

مقایسه دو رژیم OBAM و OBAT در مبتلایان به هلیکوباکترپیلوری

دکتر حسین شریضی^۱ ، دکتر مهدی ثلاثی^۱ ، مهندس حسین اکبری^۲

چکیده

سابقه و هدف: یاتوجه به شیوع وسیع میکروب هلیکوباکترپیلوری و گزارشات مختلف و تأثیر رژیم دارویی جهت تأثیر احتمالی اویشن بر آلدگی آن و به منظور مقایسه رژیم‌های درمانی امپرازول، بیسموت ساپسیترات، آموکسی‌سیلین، متروتیدازول یا رژیم امپرازول، بیسموت ساپسیترات، آموکسی‌سیلین، اویشن در مبتلایان به هلیکوباکتر این تحقیق در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سالهای ۱۳۸۰-۸۱ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارازمایی بالینی روی ۶۰ بیمار که دارای علامت دیس‌پیسی بودند تحت ازوفاگو گاسترو‌دنوسکوپی (EGD) و بیوپسی انتر قرار گرفتند که همه آنها از نظر H.P مثبت بودند. این بیماران به روش تصادفی دوسوکور به مدت دو هفت تحقیق دو رژیم درمانی، OBAM و OBAT قرار گرفتند سه ماه بعد از اتمام درمان مجدد EGD به عمل آمد.

پافته‌ها: ۸۰ بیمار شامل ۲۵ مورد در گروه OBAM و ۲۳ نفر در گروه OBAT میزان درمان H.P در گروه OBAM برابر ۱۶/۴ درصد و در گروه OBAT برابر ۱۷/۴ درصد بود (N.S).

بهبودی علامت دیس‌پیسی و در میزان بهبودی گاستریت مزمن مشاهده نگردید. همچنین ارتباط معنی‌داری بین مصرف سیگار در خین درمان گروه‌های درمانی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: دو رژیم درمانی نتیجه مشابه دارند با توجه به شیوع بالای مقاومت سبب به آتش‌بیوئیکها به خصوص در کشورهای جهان سوم، احتمالاً که برای ریشه‌کنی H.P ابتدا نست حساسیت آتش‌بیوئیکی (آتش‌بیوگرام) به عمل آید و سپس از آتش‌بیوئیکهای موثر بر H.P استفاده شود که انجام تحقیق در این مورد را توصیه می‌نماید.

وازگان کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، درمان، ریشه‌کنی

۱- گروه داخلی، دانشکده علوم پزشکی کاشان

۲- گروه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده بهداشت

مقدمه

کمپلوباکتر، سالمونلا و لیستریا اثر کند(۷). انسان آویشن شیرازی با نام تجاری قطره گاسترولیت به ثبت رسیده است و دارای $\frac{1}{320}$ MIC برعلیه H.P است. به منظور دو رژیم درمانی امپرازول، بیسموت سابسیترات، آموکسیسیلین، مترونیدازول با رژیم امپرازول، بیسموت سابسیترات، آموکسیسیلین، آویشن در مبتلایان به هلیکوباکترپلوری مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان در یک کلینیک خصوصی تحقیق به روش کارآزمایی بالینی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

۱۰ بیمار دارای علائم دیسپسی ازوفاگوگاسترودئونوسکوپی و بیوپسی آنتر شدند. ۳ تا ۴ نمونه از ناحیه آنتر یا پرپلیور معده برداشته شد. سپس نمونه‌ها به پاتولوژی ارسال شدند تمامی بیمارانی دارای جواب پاتولوژی مثبت از نظر هلیکوباکترپلوری (H.P مثبت) بودند.

بیماران مطالعه شده مبتلا به NUD (non ulcer dyspepsia) با جواب مثبت از نظر H.P بودند تمامی بیماران دارای علامم دیسپسی بودند. اطلاعات بیماران شامل درد اپیگاستر، ترش کردن، آروغ زدن، سوزش سردل، نفخ شکم، تهوع، کاهش وزن، استفراغ، بی‌اشتهاای و سکسکه براساس پرسش‌نامه‌ای که از قبل تهیه شده بودند تکمیل و جمع‌آوری شد.

