Archive of SID

مجله دنیای میکروب ها
سال دوم، شماره یک، ۱۳۸۸
صفحات ۳۶-۳۱

Original Article

ارزیابی نقش آزمون اوره آز سریع در مقایسه با PCR به منظور تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری

دکتر محمد کارگر[1*] ، سید هادی رضوی زادگان[1]، دکتر کاووس اشراقیان[2]، دکتر محمد یعقوب راجپوت[2]، صادق قربانی دالینی[1و3]، مهدی کارگر[1]

[1]گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، [2]گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، [3]باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم

چکیده

سابقه و هدف: هلیکوباکترپیلوری یک ارگانیسم گرم منفی، مارپیچی شکل و غیر مهاجم است. این باکتری عامل زخم معده است و نقش مهمی در ایجاد سرطان ولنفوم معده دارد. هدف از این پژوهش ارزیابی حساسیت و ویژگی آزمایش اوره آز سریع در مقایسه با PCR است.

مواد و روش ها: تعداد۳۰ بیمارداراى زخم پپتیک(تست) و۳۰ بیمار داراى سوء هاضمه(شاهد) در سال هاى ۱۳۸۵و ۱۳۸۶ از دو مرکز اندوسکوپى استان فارس انتخاب شدند.از هر بیمار یک نمونه ی بیوپسی معده تهیه و وجود عفونت هلیکوباکترپیلوری با آزمون هاى اوره آز سریع و PCR به عنوان استاندارد طلایى بررسى گردید.

یافته ها: میزان آلودگی، حساسیت، ویژگی، ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) با استفاده ازآزمون اوره آز سریع به ترتیب در گروه تست۷۶/۶۷٪ ,۸۰/۷۶٪ ,۶۹/۲۳٪، ۸۵/۹۲٪ و ۶۰/۶۵٪ و در گروه شاهد ۴۶/۶۷٪، ۵۲/۹۴٪ ، ۶۸/۱۸٪ ,۴۱/۶۲٪ و ۷۷/۱۷٪ تشخیص داده شد .

نتیجه گیری: این تحقیق نشان داد که ارزیابی آلودگی، حساسیت و ویژگی آزمون اوره آز سریع برای تشخیص‌هلیکوباکترپیلوری در بیمارانی که تحت درمان قرار نگرفته اند قابل قبول می باشد. اما استفاده از این آزمون در بیماران تحت درمان با آنتی بیوتیک ها و به ویژه داروهای مهارکننده ی پمپ پروتونی در زمان استاندارد (۲ ساعت)، حساسیت و ویژگی قابل قبولی را برای تشخیص باکتری ندارد. به همین دلیل انجام آزمون های تکمیلی دراین بیماران پیشنهاد می گردد.

واژگان کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، روش اوره آز سریع،روش PCR , ژن *ureC*

دریافت مقاله: پاییز ۸۷ پذیرش برای چاپ: زمستان ۸۷

مقدمه

در دهه های گذشته اعتقاد براین بود که افزایش ترشح اسید معده عامل گاستریت مزمن و زخم های معده است و محیط معده به دلیل pH اسیدی و وجود آنزیم های پروتئولیتیک استریل می باشد(۱و۲). بر این اساس فرضیه نبود اسید معادل با نداشتن زخم (No Acid , No Ulcer) شکل گرفت. در سال ۱۹۸۳، مارشال و وارن موفق به کشت باکتری مارپیچی از نمونه بافت معده انسان شدند. آنها اثبات کردند که وجود این باکتری با ضایعات زخم های معده ارتباط دارد و می توان باکتری را از این ضایعات به صورت کشت خالص بدست آورد. همچنین مطابق اصول کخ نیز باکتری جداسازی شده قادر به ایجاد زخم معده در افراد سالم بود. از نظر میکروب شناسی هلیکوباکترپیلوری باسیلی گرم منفی، مارپیچی تا هلالی شکل، متحرک و غیر مهاجم می‌باشد. کشف هلیکوباکترپیلوری و اثبات رابطهٔ آن با ایجاد زخم های ناحیه معده و دوازدهه موجب جایگزینی فرضیه یاد شده به فرضیه نبود باکتری معادل با نداشتن زخم(No Bacteria, No Ulcer) گردید (۱ و۳). اکنون نقش هلیکوباکترپیلوری به عنوان عامل اتیولوژیک (etiologic) زخم های معده و سرطان معده به اثبات رسیده و سازمان بهداشت جهانی نام این باکتری را در ردیف عوامل سرطان‌زا قرار داده است(۴و۵). شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری درکشورهای توسعه یافته مانند آمریکا در جمعیت بزرگسال (بالای ۱۸ سال) ۳۰٪ تا ۵۰٪ و درکشورهای در حال توسعه تا ۸۰٪ جمعیت

