

Comparison of clarithromycin triple therapy and levofloxacin triple therapy in H. pylori eradication.

Dr. Ismael Hammad*

Dr. Rana Issa**

Saif Othman***

(Received 19 / 4 / 2022. Accepted 29 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Helicobacter pylori is one of the bacteria widely spread around the world, and it plays an important role in several pathological conditions such as peptic ulcer disease, dyspepsia and neoplastic metaplasia in the stomach. Different treatment regimens are used to eradicate H. pylori all over the world, and the first line of treatment varies according to the region and the country due to the difference in the availability of medicines and the resistance of H. pylori to antibiotics. The most common treatment regimens used in Syria are the standard triple therapy with clarithromycin and the triple therapy based on levofloxacin

The Goal Of The Study: Comparison of the effectiveness of standard triple therapy with clarithromycin and levofloxacin based triple therapy in eradication of H. pylori

Methods: The study included 117 patients from the Digestive Diseases Division at Tishreen University Hospital for the year 2020 who were given an upper gastrointestinal endoscopy with biopsies taken to investigate Helicobacter pylori infection

The sample of H. pylori positive patients was divided into two groups: Group A was put on the standard triple therapy of clarithromycin (Cla500mg *2, Amo 1000mg *2 and esostome 40 mg *1) for 14 days, and group B was put on the triple therapy based on levofloxacin (Levo500mg *1, Amo1000mg *2 and esostome 40mg *1) for 14 days.

All patients had upper GI endoscopy repeated 4-6 weeks after the end of treatment, with 5 tissue biopsies taken to investigate Helicobacter pylori

Results and discussion: The study included 117 patients who fulfilled the inclusion criteria. Among these patients, H. pylori infection was positive in 86 patients, with a percentage of 73.5%.

Pylori-negative patients were excluded, and the sample of H. pylori-positive patients was divided into two groups: Group A was placed on the standard triple therapy with clarithromycin for 14 days, and group B was placed on the triple therapy based on levofloxacin for 14 days.

17 patients out of 46 patients from group A were cured, with an eradication rate of H. pylori that reached 37%, and 18 patients out of 40 patients in group B were cured with an eradication rate of H. pylori that reached 45%.

The study did not show statistically significant differences between the incidence of recovery and sex ($P = 0,7$), as well as between the incidence of recovery and age ($P = 0,1$)

Conclusion: The triple therapy based on levofloxacin showed superiority to the standard triple therapy with clarithromycin in eradicating H. pylori (45% versus 37% eradication rate, respectively).

Key words: Helicobacter pylori, standard triple therapy with clarithromycin, triple therapy based on levofloxacin, antibiotic resistance

* Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia, Syria.

** Assistant Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia, Syria.

*** Master Student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia, Syria

مقارنة بين العلاج الثلاثي بالكلاريثرومايسين والعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين في اجتثاث الملوية البوابية

د.اسماعيل حماد*

د. رنا عيسى**

سيف موسى عثمان***

تاريخ الإيداع 19 / 4 / 2022. قُبِلَ للنشر في 29 / 5 / 2022

□ ملخص □

مدخل الى البحث: تعد الملوية البوابية من الجراثيم المنتشرة بكثرة حول العالم ،وتلعب دورا مهما في عدة حالات مرضية كالداء القرصي الهضمي وعسرة الهضم و الحؤول الورمي في المعدة . يتم استخدام انظمة علاجية مختلفة لاجتثاث الملوية البوابية في جميع انحاء العالم ويختلف الخط العلاجي الاول باختلاف المنطقة والبلد بسبب الاختلاف في توافر الادوية ومقاومة الملوية البوابية للصادات الحيوية، الانظمة العلاجية الاكثر استخداما في سوريا هي العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين و العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين .

الهدف: مقارنة بين فعالية العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين و العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين في اجتثاث الملوية البوابية .

طرائق البحث وموادّه: شملت الدراسة ١١٧ مريض من المراجعين شعبة الامراض الهضمية في مشفى تشرين الجامعي لعام ٢٠٢٠ والمجرى لهم تنظير هضمي علوي مع اخذ خزعات لتحري الاصابة بالملوية البوابية .

تم تقسيم عينة المرضى ايجابيا الملوية البوابية الى مجموعتين :المجموعة A وضعت على العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين (1*40mg esostome and 2*1000mg Amo, 2*500mg Cla لمدة ١٤ يوم والمجموعة B وضعت على العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين (1*40mg esostome and 2*1000mg Amo, 1*500mg Levo لمدة ١٤ يوم . كل المرضى تم اعادة التنظير الهضمي العلوي بعد ٤-٦ اسابيع من انتهاء العلاج مع اخذ ٥ خزعات للراسه النسيجية

النتائج والمناقشة: شملت الدراسة ١١٧ مريض محققين معايير الاشتمال ،من بين هؤلاء المرضى كانت الاصابة بالملوية البوابية ايجابية لدى ٨٦ مريض و بنسبة مئوية بلغت ٧٣,٥%.

