

ارتباط هلیکوباکتر پلوری با هیپرپلازی لنفوندولار معده در کودکان

دکتر اکبر میرصالحیان، استادیار میکروبیشناسی دانشکده پزشکی

دکتر شهلا بهره‌مند، استادیار بیماریهای کودکان دانشکده پزشکی

دکتر منصور جمالی، دانشیار پاتولوژی دانشکده پزشکی

علیرضا شهدی، کارشناس ارشد

Summary

The Relationship Between Helicobacter pylori and Lymphonodular Hyperplasia of the Stomach in Children

Association of Helicobacter pylori with pathogenesis of gastrointestinal disorders (including gastritis in children with special endoscopic anteronodular) have significant importance in prognosis of infection resulting from this bacteria in children.

However, in this research it was found that there is significant and clear correlation between nodular anteritis (in endoscopy) and active presence of lymphoid follicle (in histology findings with replacement of H. pylori) was noticed in children. In this research 14 persons (34.1%) out of total patients were positive. the average age of positive H.pylori patients was clearly higher than negative H. pylori patients. So increase of possible infection occurrence together with increase of age in children was confirmed.

Meanwhile, there is significant relationship between presence of bacteria and clinical symptoms particularly epigastric pain, vomiting, and nausea.

One of the other results of this study was confirming the relationship between history of gastrointestinal disorders in immediate family members and infection resulting from H. pylori in patients.

خلاصه

ناهنجاریهای دستگاه گوارش از آن جمله گاستریت در کودکان
بانمای خاص آندوسکوپی آنتروندولار ارزش زیادی را

ارتباط هلیکوباکتر پلوری (H. Pylori) با پاتولوژی

عامل اتیولوژیک گاستریت و زخم‌های معده و دوازدهه مبتواند باکتریال باشد بطور وصف تابذبری ظرف ۱۰ سال گذشته سبب افزایش تحقیق پیرامون خصوصیات مختلف این ارگانیسم شده است. بطریکه در حال حاضر هلیکوباکترپیلوری بعنوان یکی از شایع‌ترین علل گاستریت‌های مزمم و اولسرهای پیتیک معروفی می‌گوید (بادآور می‌شود این باکتری سابق بر این بنام کمپبلو باکترپیلوری معروف شده بود) (۴۲، ۱۶). اما از آنجایی که این ناهنجاریها از آن جمله بیماریهایی که تحت عنوان Acid (Acid disease) مطرحد به جهت ذاتی مثل مزمم بودن، عودهای مکرر و بروز آن در بین افراد میان سال ذهن همگان را به گروه خاصی از مردم معطوف می‌داشت، تا مدت‌ها موضوع تغییر در استراتژی درمان اینگونه بیماران قسمت اعظمی از تحقیقات سالهای اخیر را به خود اختصاص می‌داد، تا اینکه در پس کنچکاوی و انجام مطالعاتی در مورد اپیدمیولوژی و نحوه سرایت H. Pylori دنباله تحقیق به میان بیماران کم سن و سال مبتلا به ناهنجاریهای دستگاه گوارشی نیز کشیده شد و لذا در همین راستا میزان شیوه این باکتری درین کودکان مدنظر فرار گرفت که ماحصل آن موضوع تحقیقی حاضر است که تقدیم می‌گردد.

باکتریولوژی هلیکوباکترپیلوری

مشخصات مورفولوژی: هلیکوباکترپیلوری (H. Pylori) باسیلی گرم منفی و خمیده یا S شکل و به طول تقریبی ۲ تا ۳ میکرومتر و قطر ۰/۱۵ میکرومتر است (۱۹). باکتری در کشت‌های قدیمی تر گرد شده و کمتر در اشکال باسیلی مشاهده می‌شود (۴). این باکتری متحرك و دارای ۴ تا ۶ تازک از نوع لوفوتیکوس می‌باشد. این تازک، برخلاف تازک بسیاری از باکتریهای متحرك دیگر در انتهای دارای یک ساختمان صفحه‌ای شکل با قطر ۱۰۰ نانومتر می‌باشد (۱۵، ۱۹). از نظر ساختمان شبیه‌ائی جنس محور تازک هنوز مشخص نگردیده است و این احتمال وجود دارد که حاوی آتشی ژنهای باشد که با آتشی سرمهای ضدتازک و اکتشن متقاطع داده و سبب کاهش ویژگیهای سرولوژیک در این زمینه گردد (۱۰، ۳۸).

