

بررسی مقایسه‌ای سه شیوه تشخیصی عفونت هلیکوباکتریلوری (هیستولوژی، تست اوره آز سریع و سرولوژی) در اطفال

محمد رضا اسماعیلی (M.D.)* سیاروش مرادی (M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف : هلیکوباکتریلوری در بروز طیف وسیعی از بیماری‌ها در کودکان مقصر شناخته شده است. در طی سال‌های اخیر شیوه‌های متعددی جهت تشخیص این عفونت به خدمت گرفته شده‌اند. هدف از این مطالعه مقایسه سه مورد از این شیوه‌ها (هیستولوژی، تست اوره آز سریع و سرولوژی) در کودکان بوده است. مواد و روش‌ها : این مطالعه به صورت آینده‌نگر بر روی ۵۰ کودک ۳ تا ۱۴ ساله که با شکایات متفاوتی در بیمارستان کودکان امیرکلا بابل مورد آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش قرار گرفتند، در طی سال ۱۳۷۹ صورت گرفته است. از آنتروم معده این بیماران ضمن آندوسکوپی نمونه‌برداری شده و ضمن مطالعه میکروبیولوژی (با رنگ آمیزی گیمسا)، قطعه کوچکی از هر نمونه برداشته شده و در واحد آندوسکوپی در محیط BIRD از نظر اوره آز مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر آن نمونه خون جهت بررسی سرولوژی (با استفاده از کیت RADIM) از هر یک از این بیماران گرفته شد. استاندارد تشخیصی عفونت هلیکوباکتریلوری در این مطالعه وجود حداقل ۲ تست مثبت از ۳ تست مورد بررسی بوده است.

یافته‌ها : از ۵۰ کودک مورد بررسی ۳۸ درصد (۱۹ نفر) به این باسیل آلوده بودند. فراوانی این عفونت در پسران ۴۵ درصد و در دختران ۲۶/۳ درصد بوده است ($P > 0/05$). در این مطالعه IgG بر علیه هلیکوباکتریلوری به روش ELISA با عدد دقیق $\text{Cut off} = 23 \text{ ur/ml}$ (که در این مطالعه محاسبه شد)، از حساسیت ۸۹/۴ درصد و ویژگی ۹۶/۷ درصد برخوردار بوده است. هیستولوژی نیز حساسیت ۸۹/۴ درصد و ویژگی ۹۶/۷ درصد داشت لیکن تست اوره آز سریع از حساسیت ۸۹/۴ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد برخوردار بوده است.

استنتاج : این مطالعه نتیجه می‌گیرد با استاندارد کردن روش تشخیص ELISA، هر سه تست مورد بررسی از حساسیت یکسانی برخوردار می‌باشند، اگرچه تست اوره آز سریع با داشتن ویژگی بالاتر شیوه‌ای مطمئن تر محسوب می‌شود، ولی بدون استاندارد کردن ELISA در کودکان حساسیت و ویژگی این تست پایین می‌آید.