تم استبعاد ٣١ مريض سلبي الملوية البوابية وتم تقسيم عينة المرضى ايجابيا الملوية البوابية الى مجموعتين :المجموعة A وضعت على العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين لمدة ١٤ يوم والمجموعة B وضعت على العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين لمدة ١٤ يوم .

تم شفاء ١٧ مريض من اصل ٤٦ مريض من المجموعة A و بنسبة استئصال للملوية البوابية بلغت ٣٧%، وتم شفاء ١٨ مريض من اصل ٤٠ مريض في المجموعة B و بنسبة استئصال للملوية البوابية بلغت ٤٥%.

لم تظهر الدراسة فروقات ذات دلالة هامة احصائيا بين حدوث الشفاء و الجنس (P=0,7) وكذلك بين حدوث الشفاء و العمر (P=0,1) **الخلاصة:**العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين اظهر تفوقا على العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين في اجتثاث الملوية البوابية (نسبة استئصال ٤٥% مقابل ٣٧% على التوالي).

الكلمات المفتاحية : الملوية البوابية، العلاج الثلاثي القياسي بالكلاريثرومايسين، العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين، مقاومة الصادات الحيوية .

* استاذ - قسم الامراض الباطنة -جامعة تشرين -اللاذقية -سورية

**مدرس - قسم التشريح المرضي - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

***طالب ماجستير - جامعة تشرين - كلية الطب البشري - اللاذقية - سورية Saif.othman@tishreen.edu.sy

مقدمة:

تعد الملثوية البوابية من الجراثيم المنتشرة بكثرة حول العالم حيث يقدر أن 50 % من البشر يحملون الجرثومة في الوقت الحالي(٤،٣) ، ورغم أنها في الغالبية العظمى قد تبقى هاجعة ، لكن ارتبطت كمسبب في عدة حالات مرضية منها القرحة الهضمية ، والتهاب المعدة المزمن بأشكاله المختلفة ، و الحؤول الورمي في المعدة. (1) اكتشفت الملثوية البوابية عام 1982 ميلادي بواسطة Barry Marshall و Robin Warren ، ومن ثم تم عزلها ودراستها بشكل كامل(4)، وتقرح الالية المرضية غزوا للمخاطية المعدية وافراز مواد وأنزيمات لها التأثير المرضي المذكور للجرثومة . (1)

ونظرا لانتشارها الواسع هذا ، وارتباطها بالعديد من الأليات المرضية في الأنبوب الهضمي ، فقد تنوعت وسائل الاستقصاء واختلقت بحساسيتها ونوعيتها في كشف الاصابة ، وتقسّم الاختبارات التشخيصية للجرثومة الى استقصاءات غازية (الدراسة النسيجية للخرعات ، واختبار اليورياز السريع على الخزعة ، والزرع) واستقصاءات غير غازية (اختبار الضد و اختبار المستضد البرازي و اختبار يوريا النفس)(6). يتم استخدام انظمة علاجية مختلفة لاستئصال الملثوية البوابية في جميع انحاء العالم ويختلف الخط العلاجي الاول باختلاف المنطقة و البلد بسبب الاختلاف في توافر الادوية و مقاومة الملوية البوابية للصادات (5).

العلاج الثلاثي القياسي المعتمد على مثبطات مضخة البروتون و الاموكسيسيلين والكلاريثرومايسين فعال بنسبة 70% في القضاء على الملثوية البوابية ، والعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين ابدى نجاعة حتى 90% في اجتثاث الملثوية البوابية ، وقد استخدمت بروتوكولات اخرى تتضمن الميترونيدازول و التتراسكلين و البزموت في الحالات المعقدة و غير المستجيبة نظراً للمقاومة على الصادات .

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تختلف نسبة انتشار الملثوية البوابية حول العالم ، ومايزال موضوع العلاج الأنجع لها يخضع للاختبارات والدراسات ومن هنا لابد من اجراء دراسة لدينا وتقديم نتائج للوصول لأفضل علاج ممكن تبعا للتوزع والتنوع البيئي في بلدنا

هدف البحث:

الهدف الاساسي :

مقارنة نتائج استخدام العلاج الثلاثي التقليدي بالكلاريثرومايسين مع العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين في استئصال ومعالجة الملثوية البوابية .

