

مقایسه رژیم سه‌دارویی هفت‌روزه امپرازول + کلاریترومایسین + آموکسی‌سیلین با دوزهای بالا و پایین در ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتریلوری در مبتلایان به دیس‌پپسی

علی اصغر کشاورز^{۱*}؛ بابک ایزدی^۲؛ منصور رضایی^۳؛ امیر شاکرمی^۱

چکیده

زمینه: نظر به اهمیت میکروب هلیکوباکتریلوری در بیماری‌های گوارشی، رژیم بهینه برای ریشه‌کنی آن سال‌ها است که مورد بحث پژوهشگران است. در این تحقیق سعی شده تا کارآیی رژیم‌های سبک‌تر ریشه‌کنی و نیز اثر ریشه‌کنی بر علائم گوارشی بررسی شود.

روش‌ها: مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی موازی در ۵۶۰ بیمار مبتلا به دیس‌پپسی در طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ در مرکز آموزشی-درمانی امام رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام گرفت. افرادی که طبق معیار Rome II دیس‌پپسی داشته و داوطلب آندوسکوپی بودند از لحاظ وجود میکروب هلیکوباکتریلوری با روش اوره‌آز سریع و هیستولوژی بررسی شدند و علائم بالینی آن‌ها در پرسشنامه خاص ثبت گردید. بیمارانی که حامل میکروب بودند به صورت تصادفی در یکی از دو گروه دوز بالا یا معمول (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم + کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم) و دوز پایین (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم + کلاریترومایسین ۲۵۰ میلی‌گرم + آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم) هر ۱۲ ساعت به مدت یک هفته تحت درمان قرار گرفتند. ۴ هفته پس از اتمام درمان، میزان ریشه‌کنی و بهبود علائم به شرح سابق مورد بررسی قرار گرفت. عوارض دارویی نیز با استفاده از یک پرسشنامه ثبت گردیدند.

یافته‌ها: از ۵۶۰ بیمار مورد مطالعه میکروب هلیکوباکتریلوری در ۴۸۰ بیمار (۸۵/۷٪) مثبت بود. همچنین کارآیی ریشه‌کنی دو رژیم برابر و در حد ۸۷/۵ درصد بود. ترش کردن قبل از شروع درمان به‌طور معناداری با عدم ریشه‌کنی در انتهای درمان مرتبط بود. گرچه افرادی که در ابتدا آلوده به هلیکوباکتر بودند به‌طور معناداری کم‌تر ترش می‌کردند، اما ریشه‌کنی به‌طور معناداری موجب تخفیف علائم از جمله ترش کردن و نیز احساس بهبودی بیماران به‌طور غیرمعناداری شد. عوارض دارویی خفیف و زودگذر در ۱۱ درصد افراد دوز معمول و ۸ درصد دوز پایین مشاهده گردید ولی هیچ‌کدام منجر به قطع درمان نگردید.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این تحقیق، میزان ریشه‌کنی و بهبود علائم در رژیم درمانی سه‌گانه دوز پایین و یک‌هفته‌ای، در منطقه ما برابر رژیم معمولی بوده و در حد قابل قبولی است. همچنین ریشه‌کنی ترش کردن را کم می‌کند. درمان هلیکوباکتر حتی اگر منجر به ریشه‌کنی نشود، علائم را بهبود خواهد داد.

کلیدواژه‌ها: دیس‌پپسی، هلیکوباکتریلوری، ریفلاکس، امپرازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین

«دریافت: ۱۳۸۷/۲/۲۵ پذیرش: ۱۳۸۸/۲/۱»