کشت و متابولیسم: اگرچه نیازمندیهای تغذیه‌ای جهت

در پیش‌گوینی عفونت ناشی از این باکتری در کودکان بهمراه داشته است، با این حال در بررسی حاضر همیستگی معنی دار و بسیار گویایی را بین آنتیتیت لندولار در نمای آندوسکپی و حضور فولیکولهای لنفوئیدی در مشاهدات بافت شناسی با جایگزینی H. Pylori در بیماران خودسال مشاهده تمودیم در این مطالعه ۴ نفر (۱/۳۴) درصد) از کل بیماران از نظر H.Pylori مثبت بودند که در این میان میانگین سنی بیماران H.Pylori متفاوت بود و در این راستا یعنی افزایش احتمال وقوع عفونت همراه با افزایش سن در کودکان مورد تأیید قرار گرفت. ضمناً ارتباط معنی داری بین حضور باکتری با علائم بالینی از آن جمله درد در ناحیه اپی‌گاستر، تهوع و استفراغ در بیماران یافته شد. یکی دیگر از نتایج حاصل از این مطالعه اثبات وجود ارتباط بین سابقه ناهنجاریهای دستگاه گوارشی فوقانی بستگان نزدیک با عفونت ناشی از H.Pylori در بیماران می‌باشد.

معرفی

هر چند معده یک محیط متخاصل را برای بسیاری از میکروارگانیسم‌ها که به اثر ضد باکتریال اسیدیته آن حساس می‌باشند تدارک دیده است، لکن در دوران تحول پستانداران گروه خاصی از باکتریها به سکونت در مخاط معده عادت و بعضی از ویژگیهای این باکتریها به حیات و استقرار طبیعی آنها کمک شایان توجهی نموده است. مهمترین این میکروارگانیسم‌ها باکتریهای هستند مارپیچی شکل که به نام هلیکوباکترپیلوری (*Helicobacter pylori*) در انسان، هلیکوباکتر موستله (H.mustelae) در نوعی موش بنام فرت (Ferret)، هلیکوباکترفلیس (H. felis) در سگ و گربه و گاسترواسپریلیوم هومینیس (*Gastrospirillum hominis*) در پریماتها، سگ، گربه و خوک نامگذاری شده‌اند. حضور این باکتریهای مارپیچی شکل معده برای اولین بار توسط راپین (Rappin) در سال ۱۸۸۱ از معده سگ و گربه گزارش شد، و اگرچه بررسی میکروفلور ترمال معده در حیوانات و انسان خیلی زود انجام شد ولی تا سال ۱۹۸۳ از اذهان دور ماند، در این سال وارن و مارشال (Warren & Marshall) بین حضور این ارگانیسم و بینهای معدی ارتباطی نزدیک قائل شدند و این حقیقت که

ج) و دخالت در امر بیماری‌زائی زخم‌های معده می‌باشد (۲۱). در خصوص مورد اول، بنظر می‌رسد که آمونیاک یک منبع ازته اصلی و یا ترجیحی برای باکتری محسوب شده و این باکتری دارای یک سیستم گلوتامات دهیدروژناز وابسته به NADPH برای مصرف آمونیاک، جهت سنتز گلوتامات می‌باشد، که این فرآورده پعنوان یک متابولیت اساسی در سنتز اسیدهای آمینه شرکت می‌نماید. حفاظت در مقابل تأثیرات سوء اسید معده که با تولید یک ابر آمونیاکی قلیائی در اطراف ارگانیسم و در ارتباط نزدیک با سلولهای اپی تلیال معده و لایه موسینی این ناحیه مطرح است، همچنین برای تأثیر اوره آز بر روی سلولهای مخاطی و ارتباط آن با بیماری‌زایی ارزش زیادی قائلند (۲۱).