الهدف الثانوي : دراسة انتشار الملوية البوابية ضمن عينة الدراسة.

نوع الدراسة: (Prospective) Open Label trial study

عينة البحث:

شملت الدراسة المرضى المراجعين شعبة الامراض الهضمية في مشفى تشرين الجامعي للعام 2021/2020 و المجرى لهم تنظير هضمي علوي مع اخذ خزعات لتحري الاصابة بالملثوية البوابية بعد اخذ الموافقة المستنيرة

مكان و زمان الدراسة:

اجريت الدراسة في شعبة الامراض الهضمية في مشفى تشرين الجامعي للعام ٢٠٢٠/٢٠٢١

مواد البحث وطرق إجرائه:

شملت الدراسة ١١٧ مريض من المراجعين شعبة الامراض الهضمية في مشفى تشرين الجامعي لعام ٢٠٢٠ والمجرى لهم تنظير هضمي علوي مع اخذ خزعات لتحري الاصابة بالملتوية البوابية . تم تقسيم عينة المرضى ايجابيا الملوية البوابية الى مجموعتين : المجموعة A وضعت على العلاج الثلاثي القياسي بالكلازيترومايسين ((1*40mg esostome and 2*1000mg Amo 2*500mg Cla لمدة ١٤ يوم والمجموعة B وضعت على العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين (1*500mg Levo and 2*1000mg Amo *1) لمدة ١٤ يوم .

كل المرضى تم اعادة التنظير الهضمي العلوي بعد ٤-٦ اسابيع من انتهاء العلاج مع اخذ خزعات للدراسة النسيجية.

الاستبعاد:

الاطفال الاقل من ١٤ سنة

مرضى القصور الكلوي المزمن ،مرضى تشمع الكبد المتقدم ،المرضى الموضوعين على جرعة ثابتة من ال NSAIDs سوابق علاج للملتوية البوابية خلال ٦ اشهر السابقة .

تصميم الدراسة

: (Prospective) Open Label trial study

تم استخدام قوانين الإحصاء الوصفي على المتغيرات المدروسة

مقاييس النزعة المركزية Central Tendency ، مقاييس التشتت Measures of dispersion ، التكرارات Frequencies ، النسب المئوية Percentile Values .

اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

اختبار chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 0.05$.

وتم عرض المعلومات في جداول تكرارية ورسوم بيانية

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج :

شملت عينة البحث 117 مريضاً من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021 لإجراء تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات نسيجية من مناطق مختلفة من المعدة بهدف تحري وجود الملوية البوابية والمحققين معايير الاشتغال في البحث . تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 15 الى 85 سنة وبلغ وسطي العمر 52 سنة.

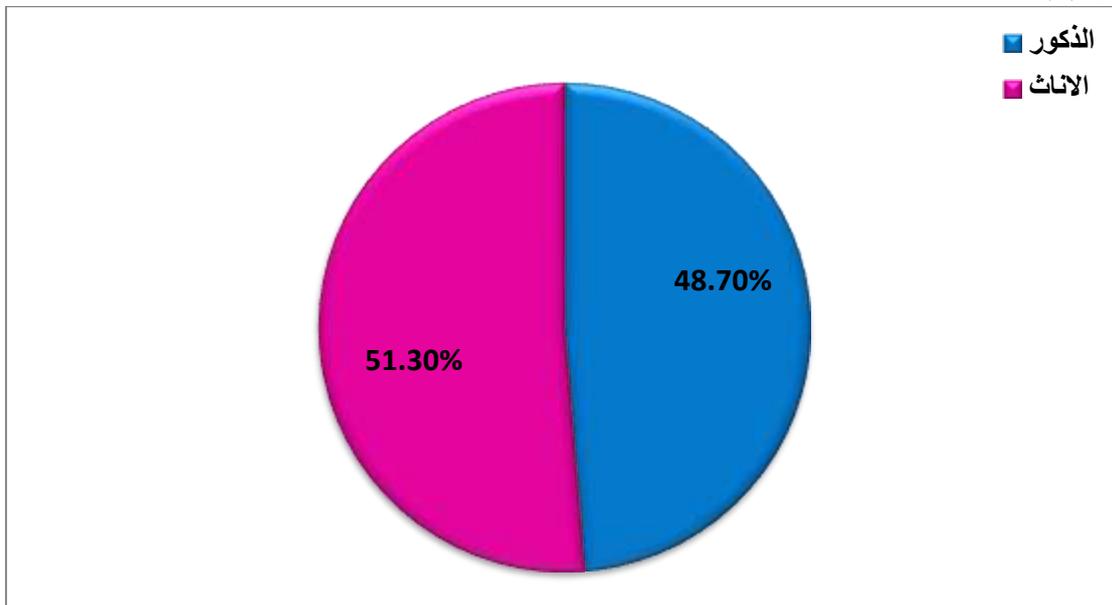
النتائج (1)

جدول (1) توزع عينة 117 مريضاً حسب الجنس من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

عينة البحث	العدد	النسبة
الذكور	57	48.7%
الإناث	60	51.3%
المجموع	117	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 51.3% من عينة البحث المدروسة كانت من الإناث .