موافق کلیه بیماران برای همکاری با طرح جلب گردید. بیماران بر حسب مراجعه مستمر و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بیماران به روش تصادفی دوسوکور به مدت ۲ هفته تحت رژیم درمانی امپرازول + بیسموت سابسیترات + آموکسیسیلین + مترونیدازول (OBAM) یا

هلیکوباکترپلوری (H.P) نوعی باسیل گرم منفی اسپیدال است که مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به آن به طور روزافرون مشاهده می‌شود. شیوع این میکروب در آمریکا و سایر کشورهای پیشرفته ۳۰٪ و در کشورهای در حال توسعه تا ۸۰٪ می‌باشد که به نظر می‌رسد در اکثر موارد عنونت در کودکی کسب شده است(۱) گرچه H.P بیش از نیمی از مردم دنیا را آلوده کرده است(۲)

نحوه انتقال H.P در درجه اول اهمیت از فرد به فرد و سپس از طریق دهانی - مدفوعی، دهانی - دهانی و دهانی - معدی است. از مشکلات ریشه‌کنی این میکروب این است که هیچ داروی منفردی به تنهایی برعلیه آن موثر نیست. با توجه به ارتباط مشخص و قطعی H.P با زخم پیتیک (زخم معده و اثنی عشر)، سوء هاضمه (dyspepsia)، لمفوم MALT^۱ و آدنوکارسینوم معده لزوم برخورد جدی با H.P و ریشه‌کنی آن احساس می‌شود؛ به خصوص که در بسیاری از موارد با Rیشه‌کنی H.P، لمفوم MALT نیز خود به خود از بین رفته است. زخم پیتیک و آدنوکارسینوم معده در کمتر از ۱۰٪ اشخاص مبتلا به کولونیزاسیون H.P ایجاد می‌شود و بیشتر موارد کولونیزاسیون آن بدون علامت هستند(۱) گیاه آویشن شیرازی با نام علمی: Zataria Multiflora در مناطق مرکزی و جنوبی ایران قابل کشت است و انسان آن thyme oil نامیده می‌شود، موثرترین موجود در انسان آویشن، تیمول (thymol) و کارواکرول (carvacrol) هستند(۴). اثرات ضد میکروبی فراوانی برای thyme oil ذکر شده است(۶ و ۵) و می‌تواند بر روی Ecoli، استاف طلایی،

^۱ – Mucosa Associated Lymphoid Tissue

در رژیم درمانی OBAM برابر ۱۶٪ و رژیم درمانی OBAT به میزان ۳/۱۷٪ بود (N.S).

پس از درمان چه در آنهایی که H.P ریشه کن شده بود و چه باقی مانده بود گاستریت مزمن وجود داشت.

۲۰/۸٪ بیماران در حین درمان سیگار می کشیدند (NS)، به طوری که ۲۰٪ بیماران گروه درمانی OBAM و ۲۱/۷٪ بیماران گروه درمانی OBAT مصرف سیگار را در حین درمان ذکر می کردند.

در صد بیهودی علائم دیسپیسی پس از رژیم درمانی OBAM برابر ۸٪ و پس از رژیم درمانی OBAT به میزان ۱۳٪ بود (NS).

در گروه درمانی OBAM در ۶ نفر (۲۴٪) ترش کردن بیهود یافت ($P < 0.05$) و در بقیه موارد درمان، رژیم OBAM تاثیر چندانی بر روی علائم دیسپیسی نداشت (NS) به عنfer (۱۶٪) از بیماران، بی اشتہایی به عنوان یک عارضه درمان اضافه شد (NS) (جدول شماره ۱).

امپرازول + بیسموت ساب سیترات + آموکسیسیلین + آویشن (OBAT) (thyme oil) قرار گرفتند.