واژه‌های کلیدی : هلیکوباکتریلوری، کودکان، تشخیص سرمی، تست‌های ایمنی‌شناسی، تشخیص

* فوق تخصص گوارش اطفال، استادیار دانشگاه

** پزشک عمومی

✉ بابل، امیرکلا- بیمارستان کودکان امیر کلا، دپارتمان اطفال

مقدمه

باکتری هلیکوباکتریلوری (H.pylori) یک باسیل مارپیچ شکل گرم منفی با فلاژل‌های متعدد می‌باشد. آلودگی ناشی از این باسیل در تمام نقاط دنیا دیده می‌شود (۱). به نظر می‌رسد عفونت H.pylori در انسان عمدتاً از دوران کودکی شروع شود (۲). شیوع این عفونت در کودکان در جوامع در حال رشد تا ۷۵ درصد محاسبه شده است (۳). بروز عفونت H.pylori با افزایش سن چه در کودکان و چه در بالغین بیشتر می‌شود به نحوی که در جوامع صنعتی به ۵۰ درصد و در جوامع در حال رشد به ۸۰ درصد می‌رسد (۴). امروزه نقش این میکروب در بروز بیماری‌های گوارشی و غیر گوارشی در بزرگسالان و کودکان شناخته شده است به طوری که در ایجاد گاستریت مزمن و اولسر دوازدهه و معده و سرطان معده دخالت مؤثری دارد و نقش آن در درد شکمی مزمن کودکان و سندرم مرگ ناگهانی شیرخواران مورد بحث می‌باشد (۵، ۶). برای تشخیص H.pylori از شیوه‌های تهاجمی و غیر تهاجمی استفاده می‌شود به طوری که در روش اول ضمن آندوسکوپی از مخاط دستگاه گوارش نمونه برداشته شده و مورد بررسی میکروبیولوژی و کشت یا تست اوره آز سریع قرار می‌گیرد. در شیوه‌های غیر تهاجمی به مواردی نظیر ELISA^۱ که در آن سطح سرمی IgA یا IgG اندازه‌گیری می‌شود و تست تنفسی اوره آز و برخی از روش‌های جدیدتر مثل PCR^۲ مدفوع و بررسی مدفوع از نظر آنتی‌ژن میکروب از طریق آنزیم ایمونواسی می‌توان اشاره کرد (۷). از ویژگی‌های این باکتری، تولید اوره آز به میزان فراوان می‌باشد که این امر استفاده از دو تست تشخیصی اوره آز سریع و تست تنفسی اوره (UBT)^۳ را ممکن ساخته است.

در بررسی‌های سرولوژیک وجود تیترا سرمی ایمونوگلوبولین ضد H.pylori (عمدتاً IgG و تا حدودی

IgA) استفاده از ELISA را در تشخیص این عفونت آسان ساخته است، ولی به دلایلی کاربرد این روش تشخیصی آسان با محدودیت‌هایی نیز همراه است. از آنجایی که عکس‌العمل ایمنی کودکان نسبت به بزرگسالان در مواجهه با این میکروب و در جوامع مختلف متفاوت می‌باشد، تعیین عدد دقیق Cut-off جهت تفسیر مطمئن تر و اقدامات بعدی ضروری است و از طرفی باقی‌ماندن IgG بعد از ریشه‌کن شدن میکروب استفاده از این روش را محدود کرده است (۸، ۹). لذا لازمه استفاده از ELISA دانستن عدد دقیق Cut off این شیوه در هر مطالعه و در هر منطقه بر اساس شیوع این عفونت در بین اطفال می‌باشد (۹). همچنین استاندارد کردن ELISA بر اساس سطح سرمی ایمونوگلوبولین کودکان مورد مطالعه از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۰). هدف از این مطالعه مقایسه و ارزیابی سه شیوه تشخیصی هیستولوژی، تست اوره آز سریع (RUT)^۴ و ELISA (بعد از استاندارد کردن این تست) در کودکان بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی بر روی ۵۰ کودک ۳ تا ۱۴ ساله که بنابه دلایل متفاوتی از جمله درد شکمی مزمن، بررسی خونریزی گوارشی و استفراغ‌های دوره‌ای به آندوسکوپی فوقانی سیستم گوارشی نیاز داشتند در طول سال ۱۳۷۹ و در بیمارستان کودکان امیرکلا بابل پس از کسب رضایت از والدین صورت گرفت.

این کودکان از دو هفته قبل از انجام آندوسکوپی از هیچ نوع آنتی بیوتیکی استفاده نکردند و شواهدی دال بر سوء تغذیه، نقص ایمنی و سابقه ترانسفوزیون فرآورده‌های خونی در ۶ ماه گذشته را نداشتند. در هر مورد نمونه بافت برداشته شده از آنتروم معده (با استفاده

