

مقایسه سرواپیدمیولوژی آلودگی به هلیکوباکترپیلوری در بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی طالقانی شهرستان گرگان با گروه شاهد، 1386

چکیده

زمینه و هدف: درد های شکمی عود کننده در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور امری شایع می باشد، بیماران یاد شده همچنین در معرض بیماری های قلبی ناشی از هموکروماتوز (افزایش بار آهن) که عامل مرگ های ناگهانی این بیماران می باشند قرار دارند. هلیکوباکترپیلوری به علت توانایی ایجاد زخم معده و دردهای شکمی و نیز نقشی که در ایجاد یا تشدید بیماری های قلبی برای آن متصور هستند می تواند در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور اهمیت داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی آنتی بادی ضد این باکتری در مبتلایان به تالاسمی ماژور و افراد سالم انجام شده است.

روش بررسی: برای این تحقیق توصیفی-تحلیلی از تعداد 132 بیمار تالاسمیک مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی طالقانی شهرستان گرگان به طور سرشماری و 136 نفر گروه شاهد همسان از نظر سن و جنس و قومیت از بین مراجعین سالم آزمایشگاه های سطح شهر گرگان نمونه گیری به عمل آمد. سرم ها در همان آزمایشگاه از لخته جدا و همراه با پرسشنامه پر شده داوطلبان به آزمایشگاه ایمنوهماتولوژی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت، انتقال و با استفاده از روش الیزا به کمک کیت دیانگوستیک از نظر وجود آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgA و IgG مورد آزمایش قرار گرفتند. داده ها توسط تست های "کای دو"، T مستقل و فیشر مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: این بررسی نشان داد میزان IgA ضد هلیکوباکترپیلوری در گروه مورد و شاهد به ترتیب 22/7% و 17/8% بوده و اختلاف معنی داری بین این دو وجود ندارد ($P = 0.6$) ولی بین میزان IgG ضد هلیکوباکترپیلوری گروه مورد 81/8% و شاهد 54/8% اختلاف معنی دار مشاهده شد ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: یافته های به دست آمده در این مطالعه نشان داد که شیوع آنتی بادی ضد IgA در بیماران تالاسمیک 1/131 بار بیشتر از افراد سالم است که از نظر آماری معنی دار نیست ولی از طرف دیگر شیوع آنتی بادی ضد IgG در بیماران تالاسمیک 1/478 بار بیشتر از افراد سالم است که از نظر آماری معنی دار می باشد.

واژه های کلیدی: تالاسمی، هلیکوباکترپیلوری، گرگان، سرواپیدمیولوژی

سید محمد هدایت مفیدی

کارشناس ارشد ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

فرامرز کوهسار

کارشناس ارشد انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

هاله سادات هدایت مفیدی

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

نویسنده مسئول: سید محمد هدایت مفیدی

تلفن: 09112774018

پست الکترونیک:

mofidi-h@yahoo.com

آدرس: گلستان، گرگان، دانشگاه علوم

پزشکی گلستان، دانشکده پیراپزشکی

وصول مقاله: 89/9/8

اصلاح نهایی: 90/1/23

پذیرش مقاله: 90/2/2

مقدمه

بتا تالاسمی ماژور یکی از شایع ترین اختلالات ژنتیکی در جهان است که در آن ساخت زنجیره بتای هموگلوبین مختل می گردد. تالاسمی بیشتر در ارتباط با مردم مدیترانه است ولی امروزه در تمامی نقاط دنیا مشاهده می گردد. در ایران حدود 20000 نفر از بتا تالاسمی ماژور رنج می برند (1).

