

Epidemiology, Associated Factors, and Treatment Experiences with Dyspepsia in Iran: a Review Article

Mehdi Saberifiroozi¹, Shifteh Abedian¹, Sadegh Masserrat¹

¹Digestive Disease Research Center and Internal Medicine Department, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Dyspepsia is a common gastrointestinal symptom reported in 2.9-29% of the adult Iranian population. This symptom usually results from functional disease, but in one-third of cases an organic cause such as peptic ulcers, esophagitis, and in less than one percent gastric cancer can be found. The timing of an endoscopic evaluation, the value of acid reducing agents, herbal medicine and the role of *Helicobacter pylori* (HP) eradication are important challenges in the evaluation and management of dyspepsia. Overall, prompt endoscopic evaluation for cases over the age of 45 years, those who present with alarm symptoms, or non-responders to empirical acid reducing treatment is recommended. There are controversial results about the role of HP eradication on the relief of dyspepsia symptoms in our region, so the HP test and treatment strategy or eradication therapy for those with functional dyspepsia is not a suitable option for our country. There are promising reports regarding the effects of herbal medicine, and anti-depressants, which needs more research. Due to the limited value of alarm features for diagnosis of gastric cancer, we recommend prompt, low cost endoscopic evaluations in all dyspeptic cases over age 45 years.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Dyspepsia; Alarm features; Upper GI endoscopy

please cite this paper as:

Saberifiroozi M, Abedian S, Masserrat S. Epidemiology, Associated Factors, and Treatment Experiences with Dyspepsia in Iran: Review Article. *Govaresh* 2012;17:213-27.

Corresponding author:

Mehdi Saberifiroozi, MD

Digestive Disease Research Center and
Internal Medicine Department, Shariati
Hospital, Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 82415104

Fax: + 98 21 82415400

E-mail: saberifm@ddrc.ac.ir

Received : 14 Aug. 2012

Edited : 02 Dec. 2012

Accepted : 04 Dec. 2012

اپیدمیولوژی، عوامل مرتبط و تجربیات درمانی سوء هاضمه در ایران

مهدی صابری فیروزی^۱، شیفته عابدیان^۱، صادق مسرت^۱^۱ مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان دکتر علی شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سوء هاضمه، یکی از شکایات های شایع گوارشی است که در ۲/۹ تا ۲۹ درصد از جمعیت بزرگسالان کشور گزارش شده است. این ناراحتی در اکثر موارد به دلیل بیماریهای عملکردی یا نشانگان سوء هاضمه ایجاد می شود، ولی در ۱/۳ موارد به دلیل زخم های پپتیک، ازوفازیت و سرطان ها و دیگر ضایعات قسمت های فوقانی گوارشی به وجود می آید که تشخیص و درمان به موقع آنها ضروری است. چالش های مهم در مراقبت از بیماران با سوء هاضمه شامل تعیین زمان مناسب جهت اندوسکوپی، جایگاه درمان های دارویی کاهنده اسید، محرک حرکتی، درمان های گیاهی، و جایگاه درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می باشند. در نظر گرفتن سن، وجود علائم هشدار، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در جامعه و دسترسی به امکانات تشخیصی از عوامل مهم تصمیم گیری در مورد نوع رویکرد مناسب به این بیماران است. به طور کلی در بیماران بالاتر از ۴۵ سال، با داشتن علائم هشدار و عدم پاسخ به درمان های ریشه کنی و کاهش دهنده اسید اندوسکوپی تشخیصی و برای بقیه بیماران درمان علامتی توصیه می شود. با توجه به نتایج ضد و نقیض در تاثیر درمان ریشه کنی در کاهش علائم بیماران با نشانگان سوء هاضمه، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری تنها برای بیماران با سوء هاضمه درد غالب یا شبیه به زخم توصیه می شود. درمان بیماران با داروهای گیاهی یا داروهای ضد افسردگی مطالعات اندکی را به خود اختصاص داده ولی نتایج امیدوارکننده ای داشته اند و بررسی بیشتر و تعیین نوع کاربرد آنها نیازمند زمان بیشتری می باشد. با توجه به اهمیت تشخیص و درمان به موقع سرطان معده در این بیماران در دسترس بودن اندوسکوپی ارزان قیمت در مراکز دولتی برای بیماران بالاتر از ۴۵ سال توصیه می شود. در مناطق با شیوع بالای سرطان معده و مری انجام اندوسکوپی در سنین پائین تر نیز توصیه می شود.

کلید واژه: سوء هاضمه عملکردی، هلیکوباکتر پیلوری، اندوسکوپی، علائم هشدار

گوارش/ دوره ۱۷، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۱-۲۲۷-۲۱۳

زمینه و هدف:

سوء هاضمه، یا بدگواری (دیس پپسی) یکی از شکایات های شایع گوارشی می باشد که عمدتاً به دلیل بیماریهای عملکردی و بی خطر قسمت های فوقانی دستگاه گوارشی ایجاد می شود، ولی زخم های پپتیک و سرطان معده و مری نیز با همین شکایت مراجعه می کنند. از طرفی با تکیه بر تاریخچه بیماری و علائم بالینی به تنهایی نمی توان بین بیماریهای

نویسنده مسئول: مهدی صابری فیروزی

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان دکتر علی شریعتی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۰۴

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: saberifm@ddrc.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۵/۲۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۱/۹/۱۲

تاریخ پذیرش: ۹۱/۹/۱۴

عملکردی و زخم یا سرطان معده تفاوت گذاشت. (۱) به دلیل شیوع بالا و تنوع عوامل ایجاد کننده، ارزیابی بالینی و مراقبت از این ناراحتی بار اقتصادی عظیمی را برای جوامع مختلف ایجاد نموده است. (۲-۴) این ناراحتی در جوامع مختلف شایع می باشد که در حدود یک پنجم از جمعیت بزرگسالان گزارش شده است. (۵-۷) سوء هاضمه در واقع یک بیماری نیست بلکه مجموعه ای از شکایات های است که احتمال وجود بیماریهای دستگاه گوارش فوقانی را مطرح می کند. این شکایات شامل درد، یا هرگونه ناراحتی دیگر مانند سنگینی، سوزش، احساس پری و نفخ قبل یا بعد از خوردن غذا در قسمت بالای شکم، گرسنگی غیر عادی (دل غشه)، مالش در ناحیه بالا و وسط شکم می باشند که به صورت مکرر (حداقل هفته ای یکبار) و به مدت طولانی (حداقل سه ماه گذشته به طور ممتد و یا سابقه ناراحتی برای حداقل ۶ ماه) ادامه داشته باشد. علاوه بر آن شکایات هایی نظیر سیر شدن سریع، تهوع و استفراغ مکرر، کاهش اشتها، آروغ زدن مکرر نیز می توانند به عنوان سوء هاضمه تلقی شوند. با توجه به معنای لغتی سوء هاضمه در اکثر موارد این شکایات با غذا خوردن در

ارتباط است، ولی عدم ارتباط با غذا خوردن بر علیه تشخیص بالینی سوء هاضمه نمی باشد.

بر اساس آخرین معیارهای تشخیصی روم-۳ از بین علائم و شکایات فوق چهار شکایت ۱- سنگینی بعد از غذا، ۲- سیر شدن زودهنگام، ۳- درد شکم در بالای ناف، و ۴- سوزش سردل اساس تشخیص و تقسیم بندی سوء هاضمه قرار گرفته است. (۸)

بیش از شصت درصد از بیماران مبتلا به سوء هاضمه در بررسی های تشخیصی هیچ گونه اختلال ساختاری ندارند که به آنها سوء هاضمه "کارکردی"، "فونکسیونل" یا "سوء هاضمه بدون زخم" یا "نشانگان سوء هاضمه" اطلاق می شود. (۹-۱۱) بقیه موارد سوء هاضمه معمولاً به دلیل بیماری هایی خوش خیم مانند ازوفازیت، زخم پپتیک معده و دوازدهه، و آروزیون معده و دوازدهه ایجاد می شود، ولی در ۱ تا ۳ درصد این بیماران بدخیمی های دستگاه گوارش فوقانی عامل ایجاد ناراحتی می باشد که یکی از مهم ترین علل مرگ ناشی از سرطان در جهان می باشند. (۱۵-۱۲) اکثر دانشمندان برگشت اسید از معده به مری را به دلیل علت و سیر بالینی متفاوت از سوء هاضمه جدا کرده و به عنوان بیماری مستقلی تحت بررسی و درمان قرار می دهند. (۱۶ و ۱۷)

رویکرد های درمان تجربی با کاهش دهنده های اسید یا درمان هلیکوباکتر پیلوری پس از آزمایش خون برای کاهش میزان اندوسکپی ها و کاهش هزینه های درمانی تا اندازه ای موثر بوده است ولی به کارگیری اندوسکپی به عنوان راهی مطمئن برای رد کردن سرطان معده به خصوص در افراد با خطر زیاد برای سرطان معده از اهمیت خاصی برخوردار است. برای تشخیص زودرس سرطان معده توصیه شده که در صورت وجود هر کدام از علائم هشدار یا زنگ خطر مانند کاهش وزن غیر عمدی (بیش از ۱۰٪ از وزن بدن)، دیسفاژی، خونریزی گوارشی، استفراغ مداوم، توده قابل لمس شکمی، کم خونی، و سن بالاتر از ۵۰ تا ۵۵ سال انجام اندوسکپی ارزش تعیین کننده ای برای تشخیص بموقع سرطانهای فوقانی دستگاه گوارش خواهد داشت. (۱۸ و ۱۹) با این وجود بعضی مطالعات نشان داده اند که با وجود تکیه بر علائم هشدار یا سن یا ترکیبی از هر دو تعدادی از سرطان های معده به موقع تشخیص داده نمی شوند. (۲۰) این نتایج بحث انگیز ممکن است به دلیل بروز و شیوع متفاوت بدخیمی ها، میزان متفاوت عفونت هلیکو باکتر پیلوری در جوامع مورد بررسی، تفاوت در طراحی مطالعه ها، تفاوت های فرهنگی، وضعیت اقتصادی و اجتماعی، میزان تحصیلات و عوامل دیگر باشد. (۲۱ و ۲۲) با توجه به همپوشانی این ناراحتی با دیگر شکایات گوارشی از جمله ریفلاکس مری و روده تحریک پذیر، تشخیص درست و درمان موفق این بیماران نیازمند دقت کافی در نوع علائم و یافته های بالینی و سیر ناراحتی است.