1. Enzyme linked immunosorbant assay
2. Polymerase chain reaction
3. Urea breath test

4. Rapid urease test

از دستگاه آندوسکوپی (Pentax $\times 20$) به آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان شهید بهشتی بابل فرستاده شد و ضمن استفاده از رنگ آمیزی گیمسا نتیجه آن توسط پاتولوژیست بیمارستان گزارش گردید. همزمان با تهیه نمونه برای مطالعه بافت شناسی و رنگ آمیزی، قطعه کوچکی از نمونه برداشته شده در واحد آندوسکوپی با محیط BIRD (محصولی از شرکت بهار افشان تهران) که از آگار ۲ درصد با محتوای اوره و فنل فتالین ساخته شده تماس داده می شد. این محیط که در زمانی بسیار اندک (حتی ظرف چند دقیقه) تغییر رنگ ناشی از تجزیه اوره را از زرد کهربا به ارغوانی نشان می دهد، یک بار توسط آندوسکوپیست اندک زمانی بعد از هر مورد آندوسکوپی و نیز بار دیگر در فاصله چند ساعت بعد توسط متخصص آزمایشگاه مشاهده و نتیجه آن گزارش می شد.

علاوه بر دو مورد فوق از بیمار نمونه خون لخته وریدی جهت بررسی علت زمینه ای مشکل بیمار و تعیین تیتراژ IgG ضد هلیکوباکتریلوری به روش ELISA و با استفاده از کیت RADIM گرفته و به آزمایشگاه دیگری ارسال می شد، و هیچ یک از این سه آزمایشگاه از نتیجه مأخوذه از آزمایشگاه دیگر آگاه نبودند. جهت تعیین اندازه دقیق Cut off مربوط به IgG ضد هلیکوباکتریلوری در سرم اطفال مورد مطالعه، عدد سرولوژی مربوط به آن دسته از بیمارانی که در این مطالعه هر دو تست هیستولوژی و اوره آز (RUT) منفی داشتند معیار قرار گرفت، ضمن تعیین میانگین این ارقام، آن را با دو انحراف معیار جمع نموده و نتیجه حاصله به عنوان Cut off در نظر گرفته شد و مثبت یا منفی بودن ELISA در هر مورد بر اساس آن تعیین گردید. بدینوسیله با استاندارد کردن ELISA بر اساس پاسخ دهی سیستم ایمنی کودکان، مقایسه دقیق سه تست تشخیصی هیستولوژی، RUT و ELISA میسر گردید و جنبه های هر تست، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برآورد شد. در عین حال طیف

طبیعی IgG ضد هلیکوباکتریلوری در بزرگسالان با کیت RADIM 0.30 ur/ml می باشد.

معیار آلوده بودن هر بیمار در این مطالعه داشتن حداقل دو تست مثبت از سه تست بوده است. در آخر، موارد مثبت کاذب و منفی کاذب هر تست بر اساس معیار فوق تعیین شده و سه تست با یکدیگر مقایسه شدند. دیگر اطلاعات مورد نیاز از جمله سن و وزن بیماران، شکایت اصلی آنها و گزارش آندوسکوپی در هر مورد در یک فرم مخصوص ثبت گردید. در طی این بررسی کودکان مورد مطالعه به دو گروه سنی ۳ تا ۹ سال و ۱۰ تا ۱۴ سال تقسیم و سپس جنبه های تشخیصی این سه تست در این دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته اند. در نهایت اطلاعات به دست آمده با آزمون های مختلف آماری از جمله Chi-square (بر اساس درجه آزادی و سطح اطمینان ۹۵ درصد) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و نیز جهت تأیید در برخی موارد از آزمون $\text{year's corrected chi-square}$ بهره گرفته شد.

یافته ها

از ۵۰ کودکی که مورد مطالعه قرار گرفتند بررسی هیستولوژی و اوره آز ۳۰ کودک از نظر وجود میکروب منفی بوده است. اعداد سرولوژی حاصل از این ۳۰ بیمار، 4 ur/ml تا 29 ur/ml بوده است که میانگین آنها 13.63 ur/ml محاسبه شده و با لحاظ کردن انحراف معیار ($4/85$) عدد $23/33 \text{ ur/ml}$ به عنوان Cut off سرولوژی در این مطالعه در نظر گرفته شد. با لحاظ کردن این عدد مقایسه جنبه های مختلف تشخیصی سه تست هیستولوژی، اوره آز و سرولوژی در ۵۰ کودک مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