سه ماه پس از اتمام درمان بیماران مجدداً EGD و بیوپسی آنتر شدند. قبل از EGD مجدد به مدت یک ماه مترونیدازول و امپرازول و به مدت ۱ تا ۲ هفته رانیتیدین مصرف نکردند. به بیماران در آنهای ماه سوم مجدداً پرسشنامه‌ای حاوی علائم دیسپیسی داده شد تا علائم خود را مجدداً توضیح دهند.

با استفاده از آزمون آماری مکنمار به مقایسه وجود علائم دیسپیسی، گاستریت و مثبت و منفی بودن H.P در قبل و بعد از درمان پرداخته شد. همچنین با استفاده از آزمون دقیق فیشر روش‌های درمانی مقایسه شدند

یافته‌ها

در مجموع ۴۸ بیمار درمان را به اتمام رسانیدند که ۲۵ نفر آنها در گروه درمانی OBAM و ۲۳ نفر در گروه درمانی OBAT بودند. میزان درمان H.P

جدول ۱ - توزیع مبتلایان به هلیکوباکتر بر حسب علائم بیماری به تفکیک قبل و بعد از درمان

		علائم	
گروه درمانی		قبل از درمان با OBAM	بعد از درمان با OBAM
درادپتکاستر		۱۸ (۷۲)	۱۰ (۱۰)
ترش کردن		۱۹ (۷۶)	۱۳ (۵۲)
آروغ زدن		۹ (۳۶)	۸ (۳۲)
سوژش سردل		۱۰ (۴۰)	۱۳ (۵۲)
لنخ شکم		۱۹ (۷۶)	۱۵ (۵۱)
تبوع		۱۱ (۴۴)	۸ (۳۲)
کاهش وزن		۶ (۲۴)	۷ (۲۵)
استفراغ		۳ (۱۲)	۳ (۱۲)
بی اشتہایی		۱۰ (۴۱)	۱۴ (۵۶)
سککه		۰ (۰)	۲ (۸)

Not Significant = N.S *

در گروه درمانی OBAT سوزش سردل در ۶٪ (٪۲۶/۱) بیهوود یافت (NS) و در آنفر (٪۲۶/۱) نیز نفع شکم (NS). در بقیه موارد درمان، OBAT (جدول شماره ۲).

جدول ۲ - تجزیع مبتلایان به هلیکوپاکتر بر حسب علائم دیس پیسی به تفکیک قبل و بعد از درمان با OBAT

بعد از درمان	قبل از درمان	درزیم درمانی علائم
۱۲ (۵۷/۲)	۱۶ (۳۹/۷)	درد آپیکاستر
۱۳ (۲۰/۵)	۱۵ (۳۹/۷)	توش کردن
۱۴ (۱۶/۵)	۹ (۳۳/۱)	آروغ زدن
۸ (۲۴/۸)	۱۰ (۱۰/۴)	سوزش سردل
۱۰ (۴۳/۵)	۱۲ (۳۹/۷)	نفع شکم
۴ (۲۷/۱)	۶ (۳۶/۱)	نهوع
۳ (۱۷/۰)	۵ (۲۱/۷)	کاهش وزن
۲ (۸/۷)	۰ (۲۱/۷)	استفراغ
۱۱ (۴۳/۵)	۱۱ (۴۷/۸)	بی انتها
۲ (۸/۷)	۶ (۲۶/۱)	سکمه

بیهوودی علامت استفراغ در ۳ نفر (٪۱۳) از گروه درمانی OBAT وجود داشت در گروه درمانی OBAM این بیهوودی مشاهده نشد (NS). تعداد بیهوود یافته‌گان سوزش سردل در درمان (جدول شماره ۳).