مطالعات اپیدمیولوژی سوء هاضمه در ایران

در مطالعاتی که در نقاط مختلف جهان انجام شده بین ۱۰ تا ۴۵ درصد

صد از افراد جامعه در طول زندگی خود از این ناراحتی شاکمی بوده اند. (۸) شیوع این ناراحتی در آسیا بین ۸ تا ۱۴ درصد گزارش شده است. (۲۳ و ۲۴) در مطالعه ملی بار بیماریها برای جمعیت سال ۱۳۸۲ ایران، بار ناشی از سوء هاضمه با وجودی که مرگ و میری برای آن در نظر گرفته نشده بود، در رده ششم بیماریهای گوارشی محاسبه شد. (۲۵)

در مطالعاتی که توسط محققین ایرانی انجام شده شیوع این ناراحتی بین ۲/۹ تا ۲۹ درصد از افراد عادی جامعه گزارش شده است. در مطالعه حاتمی در ۳۱۱۵ نفر از اهدا کنندگان خون در تهران، میزان شیوع سوء هاضمه ۱۰/۱ درصد (۱۳/۸ درصد زنان و ۹/۷ درصد مردان) گزارش شد. (۲۶) در مطالعه توسط خادم الحسینی بر روی ۱۷۸۹ نفر از افراد به ظاهر سالم در شهر شیراز، ۲۹/۱ درصد سوء هاضمه را در فاصله یک سال قبل از مطالعه اظهار داشته اند. (۲۷)

بزرگار بر اساس معیارهای روم ۳ در ۱۸۱۸۰ نفر از مردم ساکن تهران و شهرهای اطراف، میزان شیوع این ناراحتی را ۸/۵ درصد (۱۰/۹ درصد زنان و ۶/۴ درصد مردان) گزارش کرد. در این مطالعه ۸/۳٪ از این افراد همزمان از علائم روده تحریک پذیر و ۶۴/۹ درصد از ریفلاکس اسید معده به مری رنج می بردند. (۲۸)

در مطالعه ی خوش باطن در شهر تبریز ۵/۱ درصد افراد درد شکم، ۳ درصد ترش کردن، و ۲/۹ درصد سوء هاضمه را در فاصله زمانی ۲ هفته قبل از پرسشگری گزارش کردند. (۲۹) در مطالعه مجلسی میزان سوء هاضمه ۱۸ درصد و در مطالعه آقازاده این رقم ۲۳/۶ درصد گزارش شد. (۳۰ و ۳۱) در یک مطالعه طولی ۱۱ درصد بیماران مراجعه کننده به چند مرکز ارجاعی سرپایی گوارشی را بیماران سوء هاضمه غیر اولسری تشکیل می دادند، که بعد از ریفلاکس، روده تحریک پذیر، و زخم دوازدهه در رده چهارم قرار می گیرد. (۳۲)

در مطالعه مروری سیستماتیک میزان شیوع سوء هاضمه بین ۲/۲ تا ۲۹/۹ درصد گزارش شد. (۳۳)

با توجه این که برای تعیین شیوع این ناراحتی از روش های متفاوت و در جمعیت های مختلف استفاده شده، نتایج آنها با یکدیگر متفاوت می باشد و به کارگیری یک معیار بین المللی قابل قبول مانند روم ۳ می تواند در تعیین شیوع واقعی سوء هاضمه مورد استناد واقع شود. (۳۴)

هزینه های بررسی و درمان سوء هاضمه

این ناراحتی با تاثیر منفی بر کیفیت زندگی بیماران نقش مهمی در افزایش هزینه مراقبت های بهداشتی جامعه دارد. هزینه های مراقبت از این بیماران بین ۶۳ دلار آمریکا تا ۳۴۲ پوند در هر سال گزارش شده است. (۳۵ و ۳۶) بیشتر هزینه ها را هزینه های مستقیم (شامل ویزیت پزشکان، هزینه های دارو از جمله داروهایی که بیمار به طور مستقیم از داروخانه ها دریافت می کند) تشکیل می دهد. در مطالعه ی مقیمی دهکردی و همکاران در استان تهران، میزان هزینه های ریفلاکس معادل ۱۹۵ دلار و سوء هاضمه

هاضمه مرتبط دانست. سرعت صرف غذا ممکن است بر ایجاد سوء هاضمه موثر باشد. البته خیلی از افراد ممکن است غذای خاصی را تحمل نکنند و یا به بیان دیگر دچار عدم تحمل غذا باشند که با سوء هاضمه متفاوت است. گسره در بعضی از راهنماهای بالینی به بیماران توصیه های غذایی و تغییر در شیوه زندگی ارائه می شود ولی نمی توان مدل مستندی از عادات غذایی را با سوء هاضمه مرتبط دانست. مصرف داروهای مسکن (به دلیل ایجاد ضایعات معده و دوازدهه) و استرس های روحی و عصبی ممکن است بر میزان و شدت سوء هاضمه موثر باشد. یکی از دلایل ایجاد ریفلاکس عدم کارایی اسفکترتحتانی مری می باشد. چاقی، مصرف سیگار، الکل، قهوه و شکلات بیش از حد ممکن است باعث کاهش فشار اسفکترتحتانی شود و هم چنین غذای چرب نیز باعث دیرتخلیه شدن معده می شود و حالت طاق باز خوابیدن ممکن است باعث افزایش ریفلاکس و سوء هاضمه شود. با توجه به همپوشانی زیاد سوء هاضمه و ریفلاکس، مانند بیماران ریفلاکس رعایت فاصله زمانی بین غذا خوردن برای این بیماران نیز توصیه می شود. (۳۹) براساس مطالعات موجود علاوه بر موارد فوق می توان به این بیماران توصیه کرد که زمان مناسبی برای غذا خوردن صرف کنند و از عجله موقع صرف غذا پرهیز کرده، مصرف مسکن های غیر ضروری را کم کنند و استرس های روحی خود را کنترل نمایند. در مورد تعداد وعده های غذایی (صبحانه، نهار و شام) و میان وعده ها مطالعه مهمی موجود نیست.

علل سوء هاضمه بررسی نشده

گرچه در بعضی از بیماران علت سوء هاضمه مربوط به اختلالات اعضای مانند لوزالمعده، کبد یا مجاری صفراوی یا روده باشد، ولی برای تعیین علل مهم این ناراحتی می توان به نتایج اندوسکوپی های انجام شده در این بیماران رجوع کرد. مهمترین علل ایجاد سوء هاضمه ازوفازیت، زخم های پپتیک دوازدهه و معده، بیماریهای دیگر مخاطی معده و دوازدهه، نشانگان سوءهاضمه (عملکردی) و به ندرت سرطان معده تشکیل می دهند. (۴۰)

در مطالعه فخریه و همکاران در جنوب کشور در بررسی ۹۴۰ بیمار با سوء هاضمه (بیش از ۳ ماه و ۷۰ درصد از نوع شبه زخم) زخم دوازدهه، زخم معده و سرطان معده به ترتیب در ۱/۱، ۳/۱، و ۰/۱ درصد تشخیص داده شد. در این بررسی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، جنس مذکر، مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی و سن بالاتر از ۴۰ سال از عوامل افزایش شانس زخم پپتیک در مقایسه با سوء هاضمه غیر زخمی شناخته شدند. (۴۱)

در مطالعه بقراطیان و همکاران در تهران شایع ترین یافته ها در بیماران با سوء هاضمه گاستریت و آروزین معده در ۲۰ درصد، ازوفازیت ریفلاکسی در ۱۷ درصد، زخم دوازدهه ۱۱ درصد، آروزین دوازدهه ۶ درصد، زخم معده ۵/۵ درصد، هرنی هیاتال ۵ درصد و سرطان معده کمی بیش از ۲ درصد گزارش شد. در ۲۵ درصد بیماران یافته مهمی در اندوسکوپی یافت نشد. زخم معده، دوازدهه، ازوفازیت، هرنی هیاتال، آروزین دوازدهه، و سرطان معده به طور معنی داری در مردان بیشتر گزارش شد. (۴۲) کشاورز

معادل ۲۱۵ دلار آمریکا برآورد شد. ۸۰٪ این هزینه ها را هزینه های مستقیم تشکیل می داده که علاوه بر ویزیت پزشکان، و هزینه دارو شامل آزمایش ها و هزینه بستری شدن نیز می باشد. هزینه های غیر مستقیم شامل تعداد روزهای از دست دادن کار و تعداد روزهایی که حداقل ۲۰٪ از کارآیی فرد کم می شود محاسبه شده است. (۳۷) با توجه به هزینه های اندوسکوپی و داروهای موجود در ایران به نظر می رسد میزان هزینه برآورد شده زیاد باشد و بهتر است این مطالعه در مناطق دیگر نیز تکرار شود.