یکی از مشکلات بیماران تالاسمیک، هموکروماتوز ناشی از افزایش بار آهن است که رسوب آن در بافت های مختلف سبب ایجاد اختلالات فراوان در عملکرد اعضاء می گردد، از جمله می توان از نارسایی قلبی و مشکلات دریچه ای قلب یاد کرد که عامل اصلی و مرگ ناگهانی این بیماران می باشد (2). از طرف دیگر 10 درصد بیماران از دردهای شکمی عود کننده (Recurrent Abdominal pain (RAP در رنجند (3). دردهای شکمی بعد از عمل طحال برداری نیز در پاره ای از موارد عارض می گردد. یکی از دلایل آن ممکن است عفونت های حاصل از هلیکوباکتر پیلوری باشد. به نظر می رسد وجود عوامل خطر زای دیگر همچون عفونت های انگلی نیز در جمعیت های سالم می تواند در ایجاد دل درد های شدید نقش داشته باشد. از سایر عوامل مهم دردهای شکمی می توان به وجود سنگ کیسه صفرا، زخم معده، پانکراتیت، اختلالات تحریکی و نظایر آن اشاره کرد (4).

در کشورهای غربی ارگانسیم اصلی عفونت های باکتریایی در بیماران تالاسمی، یرسینیا آنتروکولیتیکا و در آسیا کلبسیلا و هلیکوباکتر پیلوری می باشد. از عفونت های ویروسی منتقله از طریق انتقال خون می توان به هپاتیت C اشاره کرد که می تواند منجر به سیروز کبد و کارسینومای هپاتوسلولار شود (4). مارشال و وارن هلیکوباکتر پیلوری را در سال 1983 عامل مهم ایجاد کننده التهاب معده، دردهای شکمی، زخم های معده، دوازدهه و آدنو کارسینومای معده معرفی کردند (5 و 6 و 7). هلیکوباکتر در 95-98 درصد بیماران مبتلا به اثنی عشر و 60-90 درصد مبتلایان به زخم معده وجود دارد. این باکتری در بیش از 50 درصد افراد بالای 50 سال در بافت معده کلونیزه شده و تا آخر عمر بدون علائم بالینی به سر می برند. این میزان در کشورهای مختلف بین 10 تا 80 درصد می باشد

که سهم کشورهای در حال توسعه بسیار بیشتر از کشورهای توسعه یافته است (8 و 9 و 10). تغذیه مناسب و مسائل اقتصادی، کنترل جمعیت خانوار و رعایت نکات بهداشتی در میزان شیوع آن موثر است (5 و 11). برای تشخیص آلودگی این بیماری می توان از روش های مختلف نظیر: بیوپسی، هیستوپاتولوژی، کشت از ترشحات معده و بزاق دهان، تست سریع اوره آز تنفسی و آزمایشات سرولوژی بر اساس الایزا استفاده کرد (5). ورود هلیکوباکتر پیلوری از طریق دستگاه گوارش صورت می گیرد و در ابتدا در مخاط معده نفوذ کرده، کلونیزه می گردد در این موارد آنتی بادی هایی از کلاس Iga تولید می شود. ممکن است علائم بالینی مشاهده نشده و تا مدت ها فرد به عفونت مبتلا نگردد. در صورت نفوذ هلیکوباکتر به سایر اعضاء و ایجاد عفونت همراه با علائم بالینی ابتدا آنتی بادی از کلاس Igm (نشانه حاد بودن) و بعد از مدتی آنتی بادی از رده Igg سنتز می شود که نشانه مزمن شدن بیماری است. تعیین میزان Igg برای غربالگری حجم بزرگی از جمعیت روش بسیار ارزشمندی به حساب می آید. نظر به اینکه، مطالعه ای در این ناحیه از کشور دال بر میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران تالاسمی صورت نگرفته بود، بر آن شدیم تا با بررسی سرولوژیک مقایسه ای با گروه شاهد انجام داده و این مسئله را بررسی نماییم.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی تحلیلی که در سال 1386 صورت گرفت، ابتدا هماهنگی های لازم با آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی طالقانی (بیمارستان تخصصی کودکان گرگان) و سایر آزمایشگاه های دولتی و خصوصی سطح شهر گرگان که مایل به همکاری بودند به عمل آمد و سپس به طور سرشماری از 200 بیمار تالاسمیک که به طور معمول به مرکز آموزشی درمانی مراجعه می کنند در مدت نمونه گیری از تعداد 132 نفر بعد از کسب رضایت و تکمیل پرسشنامه 3 میلی لیتر خون وریدی تهیه گردید. سپس از تعداد 135 نفر شاهد با توجه به همسان سازی های انجام شده از لحاظ سن و جنس و قومیت از بین افراد غیر تالاسمیک که به آزمایشگاه های سطح شهر گرگان مراجعه نموده بودند، نمونه خون گرفته شد. اساس

گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0.900$). قومیت ها شامل فارس، ترکمن و سیستانی در گروه مورد به ترتیب 72/7%، 9/1% و 18/2% و در گروه شاهد 74/1%، 11/1% و 14/8% بودند که تفاوت معنی داری را نشان نمی دادند ($P = 0.600$). توزیع فراوانی از نظر گروه سنی در گروه مورد برای افراد زیر 10 سال، 20-11 سال و بالای 20 سال به ترتیب 25%، 40/2% و 34/8% بود. این مقادیر برای گروه شاهد به ترتیب 25/2%، 43/7% و 31/1% بود که اختلاف معنی دار نبود ($P = 0.800$).

توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری (کلاس IgA) در گروه مورد 22/7% و در گروه شاهد 17/8% بود که نشان می داد بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود ندارد ($P = 0.600$). از طرف دیگر توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgG در گروه مورد 81/8% و در گروه شاهد 54/8% بود که نشان دهنده وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه بود ($P < 0/001$).

طبق جدول شماره 1 تفاوت معنی داری از نظر توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری کلاس IgA در گروه سنی افراد گروه مورد و شاهد وجود نداشت.

انتخاب گروه شاهد خود اظهاری آنان در نداشتن سابقه کمخونی و تزریق خون بود. سرم ها در همان شیفت از لخته جدا و در لوله های درب دار جمع آوری گردید. سپس بطور روزانه همراه با پرسشنامه های مربوط به آزمایشگاه ایمنوهماتولوژی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت منتقل و در فریزر منهای 80 درجه نگهداری شدند. پس از پایان نمونه برداری، سرم ها توسط کیت های دیانوستیک از شرکت نیما پوش (با حساسیت و ویژگی 98%) به روش الیزا از نظر وجود آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgG و IgA آزمایش شدند. سپس داده ها به کمک نرم افزار SPSS 11.5 وارد رایانه شده، مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت. چون این یک مطالعه مقطعی از نوع توصیفی تحلیلی بود، در ابتدا تست "کای دو" انجام شد و سپس در صورت تایید توزیع نرمال از آزمون T مستقل و در موقع لزوم از تست فیشر استفاده گردید.

یافته ها

در این مطالعه تعداد 267 نفر شامل 132 نفر (49/4%) بیمار تالاسمیک و 135 نفر (50/6%) به عنوان شاهد شرکت کرده بودند. مردان به میزان 48/5 درصد از گروه مورد و 48/1 درصد از گروه شاهد را تشکیل می دادند. از نظر جنس بین دو

جدول 1- توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری کلاس IgA بر حسب گروه سنی در افراد تالاسمیک و گروه شاهد

کل (درصد)	گروه سنی (سال)			وجود آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری
	>20	11-20	<10	
30 (22/7)	17 (37/0)	12 (22/6)	1 (3)	بیماران تالاسمیک (درصد)
24 (17/8)	11 (26/2)	10 (16/9)	3 (8/8)	گروه شاهد (درصد)

همانگونه که در جدول 2 آمده است، توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری در سرم هر دو گروه مورد و شاهد با افزایش سن افزایش نشان می دهد به طوری که در گروه سنی بالاتر از 20 سال در گروه بیماران 93,5% و در افراد شاهد 69% آنتی بادی داشتند ولی توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری کلاس IgG در گروه های سنی بین افراد دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری را نشان می دهد ($P_{value} < 0.001$).