از ۵۰ کودک ۲۶ بیمار در گروه سنی ۳ تا ۹ سال و ۲۴ کودک در گروه سنی ۱۰ تا ۱۴ سال قرار داشتند. جنبه های تشخیصی سه تست مورد مطالعه در افراد این دو گروه در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۱: مقایسه جنبه‌های مختلف تشخیصی سه تست هیستولوژی، اوره آز سریع و ELISA (IgG) در تشخیص عفونت H.pylori در ۵۰ کودک مراجعه کننده به بیمارستان امیرکلا در سال ۱۳۷۹

تست‌ها	مثبت حقیقی	مثبت کاذب	منفی حقیقی	منفی کاذب	حساسیت (درصد)	ویژگی	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)
هیستولوژی	۱۷	۱	۳۰	۲	۸۹/۴	۹۶/۷	۹۴/۴	۹۳/۷
تست اوره آز سریع	۱۷	۰	۳۱	۲	۸۹/۴	۱۰۰	۱۰۰	۳۹/۹
ELISA	۱۷	۱	۳۰	۲	۸۹/۴	۹۶/۷	۹۴/۴	۹۳/۷
	۱۳	۰	۳۱	۶	۶۸/۴	۱۰۰	۸۳/۷	۱۰۰

جدول شماره ۲: مقایسه جنبه‌های مختلف تشخیصی سه تست هیستولوژی، اوره آز سریع و ELISA در دو گروه سنی ۳ تا ۹ سال و ۱۰ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به بیمارستان امیر کلا بابل در سال ۱۳۷۹

تست‌ها	گروه‌های سنی (سال)	مثبت حقیقی	مثبت کاذب	منفی حقیقی	منفی کاذب	حساسیت (درصد)	ویژگی	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)
هیستولوژی	۳ تا ۹	۸	۱	۱۷	۰	۱۰۰	۹۴/۴	۸۸/۸	۱۰۰
	۱۰ تا ۱۴	۹	۰	۱۳	۲	۸۱/۸	۱۰۰	۱۰۰	۸۶/۶
تست اوره آز سریع	۳ تا ۹	۷	۰	۱۸	۱	۸۷/۵	۱۰۰	۱۰۰	۹۴/۸
	۱۰ تا ۱۴	۱۰	۰	۱۳	۱	۹۰/۹	۱۰۰	۱۰۰	۹۲/۸
ELISA	۳ تا ۹	۷	۱	۱۷	۱	۸۷/۵	۹۴/۴	۸۷/۵	۹۴/۴
	۱۰ تا ۱۴	۱۰	۰	۱۳	۱	۹۰/۹	۱۰۰	۱۰۰	۹۲/۸

نقطه نظر آماری با عفونت هلیکوباکتریلوری ارتباط معنی داری نداشتند ($P > 0.05$).

بحث

در مطالعه حاضر با استاندارد کردن روش سرولوژی (ELISA)، به این نتیجه رسیدیم که این شیوه همان اندازه در تشخیص هلیکوباکتریلوری مطمئن به نظر می‌رسد که هیستولوژی یا تست اوره آز سریع در تشخیص این عفونت کارایی دارند. در عین حال، از نظر مقایسه روش‌های تشخیصی مختلف به کار گرفته شده در طی این مطالعه نکاتی در خور اهمیت می‌باشند، به طوری که در مطالعات مختلف نشان داده شد که از ELISA می‌توان به عنوان یک تست تشخیصی غیر تهاجمی جهت غربالگری افراد آلوده به هلیکوباکتریلوری استفاده کرد (۱۱). اگرچه برخی غربالگری این عفونت را در افراد بدون علامت از حیث بهداشت عمومی بلافاصله می‌دانند (۱۲). به هر شکل

در مجموع از ۵۰ کودک مورد مطالعه ۳۸ درصد (۱۹ نفر) بر اساس معیار آلودگی به هلیکوباکتریلوری، به این باسیل آلوده بودند. از طرفی، ۳۶ درصد (۱۸ نفر) از کودکان هم از نظر سرولوژی و هم هیستولوژی و ۳۴ درصد (۱۷ نفر) از نظر تست اوره آز سریع به این باسیل آلوده بودند. همچنین از ۵۰ کودک مورد مطالعه ۳۸ درصد (۱۹ نفر) دختر و ۶۲ درصد (۳۱ نفر) پسر بودند. فراوانی این عفونت در پسران (۴۵/۱ درصد) (۱۴ نفر) از ۳۱ کودک (پسر) و در دختران (۲۶/۳ درصد) (۵ نفر) از ۱۹ کودک (دختر) برآورد شد.