*)آدرس برای مکاتبه: جهرم،دانشگاه آزاد اسلامی، گروه میکروبیولوژی، تلفن: ۰۹۱۷۳۱۴۹۲۰۳
پست الکترونیک: mkargar@jia.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

بزرگسالان را در بر می گیرد. بر اساس گزارش مرکز کنترل بیماری ها (CDC) آلودگی با این باکتری شایع ترین مورد عفونت مزمن در سراسر دنیا است (۶ و ۷). تشخیص سریع و قطعی باکتری منجر به درمان موفق بیماران با آنتی بیوتیک می گردد. از روش های مختلفی برای تشخیص این باکتری استفاده می شود. اساس روش های مستقیم، برداشت نمونهٔ بافت معده (بیوپسی) است و شامل بررسی آسیب شناسی بافت معده، کشت، اوره آز و PCR می باشد. در روش های غیر مستقیم از آزمون های اوره آز تنفسی، تست های سرولوژی و جستجوی آنتی ژن باکتری در مدفوع با الایزا (ELISA) استفاده می گردد(۲و۸). هدف از این پژوهش ارزیابی کارآیی آزمون اوره از سریع و مقایسه آن با روش PCR برای تشخیص عفونت ناشی از هلیکوباکترپیلوری با استفاده از نمونه‌های بیوپسی معده است.

مواد و روش ها

این پژوهش به صورت مطالعه مورد- شاهد (Casse control) در دو مرکز اندوسکوپی استاد مطهری شهرستان جهرم و دکتر راحمی شهرستان فسا در استان فارس انجام شد. از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶، تعداد۳۰ بیمار دارای زخم پپتیک (تست) و۳۰ بیمار دارای سوءهاضمه (شاهد) از پنج شهر استان فارس (استهبان، داراب، جهرم، فسا و قیر) انتخاب شدند. بیماران توسط متخصصین داخلی و گوارش معاینه شده و پس از کسب موافقت کمیته اخلاق دانشگاه و تحقیقات بالینی و ذکر رعایت تعهدات اخلاقی و تکمیل پرسشنامه مورد مطالعه قرارگرفتند. بیماران دارای زخم پپتیک با منشا بیماری های اتوایمیون و داروهایی مانند بروفن از مطالعه خارج شدند. از هر بیمار یک نمونهٔ بیوپسی توسط پزشک متخصص از ناحیهٔ آنتروم (Antrum) معده تهیه گردید و با استفاده از محیط انتقالی تیوگلیکولات براث (Tioglycolate broth) شرکت Biomerieux در دمای ۴°c به آزمایشگاه انتقال یافت. این نمونه در آزمایشگاه در شرایط استریل به دو قطعه مساوی تقسیم گردید. قطعه اول به ویال محیط اوره آز سریع شرکت شیم آنزیم منتقل شد. در این محیط تغییر رنگ از زرد به صورتی در مدت دو ساعت مثبت در نظر گرفته شد. قطعه دوم نمونه به منظور بررسی آلودگی میکروبی درشرایط استریل هموژنیزه گردید و سپس بر روی محیط کشت ائوزین متیلن بلو (EMB) و بروسلا آگار (Brucella agar) شرکت Merck حاوی ۷٪ خون گوسفندی کشت داده شد. پس از هر بار نمونه گیری، ابتدا لولهٔ اندوسکوپ با مایع ضد عفونی کننده و سپس با آب برای جلوگیری از انتقال آلودگی و اثر مواد شیمیایی شستشو گردید. نمونهٔ مورد استفاده در آزمایش اوره آز پس از اتمام آزمایش در محیط نگهدارنده حاوی ۱۵٪ گلیسرول در دمای $-20^{\circ}C$ نگهداری و سپس با کیت شرکت سیناژن بر اساس پرایمر ۴۹۲bp طراحی شده به منظور شناسایی ناحیه‌ی ژنی *ureC* (*glmM*) با روش PCR بررسی گردید. در مرحله آخر ۱۰ میکرو لیتر محصول برروی ژل آگاروز ۱/۵ درصد واجد اتیدیوم بروماید منتقل و پس از الکتروفورز به وسیله‌ی دستگاه ترانس لومیناتور مورد بررسی قرار گرفت. پس از جمع آوری داده ها در نسخه سیزدهم نرم‌افزار *SPSS* وارد گردید و برای تحلیل متغیر های کیفی از آزمون دقیق فیشر استفاده و مرز معنی داری روی $p>0/05$ قرار داده شد.