النتائج (2)



الشكل (1) توزع عينة 117 مريضاً حسب الجنس من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

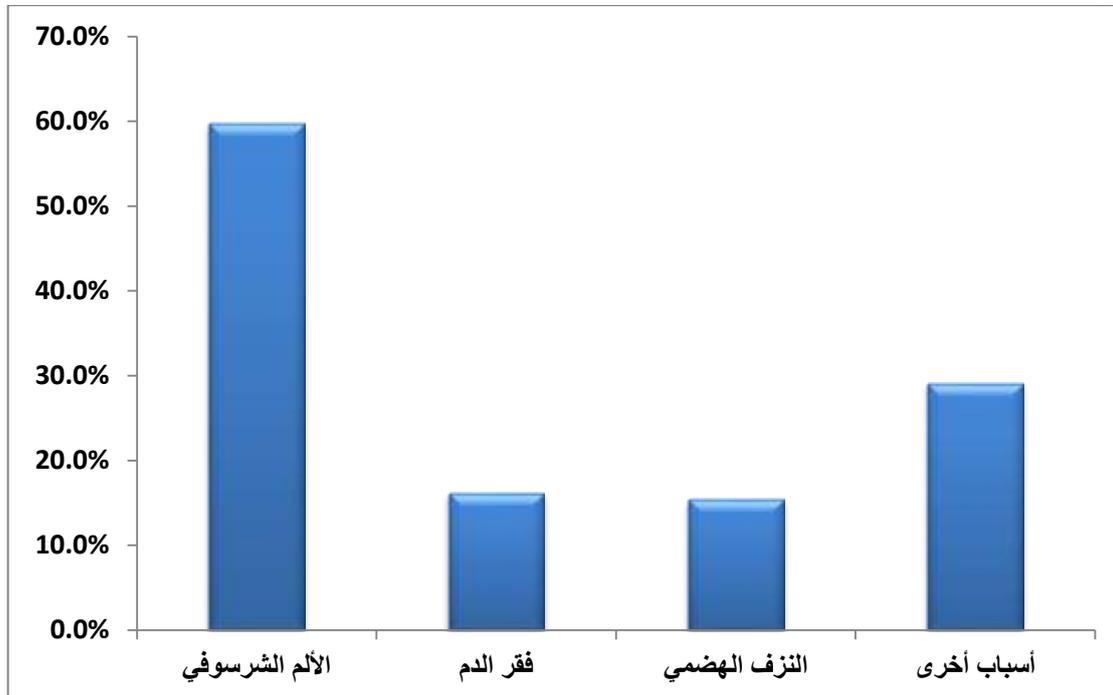
النتائج (3)

جدول (2) توزع عينة 117 مريضاً حسب الأعراض السريرية من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

الأعراض السريرية	العدد	النسبة
الألم الشرسوفي	70	59.8%
فقر الدم	19	16.2%
نزف هضمي	18	15.4%
أسباب أخرى	34	29.1%

نلاحظ من الجدول السابق أن العرض السريري الأكثر شيوعاً كانت الألم الشرسوفي بنسبة 59.8% تلاها فقر الدم بنسبة 16.2% والنزف الهضمي 15.4% .

النتائج (4)



الشكل (2) توزع عينة 117 مريضاً حسب الأعراض السريرية من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