۱. گروه داخلی، دانشگاه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

مقدمه

با شناخت میکروب هلیکوباکتریلوری و نقش آن در بیماری‌های دستگاه گوارشی از جمله زخم پپتیک، سرطان‌های معده، رفلکس اسید و حتی دیسپپسی، فعالیت‌ها بر ریشه‌کنی آن متمرکز شده است (۱). سال‌هاست که محققین به دنبال یافتن بهترین رژیم دارویی برای ریشه‌کنی آن هستند، از نظر محققین یک رژیم ایده‌آل باید توان ۹۰ درصد ریشه‌کنی میکروب را داشته باشد (۲). تاکنون به علت‌های مختلف مانند مقاومت دارویی در رژیم‌های به‌کاربرده‌شده و یا عوارض دارویی بالا در بعضی از رژیم‌ها هنوز به این رژیم ایده‌آل دسترسی پیدا نشده است (۳). بنابراین مطالعات برای نیل به این هدف با رژیم‌های مختلف دارویی با دوز و طول درمان‌های متنوع در مناطق مختلف دنیا انجام می‌گیرد. یکی از عوامل مهم در انتخاب نوع و طول درمان بستگی به مقاومت میکروب به آنتی‌بیوتیک‌ها در هر منطقه و کشور دارد (۴ و ۵). در کشور ما رژیم چهاردارویی حاوی امپرازول، مترونیدازول، بیسموت و تتراسیکلین که به‌عنوان خط دوم درمانی در کنفرانس ماستریخت ۲۰۰۵ شناخته شده است سال‌ها روش انتخابی مورد استفاده بوده است (۶)، ولی به‌علت مقاومت بالای میکروب به داروی مترونیدازول در ایران، در این رژیم کارایی آن در درمان کم‌تر شده است (۷). در حال حاضر رژیم پیشنهادی که به‌عنوان خط اول درمانی توصیه می‌شود و به‌وسیله کنفرانس وحدت رویه درمان هلیکوباکتریلوری در مجمع سوم ماستریخت در سال ۲۰۰۵ مورد توافق قرار گرفته است، شامل درمان کلاسیک سه‌گانه (امپرازول

کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین) به‌مدت ۱۴-۱۰ روز می‌باشد که در مطالعات مختلف ریشه‌کنی قابل قبول داشته است (۶). مطالعات با این رژیم درمانی در مناطق مختلف دنیا با توجه به روش درمانی به‌کاررفته از نظر دوز و طول درمان و همچنین بسته به مقاومت میکروب هلیکوباکتر در آن ناحیه به داروی کلاریترومایسین نتایج مختلف داشته است (۷). در مناطقی که مقاومت به میکروب، بالای ۲۰ درصد گزارش شده است قدرت ریشه‌کنی آن پایین است و کم‌تر توصیه به‌کارگیری رژیم‌های حاوی کلاریترومایسین می‌شود (۸ و ۹). خوشبختانه در منطقه ما مطالعات نشان داده که در حال حاضر مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در بزرگسالان در سطح پایینی است (۵). بنابراین استفاده از این روش درمانی قابل به‌کارگیری در منطقه ما می‌باشد. رژیم‌های حاوی کلاریترومایسین به‌علت گرانی دارو در استفاده عمومی دارای بار اقتصادی برای بیماران است و به‌کارگیری رژیم کلاسیک به‌مدت ۱۴-۱۰ روز برای درمان معمول هزینه‌بردار است. مطالعه حاضر که روشی تعدیلی در دوز و طول درمان روش معمولی است در صورت تأثیر نداشتن بر کارایی درمانی آن می‌تواند مقرون به‌صرفه و راه‌گشا باشد. به‌همین منظور این بررسی در مرکز آموزشی و درمانی امام رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه در طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی موازی است که به‌صورت نمونه‌گیری در دسترس بر روی ۵۶۰ بیمار

در صورت مثبت بودن هردو آزمایش (وجود میکروب هلیکوباکتریپیلوری) با اطلاع بیمار، آگاهانه به وی رژیم ضد میکروب هلیکوباکتریپیلوری داده می‌شد و این رژیم به صورت تصادفی به یکی از دو شکل رژیم دوز پایین (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز + کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و رژیم دوز بالا (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز + کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) بود که مدت مصرف هر دو رژیم برابر و به مدت یک هفته بود.