چون این ارگانیسم میکروآئروفیل می‌باشد برای تأمین آتمسفر مورد نیاز تقریباً به ۵ تا ۱۰ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد CO₂ احتیاج دارد که این نیاز با استفاده از سیستم‌های رایج موجود تأمین می‌شود و بطوریکه میتوان با استفاده از گاز پک نوع Anaerobe C و شمع در یک جاربی هوایی ضرورت یاد شده را کسب نمود، ضمناً برای استفاده از محیط کشت اختصاصی اگرچه تاکنون محیط‌های مختلفی پیشنهاد شده است لکن تقریباً همه آنها بطور یکسان عمل مینمایند استفاده از محیط‌های پایه همچون بروسل‌آگار با ۷ تا ۱۰ درصد خون گوسفتند بصورت شکلاتی یا خوندار تازه که به آن یک مکمل مشتمل از ۳ آنتی‌بیوتیک (پلی میکسین، تری متیپریم، وانکومیسین) بهمراه آمفوتربیسین B اضافه می‌گردد خواهد توانست ایزولهای خالصی از این باکتری را پس از مدت ۳ تا ۵ روز در سطح ژلز ظاهر نماید (۶۳).

بیماری‌زایی

یکی از جنبه‌های جالب H. pylori، توانایی زنده‌ماندن در شرائط اسیدی معده می‌باشد. این قابلیت می‌تواند بطور عمدۀ ناشی از خصوصیات مختلفی باشد که به این ارگانیسم اجازه می‌دهد به مخاط گاستروایستیتیال در حد بالای عادت نماید (۲۷).

این ویژگیها عبارتند از:

Rشد H. pylori بطور اختصاصی هنوز شناسایی نشده است، بالاین حال فاکتورهای مهم و متعددی برای کشت بهتر این باکتری پیشنهاد گردیده که ازان جمله می‌توان به خون، سرم، چارکول، نشاسته و همین (Hemin) اشاره نمود که سبب افزایش رشد این باکتری در محیط‌های پایه و کمبیکس می‌گردد (۷، ۲۲، ۲۳). هازل و همکاران او (Hazell et al) نشان دادند که کشت H. pylori روی محیط‌های پایه حاوی سرم، آلبومین و کاتالاز سبب می‌گردد از اثرات سمی اسیدهای چرب غیراشایع روی باکتری ممانعت بعمل آید (۲۳). این ارگانیسم قادر به مصرف کربوهیدراتها چه از راه تخمیر و چه از راه اکسیداتیو نمی‌باشد. مکانیسم‌های متابولیک اختصاصی توسط این باکتری و نحوه مصرف کربن بخوبی شناخته نشده است ولی باکتری احتمالاً قادر به مصرف اسیدهای آمینه، واسطه‌های چرخه کربس و لیپیدهای بوده (۲۳) و فرآورده‌های اصلی آن در متابولیسم شامل استات، سوکسینات و سیترات می‌باشد. ضمناً این باکتری تعدادی آنزیم از آن جمله استرازهای اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه، آریل آمیداز، آمینوپیتیداز، آکالین فسفاتاز، کاتالاز، اکسیداز، دزوکسی ریبوونوکلئاز و بارزتر از همه اوره آز تولید مینماید (۳۳).

از مشخص‌ترین ویژگی متابولیکی در تمام سویه‌های H. pylori، تولید یکسان و فراوان اوره آز می‌باشد. میزان متوسط اوره هیدرولیز شده توسط این ارگانیسم درست دورابر پروتئوس میرابیلیس می‌باشد. اوره آز تولید شده مشابه سایر اوره آزها، دارای وزن مولکولی ۶۲۵ هزار دالتون می‌باشد، برخی از محققین پروتئین‌های دارای فعالیت اوره آزی را به صورت زیر واحدهایی نشان می‌دهند (۱۰) و مشخص شده است که زیر واحدهای اوره آزی در ارتباط با تازک و غشاء خارجی بوده و یکی از این زیر واحدها، پروتئینی بنام پروتئین ۲ همواره یعنوان یک شاخص آنتی‌زنیک برای ارگانیسم مطرح می‌باشد (۱۰).

علی‌رغم اهمیت آشکار این آنزیم در بحث تأمین انرژی، کارآئی اختصاصی اوره آز همچنان بصورت یک فرضیه باقی‌مانده است. از جمله فعالیت‌هایی که به اوره آز نسبت می‌دهند شامل:

(الف) تأمین نیازمندیهای تغذیه‌ای (ازت) از طریق شکل‌گیری آمونیاک (۱۴).

(ب) حفاظت از باکتری در مقابل تأثیرات سوء اسید معده (۱۷).

نواحی متعدد جغرافیائی بدست آمده‌اند، دارای این اثر سیتو توکسیک بوده‌اند. نشان داده شده که سیتو توکسین یادشده، پروتئینی حساس به حرارت، با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ هزار دالتون بوده که فعالیت آن توسط یک آنتی سرم اختصاصی خنثی می‌گردد.