جدول 2- توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری کلاس IgG بر حسب گروه سنی در گروه مورد و شاهد

وجود آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری	گروه سنی (سال)		
	>20	11-20	<10
بیماران تالاسمیک (درصد)	43(93/5)	38(71/7)	27(61/8)
گروه شاهد (درصد)	29(69)	32(54/2)	13(38/2)
کل (درصد)	108(81/8)	74(54/8)	

را نشان می داد (Pvalue<0/001). مشخص است که شرایط بیماران تالاسمیک به گونه ای است که امکان برخورد بیشتر با باکتری مورد نظر و متعاقباً پاسخ سرولوژیک را ایجاد می نماید. با این نتایج مشخص می گردد که افراد مبتلا به تالاسمی استعداد بیشتری در ابتلا به عفونت هلیکوباکتر داشته و نسبت به افراد سالم 1/478 بار آمادگی ابتلا به این بیماری را دارا می باشند. به نظر می رسد که این مشکل به خاطر درگیر بودن سیستم ایمنی مبتلایان و کاهش پاسخ طبیعی افراد نسبت به آنتی ژن های وارد شده می باشد. به علت محدودیت مطالعات انجام شده در این زمینه در بیماران تالاسمیک امکان مقایسه ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در این منطقه با سایر مناطق محدود می باشد.

تنها مطالعه ای که در این رابطه انجام شده توسط مهران کریمی و همکاران در شیراز بوده است. این تحقیق به کمک آندوسکوپی و بیوپسی معده از بیماران تالاسمیک و گروه کنترل که افراد مبتلا به دردهای شکمی عود کننده (RAP) بودند صورت گرفته است. نتایج این آزمایش 68% متعلق به تالاسمیک ها و 60 درصد مربوط به مبتلایان به دردهای شکمی بوده، که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده است (3). نتایج مطالعه حاضر روی بیماران تالاسمی در مقایسه با تحقیق یاد شده (81/8 در مقابل 68%) میزان بالا تری را نشان می دهد. به نظر می رسد ریسک فاکتورهای موجود در جامعه مورد مطالعه ما با شیراز تفاوتی واضح داشته باشد که سبب آلودگی بیشتر در مبتلایان شده است. از طرف دیگر مقایسه نتایج بدست آمده از افراد سالم در تحقیق انجام شده با مطالعه دکتر کریمی (54/8% در مقابل 60%) که تفاوت قابل ملاحظه ای

توزیع فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgA و IgG در افراد گروه مورد و شاهد بر حسب جنس و نیز قومیت افراد تفاوت معنی داری نداشت.

بحث

هلیکو باکتر پیلوری از سال 1983 به عنوان عامل مهم ایجاد کننده التهاب معده، دردهای شکمی، زخم های معده، دوازدهه و آدنوکارسینومای معده شناخته شده است. وجود این باکتری در افراد تالاسمیک ممکن است مشکلات قلبی و دردهای شکمی بیماران را افزایش دهد. یکی از راههای با ارزش تشخیص ابتلاء به هلیکو باکتر جدای از روشهای بافت شناسی و تست اوره آز تنفسی، استفاده از روشهای سرولوژی می باشد. در این مطالعه سرم بیماران تالاسمیک و گروه شاهد که افراد سالم و همسان شده بودند از نظر آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgA و IgG مورد آزمایش قرار گرفتند.

همان طوری که ملاحظه شد میزان شیوع آنتی بادی های ضد هلیکو باکتر پیلوری در بیماران تالاسمیک از کلاس IgA 22/7 درصد بود که در مقایسه با گروه شاهد (17/8 درصد) میزان بالاتری را نشان می داد ولی این اختلاف معنی دار نبود (P≥0.600). نتایج نشان می دهد که در کلونیزاسیون هلیکوباکتر در بافت مخاط معده اختلافی بین افراد سالم و مبتلایان به تالاسمی وجود ندارد و هر دو به یک نسبت آلوده شده و پاسخ می دهند.