بلافاصله پس از مثبت شدن آزمایش بیماران، آن‌ها داروها را شروع کرده و به مدت یک هفته مصرف می‌کردند و سپس چهار هفته پس از اتمام داروها مجدداً از نظر وجود میکروب هلیکوباکتریپیلوری (ریشه‌کنی یا عدم ریشه‌کنی) به شرح سابق آندوسکوپی و بیوپسی می‌شدند. این بار هم نمونه‌ها به روش‌های اوره‌آز سریع و هیستوپاتولوژی بررسی می‌شدند.

بیماران دو گروه دوز پایین و دوز بالا از لحاظ میزان ریشه‌کنی موفق (عدم وجود میکروب هلیکوباکتریپیلوری در هر دو آزمایش اوره‌آز سریع و هیستوپاتولوژی آندوسکوپی نوبت دوم)، بهبود برخی علائم (مانند ترش کردن)، احساس رضایت کلی و نیز بروز عوارض، بررسی و با هم مقایسه شدند. بررسی علائم کلینیکی و عوارض دارویی قبل و بعد از درمان بر اساس پرسشنامه انجام می‌شد.

برای مقایسه دو گروه از آزمون‌های لون (تساوی

با دیس‌پپسی انجام گرفت. بررسی بدون هیچ محدوده سنی خاصی در بین مراجعین به درمانگاه گوارش بیمارستان امام رضا کرمانشاه که مبتلا به دیس‌پپسی و داوطلب آندوسکوپی بوده‌اند، انجام شده است.

معیارهای ورود به مطالعه همان اندیکاسیون‌های معمول آندوسکوپی بودند (ابتلا به دیس‌پپسی در سن بالای ۵۰ سال در مراجعه اول و در سن زیر ۵۰ سال در حضور کاهش وزن، استفراغ مداوم، دیسفاژی، ادینوفاژی، آنمی، هماتمز، آنمی فقر آهن توجیه‌نشده و سابقه فامیلی سرطان معده و زردی).

در ضمن بیمارانی که طی دو هفته قبل از انجام آندوسکوپی آنتی‌بیوتیک یا داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI) دریافت کرده بودند، یا بیماران مبتلا به بیماری‌های بدخیم معده، نارسایی کلیه، قلب، کبد یا افرادی که شخصاً تمایلی به شرکت در مطالعه نداشتند، از مطالعه خارج شدند.

این افراد ابتدا آندوسکوپی می‌شدند (با دستگاه ویدیو آندوسکوپ شرکت پنتاکس ساخت ژاپن، مدل EPK-200) و بر اساس تشخیص آندوسکوپی به چهار گروه یعنی: دیس‌پپسی بدون زخم (Nonulcer dyspepsia)، گاستریت و دئودنیت یا هردو با هم، زخم اثنی عشر و زخم معده تقسیم می‌شد. سپس در حین آندوسکوپی برای بررسی وجود میکروب هلیکوباکتریپیلوری، دو نمونه از قسمت آنتر معده برای انجام آزمایش اوره‌آز سریع (کیت شرکت شیمی آنزیم) و چهار نمونه برای هیستوپاتولوژی (بررسی توسط پاتولوژیست برای مشاهده مستقیم میکروب در معده) به عمل می‌آمد.

تشخیص‌های مختلف با هم مقایسه شد که در بیماران با زخم دوازدهه و زخم معده در ۱۰۰ درصد بیماران مثبت شد. فراوانی میکروب هلیکوباکتریپیلوری در کل بیماران و در انواع ضایعات به تفکیک در نمودار ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه مشخص شد که نتایج آزمایش هلیکوباکتر اولیه در زنان به‌طور معناداری مثبت‌تر از مردان بود (۸۹/۷٪ در مقابل ۸۱/۵٪) ($P \leq 0/004$).