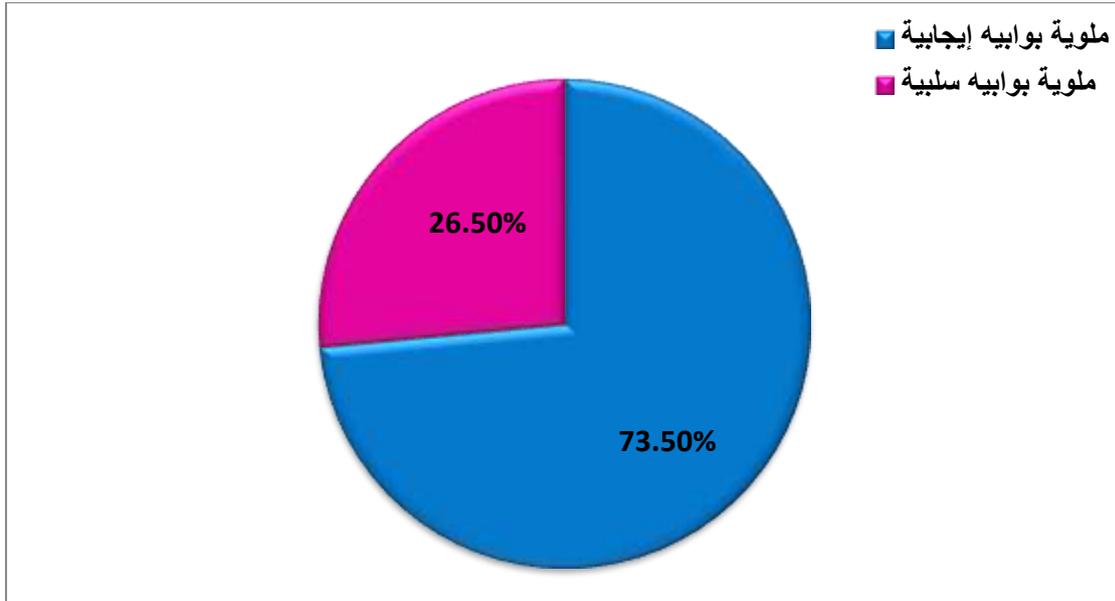
النتائج (5)

جدول (3) توزع عينة 117 مريضاً حسب تشخيص الملوية البوابية من المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

عينة البحث	العدد	النسبة
ملوية بوابية إيجابية	86	73.5%
ملوية بوابية سلبية	31	26.5%
المجموع	117	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن نسبة إيجابية الملوية البوابية بلغت 73.5% من عينة البحث المدروسة.

النتائج (6)

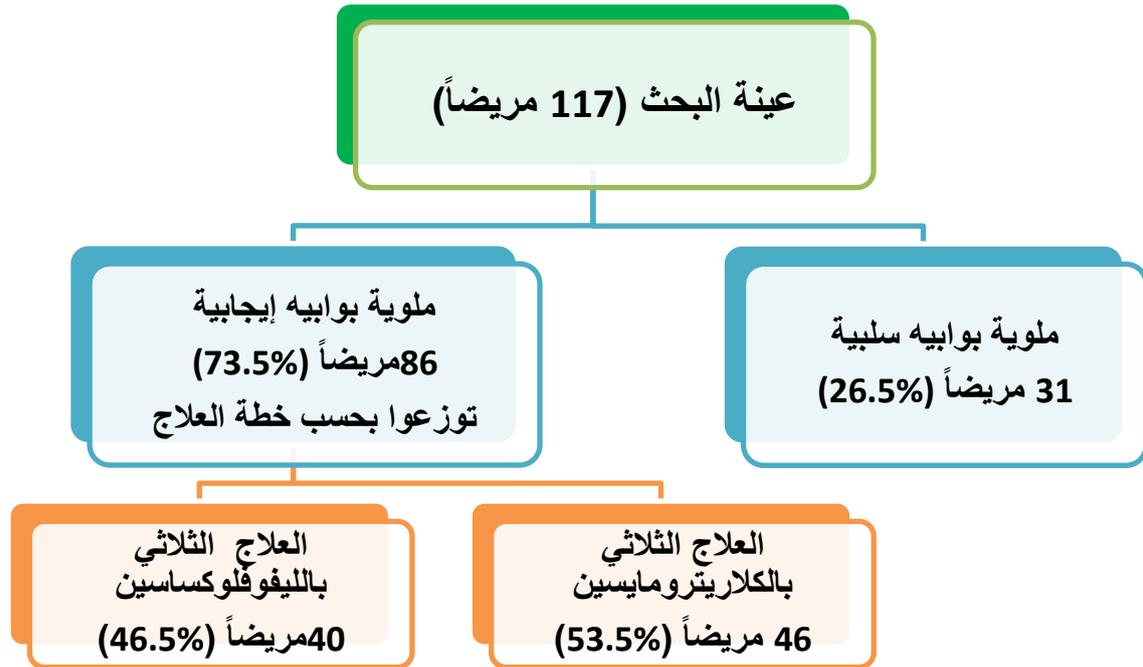


الشكل (3) توزع عينة 117 مريضاً حسب تشخيص الملوية البوابية من المرضى المراجعين
شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

النتائج (7)

بعد استبعاد 31 مريضاً سلبى الملوية البوابية تم تقسيم عينة 86 مريضاً إيجابى الملوية البوابية إلى مجموعتين علاجيتين :

المجموعة الأولى تلقت العلاج الثلاثي بالكلاريثرومايسين والمجموعة الثانية تلقت العلاج الثلاثي بالليفوفلوكساسين وتمت متابعة المرضى طوال فترة العلاج والمقدرة بـ 14 يوم ومن ثم إعادة التقييم بعد 6 أسابيع من تلقي العلاج لتحري الملوية البوابية .