از طرف دیگر میزان شیوع آنتی بادی های ضد هلیکو باکتر پیلوری از کلاس IgG در گروه مورد 81/8 درصد بود که در مقایسه با گروه شاهد 54/8 درصد اختلاف معنی داری

در مطالعه ما ارتباطی بین قومیت افراد با وجود آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری دیده نشد در حالیکه در مطالعه Mittal در هند (20) و Goh (21) در مالزی تفاوت معنی داری در قومیت های مختلف دیده شده است. احتمال دارد در مقایسه ای که محققان مذکور بین چینی ها، هندی ها و مالایی ها انجام داده اند، عامل اقتصادی - اجتماعی و بهداشتی تاثیر گذار بوده که در این مطالعه به آن نپرداخته اند

نتیجه گیری

بیماران تالاسمیک با توجه به شرایطی که دارند 1/478 برابر افراد سالم در معرض آلودگی به هلیکوباکتر قرار می گیرند که این مواجهه با گروه سنی رابطه مستقیم دارد. ولی میزان شیوع به جنس و قومیت ارتباط ندارد. با توجه به عوارض گوارشی و قلبی و... که بیماران تالاسمیک با آن دست به گریبانند ابتلاء به هلیکوباکتر پیلوری ممکن است بر این مشکلات بیفزاید و نباید بی توجه از آن رد شد. بنابراین لزوم توجه بیشتر به رعایت نکاتی که سبب پیشگیری از آلودگی به هلیکوباکتر گردد، خود حائز اهمیت می باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی طالقانی که ما را در اجرای این طرح یاری نموده اند سپاسگزاری می شود.

را نشان نمی دهد. می توان برداشت کرد که در صورت عدم ابتلا افراد به تالاسمی آمادگی آنان برای مقاومت در مقابل هلیکوباکتر یکسان بوده و هر دو به یک میزان مبتلا می شوند. ولی با توجه به اینکه در تحقیق شیراز از روش الیزا استفاده نشده نمی توان با مطالعه حاضر مقایسه نمود.

توزیع فراوانی آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر از کلاس IgA بر حسب گروه های سنی در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری را نشان ندادند. اما توزیع فراوانی آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر از کلاس IgG بر حسب گروه های سنی در هر دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی دار بود. این مطالعه نشان می دهد که در جامعه مورد مطالعه (صرف نظر از ابتلا یا عدم ابتلا به تالاسمی) با افزایش سن درصد ابتلا به هلیکوباکتر روند افزایشی طی می کند. این نتیجه در مطالعات عده ای از محققان نیز به دست آمده است که از آن جمله می توان به پژوهشهای جعفرزاده در رفسنجان (12)، رافعی در تبریز (13)، Yilmaz در ترکیه (11)، Parente در برزیل (14)، Oliveira در برزیل (15)، Rodrigues در پرتغال (16)، Lin در تایوان (17)، Hestvik در اوگاندا (18) و Muhsen در تل آویو (19) اشاره کرد.

نتایج تحقیق ما مشابه تمامی مطالعات انجام یافته دیگر نشان داد که جنسیت افراد در ابتلا به هلیکوباکتر اثر معنی داری ندارد و شرایط برای آلودگی به این باکتری در هر دو جنس مشابه است.