میزان ریشه‌کنی در هر دو رژیم در حد قابل قبول ۸۷/۵ درصد بود و هیچ تفاوتی با هم نداشت. گرچه ریشه‌کنی بر حسب جنسیت در رژیم دوز بالا در مردان و در رژیم دوز پایین در زنان بیشتر بود، اما این مقادیر از نظر آماری معنادار نبود.

سوزش سر دل به‌عنوان یک شکایت مهم مرتبط با دیس‌پپسی هم در ابتدا و هم پس از پایان درمان بررسی شد؛ سوزش سر دل در بدو مراجعه در افرادی که

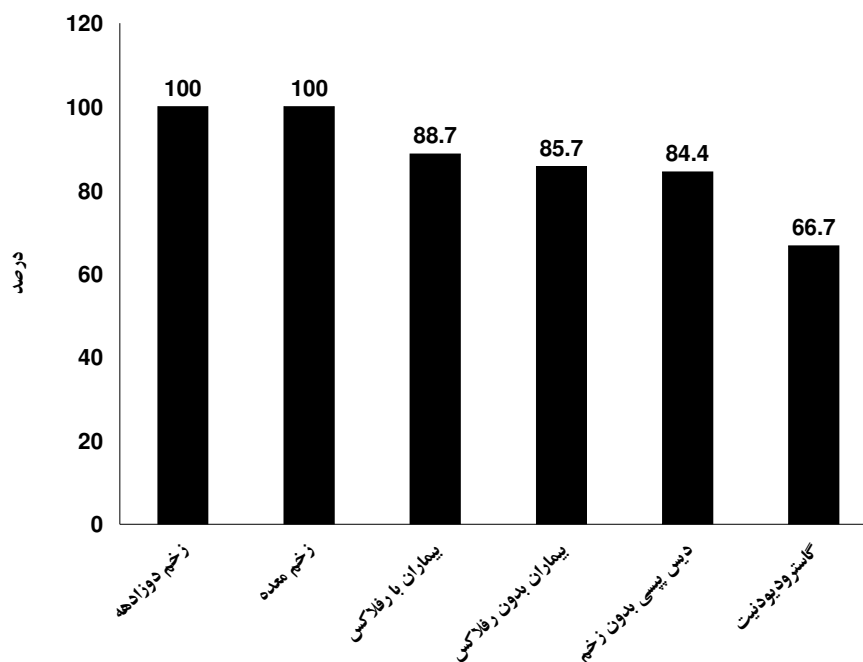
واریانس‌ها و تی مستقل و کای‌دو استفاده شد. برای همسان‌سازی گروه‌ها برحسب متغیرهای کمی از آزمون‌های مذکور و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای‌دو استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد کل افرادی که در ابتدا تحت آندوسکوپی قرار گرفتند ۵۶۰ نفر (زن و مرد) بود. از این تعداد ۴۸۰ نفر آزمایش اوره‌آز سریع و هیستولوژی مثبت برای هلیکوباکتر داشتند. متوسط سن در گروه دوز پایین $41/07 \pm 15$ و در گروه دوز بالا $39/22 \pm 16$ سال بود. شایع‌ترین یافته آندوسکوپی، دیس‌پپسی بدون زخم بود. مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران مورد مطالعه و نیز یافته‌های آندوسکوپی علل دیس‌پپسی در این بررسی در جدول ۱ نشان داده شده است. شیوع آزمایش مثبت در

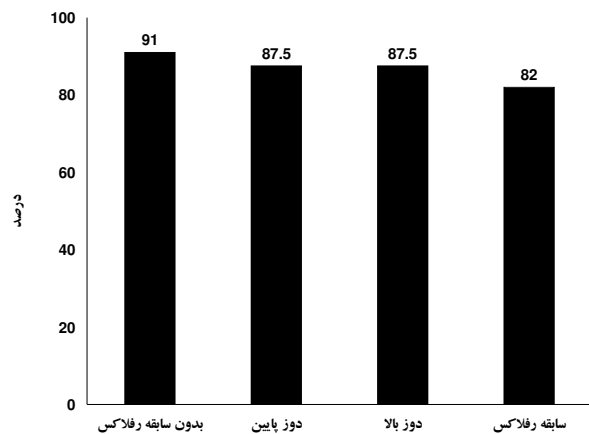
جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران مورد مطالعه در دو گروه درمانی