الشكل (4) مخطط يظهر توزيع المشمولين في عينة البحث بحسب تشخيص الملوية البوابية وطريقة العلاج المستخدمة لدى المرضى المراجعين شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

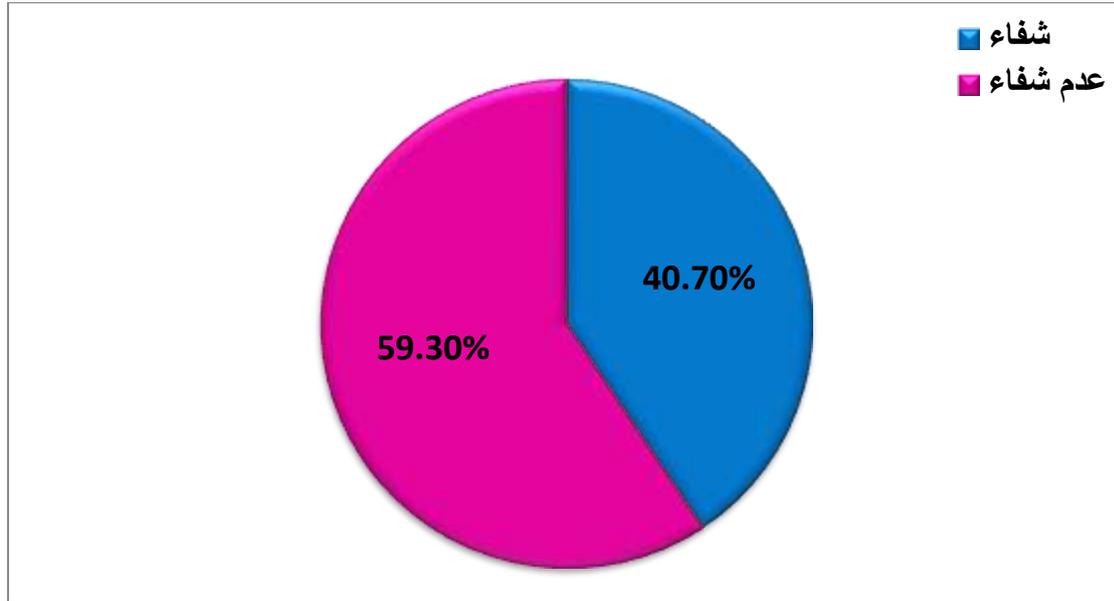
النتائج (8)

جدول (4) توزيع عينة 86 مريضاً إيجابي الملوية البوابية تبعاً لحدوث الشفاء
مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

عينة البحث	العدد	النسبة
شفاء	35	40.7%
عدم شفاء	51	59.3%
المجموع	86	100%

نلاحظ من الجدول السابق وبعد تلقي العلاج أن 40.7% من عينة مرضى ايجابي الملوية البوابية قد حصل لديها الشفاء .

النتائج (9)



الشكل (5) توزع عينة 86 مريضاً إيجابياً الملوية البوابية تبعاً لحدوث الشفاء مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

النتائج (10)

جدول (5) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعلاج المستخدم لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

نتيجة العلاج	العلاج		المجموع	P-value
	العلاج الثلاثي بالكلازيترومايسين	العلاج الثلاثي بالليفوفلوكساسين		
شفاء	17(37%)	18(45%)	35	0.4
عدم شفاء	29(63%)	22(55%)	51	
المجموع	46	40	86	

تمت دراسة العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعلاج المستخدم لدى مجموعة مرضى الملوية البوابية الإيجابية تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.4$ إلا أن حالات الشفاء في مجموعة الليفوفلوكساسين كانت أعلى.