از طرفی مطالعه ما نشان داد که ۳۰/۷ درصد کودکان ۳ تا ۹ سال (۸ نفر از ۲۶ کودک) و ۴۵/۸ درصد کودکان ۱۰ تا ۱۴ سال (۱۱ نفر از ۲۴ کودک) به هلیکوباکتریلوری آلوده بودند. البته نه سن و نه جنس از

سرولوژیک هلیکوباکتریلوری از آن استفاده می شود (۱۷). لذا برای انجام ELISA با استفاده از سایر کیت ها مثل Eurospital، Diamedix و غیره باید Cut off دقیق آنها تعیین گردد.

در این مطالعه بعد از تعیین دقیق Cut off مربوط به ELISA به این نتیجه رسیدیم که هر سه تست هیستولوژی، سرولوژی و اوره آز سریع از حساسیت یکسانی برخوردار می باشند. اگرچه تست اوره آز سریع از سایر تست ها اختصاصی تر است، از سه تستی که ما در این مطالعه به ارزیابی و قیاس آنها پرداختیم، هیچ یک از حساسیت و ویژگی صد در صدی چه در اطفال و چه در بزرگسالان برخوردار نمی باشند. به عنوان مثال رنگ آمیزی گیمسا که ما در این مطالعه از آن استفاده کرده ایم از حساسیت صد در صد در تشخیص هلیکوباکتریلوری برخوردار نمی باشد (۱). همچنین مصرف اخیر آنتی بیوتیک از یک طرف و ورزیدگی و تجربه پاتولوژیست از طرف دیگر بر ارزش هیستولوژی در تشخیص هلیکوباکتریلوری اثر می گذارد. حتی تست اوره آز سریع به خاطر رشد بیش از حد باکتری ها بر روی محیط مورد استفاده (۱) یا مدت کوتاه نگهداری نمونه در محیط (۱۶) ممکن است به گونه ای نادرست نتایج مثبت یا منفی را به دنبال داشته باشد. از طرفی مطالعات مختلف نیز نشان دادند که ELISA حساسترین یا اختصاصی ترین تست در تشخیص هلیکوباکتریلوری نمی باشد (۱۸، ۱۹). در مطالعات سایر محققین، تست اوره آز سریع به عنوان مطمئن ترین شیوه تشخیصی از بین پنج شیوه تشخیصی تهاجمی و غیرتهاجمی (شامل هیستولوژی، کشت، سرولوژی، تست تنفسی اوره و تست اوره آز سریع) مورد بررسی در آن مطالعات معرفی گردید (۲۰). در مطالعه ای دیگر، تست اوره آز سریع ارزش تشخیصی معادل با ELISA داشته و هر دو از هیستولوژی در

استفاده از ELISA چه به عنوان یک تست غربالگری و چه شیوه تشخیصی در کودکان، همان طوری که پیشتر گفته شد نیاز به استاندارد کردن این تست بر اساس سطح پاسخ دهی سیستم ایمنی در آنها دارد. نکته این که حتی با استاندارد کردن این شیوه تشخیصی، مشکلاتی بر سر راه استفاده از آن وجود دارد که تفسیر درست آن را غیر ممکن می سازد، چرا که تقریباً در نصف بیماران بعد از ریشه کنی کامل این عفونت، سطح سرمی IgG ضد هلیکوباکتریلوری بعد از ۱۲ ماه همچنان بالا می ماند (۱۳). این عفونت در کودکان از نوعی تناوب برخوردار است به نحوی که ریشه کنی خود به خودی و نیز عود مجدد آن در این گروه سنی محتمل به نظر می رسد (۱۴) و سوء تغذیه در کودکان کشورهای در حال توسعه ممکن است بر پاسخ دهی سیستم ایمنی بر علیه این عفونت مؤثر باشد (۱۵).