رژیم درمانی		متغیرها
دوز بالا	دوز پایین	
۱۳۰ (۲/۵۴٪)	۹۰ (۵/۳۷٪)	جنس زن
۱۱۰ (۸۰/۶۲٪)	۱۵۰ (۵/۶۲٪)	مرد
$39/22 \pm 16$	$41/07 \pm 15$	سن (میانگین)
۱۵۰ (۶۲/۵٪)	۱۲۰ (۵۰٪)	دیس‌پپسی بدون زخم
۵۰ (۸/۲۰٪)	۷۰ (۲۹/۲٪)	زخم دوازدهه
۳۰ (۵/۱۲٪)	۳۰ (۵/۱۲٪)	گاسترودیونیت
۱۰ (۴/۲٪)	۲۰ (۳/۸٪)	زخم معده
۱۰۰ (۷/۴۱٪)	۱۲۰ (۵/۵۴٪)	سابقه رفلاکس (سوزش سردل)



نمودار ۱- فراوانی میکروب هلیکوباکتریلوری در بیماران مورد مطالعه به تفکیک ضایعه

نبود. بروز عوارض گزارش شده پس از درمان بسیار کم بود، ۱۱ درصد در گروه دوز معمول و ۸ درصد در گروه دوز پایین مبتلا به موارد اسهال خفیف بودند که خود محدودشونده بوده و هیچ‌کدام منجر به قطع درمان نشدند.



نمودار ۲- میزان ریشه‌کنی دو رژیم درمانی در کل و در بیماران

با و بدون سابقه رفلکس گاستروپودینین

آزمایش هلیکوباکتر اولیه مثبت داشتند، به‌طور معناداری کم‌تر از افرادی بود که آزمایش هلیکوباکتر اولیه منفی داشتند.

همچنین افرادی که در بدو مراجعه سوزش سر دل داشتند، به‌طور معناداری مقادیر ریشه‌کنی کم‌تری در انتهای درمان داشتند، یعنی سوزش سر دل در ابتدا پیش‌بینی‌کننده ریشه‌کنی کم‌تر بود (نمودار ۲). همچنین بهبود سوزش سر دل پس از درمان به‌طور معناداری در افرادی که ریشه‌کنی موفق داشتند بیشتر بود. بیشتر افراد پس از درمان احساس بهبود و رضایت‌مندی نسبی داشتند. ۱۲/۵ درصد احساس عدم بهبودی، ۷۰/۸ درصد بهبودی نسبی و ۱۶/۷ درصد رضایت‌مندی کامل داشتند و این احساس گرچه در افرادی که ریشه‌کنی موفق داشتند بیشتر بود، اما مقادیر آن از نظر آماری معنادار

بحث

در این بررسی شیوع میکروب هلیکوباکتریلوری در بیماران ما ۸۵/۷ درصد بود. در مطالعاتی که در کشورهای غربی انجام شده شیوع هلیکوباکتریلوری در حد ۵۰-۲۰ درصد گزارش شده است (۱)، از آنجا که اپیدمیولوژی میکروب با عوامل بهداشتی و اقتصادی مرتبط است (۲) و با توجه به اختلافات این عوامل بین کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می توانند توجیه گر نتایج مطالعه حاضر باشند. در این مطالعه شیوع میکروب هلیکوباکتر در زنان به طور معناداری بیشتر بود که توجیهی برای آن نداریم.

میزان قابل قبول ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در یک رژیم استاندارد، حداقل باید حدود ۹۰-۸۵ درصد باشد که در این تحقیق میزان ریشه کنی ۸۷/۵ درصد بود که در یک حد قابل قبول است. تاکنون مطالعات بسیار کمی در مقایسه رژیم های درمانی کاملاً مشابه با این مطالعه انجام شده است و هیچ مطالعه مشابهی در ایران انجام نشده است. اغلب مطالعات، یا رژیم های دیگر را با هم مقایسه کرده اند و یا مدت درمان آنها طولانی تر (۱۴-۱۰ روز) بوده است.