یافته ها

جمعیت مورد مطالعه بر اساس جنس، ۳۶ مرد و۲۴ زن بودند که محدودهٔ سنی آنها بین۱۶ تا ۶۶ سال با میانگین سنی ۳۶/۳ سال بود. براساس نتایج اندوسکوپی در گروه تست ۱۴ بیمار (۲۳/۳۳٪) دارای زخم معده، ۸ بیمار (۱۳/۳۳٪) دارای زخم دوازدهه و در۸ بیمار (۱۳/۳۳٪) نیز زخم هم زمان معده و دوازدهه وجود داشت. با استفاده از آزمون آماری t اختلاف معناداری بین گروه سنی مورد پژوهش و آلودگی همزمان با هلیکوباکتر پیلوری و ایجاد عوارض گوارشی مشاهده نگردید (p=۰/۴۸۶). همچنین با آزمون آماری مربع کای مشخص شد که بین شغل بیماران، آلودگی همزمان با هلیکوباکتر پیلوری و ایجاد عوارض گوارشی ارتباط معنا داری وجود نداشت (p=۰/۲۱۲). تمامی بیماران گروه شاهد دارای التهاب بافت معده و سوء هاضمه بودند. نتایج مثبت آزمون اوره آزسریع و PCR در گروه تست به ترتیب ۳۸/۳۳٪ و۳۵/۰۰٪ و در گروه شاهد ۲۳/۳۳٪ و ۲۵/۰۰٪ بودند (نمودار ۱). آزمایش اوره آز تمام نمونه های گروه تست در مدت دو ساعت مثبت شدند . اما در گروه شاهد ۲۵/۰۴٪ نمونه ها در مدت دو ساعت و ۹/۶۶٪ در مدت دو تا چهار ساعت مثبت شدند. با استفاده از آزمون دقیق فیشر مشخص شد که بین نمونه های بیوپسی مورد بررسی و وجود آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری رابطه معنی داری وجود دارد(p = ۰/۰۱۵). همچنین میزان حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity)، ارزش پیش‌بینی مثبت (Positive Predictive value= PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (Negative Predictive value= NPV) تست های مورد بررسی (۹) محاسبه گردید (جدول شماره ۱).

www.SID.ir

Archive of SID

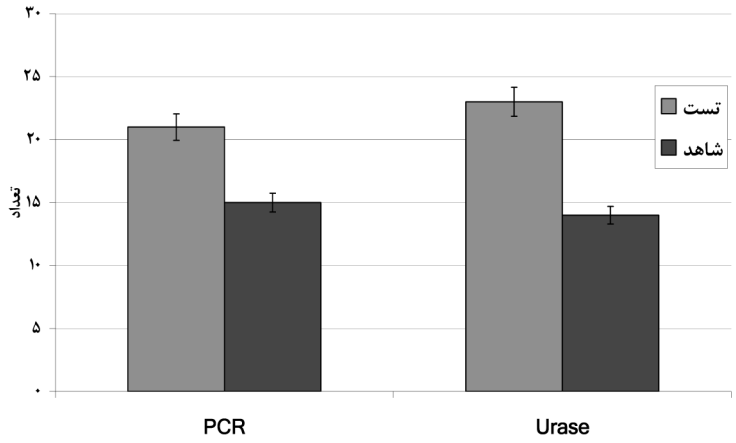
جدول ۱ : مقایسه درصد ویژگی، حساسیت، ارزش پیش‌بینی مثبت و منفی آزمون اوره آز سریع در مقایسه با PCR (استاندارد طلایی).