علی رغم همه مسایلی که به آنها اشاره شد، برخی معتقدند سرولوژی پاسخ سیستم ایمنی به عفونت هلیکوباکتریلوری در تمام مخاط معده می باشد در حالی که بیوپسی فقط از قسمتی از مخاط معده برداشته می شود که ممکن است از دسترس هلیکوباکتریلوری در امان باشد؛ لذا سرولوژی شیوه ای حساستر به حساب می آید (۱۶). ولی این تست را باید در هر ارزیابی استاندارد کرد چرا که پاسخ ایمنی در جمعیت های مختلف متفاوت می باشد. این مسأله استفاده از عدد Cut off را که در این مطالعه محاسبه شد با مشکل مواجه می کند. لذا بر این عقیده ایم که برای تأیید عدد به دست آمده، از این عدد در تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری با همان اطمینانی که به هیستولوژی در تشخیص این عفونت داریم، استفاده کنیم. سپس بر اساس میزان موفقیت درمانی و رفع علائم بالینی به ارزیابی نهایی این عدد و ELISA پردازیم. نکته قابل ذکر این که کیت RADIM تنها یک کیت از چند نوع کیتی می باشد که جهت تشخیص

مفهوم خاصی را به دنبال نخواهد داشت و نیاز به یک مطالعه وسیعتر جهت انجام این مقایسه دارد.

در نهایت این مطالعه به این نتیجه رسید که بعد از استاندارد کردن ELISA، هر سه تست هیستولوژی، اوره آز سریع و سرولوژی از حساسیت یکسانی برخوردارند اگر چه تست اوره آز سریع از دو تست دیگر مطمئن تر به نظر می رسد. البته بدون استاندارد کردن ELISA حساسیت و ویژگی این تست پایین می باشد. این مطالعه بر لزوم تعیین دقیق عدد Cut off سرولوژی جهت به کار گیری ELISA در اطفال تأکید می کند. عدد دقیق Cut off سرولوژی در کیت RADIM در این مطالعه ۰-۲۳ ur/ml برآورد شده است که نسبت به آنچه در خصوص بالغین به کار می رود (۰-۳۰ ur/ml) عدد کوچکتري محسوب می شود.

سپاسگزارى

در پایان بر خود لازم می دانیم که از زحمات بی دریغ سرکار خانم دکتر انسیه شفیق (پاتولوژیست)، آقای دکتر مجید شربت داران (پاتولوژیست) و آقای دکتر نوروزعلی نوری (متخصص علوم آزمایشگاهی) که در انجام سه تست هیستولوژی، سرولوژی و اوره آز سریع سعی وافر داشته اند کمال تقدیر و تشکر را داشته باشیم.

تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری مطمئن تر معرفی شدند (۲۱).

از دیگر یافته های مطالعه می توان به این نکته اشاره کرد که با افزایش سن بیماران بر حساسیت ELISA در تشخیص این عفونت افزوده می گردد به نحوی که حساسیت این تست در گروه سنی ۱۰ تا ۱۴ سال ۹۰/۹ درصد و در گروه سنی ۴ تا ۹ سال ۸۱/۸ درصد برآورد شده است، اگرچه از نقطه نظر آماری این افزایش معنی دار نبوده است ($P > 0.05$). در مطالعه ای دیگر نیز ELISA در کودکان با سن بالاتر از ۱۲ سال ارزش تشخیصی بیشتری داشته است (۲۲) که احتمالاً به دلیل تکامل بیشتر پاسخ ایمنی بدن نسبت به این عفونت با افزایش سن می باشد.

در مجموع برخی از محققین معتقدند تشخیص سرولوژی (Serodiagnosis) تنها در کودکان با سن بالا حایز اهمیت است (۲۴، ۲۳). اگرچه فراوانی آلودگی به عفونت هلیکوباکتریلوری بر اساس معیارهای به کار گرفته شده در کودکان این مطالعه، نسبت به شیوع آلودگی به این میکروب در کودکان کشورهای در حال توسعه (۳۸ درصد در مقابل ۷۵ درصد) کمتر می باشد (۲)، ولی با توجه به حجم کم نمونه مطالعه ما و این که افراد مورد مطالعه به نحوی مبتلا به یکی از مشکلات گوارشی نظیر درد شکمی بوده اند، این تفاوت معنی و