در یک بررسی مشابه در سال ۲۰۰۵ در ژاپن میزان ریشه کنی در گروه دوز پایین حدود ۷۸/۸ درصد و در گروه دوز بالا در حد ۸۳ درصد بود که مانند بررسی حاضر تفاوت معناداری با هم نداشتند (۱۱). در این بررسی به رغم این که دوز داروها دو برابر داروهای به کاررفته در این تحقیق بوده است، اما میزان ریشه کنی پایین تر از بررسی حاضر بوده است. البته باید در نظر

داشت که روش اثبات ریشه کنی در تحقیق ما بر مبنای منفی شدن در هر دو روش تهاجمی اوهره آز سریع و هیستولوژی بوده است، در حالی که در بررسی بالا براساس روش غیرتهاجمی UBT بوده است. در یک بررسی در کشور ترکیه (۱۲) که با سه روش درمانی مختلف انجام گرفته بود و در یک بازوی مطالعاتی آن، روش دوز استاندارد داده شده بود، میزان ریشه کنی میکروب پایین و حدود ۴۰/۷ درصد بود که پایین تر از میزان ریشه کنی مطالعه حاضر است، که علت این اختلاف شاید میانگین بالای سنی بیماران در مطالعه آنها باشد. به هر حال هم در مطالعه حاضر و هم مطالعه مذکور بررسی برحسب میزان حساسیت میکروب به آنتی بیوتیک ها انجام نگرفته است که بتوان از مقاومت میکروبی به عنوان یک عامل بحث نمود که می تواند عامل تورش در بررسی های هر دو مطالعه باشد. در یک مطالعه که توسط ملک زاده و همکارانش (۱۳) که با دوز معمول انجام شده بود و مقاومت میکروب هلیکوباکتر به کلاریترومایسین حدود ۱/۲ بود و رژیم درمانی ۴ و ۷ روزه را بررسی کرده بودند میزان ریشه کنی آن هم بسیار پایین بود (۳۵/۵٪). در صورتی که در گروه ما با دوز استاندارد و طول درمان هفت روز میزان ریشه کنی ۸۷/۵ درصد بود. به رغم حساسیت خوب میکروب به آنتی بیوتیک در مطالعه مذکور، علت این ریشه کنی پایین قابل توجیه نیست، از آنجا که مطالعه آنها در استان اردبیل بوده و از مناطق اندمیک سرطان معده است شاید سوش میکروب و یا غلظت و یا رفتار میکروب در هر منطقه جغرافیایی متفاوت باشد.

در انتهای مطالعه ریشه‌کنی کم‌تری داشته‌اند، شاید به این دلیل که به‌خاطر اسیدیته بالاتر (گاستریت نوع آنترال با دانسیته زیاد میکروب) نیاز به دوز بالاتری از داروهای PPI داشته‌اند که این دوز در مطالعه حاضر برای دو گروه ثابت و در حد ۴۰ میلی‌گرم امپرازول در روز بوده است.

رضایت‌مندی در پایان درمان ارتباط معناداری با ریشه‌کنی نداشته که شاید به‌علت تأثیرات آنتی‌اسید امپرازول و یا اثر پلاسبوی داروها باشد. در نهایت هر دوی این رژیم‌ها کاملاً قابل تحمل و کم‌عارضه بودند.