اوره آز سریع	ویژگی	حساسیت	PPV	NPV
تست	۲۳/۹۶	۷۶/۸۰	۹۲/۸۵	۶۵/۶۰
(نتایج در مدت ۴ ساعت)	۱۸/۶۸	۲۳/۸۸	۴۶/۷۳	۲۸/۸۵
شاهد (نتایج در مدت ۲ ساعت)	۱۸/۶۸	۹۴/۵۲	۶۲/۴۱	۱۷/۷۷

گروه تست: بیماران دارای زخم معده و گروه شاهد: بیماران دارای سوء هاضمه می‌باشد. PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

بحث

روش اندوسکوپی از نظر اکثر متخصصین گوارش با توجه به تهاجمی بودن و هزینهٔ زیاد، از اصلی ترین آزمون های تشخیصی در بیماران دارای عوارض گوارشی محسوب می شود. برای اولین بار لانگبرگ و همکاران نشان دادند که هلیکوباکترپیلوری مقادیر زیادی آنزیم اوره آز دارد. این آنزیم، اوره که منبع مهم آن معده است را به بی کربنات و آمونیاک تبدیل و باعث خنثی شدن اسید معده و افزایش pH محیط می گردد. نقش اصلی این آنزیم حفاظت باکتری در برابر اسید معده است. اهمیت اوره آز در مراحل اولیه استقرار باکتری در حیوانات آزمایشگاهی بررسی شده و مشخص شده که هلیکوباکترپیلوری موتاسیون یافته و فاقد اوره آز قادر به استقرار و ایجاد زخم معده نمی باشند. بر این اساس آنزیم اوره آز به عنوان یک شاخص اصلی مرتبط با عفونت هلیکوباکترپیلوری در نظر گرفته می شود. فعالیت این آنزیم تحت تاثیرتعداد باکتری های فعال موجود (حداقل ده هزار باکتری) و شرایط محیط معده به عنوان محرک محیطی بیان ژن اوره آز می باشد(۱، ۵ و۹). این باکتری در شرایطی مانند: تغییر pH، افزایش اکسیژن و اثر مواد ضدمیکروبی مانند آنتی بیوتیک ها به حالت کوکوئیدی تغییر شکل می یابد. در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده که مصرف آنتی‌بیوتیک هایی مانند آموکسی سیلین در دوز بالاتر از MIC موجب این تغییر شکل می گردد. در شکل کوکوئیدی باکتری، فعالیت اوره آز، اتصال و چسبندگی به سلول های HEp-2 و فعالیت سیتوتوکسین ایجادکننده واکوئل در سلول های هلا کاهش می‌یابد. بنابراین میزان بیماریزایی شکل کوکوئیدی کمتر است. اما این شکل از باکتری نیز به دلیل وجود ژن هایی مانند *cagA*، *vacA*، *ureA* و *ureB* پتانسیل بیماریزایی دارد (۱۰و۱۱). با توجه به اینکه درمان آنتی بیوتیکی بیماران موجب حذف فرم فعال باکتری از معده و کاهش فعالیت آنزیم اوره آز می شود، بنابراین آزمون اوره آز سریع برای تشخیص این بیماران روش مناسبی نیست و انجام این آزمون حداقل هفت هفته پس از تجویز آنتی بیوتیک توصیه می‌گردد (۲و۱۳). استفاده از داروهای مهار کننده پمپ پروتونی موجب کاهش فعالیت آنزیم اوره آز و درنتیجه کاهش حساسیت این آزمایش می شود (۲و۱۴). به همین دلیل استفاده از آنتی بیوتیک ها و داروهای مهار کننده پمپ پروتونی



نمودار ۱: توزیع فراوانی هلیکوباکترپیلوری شناسایی شده با دو روش اوره آز سریع و PCR.