پروتئاز

H. pylori یک پروتئاز خارج سلولی تولید می‌کند که سبب تجزیه موسین مخاط معده خوکچه می‌گردد (۴۴). این پروتئاز پس از آزادشدن سبب می‌گردد، موسین ساختمان خود را از دست بدهد و دیگر نتواند بعنوان یک سد در مقابل یونهای هیدروژنی قرار گیرد و ضمناً نشان داده شده که ارگانیسم کامل یا خرد شده *H. pylori* بطور واضحی قادر است از تحریک سلولهای پاریتال خرگوش به ترشح اسید جلوگیری بعمل آورد.

همچنین ورال و جانسون (Wetheral & Johnson) نشان دادند که یک همولیزین ضعیف در بعضی از سویه‌های *H. pylori* وجود دارد که سبب همولیز گویچه‌های قرمز انسان، خوکچه هندی، خرگوش و گوسفند می‌گردد (۴۹).

همانطور که در اینجا مذکور شدیم، اوره‌آز بعنوان یک فاکتور ویرولانس در این باکتری شناخته شده است (۲۱). بدینال هیدرولیز اوره توسط این آنزیم و تجمع آمونیاک موجب می‌گردد تعادلی یونی در دو طرف غشاء سلول ازین رفته (۴۶) و سبب هیپوکلریدر یا وارد آمدن آسیب به سلولهای مخاطی شود. که این امر را در ایجاد زخم و ورم معده و دوازده‌هه بسیار تأثیر نمی‌دانند، اگرچه بعضی از محققین مقایر با این نظر معتقدند آمونیاک نقشی توکسیک در مخاط معده ندارد (۲۰).

در یک گزارش که اخیراً به چاپ رسیده علاوه بر فاکتورهای یاده شده اشاره به فاکتورهای شیمیوتاکسی و پپتیدهای فرمیله و آندوتوكسین دارد که میتوانند در فراخوانی و فعال نمودن نوتروفیل‌ها و ماکروفایل‌ها جهت آزادنمودن مدیاتورها و سیتوکین‌ها در بین سلولهای اپی‌تیال فعالیت نمایند (۵۰).

شکل مارپیچی

فرم اسپiral و وجود چند تازک قطبی به این ارگانیسم اجازه می‌دهد به سهولت در درون محیط و مخاط معده حرکت داشته باشد (۲۷/۲۲).

میکروآئروفیلیسم

مکانیسم تطبیقی دیگری است که بدليل تراکم کم اکسیژن در سطح سلولهای اپی‌تیال و لایه زیرین مخاط موقعیت مناسب برای رشد *H. pylori* فراهم می‌گردد.

(Adherence factor) چسبندگی

این فاکتورها، اهمیت بسزایی در استقرار اولیه باکتری در مخاط میزان داشته و درواقع اساس اولیه بیماری‌ای ارگانیسم را تشکیل می‌دهند؛ *H. pylori* را در فضاهای بین سلولی و در ارتباطی نزدیک با سلولهای مخاطی معده و دوازده‌هه یافته‌اند (۲۲). برخی مواقع یک فرورفتگی یا ضخیم شدن، در محل تماس ارگانیسم با سلولهای اپی‌تیال معده مشاهده می‌گردد (۴/۲۰)، که بنظر می‌رسد یک اتصال اختصاصی بین فاکتورهای چسبندگی باکتری و سلولهای اپی‌تیال وجود دارد. حضور یک هماگلوبینین در روی یک تعداد از انواع اریتروسیتها به اثبات رسیده است (۳۶).

اوанс و همکارانش (Evan et al) یک هماگلوبینین فیبریلار را که بطور اختصاصی به *L. استریل نورامینیل* - لاکتوز سلولهای اپی‌تیال اتصال می‌یابد را بعنوان یک عامل اتصال اولیه در *H. pylori* معرفی نموده‌است (۱۲).