نتیجه‌گیری

این تحقیق نشان داد که شیوع هلیکوباکتریلوری در کرمانشاه بیش‌تر از آمارهای غربی است و ریشه‌کنی آن موجب بهبود علایم از جمله ترش کردن می‌شود و رضایت بیمار را نیز در بر دارد. رژیم دوز پایین با هزینه کم‌تر و تحمل بهتر بیمار، با میزان ریشه‌کنی قابل قبول و در حد رژیم دوز بالا کاملاً بدون عارضه و مقرون به صرفه و قابل توصیه است.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که در این تحقیق به خصوص در امر جمع‌آوری داده‌ها و بررسی‌های آزمایشگاهی به پژوهشگران یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

در تحقیق حاضر، حضور هلیکوباکتریلوری در آندوسکوپی اول ارتباط معنادار معکوسی با شکایت ترش کردن داشت، یعنی هلیکوباکتر احتمالاً با مکانیسمی که برای ما نامشخص است (شاید کاهش اسیدیته معده) موجب کاهش ترش کردن می‌شود و این با تحقیقات قبلی هماهنگ است (۱۳ و ۱۴).

گرچه برخی بررسی‌های قبلی حاکی از این بوده که ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری موجب تشدید ترش کردن می‌شده و برخی تحقیقات نشان داده که ریشه‌کنی باعث تخفیف ترش کردن شده است (۱۵). قاعداً انتظار

می‌رفت که ریشه‌کنی هلیکوباکتر موجب تشدید ترش کردن شود، در تعدادی از بیماران این اتفاق افتاد (۲۰٪). در رژیم دوز بالا و ۲۵٪ در رژیم دوز پایین تشدید ترش کردن) اما در کل در ۶۸/۲ درصد افراد ترش کردن بهبود یافته و به‌طور معناداری در افرادی که ریشه‌کنی موفق داشته‌اند، پس از درمان، شکایت از ترش کردن کم‌تر شده است. برای این تناقض توجیهی وجود ندارد و شاید به نوع گاستریت ایجادشده به‌وسیله میکروب هلیکوباکتر ربط داشته باشد بدین معنا که اگر گاستریت ایجاد شده از نوع آنترال باشد پس از درمان موجب کاهش و اگر رفتاری بدنه معده باشد باعث افزایش ترش کردن می‌شود و با مطالعات قبلی در جهان مطابقت دارد (۱۶).

همچنین افرادی که در ابتدای درمان ترش می‌کرده‌اند،

References

1. GOMF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1): 3-15.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morgan C, Hungin AP, Jones R, Graham DY, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht2-2000 consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2): 167-180.
3. Lam SK, Tallet NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(1): 1-12.
4. Mohamadi M, Doroud D, Massarrat S, Faravvashi MJ. [Clarithromycin resistance in Iranian *H. pylori* strains before introduction of clarithromycin. *Helicobacter (Persian)*] 2003; 8(1): 80-82.
5. Mohajeri P, Nababi J, Salimi GH, Abdoli G. [Prevalence of antibiotic resistance to *H. pylori* in adult gastric biopsies in Imam Khomeini hospital of Kermanshah in West of Iran (Persian)]. *Yafteh* 2007; 21(4): 9-18.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6): 72-7.
7. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, Sotoudeh M, Kamalian N, Amimi M, et al. Various durations of standard (amoxicillin, metronidazole, colloid bismuth sub-citrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks) on eradication of *Helicobacter pylori* in Iranian peptic ulcer patients. A randomized controlled trial. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 13(8): 915-919.
8. Mentis AF, Roma E, Pangalis A. Susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from children with gastritis to selected antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(5): 720-1.
9. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(7): 388-96.
10. Kuwayama H. Efficacy of a low-dose omeprazole-based triple therapy regimen For H.P eradication independent of cytochrome P450 Genotype. *Clinic drug. Investigation* 2005; 25(5): 293-305.
11. Yuksel G, Ender S, Birol O, Fazilet K, Kursat O, Arif M, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in turkey. *World J Gastroenerol* 2004; 10(5): 668-671.
12. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdanbod A, Mikaeli J, et al. Low *Helicobacter pylori* eradication rates with 4 and 7 day regimens in an Iranian population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18(1): 13-17.
13. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(3): 279-89.
14. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000; 46:20.
15. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, EC Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121(15): 1120-6.
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334(16):1018-22.