www.SID.ir

Archive of SID

اصلی ترین موارد خطای منفی کاذب آزمون اوره آز محسوب می‌شوند. تغییر رنگ محیط آزمایش اوره آز از زرد به صورتی به دلیل تغییر pH محیط از اسیدی به قلیایی می باشد. این تغییر می تواند در اثرفعالیت باکتری های اوره آز مثبت دیگر مانند پروتئوس و یا آلودگی شیمیایی ابزار نمونه برداری حاصل گردد (۹). در نمونه‌های مورد بررسی در این پژوهش درکشت میکروبی هیچ نوع باکتری اوره آز مثبت دیگری جداسازی نگردید. همچنین با کنترل pH ابزار انتقال و برش نمونه‌های بیوپسی، مشخص شدکه این وسایل نقشی در تغییر pH به حالت قلیایی ندارند. در نتیجه آلودگی های میکروبی و شیمیایی نقشی در تغییر pH به حالت قلیایی نداشتند و خطای مثبت کاذب در این تحقیق صفر بود. بر این اساس ویژگی آزمون اوره آز افزایش یافته و نتایج اوره آز مثبت پس از دو ساعت را می‌توان مثبت واقعی تلقی نمود. برخلاف انتظار در گروه تست، نتایج آزمون PCR (۳۵/۰۰٪) کمتر از نتایج آزمون اوره آز سریع (۳۸/۳۳٪) بود. اما آنالیز آماری نشان داد که این اختلاف در سطح ۰/۰۵ معنی دار نیست. با این وجود در این پژوهش دلیل این تفاوت می تواند ارزیابی بخش محدودی از ژن *ureC* با آزمون PCR باشد، از این رو ارزیابی سایر ژن های اوره آز مانند *ureB* و *ureA* پیشنهاد می گردد. در پاکستان Javed و همکاران در سال ۲۰۰۶، با ارزیابی ۱۰۹ بیمار مبتلا به عوارض گوارشی نشان دادند که از ۳۶/۷۰٪ بیماران دارای نتیجه مثبت آزمون اوره آز سریع، تنها ۱۴/۶۸٪ از آنها سابقه مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتونی را دارند(۱۴). Misra و همکاران در سال ۲۰۰۶ با بررسی ۶۲ بیمار مبتلا به عوارض گوارشی نشان دادند که آزمون اوره آز سریع در ۱۹/۳۵٪ از بیماران مثبت می‌باشد (۱۵). Van der Wouden و همکاران از آزمون اوره آز سریع برای ارزیابی کیفیت درمانی استفاده نمودند. به این صورت که از ۱۵۶ بیمار شناسایی شده با آزمون اوره آز سریع، ۷ هفته پس از درمان با همین آزمون، درمان کامل در ۱۴۰ بیمار(۸۹/۷۰٪) تشخیص داده شد و حساسیت و ویژگی این تست را به ترتیب ۸۷/۰۰٪ و ۹۹/۰۰٪ گزارش نمودند (۱۳). Sabbi و همکاران درسال ۲۰۰۵ در ایتالیا با بررسی ۲۵۰ بیمار مبتلا به عوارض گوارشی در ۹۳ بیمار (۳۷٪) با اوره آز سریع موفق به تشخیص هلیکوباکتر پیلوری گردیدند (۱۶). قوطاسلو و همکاران در سال ۱۳۸۴ درشهر تهران با بررسی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عوارض گوارشی با استفاده از آزمون اوره آز سریع، در ۵۱ بیمار (۵۱/۰۰٪)، وجود آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری را تشخیص دادند وحساسیت و ویژگی آزمون را به ترتیب ۶۶/۶٪ و ۶۷/۷٪ گزارش نمودند(۸). همچنین رفیعی و همکاران درسال ۱۳۸۴ با بررسی ۱۰۰ کودک در بیمارستان کودکان تبریز حساسیت و ویژگی آزمون اوره آز سریع را در برابر استاندارد طلایی هیستولوژی بیوپسی معده ۵۸/۰۰٪ و۹۰/۰۰٪ اعلام نمودند (۱۷). دراین پژوهش با استفاده از آزمون اوره آز سریع، در ۳۷ بیمار (۶۱/۶۶٪) نتیجه آزمون اوره آز سریع مثبت بود، براین اساس ۲۳ بیمار(۳۸/۳۳٪) در گروه تست و۱۴ بیمار (۲۳/۳۳٪) در گروه شاهد به هلیکوباکترپیلوری آلوده بودند. به طورکلی فراوانی نتایج مثبت بدست آمده با روش اوره آز سریع در این تحقیق در مقایسه با نتایج Misera و همکاران، Sabbi و همکاران، Van der Wouden و همکاران، قوطاسلو و همکاران و رفیعی و همکاران بیشتر بود. در این پژوهش عدم تاثیر خطای مثبت کاذب آزمون اوره آز سریع ویژگی نتایج به دست آمده را افزایش داد و حذف بیماران تحت درمان با آنتی بیوتیک موجب کاهش خطای منفی کاذب گردید. نکتهٔ قابل توجه اینکه افزایش زمان ارزیابی آزمایش به چهار ساعت در بیماران گروه شاهد مصرف کننده داروهای مهار کننده پمپ پروتونی، میزان تشخیص عفونت ،حساسیت، ویژگی، ارزش پیش‌بینی مثبت و منفی آزمون اوره از سریع در این بیماران را به نحو قابل توجهی به نتایج گروه تست نزدیک کرد و بازده تشخیصی آزمون افزایش یافت (جدول ۱). انجام آزمایش اوره آز سریع به دلیل سادگی ،سرعت، قیمت مناسب و امکان انجام آزمون در محل نمونه گیری بدون نیاز به پرسنل متخصص، به عنوان یک آزمایش غربالگر درتشخیص آلودگی به هلیکوباکترپیلوری توصیه می‌گردد. انجام آزمایش در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد (دمای مطلوب فعالیت آنزیم اوره آز) و افزایش زمان بررسی نتایج اوره آز به چهار ساعت پس از نمونه گیری در بیماران تحت درمان با داروهای مهار کننده پمپ پروتونی باعث افزایش نتایج مثبت می‌گردد. همچنین استفاده از این آزمون تشخیصی قبل از شروع درمان بیماران موجب کاهش خطای منفی کاذب آزمایش تحت تاثیر عوامل دارویی می شود.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه منفی شدن آزمون اوره از سریع به معنی عدم آلودگی با هلیکوباکترپیلوری نیست، در بررسی مجدد نمونه‌های دارای نتایج منفی استفاده از آزمون های تائیدی بافت شناسی و یا PCR توصیه می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از مسئولین محترم مراکز اندوسکپی استاد مطهری شهرستان جهرم و دکتر راحمی شهرستان فسا به دلیل حمایت‌های اجرایی کمال امتنان را دارند.