عوامل مرتبط با سوء هاضمه در مطالعات اپیدمیولوژیک

مطالعه همگروهی و طولی بزرگی برای تعیین عوامل ایجاد کننده سوء هاضمه در ایران وجود ندارد ولی در چند مطالعه مقطعی اپیدمیولوژیک رابطه این ناراحتی با عواملی مانند سن، جنس، عوامل دموگرافیک و عادات غذاخوردن بررسی شده است، که نتایج متفاوتی با یکدیگر دارند. گرچه انتظار می رود که این شکایت با افزایش سن افزایش یابد ولی مطالعات متعددی که بر روی جوامع انجام شده است رابطه مهمی با سن نشان نمی دهد. (۳۸) در مطالعه حاتمی وضعیت تحصیلی، سن و جنس بر علائم سوء هاضمه تأثیری نداشت. (۲۶) محل زندگی (شهر یا حاشیه ها)، میزان سواد و نمایه توده بدنی با میزان سوء هاضمه ارتباطی نداشته، ولی سوء هاضمه در خانم ها و سن پایین تر بیشتر بوده است. مصرف سیگار، قهوه، چای، مشروبات الکلی و قرص آسپیرین با سوء هاضمه ارتباط معنی داری نداشته ولی مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی غیر از آسپیرین و مصرف قلیان در این افراد بیشتر گزارش شده است. مدت زمان غذاخوردن در این افراد کوتاه تر بوده، این که آیا تند غذا خوردن باعث سوء هاضمه می شود، نیاز به بررسی بیشتر دارد. (۲۷) در مطالعه بذرکار سوء هاضمه در سنین بالاتر از ۷۰ سال، در خانم ها و در مطلقه ها بیشتر و در افراد با میزان تحصیلات دانشگاهی کمتر گزارش شد. (۲۸) در مطالعه آقازاده سوء هاضمه در سنین بالاتر از ۵۰ سال شایع تر بود. (۳۱)

شکایت از اضطراب و مشکلات روحی (سایکولوژیک)، بیماریهای قبلی گوارشی و سردرد به طور قابل ملاحظه ای در افراد با سوء هاضمه بیشتر گزارش شده است. (۲۷) توام بودن سوء هاضمه با ناراحتی هایی نظیر ریفلاکس و روده تحریک پذیر در مطالعات متعددی گزارش شده است. بذرکار همپوشانی بین سوء هاضمه و ریفلاکس اسید به مری را ۶۴/۹ درصد گزارش کرد که افراد با ناراحتی توام با ریفلاکس از نمایه توده بدنی بالاتری برخوردار بوده اند ولی از نظر سن، جنس و مصرف سیگار تفاوتی نداشتند. هم چنین این افراد کمتر از ناراحتی روده تحریک پذیر (۶/۱ درصد) مقایسه با ۹/۴ درصد) رنج می برده اند. هر سه ناراحتی توام سوء هاضمه، ریفلاکس اسید و روده تحریک پذیر در ۶/۱ درصد گزارش شد. (۲۸)

با توجه به علل متفاوت و متعدد سوء هاضمه و نتایج این مطالعات نمی توان ارتباط مشخصی بین سن و علائم سوء هاضمه پیدا کرد. از نظر عادات غذایی و شیوه زندگی نمی توان مدل خاصی از عادات غذایی را با سوء

جدول ۱: شیوع سوء هاضمه در مطالعات مختلف در ایران

نویسندگان - تعریف سوء هاضمه*	تعداد خانم ها (%)	سن متوسط	شیوع در زنان	شیوع
حاتمی و همکاران / روم ۲ (۲۶)	۳۱۱۵ (۱۱/۴)	۳۷/۲۲	۱۳/۸	۱۰/۱
خادم الحسینی و همکاران / روم ۳ (۲۷)	۱۷۸۹ (۶۴)	۴۴/۱	۲۳/۴	۲۹/۱
بذرکار و همکاران / روم ۳ (۲۸)	۱۸۱۸۰ (۴۹/۹)	۳۸/۷	۱۰/۹	۸/۵
خوش باطن و همکاران / سوء هاضمه ۲ هفته اخیر (۲۹)	۳۹۸۳	—	—	۲/۹
مجلسی و همکاران / علائم و ناراحتی های بالای شکم (۳۰)	۲۷۰۰ (۵۱/۸)	—	۲۱	۱۸
آقازاده و همکاران / علائم و ناراحتی های بالای شکم (۳۱)	۱۵۱۸ (۵۶/۹)	۴۵/۳۹	۲۹/۲	۲۳/۶

* (درد یا ناراحتی اپیگاستر یا بالای شکم برای حداقل ۳ ماه مداوم یا منقطع در یک سال گذشته)، حداقل یکبار در ۶ ماه گذشته

بستگی دارد. در مواردی که علت خاصی برای ناراحتی بیمار مشخص می شود بایستی براساس تشخیص مورد اشاره درمان بیمار انجام شود. در بررسی مقالات در این قسمت به درمان سوء هاضمه عملکردی که علل عضوی مهم برای ناراحتی بیمار رد می شود باید اشاره کنیم.

در درمان بیمار با سوء هاضمه عملکردی عواملی مانند تعریف و تلقی پزشک و بیمار از سوء هاضمه، وجود علائم ناراحتی روده، نوع ناراحتی (سوزش، درد، سنگینی و...)، وجود یا عدم وجود علائم هشدار، تنوع علائم، شدت ناراحتی، تداخلات دارویی، بیماریهای همراه، و وضعیت عفونت هلیکوباکتر پیلوری بستگی دارد. (۵۰)

به طور کلی نوع درمان در بیماران با سوء هاضمه بر اساس نوع علائم توصیه می شود. بیمارانی که از درد و یا سوزش سردل شاک می باشند بهتر است یا داروهای بلاک کننده پمپ پروتون درمان شوند. 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، درمان های پروکینتیک نیز دریافت نمایند. اصولاً یکی از کاربرد های تقسیم بندی جدید روم ۳- استفاده از آن در تعیین و انتخاب نوع درمان برای بیمار می باشد. (۵۱) بر این اساس بیماران با نوع Post prandial distress syndrome بیشتر از یک نوع اختلال در دریافت تحریک یا Hyperalgesia رنج می برند و قاعدتاً بایستی به داروهای موثر بر آستانه تحریک مانند دوز پایین داروهای ضد افسردگی بهتر جواب بدهند. بر عکس بیماران با نوع Epigastric pain Syndrome بایستی به داروهای کاهش دهنده اسید یا داروهای کاهش دهنده اسپاسم بهتر جواب بدهند. با این وجود مطالعات انجام شده در این بیماران هرچند که کامل و دقیق نبوده اند ولی رابطه خاص و ثابتی بین نوع علائم و نوع درمان را نشان نداده اند. نکته مهم دیگری را که 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 مصرف داروهای معمول تاثیر مهمی بر آن ندارد و اطمینان بخشی

و همکاران در ۷۵ درصد از ۲۲۵ بیمار با سوء هاضمه، یافته اندوسکوپی مهمی پیدا نکردند و تنها در ۵۵ بیمار ضایعات اندوسکوپی داشتند که شامل پپتیک اولسر (۱۵ درصد)، سرطان معده و مری (۵ درصد)، و بقیه بیماریها (۶ درصد) بود. (۴۳) در مطالعه دیگری در ۱۰۰۰ بیمار با سوء هاضمه ۲۶ درصد زخم پپتیک، نیم درصد سرطان معده (۵ بیمار) و ۷۳ درصد سوء هاضمه غیر اولسری داشتند. در مقایسه با سوء هاضمه غیر اولسری بیماران با زخم پپتیک میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری، و سن بالاتر داشتند و بیشتر از مردان بودند. (۴۴) در مطالعه دیگری در ۱۰۰ بیمار ۸۴ نفر آندوسکوپی نرمال، ۱ نفر زخم معده، ۳ نفر زخم دوازدهه، ۴ نفر سرطان، ۵ نفر تومور خوش خیم، ۲ نفر گاستریت آتروفیک، و ۱ نفر انسداد خروجی معده، گزارش شد. (۴۵) یافته های آندوسکوپی در ۸۰۶ بیمار با سوء هاضمه در شهر تهران شامل زخم دوازدهه در ۳۴/۵ درصد و ازوفاژیت در ۱۸/۵ درصد بود و بقیه افراد (حدود نیمی) اندوسکوپی طبیعی داشتند. عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ۷۸/۶ درصد افراد مثبت گزارش شد. (۴۶) در مطالعه دیگری در غرب کشور در ۱۷۰ بیمار با سوء هاضمه عملکردی تعداد ۱۲ نفر یا ۷ درصد تست سللیک مثبت گزارش شد. از این تعداد ۶ نفر در مرحله مارش یک، ۴ نفر در مارش ۲ و دو نفر در مرحله مارش سه بودند و هر ۱۲ نفر بر اساس معیار های روم ۲ از سوء هاضمه با علائم اختلالات حرکتی رنج می بردند. بر اساس این مطالعه نویسندگان انجام آزمایش آنتی ترانس گلوتامیناز بافتی (anti TTG) را برای بیماران با سوء هاضمه عملکردی در آن منطقه توصیه کردند. (۴۳) در مطالعه ای مشابه توسط نیک پور و همکاران از ۴۰۰ بیمار با سوء هاضمه که با بیوپسی دوازدهه و سرولوژی بررسی شدند موردی از بیماری سللیک تشخیص داده نشد. (۴۷) عفونت های انگلی از جمله آلودگی ژباردیا، کریپتوسپوریدیوم، سیکلو سپورا و ایزوسپورا نقش مهمی در ایجاد سوء هاضمه نداشته اند. (۴۸ و ۴۹)

تجارب درمانی بیماران با سوء هاضمه

درمان بیماران با سوء هاضمه به میزان زیادی به علت این ناراحتی

جدول ۲: درمان های به کار گرفته شده در درمان سوء هاضمه

گروه های دارویی	مثال	تأثیر
مهارکننده های پمپ پروتون	امی پرازول، لانزوپرازول، پنتوپرازول، رابپرازول، اس - امپرازول	بهبود از دارونما و هزینه اثربخش
مهارکننده های گیرنده هیستامینی نوع دوم	سایمتدین، رانیتیدین، فاموتیدین	بهبود از دارونما و هزینه اثربخش
پوشش دهنده های مخاطی	سوکرافیت، آنتی اسیدها، ترکیبات بیسموت	بدون تأثیر
ضد نفخ ها	سایمتیکون، ترکیبات نعنای	نامعلوم
پروکینتیک ها	متوکلوپرومید، دامپیریدون، موزاپراید، اریتروماپسین	بهبود از دارونما
فراورده های گیاهی	Iberogast (Iberis, peppermint, Camomille) - Artichoke leaf extract - Xinwei decoction - Ganaton (itorpide hydrochloride) - Capsaicin	موثر و هزینه اثربخش
ضد افسردگی ها	آمی تریپتیلین، SSRI(Serotonin Reuptake Inhibitors)	
ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری	آنتی بیوتیک + کاهنده های اسید	موثر و هزینه اثربخش در تعداد کمی از بیماران

درمان های کاهش دهنده اسید و پروکینتیک ها

درمان با PPIs در مقایسه با H₂RA، پروکینتیک ها و دارونما در کاهش علائم بیماران موثرتر بوده اند ولی بهبودی بیشتر در بیماران با شکایت همزمان از ترش کردن و سوزش سردل گزارش شده است که شائبه سوگیری و تداخل با بیماری ریفلاکس را مطرح می کند. مصرف مهارکننده های گیرنده هیستامینی نوع دوم در این بیماران کمی بهتر از داروهای پروکینتیک و دارونما بوده است. در یک مطالعه متاآنالیز از ۲۲ مقاله بررسی شده ۱۵ مقاله تأثیر بهتر این داروها را نسبت به دارونما نشان داده است. (۵۵) با وجودی که خیلی از مطالعات از نظر متدولوژی مطلوب نبوده، ولی اثر مصرف این داروها نسبت به دارونما بهتر بوده است. در اکثر این مطالعات دوز استاندارد دارو و حداکثر برای ۸ هفته استفاده شده است. شاید در آینده مطالعات با تعداد بیشتر بیمار، دوز بالاتر و طولانی تر مورد نیاز باشد.