بیهوودی علامت استفراغ در ۳ نفر (٪۱۳) از گروه درمانی OBAT وجود داشت در گروه درمانی OBAM بیهوودی مشاهده نشد (NS). تعداد بیهوود یافته‌گان سوزش سردل در درمان

جدول ۳ - تجزیع مبتلایان هلیکوپاکتر بر حسب بیهوودی علائم به تفکیک گروه‌های درمانی

(N=۲۳) OBAT	(N=۲۵) OBAM	درزیم درمانی علائم
۴ (۱۷/۴)	۳ (۱۲/۰)	درد آپیکاستر
۷ (۲۳/۰)	۷ (۲۴/۰)	توش کردن
منفی	۱ (۱/۰)	آروغ زدن
۶ (۲۳/۱)	۵ (۱۶/۰)	سوزش سردل
۷ (۲۳/۱)	۴ (۱۶/۰)	نفع شکم
۷ (۸/۷)	۷ (۱۲/۰)	نهوع
۷ (۸/۷)	۰ (۰/۰)	کاهش وزن
۷ (۱۷/۰)	۰ (۰/۰)	استفراغ
۱ (۴/۰)	منفی	بی انتها
۱۷ (۱۷/۴)	۱۲ (۱۲/۰)	سکمه

NS = Not Significant

زندگی نداشته است(۱۸) شاید علت این تفاوت، کاهش فعالیت اوره آز به دنبال درمان ضد میکروبی باشد و روش PCR برای شناسایی سوشهای H.P غیرفعال شده که با تست اوره آز تنفسی یا تست سریع اوره آز قابل شناسایی نیستند از دقت بیشتری برخوردار باشد(۳۰). به این ترتیب عده‌ای معتقدند که هرگز نباید درمان ریشه‌کنی H.P صرفاً براساس علائم دیسپیسی صورت گیرد(۳۱) بهتر است دیسپیسی ارزیابی نشده را درمان کرد مگر اینکه وجود زخم پیتیک در آن رد شده باشد(۲۲) باتوجه به وجود عوارض دارویی به ویژه افزایش گونه‌های استافیلوکوک و استرپتوکوک دهانی مقاوم به درمان و تغییر فلورهای روده که منجر به افزایش گونه‌های آنتروکوک و انتروباکتریاسه و باکترونید مقاوم به درمان گردیده است(۳۳) شروع درمان سبدارویی نیازمند به یک دلیل قوی و محکم است.

عدم توجه به منابع مالی و ارزیابی اقتصادی، می‌تواند منجر به تحمل هزینه غیر ضروری به بیمار گردد. به هر حال تحلیل هزینه - سودمندی نه فقط به خاطر کاهش هزینه سلامتی بلکه برای بهبود کیفیت سرویس‌های مراقبت‌های بهداشتی انجام می‌گیرد(۳۴).

وجود زخم معده و اثنی عشر یا لمفوم Low grade MALT ریشه‌کنی H.P هستند(۱,۳۵) به خصوص که درمان ریشه‌کنی H.P با بهبود قابل توجهی در علائم بیماران دارای دیسپیسی فانکشنال همراه نیست(۳۶).

گرچه عده‌ای در دیسپیسی قادر علائم هشدار دهنده، بدون انجام آندوسکوپی درمان توصیه می‌کنند(۲۷) اما در آفریقا میزان مثبت بودن سرولوزی H.P در زخم، سرطان معده و

بحث

تحقیق نشان داد که دو رژیم درمانی نتیجه مشابه داشته‌اند. با توجه به اینکه شیوع عفونت مجدد (reinfection) پس از ریشه‌کنی H.P بسیار اندک است(۸) و بررسی از نظر ریشه‌کنی در مطالعات مختلف بین ۶ تا ۱۲ ماه پس از درمان انجام گرفته است(۹,۱۰,۱۱) بنابراین در این مطالعه آندوسکوپی نوبت دوم به طور متوسط ۳ ماه بعد از اتمام درمان انجام شد.