References

- 1- Vento S, Cainelli F, Cesario F. *Infections and thalassaemia*. The Lancet. 2006; 6(4):226-233
- 2-Farhangi H, Zandian Kh, Pedram M, Emamimoghaddam A, Ahmadi F. *Evaluation of acquired cardiac complications in major b-thalassemic patients referred to Ahvaz thalassaemia center*. Scientific Medical Journal of Ahwaz University of Medical Sciences. 2010;8(63): 391-405.
- 3- Hadi Imanieh M, Ghiam AF, Hashemi Z. *Investigation of Helicobacter pylori infection in beta-thalassaemia major patients with recurrent abdominal pain*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17(12):1363-7.
- 4-Alan R. Cohen, Renzo Galanello, Dudley J. Pennell, Melody J. Cunningham and Elliott Vichinsky *Thalassemia Hematology 2004*. The American Society of Hematology. 2004: 15-24
- 5-Marshl BJ, Warren JR. *unidentified cured bacilli in stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. The Lancet. 1984, 1: 1311-14.

- 6- Abdul-Razzak KK, Bani-Hani KE. *Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric cardia of patients with reflux esophagitis: a study from Jordan*. J Dig Dis. 2007; 8(4):203-6.
- 7- Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH, Ndeezi G, Grahnquist L, Olafsdottir ETumwine JK. *Helicobacter pylori in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey*. BMC Gastroenterol. 2010, 16; 10(1):62.
- 8-Torres J. *Epidemiologic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection in children*. Rev Gastroenterol Mex. 2000; 65(4 Suppl 2):13-9.
- 9-Calva-Rodríguez R, Luna-Alcántara JJ, Lagunes-Yannelli B, Rivera-Domínguez ME, Calva-Cerqueira D, Santos-Marcial E. *Prevalence and risk faactors of Helicobacter pylori infection in three populations of children in Puebla, Mexico*. Rev Gastroenterol Mex. 2006; 71(4):440-5.

- 10- Kyriazanos LD, Ilias L, Gizaris V, Hountis P, Georgaklis V, Dafnopoulou A, et al. *Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in hellenic navy recruits*. Eur J Epidemiol . 2001; 17(6):501-4.
- 11- Yilmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Unal S. *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children and their parents in eastern Turkey*. J Paediatr Child Health. 2002; 38(2):183-6.
- 12- Jafarzadeh A, Ahmedi-Kahanali J, Bahrami M, Taghipour Z. *Seroprevalence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies among healthy children according to age, sex, ABO blood groups and Rh status in south-east of Iran*. Turk J Gastroenterol . 2007;18(3):165-71.
- 13-Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, Hafez AA . *Primary resistance in Helicobacter pylori isolated in children from Iran*. J Infect Chemother. 2007 13(5):291-5.
- 14-Parente JM, da Silva BB, Palha-Dias MP, Zaterka S, Nishimura NF, Zeitune JM. *Helicobacter pylori infection in children of low and high socioeconomic status in northeastern Brazil*. Am J Trop Med Hyg . 2006; 75(3):509-12.
- 15- Oliveira AM, Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN . *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil*. Am J Gastroenterol. 1994; 89(12):2201-4.
- 16- Rodrigues RV, Corvelo TC, Ferrer MT. *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children of different socioeconomic levels in Porto Velho, State of Rondônia*. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(5):550-4.
- 17- Lin DB, Nieh WT, Wang HM, Hsiao MW, Ling UP, Changlai SP, et al. *Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection among preschool children in Taiwan*. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61(4):554-8.
- 18- Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH, Ndeezi G, Grahnquist L, Olafsdottir E, et al. *Helicobacter pylori in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey*. BMC Gastroenterol. 2010,16 ; 10:62.
- 19- Muhsen K, Athamna A, Bialik A, Alpert G, Cohen D . *Presence of Helicobacter pylori in a sibling is associated with a long-term increased risk of H. pylori infection in Israeli Arab children*. Helicobacter. 2010; 15(2):108-13.
- 20- Mittal SK, Mathew JL. *Helicobacter pylori infection in children: a review*. Trop Gastroenterol . 2003; 24(3):106-15.
- 21- Goh KL. *Epidemiology of Helicobacter pylori infection in Malaysia-observations in a multiracial Asian population* .Med J Malaysia . 2009; 64(3):187-92.