درمان سوء هاضمه با سایتمدین در مقایسه با دارونما در یک مطالعه دو سو کور و تصادفی در ۷۰ نفر از بیماران (۴۰ مرد و ۳۰ زن) تفاوت معنی داری نداشت. (۵۶) در یک مطالعه تصادفی دو سوپیه کور در ۱۰۱ بیمار مقایسه سایتمدین و متوکلوپرومید از نظر میزان پاسخ به درمان تفاوت معنی داری نشان نداد گرچه خواب آلودگی که در متوکلوپرومید بیشتر دیده شد. (۵۷) در مطالعه دیگری در ۷۰ بیمار با سوء هاضمه تحت درمان با متوکلوپرومید یا دارونما قرار گرفتند. بهبودی کامل و نسبی در ۲۸/۹ درصد گروه کنترل و ۱۰۰ درصد گروه دارو گزارش شد این محققین تأثیر متوکلوپرومید را در بیماران سوء هاضمه را قابل توجه دانسته اند. (۵۸) در مطالعه بناسی و همکاران بیماران با سوء هاضمه غیر زخمی که ۲ میلی گرم محلول متوکلوپرومید دریافت کردند بیش از ۵ میلیگرم قرص متوکلوپرومید علائم کنترل شد. این دارو ضمن کاهش علائم سوء هاضمه، میزان تخلیه معده را بیشتر کرد. (۵۹) مقایسه اثر سایتمدین و

به بیمار موثرتر از دارو خواهد بود. درمان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیز در درصد نسبتاً کمی از بیماران در کاهش علائم موثر می باشد. لذا معمولاً در درمان این بیماران از داروهای مختلفی با اثرات متفاوت و اکثراً به صورت ترکیبی استفاده می شود. انواع درمان های به کار گرفته شده در سوء هاضمه در جدول ۲ جمع بندی شده است. (۵۰)

بر اساس مطالعات مروری سیستماتیک منتشر شده در مجموع داروهای کاهش دهنده اسید معده، و پروکینتیک ها نسبت به درمان با دارونما بهتر می باشند ولی تنها هزینه اثربخشی داروهای مهارکننده های پمپ پروتون به اثبات رسیده است. استفاده از بیسموت تا اندازه ای در کاهش علائم موثر بوده ولی به علت تعداد کم افراد مورد مطالعه نتایج بدست آمده مورد سوال است. درمان های سوکرافیت و آنتی اسید تأثیری در این ناراحتی نداشته است. (۵۲ و ۵۳) درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بخش کوچکی از این بیماران موثر و هزینه اثربخش می باشد. (۵۴) برای درمان های گیاهی نیز نتایج خوبی گزارش شده است. (۵۰)

گرچه در بیماران با سوء هاضمه تاخیر در تخلیه معده گزارش شده است ولی مصرف درمان های پروکینتیک نتایج ثابت و پایداری از خود نشان نداده است. سیزاپراید به خاطر ایجاد مشکلات قلبی از فارماکوپه دارویی بسیاری از کشورها حذف شده است. نتایج مطالعات انجام گرفته با دومپرومید و سیزاپراید نشان دهنده مزیت نسبی این داروها نسبت به دارونما می باشد. نتایج مطالعات انجام شده در مورد اریتروماپسین، آلوسترون و تگاسرود در این بیماران نامشخص و متغیر می باشد. به طور کلی درمان های موجود در اکثر موارد تأثیرات ناقص و کوتاه مدت دارند. دانشمندان توصیه می کنند که تأثیرات گروه های مختلف دارویی بایستی در تحقیقات بزرگ و دقیق، براساس نوع علائم بیمار و در نظر گرفتن اختلالات فیزیولوژیک و مکانیسم تأثیر داروها مورد بررسی قرار گیرد.

جدول ۳: تعدادی از مطالعات میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه زخم دوازدهه* یا زخم معده**

روش بررسی	سن متوسط	سوء هاضمه تعداد (درصد مثبت هلیکوباکتر)	زخم دوازدهه* یا زخم معده**
سرولوژی (۶۵)	۴۳/۲ (SD=۱۲/۱)	۶۰۰ (۸۵), cagA (۳۵/۶)***	-----
اوره آز (۴۸)	۴۹/۷	۸۴(۴۶)	* ٪۱۰۰
سرولوژی (۴۸)	-----	۶۹(۵۴/۴)	۵۱(۸۲/۳)
سرولوژی (۴۸)	-----	۱۲۰(۴۸)	-----
بیوپسی (۴۴)	-----	۱۶۱(۳۳/۵)	DU ۱۷۴(۸۶/۲) GU ۸۹(۷۱/۹)
بیوپسی (۶۶)	۴۴	۱۲۹(۵۷)	PUD ۳۳(۷۵/۵) GC ۵(۶۰)
بیوپسی (۶۸)	۴۲/۸ (SD=۹/۴)	۱۵۰(۸۰/۷)	۱۵۰(۹۰)
بیوپسی (۶۹)	-----	۶۹(۵۹/۴)	۵۱(۸۲/۵)
بیوپسی (۷۰)	ND	۷۴(۵۷)	-----
بیوپسی (۷۱)	۸۴ (SD=۱۸/۸)	۵۷۶(۵۹/۷)	-----

***میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در گروه کنترل (۲۰۰ نفر) ۸۱ درصد و شیوع A cag ۲۸ درصد بود.

پیلوری در جمعیت عادی جامعه، مطالعات انجام شده که از روش های مختلف استفاده کرده نتایج یکسان و ثابتی ندارد و نمی توان به طور قطع گفت که این عفونت در ایجاد سوء هاضمه غیر زخمی موثر می باشد. هم چنین نمی توان مارکهای بیماریزایی این ارگانیسیم مانند A Cag را به ایجاد این علائم مربوط دانست. بر این اساس مطالعات اپیدمیولوژیک موجود نمی تواند نقش این ارگانیسیم به عنوان عامل ایجاد کننده سوئ هاضمه غیر زخمی ثابت نماید.

ب - آیا درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بر بهبودی بیماران سوء هاضمه موثر است؟

در یک بررسی از مجموع ۱۷ مطالعه ای که بر روی ۳۵۶۶ بیمار با این ناراحتی و عفونت هلیکوباکتر انجام شده، نشاندهنده بهبودی در یک گروه اندک از بیماران

(شانس نسبی کاهش علائم برابر ۰/۹ و ۹۵٪ Confidence Interval: ۰/۹۴-۰/۸۶) می باشد (۷۴) اخیراً 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. (۷۵)

(Number Needed to Treat ۹ with ۹۵٪ CI; ۵-۵۹)

متوکلوپرامید در مطالعه دیگری نتایج یکسانی نشان داد ولی عوارض در متوکلوپرامید بیشتر بود. (۶۰) ۸۳ بیمار با سوء هاضمه غیر اولسری به طور تصادفی با بیسموت+ مترونیدازول یا رانیتیدین به مدت ۴ هفته درمان شدند. در پیگیری ۴ تا ۲۴ هفته با وجودی که علائم در گروه بیسموت+ مترونیدازول کمتر بود ولی اختلاف معنی داری وجود نداشت. (۶۱) ۵۱ بیمار با سوء هاضمه عملکردی بدون عفونت هلیکوباکتر با بیسموت ساب سترات یا رانیتیدین+ متوکلوپرامید و ۴۵ بیمار با عفونت هلیکوباکتر پیلوری با رژیم ریشه کنی یا رانیتیدین+ متوکلوپرامید درمان شدند در پایان مطالعه در تمام گروه ها به طرز معنی داری علائم کمتر شده بود ولی اختلاف معناداری بین رژیم های درمانی وجود نداشت. این محققین درمان ریشه کنی را با توجه به عوارض و قیمت آن برای این بیماران توصیه نکردند. (۶۲)

درمان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری

برای بررسی این بخش باید ابتدا اشاره ای به میزان شیوع این عفونت در بیماران با سوء هاضمه در ایران داشته باشیم. سپس نتایج مطالعات انجام شده در مورد تاثیر ریشه کنی این عفونت در بیماران با سوء هاضمه را مورد دقت بیشتری قرار می دهیم.