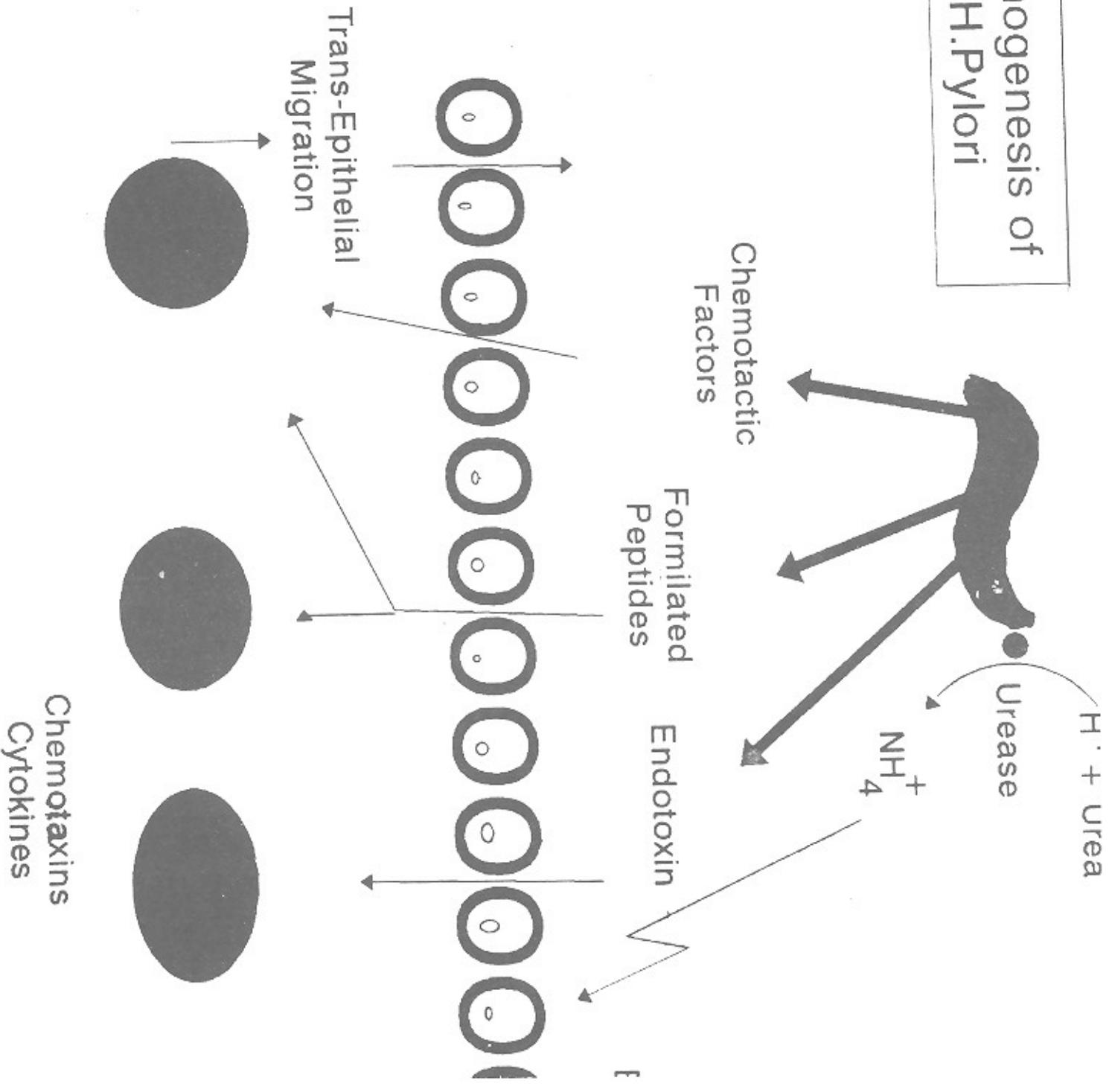
لینگ وود (Ling wood) پس از اوанс گزارش داد که توانسته است یک گلیسرولیپید را که بصورت رسپتوري اختصاصی در سطح سلولهای اپی‌تیال برای این باکتری مطرح است، جدا نماید (۲۸).

سیتو توکسین

لیونک (Leunk) و سایرین (۲۵)، اثرات سیتوپاتیک و واکوئیزیه دهنده و غیرکشننده از محلول صاف شده محیط کشت آبگوشت *H. pylori* را روی رده‌های مختلف سلولی در پستانداران یافته‌اند. تقریباً نیمی از ایزووله‌های مختلفی که از

(شکل شماتیک نمایی از پاتوژن H.Pylori را نشان میدهد.)

