بهتر می شود و یا بیمار را با درد و ناراحتی به طور مکرر از خواب بیدار می کند و با مصرف آنتی اسید بهتر می شود و حداقل برای سه روز یا بیشتر ادامه پیدا می کند.
** درمان تجربی(ایمپریکال)شامل آنتی اسید/و کاهش دهنده های اسید با یا بدون پروکینتیک می باشد.
*** درمان ریشه کنی ۲ هفته ای هلیکوباکترپیلوری

الگوریتم بررسی سوء هاضمه جدید

شاخص های ممیزی استفاده از راهنمای بالینی سوء هاضمه

حیطه ممیزی	سوال
شرح حال و ثبت در پرونده	آیا در سوابق بیمار در مورد مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی یادداشت شده است؟ آیا وجود یا عدم وجود نشانه های هشدار در پرونده یا گزارشات بیمار قید شده است؟
آندوسکوپی	آیا دلیل انجام اندوسکپی بر اساس توصیه های راهنما (وجودنشانه های هشدار، سن بالاتر از ۴۵ یا عدم پاسخ به درمان تجربی) برای بیمار مشخص شده است؟ آیا برای فرد بالای ۴۵ سال با سوءهاضمه بررسی نشده، اندوسکپی انجام شده است؟ آیا حین اندوسکپی در صورت نیاز بررسی هلیکوباکتر پیلوری برای بیمار انجام شده است؟
درمان تجربی یا محافظه کارانه	ایا انتخاب درمان محافظه کارانه مطابق راهنما تجویز شده است؟ آیا بیمار درمان تجربی مناسب دریافت کرده است؟ آیا بیمار پس از دریافت درمان تجربی مورد ارزیابی مجدد بالینی قرار گرفته است؟
درمان هلیکوباکتر پیلوری	آیا درمان هلیکوباکتر پیلوری در بیمار با سوء هاضمه شبه اولسر تجویز شده است؟ آیا پس از درمان ریشه کنی بررسی شده است؟ آیا پس از درمان مورد ارزیابی مجد قرار گرفته است؟
بررسی های تکمیلی	آیا بررسی های تکمیلی برای بیماران با سوء هاضمه و اندوسکپی طبیعی انجام شده است؟ آیا در بیمار پس از عدم پاسخ به درمان، سونوگرافی وآزمایشات تشخیصی دیگر انجام شده است؟

کشور	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59
گینه‌نو	2.78	7.09	11.58	31.08	40.85	52.39
مغولستان	7.84	16.28	26.9	36.93	51.01	71.89
کره جنوبی	3.27	6.16	10.49	18.09	29.68	46.53
چین	1.95	3.55	7.03	12.54	24.09	43.24
ژاپن	1.78	3.41	5.98	10.42	18.93	33.81
ایران	1.23	2.16	4.2	7.63	15.05	27.24
آلمان	0.57	1.08	4.58	4.58	8.27	13.46
آمریکا	0.44	0.77	1,36	2.33	3.76	5.41
انگلستان	0.36	0.63	1.33	2.27	4.14	7.2

*http://viz.healthmetricsandevaluation.org/gbd-compare/

108

آمار جهانی مرگ ومیر ناشی از سرطان معده در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر(در سال ۲۰۱۰)(۱۵)*

REFERENCES

1. Aghazadeh R MAA, Ansari Sh, Ranjbar M, Hosseinnejad Yazdi M, Honarkar Z, et al. Epidemiology of dyspepsia in Nahavand, Iran. *Pejouhesh* 2005;29:33-6.
2. Bazrkar M PM, Habibi M, Moghimi Dehkurdi B, Safaee A, Pourhoseingholi A, Khalafi AR, Zali MR. Uninvestigated dyspepsis and it's related factors in an Iranian community. *Saudi M J* 2009;30:397-402.
3. Khademolhosseini F, Zare N, Salehi M, Heydari ST, Beheshti M, Saberi-Firoozi M. Prevalence of Dyspepsia and its Correlation with Demographic Factors and Lifestyle in Shiraz,Southern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2010;2:24-30.
4. Hatami KH PA, Azimi K, Sarrafi M, Mehrabani M, Mostajabi P, Akbari M. Dyspepsia, Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome Among Blood Donors. *Govaresh* 2003;8:138-46.
5. Majlesi A MKK, Karimi MM. Prevalence of dyspepsia in rural districts of Hamadan City in 2002. *Scientific Journal of Hamedan University of Medical Sciences and Health Services* 2004;11:47-50.
6. Dyspepsia: Management of dyspepsia in adults in primary care NICE clinical guidelines. (August 2004 (last modified: June 2005)).
7. Agreus L BL. The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002;20:347–55.
8. Moghimi-Dehkordi B VM, Khoshkrood Mansoori B,Kasaeian A,Safaee A,Habibi M,Pourhoseingholi A,Pourhoseingholi M. A,Zali M. R. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. Arab journal of gastroenterology: the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology 2011;12:86-9.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Dyspepsia. A national clinical guideline
10. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998;114:582-95.
11. An update of the Canadian dyspepsia working group (CanDys) clinical management tool (2009 update).
12. Massarrat S, Ebrahimi-Daryani N, Malekzadeh R. Approach to Dyspepsia According to Helicobacter Pylori Status in Iran. *Govaresh* 2009;14:33-5.
13. Talley SKL, Shu-Dong Xiao, Huck Joo Tan, Chun-Ying Wu, Hyun Chae Jung, Bui Huu Hoang, Udom Kachintorn, Khean-Lee Goh, Tsutomu Chiba and Abdul Aziz Rani. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter Pylori infection American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009;24:1587-600.
14. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003;107:113-8.
15. http://viz.healthmetricsandevaluation.org/gbd-compare.
16. Boghratian AH, Hashemi MH, Kabir A. Gender-related differences in upper gastrointestinal endoscopic findings: an assessment of 4,700 cases from Iran. *Journal of gastrointestinal cancer* 2009;40:83-90.
17. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12:576-83.
18. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:390-401.
19. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
20. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JA, Kalloo AN, Petersen BT, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:815-7.
21. Khademi H, Radmard AR, Malekzadeh F, Kamangar F, Nasseri-Moghaddam S, Johansson M, et al. Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: a 7-year cross-sectional study. *PLOS One* 2012;7:e39173.
22. 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.
23. 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.
24. Hu WH LS, Lam CL, Wong WM, Lam KF, Lai KC, Wong YH, Wong BC, Chan AO, Chan CK, Leung GM, Hui WM. Comparison between empirical prokinetics, Helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: a one-year study. *World J Gastroenterol* 2006;21:5010-16.
25. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: Helicobacter pylori'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment pharmacol Ther* 2008;28:534-44.
26. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. *BMJ* 2001;322:898-901.
27. Fakhrieh S EAM, Mohaghegh Shalmani H. Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the large endoscopic data. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench* 2008;1:25-31.
28. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. The Cochrane database of systematic reviews. 2005:CD001961.
29. Monkemuller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. World journal of gastroenterology: *World J Gastroenterol* 2006;12:2694-700.
30. Lacy BE, Talley NJ, Camilleri M. Functional dyspepsia: time to change clinical trial design? *Am J Gastroenterol* 2010;105:2525-9.

31. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD002096.
32. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch J Med* 2011;171:1929-36.
33. Alizadeh-Naeeni F, Pourkhajeh M, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Massarrat S. 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.
34. Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on "Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia". *Archives of internal medicine* 2011;171:1936-7.
35. Massarrat S. Why Non-Ulcer Dyspepsia with Helicobacter pylori infection shouldnt be eradicated. *Govaresh* 2013;17:264-5.