الف - میزان شیوع عفونت در بیماران

در بررسی های متعدد بر روی افراد سالم جامعه ایرانی، نزدیک به ۸۰٪ افراد بالغ به عفونت هلیکوباکتر پیلوری مبتلا می باشند. حدود ۳ تا ۵ درصد این افراد دچار بیماریهای معده و دوازدهه شامل زخم معده و دوازدهه و کمتر از یک نفر در هر هزار نفر در طول عمر خود به سرطان معده یا لنفوم دچار می شوند. (۶۳ و ۶۴) در بعضی مطالعات میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با سوء هاضمه بدون زخم کمتر از بیماران با زخم پپتیک گزارش شده ولی در مطالعات دیگری میزان شیوع در بیماران با زخم پپتیک، سوء هاضمه بدون زخم و حتی در مواردی با گروه کنترل تفاوت قابل ملاحظه ای نداشته است. از آنجا که شیوع هلیکوباکتر پیلوری در ایران با ۸۰ درصد نسبت به کشورهای غربی بسیار زیادتر است لذا اختلافی با بیماران مبتلا به زخم و سرطان معده ندارد. نتایج این مطالعات در جدول ۳ جمع آوری شده است. (۴۴ و ۴۸ و ۶۳ و ۶۵-۷۱)

بین ژنوتیپ هلیکوباکتر پیلوری و نوع بیماریهای معده و دوازدهه از جمله سوء هاضمه غیر زخمی رابطه خاصی وجود ندارد. (۶۵) پلاک های دندان به عنوان مخزنی مهم برای عود عفونت در یک مطالعه در بیماران با سوء هاضمه برای هلیکوباکتر پیلوری منفی گزارش شد. (۶۶) بین نوع سوء هاضمه و میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیز تفاوت معناداری وجود ندارد. (۴۵) گر چه وجود آنتی بادی Cag A به عنوان یکی از مارکهای بیماری زایی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با زخم پپتیک مطرح است ولی در بیماران با سوء هاضمه با گروه کنترل تفاوتی نداشت. (۷۲ و ۷۳) در مجموع می توان گفت که با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر

جدول ۴: تئوری های ارائه شده جهت تاثیر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در درمان سوء هاضمه غیر زخمی

تئوری مطرح شده	دلایل به نفع تأثیر ریشه کنی	دلایل به ضرر تأثیر ریشه کنی
افزایش تحریک انتهای اعصاب در اثر التهاب بافتی	کاهش التهاب و کاهش تحریک اعصاب	عدم کارآیی درمان در تمام بیماران
زخم تشخیص داده نشده یا مراحل قبل از ایجاد زخم	درمان یا پیشگیری از زخم احتمالی	عدم تفاوت در مناطق با شیوع بالا و پایین زخم پپتیک
اختلالات حرکتی ایجاد شده توسط عفونت	کاهش اختلالات حرکتی	تأثیر اصلی مربوط به اختلال حرکتی است نه عفونت
عفونت های همزمان در معده یا روده ها	درمان عفونت احتمالی	نیاز به اطلاعات بیشتر جهت اثبات صحت یا سقم آن احتمال بروز رفلکس اسید سال ها بعد از درمان

هلیکوباکتر قرار گرفتند. در مجموع در ۶۰ نفر از ۱۱۰ بیمار ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری انجام شد. پس از ۹ ماه ۳۰ درصد بیماران با ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و ۳۸ درصد بیماران بدون ریشه کنی به درمان پاسخ مناسب دادند. بر اساس نتیجه گیری این محققین ۱- درمان ریشه کنی با ترکیبات بیسموت باندازه رانیتیدین + متوکلوپرامید در یک زیر گروه از بیماران مبتلا به سوء هاضمه برابری می کنند، ۲- بین بیماران با و بدون ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر کاهش علائم نمی توان قائل شد، ۳- ترکیبات بیسموت در سوء هاضمه هایی که رژیم ریشه کنی استفاده می کنند موثرتر می باشد، ۴- ترکیبی از بیسموت، متوکلوپرامید و داروهای کاهش دهنده اسید معده می تواند درمان مناسبی برای بیماران باشد.

البته این محققین ارائه الگوی درمانی مناسب را منوط به انجام تحقیقات بیشتر در این مورد دانستند. (۷۷)

در مطالعه دیگری که توسط کشاورز و همکاران برای بررسی میزان ریشه کنی هلیکو باکتری در بیماران انجام شد، درمان ریشه کنی باعث کم شدن علائم ترش کردن و افزایش رضایت کلی بیماران با سوء هاضمه شد. البته شدت و نوع علائم و میزان بهبودی بیماران به طور دقیق بررسی نشده و مطالعه کوتاه مدت بوده است. (۷۸)

در مطالعه دیگری توسط توکلی و همکاران درمان ریشه کنی در ۳۰ بیمار با عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با گروه کنترل که با درمان های معمول درمان شدند، در ۳۳٪ پاسخ کامل و در ۶۳/۳ درصد پاسخ غیر کامل (پارسیل) دریافت کردند و در گروه بیماران با درد شکم در ۸۶/۷ درصد موارد نسبت به درمان های معمول بهبودی گزارش کردند. (۷۹)

در مطالعه دیگری توسط مرادی مقدم و همکاران انجام شد در افرادی

مطالعات مشابه قبلی نشان می دهد که از هر ۱۳ تا ۱۵ بیمار (CI ۱۹-۹) یک نفر به این درمان پاسخ طولانی اثر می دهند. (۷۶) با توجه به این که 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 کاملاً هزینه اثربخش می باشد ولیکن از آنجایی که خیلی از بیماران با سوء هاضمه غیر اولسری با درمان بی اثر به وسیله داروهای آنتی بیوتیکی ممکن است عوارض دارویی پیدا کنند و هم چنین سال ها بعد از ریشه کنی ممکن است دچار ریفلاکس اسید شوند بایستی فواید و عوارض درمان برای بیماران کاملاً مشخص شود. ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با کدام مکانیزم می تواند باعث کاهش علائم این بیماران شود؟

توجیه اول: عفونت هلیکوباکتر باعث ایجاد التهاب بافتی در معده و تحریک بیش از حد اعصاب انتهایی می شود. با درمان عفونت و کاهش میزان التهاب، و کاستن تحریکات انتهایی اعصاب علائم بیمار کاهش می یابد. اما اگر این توجیه صحیح باشد چرا این مکانیزم در تمام بیماران کارآیی ندارد و تنها در درصد کمی موثر است؟

توجیه دوم: تاثیر ریشه کنی بر درمان و یا پیشگیری از زخم های پپتیک تشخیص داده نشده یا زخم هایی است که در آینده ایجاد می شود . با توجه به عدم اختلاف قابل توجه به درمان در مناطق با میزان شیوع بالا و شیوع پایین زخم پپتیک این نظریه نیز زیر سوال می رود.

توجیه سوم: وجود اختلالات حرکتی در بیماران با عفونت با درمان کاهش می یابد یا از بین می رود. در واقع اگر این توجیه صحیح باشد اختلال حرکتی و نه عفونت هلیکوباکتر عامل تعیین کننده در ایجاد و درمان این بیماری خواهد بود.

توجیه چهارم: تاثیر درمان بر عفونت های غیر از هلیکوباکتر پیلوری که در روده ها می باشند، که با توجه به شناخت اندک ما از نوع، و تاثیرات فلور میکروبی طبیعی لوله گوارش در حال حاضر نمی توان صحت یا سقم این فرضیه را اثبات کرد. (جدول ۴)

به طور قطع می توان گفت که درمان ریشه کنی در بخش کوچکی از بیماران موثر می باشد ولی این سوال مطرح می شود که کدام بیماران؟ بنابراین قبل از تجویز این درمان برای تمام بیماران با سوء هاضمه، تعیین خصوصیات بالینی یا اندوسکوپی و بافت شناسی تعیین کننده میزان جواب به این درمان مهم می باشد.

در ایران نیز مطالعات معدودی برای بررسی تاثیر ریشه کنی در شدت علائم این بیماران انجام شده که به آنها اشاره می شود.

در مطالعه ای چندمرکزی که توسط علیزاده نایینی و همکاران بر روی ۱۵۷ بیمار با عفونت هلیکوباکتر پیلوری انجام شد بیماران به طور تصادفی درمان ریشه کنی یا رانیتیدین + متوکلوپرامید دریافت کردند. تمام بیماران پس از ۳ و ۹ ماه مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند. در پایان دوره درمانی، علائم در هر دو گروه به یک میزان کاهش یافت. بیمارانی که درمان رانیتیدین و متوکلوپرامید جواب نداده بودند نیز تحت درمان ریشه کنی

و در مقایسه با دارونما بیشتر کیفیت زندگی را افزایش داد. هر دو داروی بوسپیرون و آمی تریپتیلین در کاهش میزان درد شکم موثرتر از دارونما بودند. نتایج این مطالعه بر اثر مثبت بوسپیرون در کاهش شدت علائم سوء هاضمه و افزایش کیفیت زندگی تاکید می کند. (۸۶) این داروها نیز در بیمارانی که به درمان های کاهش دهنده اسید و پروکینتیک جواب نمی دهند توصیه شده است.

با توجه به پایین بودن آستانه تحریک درد و حساسیت بیش از حد گیرنده های دیواره معده و روده (Hyperalgesia) در این بیماران به عنوان یکی از دلایل مهم کاهش علائم بیماران با این داروها مطرح شده است. گرچه در این مورد نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است ولی درمان با داروهای ضد افسردگی با دوز کم به عنوان یکی درمان های بیماری های عملکردی از جمله روده تحریک پذیر و سوء هاضمه مطرح می باشند. برخلاف بیماری روده تحریک پذیر، تاثیر داروهای ضد افسردگی در بیماران با سوء هاضمه به خوبی بررسی نشده و نیاز به بررسی و مطالعات کامل تری می باشد.