Pathogenesis of H.Pylori



استفاده از آنتی بادی مونوکلونال بر روی مواد برس زده از مخاط معده نیز گزارش گردیده است (۳۷).

کشت : تلفیق روش‌های میکروسکپی با کشت به عنوان دو روش مکمل برای جدا نمودن H.Pylori پیشنهادی است که از سوی بسیاری محققین ارائه گردیده است. ضمن آنکه کشت امکان ارزیابی بهتر آزمایش حساسیت میکروارگانیسم به آنتی بیوتیکها را مهیا می‌سازد، ولی باید اذعان نمود هنوز به عنوان حساس‌ترین روش برای جدا نمودن باکتری پیشرفت چندانی نکرده است مضارفاً به اینکه علاوه بر خطاها احتمالی در نمونه‌گیری، کشت موققیت آمیز از مواد بیوپسی شده ممکن است به دلیل مصرف بسیار زیاد آنتی بیوتیک یا ترکیبات پیسیمات توسط بیمار، استفاده از داروهای آنتی سپتیک و یا باکتریوستاتیک در حین آندوسکپی، نامناسب بودن مراحل انتقال و آماده سازی بیوپسی جهت کشت و بالاخره ناکافی بودن امکانات در آزمایشگاه آسیب پذیر گردد. درصد بالائی از موارد مشبت کشت را (۹۰٪) در گزارشات بعضی از محققین (۱۸/۲۶/۶۳) زمانیکه با روش هیستولوژی مقایسه می‌گردد مشاهده می‌نماییم.

در طی بررسیهایی که انجام داده ایم این موضوع باتبات رسید که نمونه بیوپسی حتی الامکان در اسرع وقت باید مراحل آماده سازی خود را طی نماید تا امکان دستیابی به H. Pylori در کشت بالا رود، اما در صورت وجود مسافت بین محل آندوسکپی و آزمایشگاه میکروب شناسی انتقال نمونه ضرورتاً باید بكمک محیط انتقالی صورت گیرد (۵۱). محیط‌های انتقالی متعددی مورد استفاده قرار گرفته است که شامل نوتریبیت برات، بروسل براث (۲۴)، برین هرت اینفیوژن، تریپتیکاز سوی برات با ۱۰٪ سرم اسب و ۵ میلی مول اوره (۹)، گلوبل (۱۸)، سرم فیزیولوژی (۹) و تیوگلیکولات (۶۳) می‌باشند علاوه بر این اخیراً اشاره به استفاده از یک محیط دی فازیک شده است (۴۸). نمونه‌های را میتوان در این محیط‌های انتقالی بمدت ۴-۵ ساعت در سرماهی +۴۵ درجه حرارت آزمایشگاه نگهداری نمود (۹/۱۸)، هر چند آماده نمودن سریع (ظرف مدت دو ساعت) و کشت نمونه بیوپسی سبب کاهش آلدگی و افزایش طول حیات باکتری میگردد (۱۸). ضمناً در این مورد مراقبتی از محیط

تشخیص آزمایشگاهی

تھیه بیوپسی از ناحیه آنتر معده روشن استاندارد برای جدا نمودن H.Pylori و بررسی‌های بافت شناسی می‌باشد (۲/۳/۱۸). ضمناً به منظور کاهش هرگونه خطایی که ممکن است ناشی از قلت نمونه بیوپسی باشد جانب احتیاط را در نظر گرفته و حداقل ۲ نمونه بیوپسی از هر بیمار جهت تعیین هویت باکتری تھیه می‌نماییم (۳).

آزمایش میکروسکپی

روش‌های مختلفی تاکتون جهت رنگ آمیزی برش‌های تھیه شده از این بافت ارائه گردیده لکن روش وارتین استاری - (Wartin) (Starry) بیشترین گزارشات را به خود اختصاص داده است (۴۷). با این حال در بررسی‌هایی که ما بهمراه بعضی از همکاران پاتولوژیست انجام دادیم به تجربه ثابت شد که استفاده از روش هماتوکسیلن اثوزین جهت مشاهدات بافت شناسی و روش گیمسا برای مشاهدات باکتریولوژیک نسبت به سایر روشها میسرتر است (۵۱). ضمناً جهت مطالعه باکتریولوژی نمونه‌های بیوپسی شده بعد از مرحله خرد نمودن نسخ بكمک گریندر روش‌های متعددی تاکتون پیشنهاد شده است که شامل بررسی مستقیم لامهای میکروسکپی از آن جمله رنگ آمیزی گسترش باکریول فوشین (۴۲)، گرم و گیمنز (Gimenez) (۳۲) و استفاده از میکرسكوب‌های فازکتراست میباشد، لکن همان طور که در ابتدای بیان گردید بهترین نتیجه را ما با رنگ آمیزی ساده میتلن بلو گرفتیم برای مدت ۵ دقیقه گسترش را در مجاورت این رنگ قرار داده و سپس در صورت مشبت بودن نمونه از نظر حضور این باکتری اشکال آبی رنگ و مارپیچی شکل باکتری را در بین سلولهای بافت له شده مشاهده خواهیم نمود.