گرچه عده‌ای ملیت افراد را در میزان پاسخ به درمان موثر می‌دانند(۱۲)، اما به نظر می‌رسد که اختلاف موجود در هر کشور بیشتر مربوط به سوشهای H.P و میزان مقاومت آنها به آنتی‌بیوتکیهای رژیم‌های درمانی استفاده شده باشد. به عنوان مثال عده‌ای از رژیم OBAM (۱۱)، عده‌ای از رژیم درمانی حاوی رانیتیدین، پی‌سموت ساب سیترات (۱۰,۱۳,۱۴,۱۵) و عده‌ای نیز از رژیمهای ۳دارویی (۱۶,۱۷,۱۸,۱۹,۲۰,۲۱) یا چهاردارویی (۱۱,۲۲,۲۳,۲۴) برای ریشه‌کنی H.P استفاده نمودند.

در این بررسی میزان ریشه‌کنی H.P در هر دو رژیم درمانی به ویژه رژیم OBAM که در ایران به طور وسیعی در ریشه‌کنی H.P به کار می‌رود از کارایی کافی برخوردار نیستند. برخلاف گزارش‌های قبلی مبنی بر موثر بودن رژیمهای ضد میکروبی در ریشه‌کنی H.P (۱۶,۲۱,۲۵,۲۶)، به دلیل پیدایش مقاومت روزافزون به آنتی‌بیوتیکها به ویژه مترونیدازول و کلاریترومایسن (۲۷,۲۸) میزان ریشه‌کنی H.P به خصوص در کشورهای جهان سوم به کمتر از حد قابل قبول (۸۰٪) رسیده است (۱,۱۹,۲۰,۲۹) و اثر قابل توجهی در بهبود کیفیت

مشابه دارند. با توجه به شیوع بالای مقاومت آنتی بیوتیکها به خصوص در کشورهای جهان سوم، شابد بهتر باشد که برای ریشه کنی H.P ابتدا تست حساسیت آنتی بیوتیکی (آنتی بیوگرام) به عمل آید و سپس از آنتی بیوتیکهای موثر بر علیه H.P استفاده شود، به خصوص که آنتی بیوتیکهای انتخاب شده جلوی پیدایش بعدی مقاومت آنتی بیوتیکی را می گیرند و با توجه به عدم نیاز به جستجوی مجدد و درمان مجدد H.P در نهایت باعث هزینه کمتر درمانی شده و مقرر به صرفه می باشد^(۹) که به هر حال انجام تحقیق در این مورد را توصیه می نماید

دیسپرسی بدون زخم به یک اندازه بود و در مراحل ابتدایی سرطان معده علامت هشداردهنده نیز در بیماران گزارش نشد^(۳۸).

تحقیق نشان داد که مصرف سیگار نقشی با بهبود درمان نداشته است. سیگار در میزان ریشه کنی H.P می تواند مداخله نماید^(۱۷) بنابراین با توجه به اینکه قبل از آندوسکوپی نوبت دوم، بیماران از مترونیدازول، امپرازول و رانیتیدین استفاده نکرده بودند و سیگار نیز توزیع یکسانی در افرادی که در دو گروه درمانی در حال حاضر سیگار می کشیده اند داشته است، عوامل مخدوش کننده از مطالعه ما حذف شدند

در یک جمع بندی، به نظر می رسد که دو رژیم تأثیر

REFERENCES:

1. Eugene Braunwald, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 2001:960-2.
2. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev 2000; 22(2): 283-97.
3. Go MF. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl 1): 3-15.
4. Barazandeh MM. Gas chromatograms of thyme oil, thymol and thyme oil + thymol. Research institute of forests and Rangelands. Tehran, Iran.
5. Martindale. Extrapharmacopedia. 1999; 32: 1759.
6. Patakova D, et al. The antibacterial activity of thyme and wild thyme oils. Pharmazie 1974; 29(2): 140.
7. Smith Palmer A, et al. The antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food borne pathogens. Lett Appl Microbiol. 1998; 26(2): 118-22.
8. Adachi M, et al. Reinfection rate following effective therapy against Helicobacter pylori infection in Japan. Gastroenterol Hepatol 2002; 17(1): 27-31.
9. Street ME, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in Helicobacter pylori infection. Arch Dis Child 2001; 84(5): 419-22.
10. Joosen EA, et al. Costs and benefits of a test and treat strategy in Helicobacter pylori infected subjects: a prospective intervention study in general practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(3): 319-25.