رویکرد های تشخیصی درمانی در بیماران با سوء هاضمه

رویکرد های مختلف به سوء هاضمه در جدول ۶ که در قالب راهنماهای بالینی (گایدلاین های) جهانی یا منطقه ای توصیه شده، نشان داده شده است (۹۰-۸۷)

بر اساس راهنمای درمان و تشخیص سوء هاضمه که توسط انجمن گوارش و کبد ایران (سال ۱۳۸۸) برای بیماران با سن بالاتر از ۴۵ سال یا سن کمتر از ۴۵ سال و داشتن علائم هشدار اندوسکپی توصیه شده است. برای بیمارانی که با درمان های کاهش دهنده اسید و داروهای ریشه کنی نیز پاسخ نداده اند اندوسکپی توصیه شده است. 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. در ۲۸۴۷ نفر از بیماران مراجعه کننده به یک مرکز فوق تخصصی گوارش در شهر تهران، ۱۱۳۱ نفر یا ۳۹/۷ درصد حداقل یک علامت هشدار را گزارش کرده اند. در این بررسی میزان سرطان معده، مری و دوازدهه ۸۷ مورد یا ۳/۱ درصد گزارش شد که ۶۰/۹ درصد آنها مرد بودند و متوسط سنی آنان $58/15 \pm$ سال بود که از بیماران بدون سرطان به طور معنا داری بالاتر بود. ۳۳/۳ درصد بیماران با سرطان هیچ گونه علامت هشدار نداشتند. تست اوره آز به طور معناداری در بیماران با سرطان ها بالاتر بود (۷۰/۶ درصد). 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 برای ایجاد سرطان کاملا افزایش نشان می دهد. به طور مثال در یک بیمار با یک علامت هشدار و سن زیر ۳۶ سال این شانس ۰/۷ ولی در یک بیمار با یک علامت هشدار و سن بالاتر از ۶۵ سال این شانس ۱۲/۵ برابر می باشد. با وجود دو

که هلیکوباکتر ریشه کنی می شود بهترین پاسخ را دارند و نمره شدت علائم سوء هاضمه در آنها به طور معنی داری کاهش نشان می دهد. در این گروه از بیماران بر اساس نمره گذاری سوء هاضمه به روش GIS شدت علائم به طور معنی داری در بیماران با ریشه کنی بهبودی نشان داد. این محققین رژیم چهار دارویی سه روزه را به دلیل احتمال تمکین بالاتر برای این بیماران توصیه کردند. (۸۰) اکثر این مطالعات کوتاه مدت بوده است در صورتی که تاثیر ریشه کنی بایستی در مطالعات دقیق و با پیگیری حداقل یک ساله مورد ارزیابی قرار گیرند.

درمان های گیاهی

دربین فرآورده های گیاهی داروی ایبروگاست به خوبی در بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. این فرآورده ترکیبی از نعناع، بابونه و Iberis و چند داروی گیاهی دیگر می باشد. در متآنالیز از مطالعات انجام شده در این مورد نتایج روشن و مثبتی از این دارو در بیماران گزارش شده است. (۸۱ و ۸۲) از ترکیبات دیگر دارویی نیز در درمان سوء هاضمه استفاده شده که با توجه به کوچک بودن مطالعات نتایج واضح و روشنی را نمی توان برداشت نمود. از داروهای استفاده شده می توان از داروی سنتی چینی، و داروهای زیر را نام برد.

* Traditional Chinese Herbal Medicine; Xinwei Decoction, Ganaton (Irtorpede hydrochloride), Capsaicin (red pepper), Artichoke Leaf Extract (ALE)

در یک مطالعه میزان تاثیر درمان های گیاهی قطره آویشن، قطره مرزه، مخلوطی آویشن و داروی رانیتیدین + متوکلوپرامید به صورت تصادفی و دو سوکور در ۱۸۰ بیمار مقایسه شد که تفاوت معناداری نداشت. محققین با توجه به تاثیر یکسان این داروها در برطرف کردن ۷۵ درصد علائم بیماران، داروهای گیاهی را نیز برای این بیماران توصیه کرده اند. (۸۳)

۲۰۰ بیمار با سوء هاضمه غیر اولسری به صورت غیر احتمالی ساده با عصاره خوراکی گیاه شاهسپریم (Ocimum Basilicum) یا دارونما درمان شدند. پاسخ به درمان در گروه دارو ۶۷٪ و در گروه کنترل ۲۱٪ و تفاوت معنی دار بود. محققین این درمان را نیز برای سوء هاضمه توصیه کرده اند. (۸۴) در ۱۶۰ بیمار با داروی متوکلوپرامید یا زیره سبز (Cumin) درمان شدند. هر دو دارو به یک اندازه بر علائم سوء هاضمه شامل سنگینی و نفخ شکم - تهوع - سیری زودرس و سنگینی پس از غذا - درد پس از غذا و استفراغ تاثیر گذار بودند. (۸۵) (جدول ۵).

داروهای ضد افسردگی

در یک مطالعه بیماران با سوء هاضمه با داروهای آمی تریپتیلین، بوسپیرون یا دارونما درمان شدند. کیفیت زندگی بر اساس Nepean (Dyspepsia Score) (NDI) در ابتدا و پایان مطالعه اندازه گیری شد. بوسپیرون در کاهش سیری زودرس از آمی تریپتیلین و دارونما موثرتر بود

جدول ۵: تجارب درمانی در بیماران با سوء هاضمه در ایران

نوع درمان (منبع)	تعداد بیماران	نتیجه اثر داروها
سایمتیدین در مقایسه با دارونما (۵۶)	۴۰	دارو اندکی بهتر بود، تفاوت قابل ملاحظه نبود
سایمتیدین در مقایسه با متوکلوپرامید (۵۷)	۱۰۱	تفاوت معنادار نبود
متوکلوپرامید با دارونما (۵۸)	۷۰	پاسخ کامل و نسبی در ۱۰۰ درصد گروه دارو و ۲۸/۹ درصد در دارونما
قطره یا قرص متوکلوپرامید (۵۹)		نتایج یکسان بود
سایمتیدین یا متوکلوپرامید (۶۰)		تفاوت معنادار نبود
بیسموت + مترونیدازول یا سایمتیدین (۶۱)		تفاوت قابل ملاحظه نبود
بیسموت یا رانیتیدین + متوکلوپرامید در بیماران بدون عفونت هلیکوباکتر پیلوری (۶۲)	۳۹	تفاوت قابل ملاحظه نبود
رانیتیدین + متوکلوپرامید یا رژیم ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری (۶۳)	۴۵	تفاوت قابل ملاحظه نبود
ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با رانیتیدین/متوکلوپرامید (۷۷)	۱۴۷	تفاوت قابل ملاحظه نبود
درمان ریشه کنی (۷۸)	۴۸۰	کاهش علائم و ترش کردن با ریشه کنی
مقایسه ریشه کنی با درمان های معمول (۷۹)	۶۰	ریشه کنی بهتر بود
مقایسه ریشه کنی و کاهش علائم سوء هاضمه (۸۰)	۹۵	ریشه کنی بهتر بود
قطره آویشن، مرزه، میکسچر آویشن/ رانیتیدین + متوکلوپرامید (۸۳)	۱۸۰	تفاوت معنادار نبود
شاهسپریم یا دارونما (۸۴)	۲۰۰	دارو بهتر بود
زیره سبز یا متوکلوپرامید (۸۵)	۱۶۰	نتایج یکسان
بوسپیرون/ آمی تریپتیلین/ دارونما (۸۶)		کاهش درد با هردو دارو - افزایش کیفیت زندگی با بوسپیرون

های دستگاه گوارش فوقانی بالاتر از ۲۰٪ می باشد. (۹۱) با وجود کارایی این مدل، با به کارگیری اسن مدل نیز بعضی از سرطان ها تشخیص داده نمی شوند. بنابراین محققین پیشنهاد کرده اند در کشوری مانند ایران که شیوع سرطان و عفونت هلیکوباکتر پیلوری بالا می باشد انجام آندوسکوپی ارزان قیمت به خصوص برای بیماران با دیس پپسی و کاهش وزن هزینه اثربخش تر از به کارگیری مدل های تست و درمان یا درمان با بلاک کننده های پمپ پروتون می باشد. در مطالعه دیگری محققین ۲۶۶ بیمار با سوء هاضمه را به طور تصادفی به دو گروه 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

علامت هشدار یا بیشتر در سن زیر ۳۶ سال شانس داشتن سرطان معده دو برابر و چنانچه سن بالاتر از ۶۵ سال باشد این شانس به ۵۸/۳ 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 بر اساس سه مدل بیان کردند. مدل اول بر اساس 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" با شانس بین ۱۰٪ تا ۲۰٪ و در گروه "بیش از حد خطر" احتمال داشتن بدخیمی