منابع

1. Salvir SA,Whitt DD. Bacterial Pahtogenesis A Molecular Approach. 2th ed, Washington D.C: ASM press; 2002:510-542.
2. Suzuki H, Masaoka T, Nomura S. Current consensus on the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastroduodenal disease. Keio J Med. 2003;52(3):163-173.
3. Barry M. *Helicobacter pylori*: on 20 years. Clinical Medicine. 2002;March/April:147-152.
4. Storm M. Identificaation and characterization of Biomarkers in Bacterial infections. ACTA Univercitatis Upsalensis Upsala. 2006;29-44.
5. Correa P. Helicobacter Pylori Infection and Gastric Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2003;12:238-241.
6. CDC, *Helicobacter pylori*, 1998; Jul. Available from: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/ hpylori.htm
7. Dale J, Fleather T, Laven M, Masoner D. *Helicobacter pylori* and Dyspepsia: Where to Start? MAYO Communique. 2006;31(1):1-7.
8. Khuroo MS. *Helicobacter pylori*: The Unique Organism. Annals of Saudi Medicine. 2002;22(3-4):192-201.

۹ـ قوطاسلو رضا، کاظمی بهرام، مگرو فرانسیس ، الیاسی حسین ، زرگری زاده احد، رخشان محمد، حساسیت و ویژگی آزمون اوره آز سریع در تشخیص عفونت های هلیکوباکترپیلوری . فصلنامه دانشکده ی علوم پزشکی جهرم. بهار ۱۳۸۴ ۲ (۲):۹-۵.

۱۱ـ هنرمند جهرمی سحر. سنجش زنده بودن اشکال کوکویید هلیکوباکترپیلوری به روش فلوسایتومتری . پایان نامه کارشناسی ارشدمیکروبیولوژی. دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم . ۱۳۸۱.

10. Midolo JD, Turnidge WJ, Munckhof. Is Bactericidal Activity of Amoxicillin against *Helicobacter pylori* Concentration Dependent? Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1996;40(4):1327-1328.

۱۲ـ هیتلی ریچارد وی. کتاب راهنمای هلیکوباکترپیلوری. ترجمه منیری رضوان ، دسته گلی کامران. ناشر مترجمین نظارت وامور چاپ پیک سبز،چاپ اول ۱۳۸۰، صفحات ۲۱تا۳۰و ۷۳تا۷۶.

13. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA. Reliability of biopsy-based diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after treatmentaimed at its eradication. European Journal of Gastroenterology Hepatology. 1999;11:1255-1258.
14. Javed Y, WasimJ, Shahab A, Nadim J. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country . BMC Gastoentrology . 2005;Nov. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-230X/5/38/pre pub
15. Misra SC, Bhagat LC, Ahmed DN. *Helicobacter pylori* in Dyspepsia - Antibiotic Sensitivity and Virulence Patterns. MJAFI. 2006;62(1):22-26.

www.SID.ir

Archive of SID

16. Sabbi T, Angelis PD, Colistro F. Efficacy of Noninvasive Tests in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:238-241.

۱۷ـ رفیعی ماندانا، عبدی نیا بابک، مقایسه ی روش های تشخیص تهاجمی و غیر تهاجمی عفونت هلیکوباکترپیلوری کودکان. فصلنامه طبیب شرق. تابستان ۱۳۸۴. ۷(۷): ۱۳۰-۱۲۵.

www.SID.ir