فهرست منابع

1. Siobhan Gormally, Philip M. Sherman, Breadan Drumm: Gastritis and peptic ulcer disease in walker: Durie, Hamilton, Walker-Smith and Watkins Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed. Mosby. 1996; PP: 506-32.
2. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Sriniva san SR, et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. Lancet. 2002 Mar; 359(9310): 93-5.
3. Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should Helicobacter pylori infected children be managed? Gut. 1999; 45(1): 136-9.
4. Dalli F, Tiribelli C, Grilli R, Fusillo M, Grossi E. Helicobacter pylori: epidemiology,

- diagnosis and treatment. *Pediatr. Med. Chir.* 2000; 21(4): 165-9.
5. Bani-Hani KE. The current status of *Helicobacter pylori*. *Saudi Med J.* 2002 Apr; 23(4): 279-83.
 6. Sherman PM, Macarthur C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Front Biosci.* 2001 Dec; 6: E 187-92.
 7. Kim PS, Lee JW, Pai SH, Kim YB, Cho JK, Lee JW, et al. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool by enzyme immunoassay. *Yonsei Med J.* 2002 Feb; 43(1): 7-13.
 8. Benjamin D, Gold and Uwe Blecker. Gastritis and ulcers in children. Robert-w: Jaffrey-SH: Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd ed. Pennsylvania W.B. Saunders Company; 1999. P: 221-237.
 9. Kang G, Rajan DP, Patra S, Chako A, Mathan MM. Use of serology, the urease test and histology in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic Indians. *Indian J Med Res.* 1999; 110: 86-90.
 10. Bhawa K, Alan C, Noel R.I, Marilyn P, Albert L, Benjamin DG. Use caution with serologic testing for *helicobacter pylori* infection in children *J Inf Dis.* 1998; 178: 460-5.
 11. Hafeez A, Ali S, Hassan M. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* infection in children. *JPMA* 1999; 49(5): 112-4.
 12. Eric H. Peptic ulcer disease and current approaches to *H. Pylori*. *J Pediator.* 2001; 138: 462-8.
 13. Kato S, Furugama N, Ozawa K, Ohnuma K, Linuma K. Long term follow up study of serum IgG and IgA antibodies after *Helicobacter pylori* eradication. *Pediatrics.* 1999; 104(2): e 22.
 14. Perri F, Pastore M, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Niro G. *Helicobacter pylori* may undergo spontaneous eradication in children: a 2 year follow up study. *K Ped Gastro Nutr.* 1998; 27(2): 181-3.
 15. Casswal TH, Nilsson HO, Bergstron M, Aleljung P, Wadstrom T, Dahlstrom AK, et al. Evaluation of serology, 13 C-urea breath test and PCR of stool samples to detect *Helicobacter pylori* in Bengladeshi children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28(1): 31-6.
 16. Martin JB. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell and Bennett's principles and practice of infectious disease. 5th ed. Churchil Livingstone Company. 2000. 2, P. 2285-93.
 17. Basso D, Stefani A, Brigato L, Navaglia F, Greco E, Zambon ambon CF1, et al. Serum antibodies anti-*H.pylori* and anti-Cag A: comparison between four different assays. *J Clin Lab Anal.* 1999; 13(4): 194-8.

18. Raymond J. Immunoblotting and serology for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(2): 118-21.
19. Roberts AP. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract*. 2000; 12(2): 512-20.
20. Yanez P, La Garza AM, Perez G, Gabrera I, Munoz O, Torres J, et al. Comparison of invasive and non-invasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection of children. *Arch. Med. Res*. 2000; 31(4): 415-21.
21. Bansal D, Patwari AK, Logani KB, Malhotra VI, Anand VK. Study of diagnostic modalities and pathology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pathol Microbiol*. 1999; 42(3): 311-5.
22. De-Oliveria AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, De-Carralho AS, Ferrari PC, Noguria AM, et al. Evaluation of ELISA for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups, with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(2): 157-61.
23. Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Sep; 16.
24. Dupont C. *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Prat*. 2000; 50(13): 1437-41.