جدول ۶: رویکردهای مختلف به سوء هاضمه در راهنماهای بالینی

راهنمای بالینی	چه زمانی آندوسکوپی کنیم	جایگاه تست و درمان هلیکوباکتر پیلوری	جایگاه درمان بامهارکننده پمپ پروتون
کالج امریکایی گاستروانترولوژی (سال ۲۰۰۵)	سن بالاتر از ۵۵ / علائم هشدار / عدم جواب به درمان ریشه کنی یا کاهنده اسید	۱- اقدام اول در مناطق با شیوع بیش از ۱۰٪ ۲- عدم پاسخ به PPI در مناطق با شیوع کمتر	۱- درمان اولیه در مناطق با شیوع کمتر از ۱۰٪ ۲- عدم جواب با درمان ریشه کنی در مناطق با شیوع بیش از ۱۰٪ ۳- منفی بودن تست هلیکوباکتر پیلوری
انجمن گوارش امریکا (سال ۲۰۰۵)	سن بالاتر از ۵۵ / علائم هشدار / عدم جواب به درمان ریشه کنی یا کاهنده اسید	۱- اقدام اولیه در مناطق با شیوع بیشتر از ۱۰٪ ۲- عدم پاسخ به PPI در مناطق با شیوع کمتر از ۵٪ ۳- مناطق با شیوع بین ۵ تا ۱۰ درصد نامشخص	۱- درمان اولیه در مناطق با شیوع کمتر از ۱۰٪ ۲- عدم جواب با درمان ریشه کنی در مناطق با شیوع بیش از ۱۰٪ ۳- منفی بودن تست هلیکوباکتر پیلوری
نایس ۲۰۰۴ (انگلستان و ویلز)	سن بیش از ۵۵ سال / علائم هشدار در هر سن / عدم پاسخ به درمان ریشه کنی / عدم پاسخ به PPI	تست و درمان HP یا PPI . در صورت عدم پاسخ دیگری انتخاب شود.	درمان اولیه (بعد از یک ماه بر اساس نیاز بیمار دوز دارو در حداقل دوزی که علائم را کنترل می کند تنظیم شود.
ساین ۲۰۰۳ اسکاتلند	علائم هشدار در هر سن / سن بیش از ۵۵ سال / ادامه علائم و شکایات بدون پاسخ به درمان PPI	اولین اقدام برای هر بیمار بدون علائم هشدار	درمان تجربی در صورت عدم پاسخ به درمان ریشه کنی HP
کاندیس ۲۰۰۵ (کانادا)	سن بیش از ۵۵ سال / علائم هشدار / عدم پاسخ به درمان ریشه کنی HP یا درمان PPI	تست و درمان هلیکوباکتر در صورتی که درد اپیگاستر شکایت غالب می باشد.	بیماران با ترش کردن و رفلاکس (برای ۴ تا ۸ هفته سپس بر اساس نیاز دوز دارو کم یا به داروهای بلاک کننده هیستامینی نوع ۲ تبدیل شود)
آسیا/اقیانوسیه ۱۹۹۸	سن بالاتر از ۳۵ تا ۵۵ سال بر اساس شیوع سرطان معده در منطقه / وجود علائم هشدار	عدم پاسخ به PPI و / یا پروکینتیک در مناطق با شیوع بالای HP سودمند نیست	درمان اولیه برای بیماران جوان بدون علائم هشدار (بلاک کننده های پمپ پروتون یا گیرنده های هیستامینی نوع ۲ با دوز استاندارد می تواند استفاده شود)
انجمن گوارش و کبد ایران ۱۳۸۸ (۲۰۰۹)	سن ۴۵ و بالاتر / علائم هشدار / عدم پاسخ به درمان های کاهنده اسید یا درمان ریشه کنی برای بیماران کمتر از ۴۵ سال	تست و درمان برای بیمارانی که ۴۵ سال سن دارند و به درمان کاهش دهنده اسید پاسخ نداده اند	درمان اولیه برای بیماران با سن کمتر از ۴۵ سال در صورت نبودن علائم هشدار یا عدم پاسخ به درمان تست و درمان HP

رویکرد را برای بیماران ایرانی مناسب تر دانستند و توصیه کردند در صورتی که بیمار به درمان علامتی پاسخ نداد حتماً 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. (۹۲)

در مورد نحوه رویکرد به بیمار سوء هاضمه با توجه به علائم هشدار و سن موارد زیر مورد تأکید قرار می گیرد:

۱- در نظر گرفتن علائم هشدار برای تعیین نوع رویکرد به بیمار با سوء هاضمه مهم است. وجود علائم هشدار شامل کم خونی یا سابقه خونریزی گوارش فوقانی، کاهش وزن بیش از ۱۰ درصد، اختلال در بلع، یا یافته غیر طبیعی در معاینه نیاز به بررسی تشخیصی را قبل از هر گونه اقدام درمانی ضروری می سازد.

۲- تفکیک بیماری ریفلاکس و روده تحریک پذیر و هم چنین ناراحتی های کیسه صفرا و مجاری صفراوی از جمله سنگ صفراوی مهم می باشد

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 آندوسکوپی شدند. در گروه درمان علامتی بدون آندوسکوپی (۱۳۱ نفر) ۱۱ نفر بعد از ۲ ماه و ۲ نفر پس از ۸ ماه به دلیل عدم پاسخ به درمان یا عود علائم (حدود ۱۰ درصد) نیاز به آندوسکوپی پیدا کردند. یک نفر از گروه درمان علامتی بدون آندوسکوپی پس از ۴ هفته به درمان جواب نداد که در آندوسکوپی 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

۶- سابقه سرطان معده یا مری در بستگان درجه اول، یا برای بیمارانی که در مناطق با شیوع بالای سرطان معده و مری زندگی می کنند، در تمامی راهنماهای بالینی اندوسکوپی و نمونه برداری توصیه شده است.

۷- تقسیم بندی نوع علائم و شکایت های در بیماران با سوء هاضمه عملکردی به عنوان مبنایی برای تجویز نوع درمان به کار گرفته می شود.

۸- علائم هشدار در یک سوم بیماران با سرطان معده وجود ندارد، بنابراین راهکارهای دیگر تشخیصی مانند اندوسکوپی ارزان قیمت و در دسترس برای بیماران می تواند کمک کننده باشد.

۹- با توجه به نتایج ضد و نقیض اثر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در این کاهش علائم این بیماران پیشنهاد می شود در تحقیقی بزرگ و چند مرکزی تاثیر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر شدت علائم در انواع سوء هاضمه مورد بررسی دقیق و طولانی مدت قرار گیرد.

زیرا درمان و پیش آگهی متفاوتی دارند.

۳- سابقه ی مصرف قرص آهن، آنتی بیوتیک ها، آسپیرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، کلسیم آنتاگونیست ها، تثوفیلین و بی فسفونات ها (Biphosphonates) و غیره که می توانند باعث سوء هاضمه شوند باید مد نظر قرار گیرد.

۴- در بیمار با سوء هاضمه بدون علائم هشدار همراه با سابقه زخم پپتیک و عفونت هلیکو باکتر پیلوری، بررسی مجدد عفونت و درمان آن در صورت نیاز بر اندوسکوپی ترجیح دارد.

۵- در افراد مبتلا به سوء هاضمه که پاسخ به درمان تجربی بدون اندوسکوپی رضایت بخش نباشد، قبل از انجام آندوسکوپی باید وجود بیماری های عضوی را که با سوء هاضمه همراه هستند (مانند سیروز بدون علامت، پانکراتیت، روده تحریک پذیر، ریفلاکس اسید به مری، سلیاک و بیماری های التهابی روده) به وسیله معاینات دیگر و روش های آزمایشگاهی (LFT, ESR, CRP, CBC, STOOL OB) و آزمایش سونوگرافی شکم باید مورد بررسی قرار داد.

REFERENCES

- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295:1566-76.
- Levin TR, Schmittiel JA, Kunz K, Henning JM, Henke CJ, Colby CJ, et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997;103:520-8.
- Henke CJ, Levin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000;95:788-92.
- Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv10- 12.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-68.
- Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
- El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643-54.
- R H Jones, Approach to uninvestigated dyspepsia. *Gut* 2002;50: iv42-6.
- Jan Tak, Dyspepsia in Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases; 9th ed., 2010: pp 183.
- Talley NJ, Silverstein MD, Agraus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998;114:582-95.
- Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1376-81.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
- Ayoola EA, al-Rashed RS, al-Mofleh IA, al-Faleh FZ, Laajam M. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in relation to age and gender: a study of 10112 Saudi patients. *Hepatogastroenterology* 1996;43:409-15.
- Mansi C, Mela GS, Pasini D, Grosso M, Corti L, Moretti M, et al. Patterns of dyspepsia in patients with no clinical evidence of organic diseases. *Dig Dis Sci* 1990;35:1452-8.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91.
- Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122-5.
- Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
- Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JA, Kalloo AN, Petersen BT, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2001;54:815-7.
- 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.
- Ford AC, Axon AT. Epidemiology of Helicobacter pylori infec-

- tion and public health implications. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:1-6.
22. Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, et al. Gastric cancer in Ardabil, Iran--a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:595-9.
 23. Hirakawa K, Adachi K, Amano K, Katsube T, Ishihara S, Fukuda R, et al. Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese Population. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1083-7.
 24. Ho KY, Kang JY, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population with particular reference to reflux-type symptom. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1816-22.
 25. Naghavi M, Abolhassan F, Pourmalek F, Moradi L, Jafari N, Vaseghi S, et al. The burden of disease and injury in Iran 2003. *Population Health Metrics* 2009;7:9.
 26. Hatami K, Pourshams A, Azimi K, Sarrafi M, Mehrabani M, Mostajabi P, et al. Dyspepsia, Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome Among Blood Donors. *Govaresh* 2003;8:138-46.
 27. Khademolhosseini F, Mehrabani D, Zare N, Salehi M, Heydari ST, Beheshti M, et al. Prevalence of Dyspepsia and its Correlation with Demographic Factors and Lifestyle in Shiraz, Southern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2010;2 :24-30.
 28. Bazrkar M, Pourhoseingholi M, Habibi M, Moghimi Dehkurdi B, Safaee A, Pourhoseingholi A, et al. Uninvestigated dyspepsia and it's related factors in an Iranian community. *Saudi M J* 2009;30:397-402.
 29. Khoshbaten M, Hekmatdoost A, Ghasemi H, Entezariasl M. Prevalence of gastrointestinal symptoms and signs in northwestern Tabriz, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2004;23;168-70.
 30. Majlesi A, Mani Kashani Kh, Karimi MM. Prevalence of dyspepsia in rural districts of Hamadan City in 2002. *J Hamedan Univ Med Sci Health Services* 2004;11:47-50.
 31. Aghazadeh R, Mohammad Alizadeh AH, Ansari Sh, Ranjbar M, Hosseinnejad Yazdi M, Honarkar Z, et al. Epidemiology of dyspepsia in Nahavand, Iran. *Pejouhesh* 2005;29:33-6.
 32. Ganji A, Malekzadeh F, Safavi M, Nasserri Moghaddam S, Nooraie M, Merat S, et al. Digestive and Liver Disease Statistics in Iran. *Middle East J Dig Dis* 2009;1:56-62.
 33. Amini E, Hashemi M, Keshteli AH, Hashemi Jazi MS, Adibi P. Dyspepsia in Iran: SEPAHAN Systematic Review No. 3. *Int J Prev Med* 2012; S18-25.
 34. Barazandeh F. Dyspepsia: A Common Riddle in Practice, Both for Patients and Doctors! *Middle East J Dig Dis* 2009;2:3-4.
 35. Agreus L, Borgquist L. The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002;20: 347-55.
 36. Willich SN, Nocon M, Kulig M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:371-6.
 37. Moghimi-Dehkordi B, Vahedi M, Khoshkrood Mansoori B, Kasaecian A, Safaee A, Habibi M, et al. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. *Arab J Gastroenterol* 2011;12:86-9.
 38. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol* 2006;12:2661-6.
 39. Mason JM, Delaney B, Moayyedi P, Thomas M, Walt R; North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1135-43.
 40. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7.
 41. Fakhrieh S, Ehsani Ardakani MJ, 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.
 42. Boghratian AH, Hashemi MH, Kabir A. Gender-related Differences in Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings: An Assessment of 4,700 Cases from Iran. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:83-90.
 43. Keshavarz AA, Bashiri H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. The Prevalence of Occult Celiac Disease among Patients with Functional Dyspepsia: A Study from the Western Region of Iran. *Gastroenterol Res Pract* 2010;2010:170702.
 44. Hashemi MR, Rahnvardi M, Bikkdeli B, Dehghani Zahedani M. H pylori infection among 1000 southern Iranian dyspeptic Patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:5479-82.
 45. Faghihi AH, Kabir A, Basi A. Comparison of frequency of Helicobacter Pylori infection in subgroup of patients with non-ulcer dyspepsia. *Razi J Med Sci* 2003;9:557-66.
 46. Vahedi H, Karimi M, Tehranian S. Association of duodenal ulcer and reflux esophagitis in patients referred to Endoscopic Ward of Naval force Golestan Hospital in 1999-2001. *J Army Univ Med Sci Iran* 2003;1:81-3.
 47. Nikpoor S, Mohammadhossein E. The rate and upper GI endoscopic characteristics of celiac disease in patients with dyspepsia. *Pejouhandeh Research J* 2006;49; 21-4.
 48. Shafie R, Jahani MR, Rezaeian M, Amini M, Metvayi AR, Mirahmadi H, et al. Giardia lamblia and Helicobacter pylori Coinfection. *Iranian J Publ Health* 2009;38:127-30.
 49. Jahani MR, Shafiee R, Safavi Naeini P, Rezaian M, Amini M, Ebrahimi Daryani N, et al. Prevalence of Small Bowel Protozoan among Dyspeptic Patients who underwent Upper gastrointestinal Endoscopy. (Tehran; 2004-2006) *J Babol Univ Med Sci* 2008;10:60-6.
 50. Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:2694-700.
 51. Lacy BE, Talley NJ, Camilleri M. Functional Dyspepsia: Time to Change Clinical Trial Design? *Am J Gastroenterol* 2010;105:2525-9.
 52. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The Efficacy of Proton Pump Inhibitors in Nonulcer Dyspepsia: A Systematic Review and Economic Analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329-37.
 53. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Harris A, Innes M, et al. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinet-