11. Seppala K, et al. Cure of Helicobacter pylori infection after failed primary treatment: one-center results from 120 patients. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9): 929-34.
12. Laheij RJ. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection. A meta-analysis. *Aliment Pharmacal Ther* 1999; 13(7):857-64.
13. Xia HH, et al. Helicobacter pylori infection current treatment practice. *Expert Opin Pharmcother* 2001; 2(2): 253-66.
14. Nakajima S, et al. Strategy for treatment of Helicobacter pylori infection in adult II. Practical Policy in 2000. *Curr Pharm Des* 2000; 6(15): 1515-29.
15. Gisbert JP, et al. Seven day rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: omeprazole bismuth, tetracycline and metronidazole VS. ranitidine bismutsubcitrate, tetracycline and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(10): 1311-6.
16. Xia HH, et al. Helicobacter pylori infection current treatment practice. *Expert Opin Pharmcother* 2001; 2(2): 253-66.
17. Fraser AG, et al. Helicobacter pylori treatment and antibiotic susceptibility: results of a five year audit. *Aust N Z J Med* 1999; 29(4): 512-6.
18. Moayyedi P, et al. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP study Group. *Lancet* 2000; 13: 355(9216): 1662-9.
19. Palmas F, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection with proton pump inhibitor based triple therapy. A randomized study. *Panminerva Med* 2002; 44(2): 145-7.
20. Bhasin DK, et al. Helicobacter pylori eradication: comparison of three treatment regimens in India. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28(4): 348-51.
21. Dhali GK, et al. Role of anti Helicobacter pylori treatment in H. pylori positive and cytoprotective drugs in H. pylori negative, non-ulcer dyspepsia: result of a randomized, double blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(6):523-8.
22. Okada M, et al. A new quadruple therapy for Helicobacter pylori: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(6): 769-74.
23. Kearny DJ, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection in clinical practice in the united states: results form 224 patients. *Dis Sci* 2000; 45(2): 265-71.
24. Gisbert JP, et al. Re treatment after Helicobacter pylori eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 1049-54.
25. Fakheri H, 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* 2002; 15(3): 411-6.

26. Liu WZ, et al. Furazolidone- containing short – term triple therapies are effective in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(3):317-22.
27. Bock H, et al. Rifabutin-based triple therapy after failure of Helicobacter pylon eradication treatment. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31(3): 222-5.
28. Lamoullatte H, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Rev Part* 2000; 50(13): 1442-5.
29. Wong WM, et al. One week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of Helicobacter pylori eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 793-8.
30. Loginov AS, et al. The possibility of Helicobacter pylori being present in the resting state in the gastric mucosa of peptic acid patients after treatment. *Ter Arkh* 1999; 71(2): 13-6.
31. Falk GW. Treatment of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia: should we or shouldn't we? *Cleve Clin J Med* 1999; 66(7): 398-9,402-4.
32. Nakajimia S, et al. strategy for treatment of Helicobacter pylori infection in adults. I. Updated indication for test and eradication therapy suggested in 2000. *Curr Pharm Dis* 2000; 6(15): 1503-14.
33. Adamsson I, et al: Microbial ecology and treatment of Helicobacter pylori infections. *Iche* 2000; 12(1): 5-16.
34. Fendrick AM. The role of economic evaluation in the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 837-51.
35. Diya H, et al. Cap polyposis cured by Helicobacter pylori eradication therapy . *J Gastroenterol* 2002; 37(6): 436-6.
36. Greenberg PD, et al. Lack of effect of treatment for Helicobacter pylori on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999; 159(19): 2283-8.
37. Heaney A, et al. A prospective randomized trial of a test and treat policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer -like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999; 45(2): 186-90.
38. O'keefe SJ, et al. Empiric treatment based on Helicobacter pylori serology cannot substitute for early endoscopy in the management of dyspeptic rural black Africans. *S Afr Med J* 2000; 90(11): 1129-35.