اگرچه بررسی‌های مورفولوژیک برای تعیین هویت این باکتری جایگاه ویژه‌ای داشته و در بررسی‌های اولیه‌ای که ما بعمل آورده‌یم از حساسیت و ویژگی نسبتاً بالایی بخوردار است لذا استفاده از روش‌های سرولوژیک مثل ایمونوفلورنس باکارگیری آنتی بادیهای مونوکلونال (۱۱) و یا پلی کلونال (۴۵) برای تشخیص H. Pylori بر روی نمونه‌های بیوپسی شده و همچنین استفاده از یک آزمایش بسیار اختصاصی بنام ایمونوپراکسیداز با

حرارت 42°C نیز رشد می‌نماید.

آزمایش اوره آز؛ در بررسی‌های اولیه‌ای که روی *H. Pylori* صورت گرفت مشاهده گردید این باکتری یک آنزیم اوره آز فوی (۳۹) ایجاد می‌نماید که میتوان بكمک آن وجود ارگانیسم را مستقیماً در بیافت بیوپسی شده معده تعیین نمود، این موقوفت اولیه بدلیل سادگی و سرعت آزمایش سبب شده مورد استفاده بسیاری از متخصصین گوارش قوارش بگیرد (۴۰).

در حضور اوره این باکتری با آزاد نمودن آنزیم یادشده سبب میگردد که تولید آمونیاک PH را افزایش دهد و با تغییر رنگ معرف موجود در محیط اوره همراه گردد. اختلافاتی چند در روش انجام آزمایش از قبیل ترکیب شیمیابی محیط و یا درجه حرارت و طول مدت انکوباسیون وجود دارد (۴۱). طی بررسی‌های بعمل آمده توسط ما آزمایش‌های مستقیم اوره آز وفتی با روش‌های میکروسکوپی و کشت مقایسه می‌گردد از حساسیت و ویژگی خوبی برخوبیدار است (۴۲).

فعالیت اوره آزی *H.Pylori* سبب توسعه آزمایش‌های ساده‌تر بر اساس هیدرولیز سریع اوره به CO_2 و آمونیاک شد. برخلاف آزمایش مستقیم اوره آز روی بیوپسی، آزمایش‌های ساده‌تر تنفسی براساس استفاده از اوره نشانه‌دار باکرین شماره ۱۳ و یا ۱۴ و تولید CO_2 نشانه‌دار استوار است. اوره نشانه‌دار ایزوتوپیک معمولاً توسط بیمار با معده خالی مصرف شده و ظهور CO_2 نشانه‌دار در تنفس اورا توسط اسکنتروفوتومتر یا سیستم‌های رادیومتری بترتیب برای اوره C^{13} و C^{14} در یک محلول قلایی بررسی می‌نمایند (۴۳). بدین ترتیب افراد آلوده از غیر آلوده به *H.Pylori* مجزا و یک ارتباط نیمه کیفی بین تعداد ارگانیسم‌های موجود و غلظت CO_2 نشانه‌دار حاصله در طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بدست می‌آید. هر دو آزمایش را در هنگام عفونت فعال میتوان اجرا و سپس به درمان فرد کمک نمائیم.

تیوگلیکولات با ۱۶٪ درصد آکار بهمراه چهار آنتی بیوتیک بکار رفته در محیط‌های کشت اختصاصی بعنوان محیط انتقالی استفاده مینمودیم نتیجه مطلوب تری را در مقایسه با سایر محیط‌ها بدست آوردیم (۴۴).