النتائج (11)



الشكل (6) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعلاج المستخدم لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

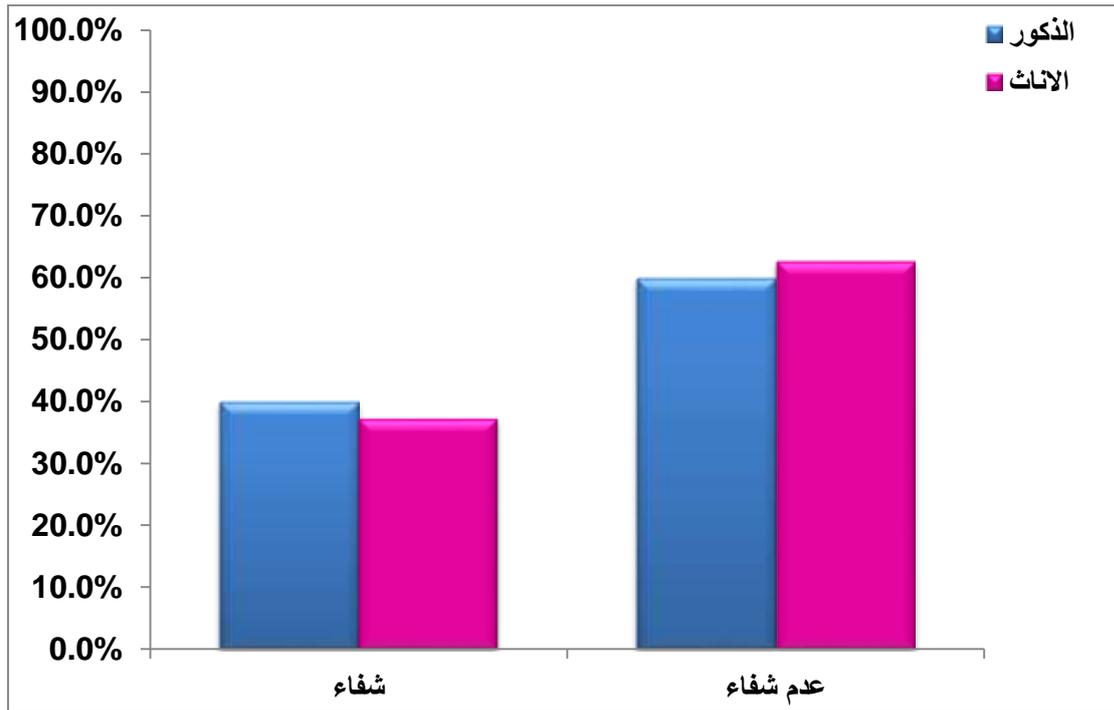
النتائج (12)

جدول (6) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والجنس لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

نتيجة العلاج	الجنس		المجموع	P-value
	الذكور	الاناث		
شفاء	14(40%)	19(37.3%)	33	0.7
عدم شفاء	21(60%)	32(62.7%)	53	
المجموع	35	51	86	

النتائج (13)

تمت دراسة العلاقة ما بين حدوث الشفاء والجنس لدى مجموعة مرضى الملوية البوابية الإيجابية تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.7$.



الشكل (7) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والجنس لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

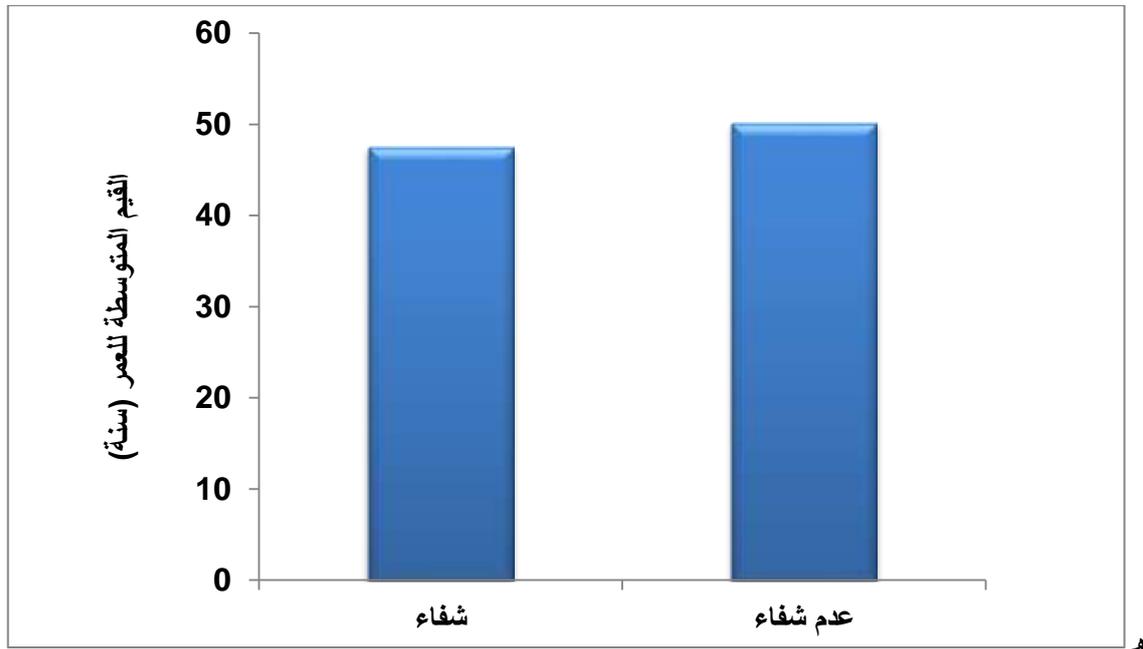
النتائج (14)