- ics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1215-27.
54. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for nonulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD002096.
 55. Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1291-9.
 56. Sadr F, Akhavan AA, Vali GR, Arbabi M. Effects of Cimetidine on non-ulcer dyspepsia. *Feyz Kashan Univ Med Sci Health Services* 2002;6:10-4.
 57. Faghihi AH, Samedanifard SH, Najian Y. Comparison of the Therapeutic and Side Effects between Cimetidine and Metoclopramide in the Non ulcer Dyspepsia; a Randomized Clinical Trial. *J Iran Univ Med Sci* 2003;9:729-40.
 58. Faghihi Kashani AH, Farzanegan A, Taghaddossi M, Ershadi A. Effects of Metoclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia. *Feyz Kashan Univ Med Sci Health Services* 1997;1:1-6.
 59. Banani SJ, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Bagheri MH, Sefidbakht Se, Geramizadeh B. Comparison of metoclopramide oral tablets and solution in treatment of dysmotility-like dyspepsia. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1057-61.
 60. Faghihi AH, Samedani Fard SH, Najian Y. Comparison of the therapeutic and side effects between Cimetidine and Metoclopramide in the non-ulcer dyspepsia: A randomized clinical trial. *Razi J Med Sci* 2003;9:729-40.
 61. Saberi Firoozi M, Sotoodeh M, Massarat MS. Ranitidine versus Bismuth and antibiotic for treatment of non-ulcer dyspepsia symptoms. *J Med Council of Islamic Republic of Iran* 1997;15:39-45.
 62. Fattahi E, Mir Mahdavi FS, Gandchilar N. Effects of various drug regimens (Ranitidine+Metoclopramid, Bismuth and triple drugs regimens) for eradication of *H. Pylori* in non-ulcer dyspepsia in Endoscopy Department of Imam Khomeini Medical Center of Tabriz. *J Tabriz Univ Med Sci Health Services* 1998;32:77-86.
 63. Massarat 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.
 64. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaei H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009;14:40-6.
 65. Bonyadi MR, Babaloo Z, Fattahi E, Khoshbaten M, Abbasalizade, Poozesh S. Detection of *H. pylori* infection and *cagA* strains seropositivity in adult dyspeptic patients in east Azerbaijan, northwest of Iran. *Iran J Clin Infect Dis* 2010;5:228-30.
 66. Jafari F, Shokrzadeh L, Dabiri H, Baghaei K, Yamaoka Y, Zojaji H, et al. *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* in relation to *cagA* status and clinical outcomes in Iranian populations. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:290-3.
 67. Arj A, Ehteram H, Mortazavi T, Taghadosi M, Mousavi GA, Vakil Sohr Foroozani Z. Efficacy of stool antigen test for the non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients referred to GI clinic of Kashan Shahid Beheshti Hospital during 2007-8. *Feyz J Kashan Univ Med Sci* 2011;15:17-22.
 68. Kashifard M, Hajian K, Rasooli AR. Comparison of Serologic and Histologic Tests in Detection of *Helicobacter Pylori* in Patients with Dyspepsia. *J Babol Univ Med Sci* 2009;11:31-7.
 69. Bazargani A, Ekrami AR, Bassiri E, Saber Firoozi M. Frequency of *Cag A* in *Helicobacter Pylori* Isolates of Patients with Peptic Ulcer Diseases (PUD) and Non ulcer Dyspepsia (NUD) at Namazi Hospital, Shiraz. *Govaresht* 2005;10 :116-9.
 70. Fattahi E, Mir Mahdavi F, Nahaei MR, Talghini Sh, Bafandeh Y, Dastgiri S, et al. *Helicobacter Pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia in Imam Khomeini Medical Center of Tabriz, 1994. *Med J Tabriz Univ Medical Sci Health Services* 1997;31:63-9.
 71. Fakhr Yasseri H. Determination of *Helicobacter Pylori* prevalence in histologic gastritis and intestinal metaplasia and related to age and sex study on 576 patients with non-ulcer dyspepsia at Endoscopy Department of Firozgar Hospital. *Razi J Med Sci* 2002;9:379-88.
 72. Ghasemi A, Shirazi MH, Pourmand MR, Zaemi Yazdi J, Sadeghifard NK, Bagherzadeh S, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with NUD, DU, GU and GC by RAPD-PCR. *Iran J Med Microbiol* 2007;1:21-5.
 73. Abdol Samadi HR, Hooshmand B, Mohammad Alizadeh AH. Evaluation the existence of the *Helicobacter Pylori* in stomach, subgingival plaque and samples taken from periodontal pockets in dyspeptic patients by polymerase chain reaction (PCR). *J Mashhad Dental School* 2006;30:87-90.
 74. 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.
 75. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CFM, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES Trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.
 76. Moayyedi P. *Helicobacter pylori* Eradication for Functional Dyspepsia, What Are We Treating? *Arch Intern Med* 2011;171:1936-8.
 77. Alizadeh-Naeeni M, Saberi-Firoozi M, Pourkhajeh A, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, et al. 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.
 78. Keshavarz AA, Izadi B, Rezaei M, Shahkarami A. A comparative study of eradication of *H. pylori* infection in dyspepsy patients using a low dose and a high dose triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and Omeprazole. *Behbood J* 2009;13:20-7.
 79. Tavakoli M, Bashar Doost N, Sadeghi M, Molla Masoomi R. Anti *H. pylori* treatment for non-ulcer dyspepsia. *Med Sci J Islamic Azad Univ Mashhad* 2006;1:39-45.
 80. Moradimoghaddam F, Saadatnia H, Arbabi H. The Correlation between Eradication of *Helicobacter Pylori* and Improvement of Symptoms by Four Different Regimens in Patients with Chronic Dyspepsia. *Urmia Med J* 2010; 21:266-72.
 81. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-

- analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1279-87.
82. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv Ther* 2003;20:43-9.
 83. Mohammad Alizadeh AH, Mani Kashani Kh, Sharafi N, Najafian M. Comparative study of evaluation of therapeutic effects of the Thyme C.W, Savory C.W. drops and Thyme mixture C.W. with Ranitidine-Metoclopramide compound in functional dyspepsia. *Scientific J Hamadan Univ Med Sci Health Services* 2001;8:9-14.
 84. Hosseini Asl SMK, Rohhi H, Mirhosseini SM, Asari Sh. Effect of Ocimum Basilicum extract on treatment of functional dyspepsia. *Shahrekord Univ Med Sci J* 2002;4:14-20.
 85. Fani A , Fani I, Fani P, Alizade B, Rafei M , Malekirad AA. A clinical-controlled trial compared carum caraway (black cumin, *Nigella sativa*) and metoclopramide in functional dyspepsia. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2010;2:391-4.
 86. Tabib SM, Noukani KH, Pazoki R. The Effect of Buspirone on Symptoms and Quality of Life in Patients with Functional Dyspepsia. *Iran South Medical J (ISM)* 2007;10(1): 27-33.
 87. Talley NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1753-5.
 88. Ford AC, Moayyedi P. Current Guidelines for Dyspepsia Management. *Dig Dis* 2008; 26:225–30.
 89. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Ebrahimi-Daryani N, Malekzadeh R. Approach to Dyspepsia According to Helicobacter Pylori Status in Iran. *Govaresh* 2009;14:35-8.
 90. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Helicobacter pylori in developing countries 2010.
 91. 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.
 92. Fakhrieh Asl S, Massarrat S. Favorable symptomatic treatment of dyspepsia without endoscopy and testing Helicobacter Pylori infection. *J Med Council Iran* 2002;20:118-26.