جدول (7) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعمر لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

نتيجة العلاج	Mean ± SD	Range	P-value
شفاء	47.48±16.4	20 – 72	0.1
عدم شفاء	50.15±16.2	15 – 85	

تمت دراسة العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعمر لدى مجموعة مرضى الملوية البوابية الإيجابية تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في القيم المتوسطة للعمر مع $p\text{-value}=0.1$.

النتائج (15)



الشكل (8) العلاقة ما بين حدوث الشفاء والعمر لدى المرضى مراجعي شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

المناقشة :

بلغت نسبة انتشار عدوى الملوتية البوابية لدى المرضى المشتملين في الدراسة 86 مريض من اصل 117 مريض ونسبة مئوية 73.5% وهذه النسبة تتوافق مع نسبة الانتشار العالمي للملوتية البوابية (أكثر من 50%) بلغت نسبة الذكور 48.7% ونسبة الإناث 51.3% في عينة الدراسة وبلغت نسبة اجنتاث الملوتية البوابية لدى المرضى الذكور 40% (14 مريض من اصل 35 مريض)، أما نسبة اجنتاث الملوتية البوابية لدى الإناث 37.3% (19 مريضة من اصل 51 مريضة) حيث تبين عدم وجود فروق ذات دلالة هامة احصائيا في العلاقة بين حدوث الشفاء و الجنس $(P=0.7)$. بدراسة العلاقة بين حدوث الشفاء والعمر تبين عدم وجود فروق ذات دلالة هامة احصائيا في القيم المتوسطة للعمر .

اعتمادا على الخط العلاجي المستخدم لاجنتاث الملوتية البوابية تم شفاء 17 مريض من اصل 46 مريض بالعلاج الثلاثي القياسي المعتمد على الكلاريثرومايسين و بنسبة مئوية بلغت 37% وهي اقل من الدراسات العالمية التي تفرض نسبة نجاح الخط الاول >80%. بالعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين تم شفاء 18 مريض من اصل 40 مريض و بنسبة مئوية بلغت 45% وهي اقل من الدراسات العالمية . لدى دراسة العلاقة بين حدوث الشفاء و العلاج المستخدم تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة هامة احصائيا بين المجموعتين .

كانت نسبة اجنتاث الملوتية البوابية بالعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين اكبر من نسبة اجنتاث الملوتية البوابية بالعلاج الثلاثي بالكلاريثرومايسين (45% مقابل 37%).

التوصيات: اجراء دراسات مستقبلية للمقارنة بين فعالية العلاج الثلاثي بالكلازيتروميسين و العلاج المعتمد على الليفوفلوكساسين ، اجراء زرع للملثوية البوابية وتحديد المقاومة للصادات الحيوية ان امكن

Reference

1. gastroenterology organization global guidelines helicobacter pylori may 2021. .1
2. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040. PMID: 11218379.
3. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life.* 2017 Apr-Jun;10(2):112-117. PMID: 28616085; PMCID: PMC5467250.
4. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*2000;22(2):28397doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040. PMID: 11218379.
5. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future. *Digestion.* 2022;103(1):62-68. doi: 10.1159/000519413. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34662879
6. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 12;11(8):1458. doi: 10.3390/diagnostics11081458. PMID: 34441392; PMCID: PMC8393410.
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017 Feb;112(2):212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul;113(7):1102. PMID: 28071659.
8. Mladenova I. Clinical Relevance of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med.* 2021 Aug 6;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473. PMID: 34441769; PMCID: PMC8396975
- 9 .Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A recent literature review. *World JMethodol.* 2015 Sep 26;5(3):164-74. doi: 10.5662/wjm.v5.i3.164. PMID: 26413490; PMCID: PMC4572030.
- 10 . *Avicenna J Med.* 2018 Jan-Mar; 8(1): 14–17.
- 11 .*Digestion.* 2014;90(4):261-4.
- 12 .*Helicobacter.* 2009 Dec;14(6):505-11
- 13.Department of Gastroenterology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China.
14. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):1985-90.