تاکنون تعداد مختلفی محیط کشت اولیه برای رشد باکتری مورد استفاده قرار گرفته است که شامل محیط‌های ژلز و آبگوشت غنی شده چه بصورت انتخابی و چه بصورت افتراقی بوده است، علت این امر در حال حاضر شاید با خاطر عدم اطلاع از نیازمندیهای تغذیه‌ای اختصاصی برای این باکتری باشد. بنابراین محیط‌های پایه، باید یکی از محیط‌های کمپلکس جامد از آن جمله بروسل‌آکار (۴۵)، بربین هارت ایتفیوزن (۴۰)، مولرهیتون (۴۶)، تریپتیکاز سوی (۴۷) ضمن آنکه از ژلز خوندار جهت ایزوله نمودن کلثی‌ها و تعیین مشخصات مورفو‌لوجیک و مشاهده همولیز ضعیف میتوان استفاده نمود، از نظر میزان رشد باکتری تفاوت عمدی‌ای مابین محیط ژلز خوندار و ژلز شکلاتی مشاهده ننمودیم.

ضمانت برای ممانعت از رشد فلورنرمال استفاده از یک مکمل انتخابی حاوی آنتی بیوتیکهای وانکومیسین برای ممانعت از رشد گرم مثبت و تری متواپریم یا پلی میکسین B یا نالیدیکسیک اسید و یا سفروزولیدین برای ممانعت از رشد گرم منفی‌ها و همچنین استفاده از داروهای ضد فارج مانند سیکلو‌هگزامید یا نیستاتین و یا آمفوتربیسین B خواهد توانست بر اختصاصی بودن محیط کشت با فراید (۴۸/۱۹، ۴۰/۶۳).

برای جدانمودن باکتری از کشت‌های اختصاصی در محیط‌های تازه، یک هفته می‌باشند می‌منتظر مانند. این محیط‌های تلقيق شده را می‌باشند تحت شرائط میکروآئروفلیک (۴۹) تا در ۱۰ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد CO_2 و محیط‌های کشت مایع را با حرکت مداوم جهت خروج گاز قرار داد (۴۵). نیازمندیهای میکروآئروفلیک این ارگانیسم را می‌توان با استفاده از سیستم‌های تجاری موجود (گازیک) و یا با استفاده از انکوباتورهای تولیدکننده CO_2 و رطوبت کافی تأمین نمود. حرارت مورد نیاز برای رشد متعادل این میکروارگانیسم 37°C می‌باشد لکن در

تabelo شماره ۱ مشخصات کشت و بیوشیمیابی انواع کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را نشان می‌دهد.

	<i>C. fetus</i> subsp. <i>fetus</i>	<i>C. fetus</i> subsp. <i>venerealis</i>	<i>C. jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	<i>C. jejuni</i> subsp. <i>duylei</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. larii</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. hyoilealis</i>	<i>C. mucosalis</i>	<i>C. curvatus</i>	<i>C. spalatum</i> subsp. <i>spalatum</i>	<i>C. spalatum</i> subsp. <i>babulans</i>	<i>C. spalatum</i> biotype <i>fecalis</i>	<i>C. canarii</i>	<i>C. fumigatae</i>	<i>C. cryocophilus</i>	<i>H. pylori</i>
Wavelength of cell*	medium m	long	short a	short m/a	short a	short a	short a	long m	long m	—	long m	long m	long m	medium a	medium a	medium a	long l
Flagellar arrangement	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Growth at:	35°	+	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
43°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Growth requires formate or H ₂	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anaerobic growth with:	lumarate	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
trimethylamine-N-oxide	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Catalase	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nitrate reduction	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nitrite reduction	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lipoprotein hydrolysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Indoxyl acetate hydrolysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Freeze (Christensen's medium)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S production	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
with cysteine (lead acetate strip)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
in TSI or SIM medium	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
in FBP medium (rapid test)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Growth on 0.1% TTC agar	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Growth in the presence of:	1.5% NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.5% NaCl	v	v	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
sensitivity to:	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
neomycin acid	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
cephalothin	S	S	S	S	S	R**	R	S	S	S	V	S	S	S	R	S	S

*Monotrichiae = amphotrichiae; I = lophotrichiae. — = positive reaction; — = negative reaction; w = weak reaction; v = some positive others negative; S = sensitive; R = resistant; V = some sensitive others resistant unknown or not applicable.

Score: 0.8–1.3 μm: medium = 1.3–1.8 μm: long = > 1.8 μm: fixed preparations.

Positive only in the presence of H₂ or formate.

UFTC strains positive (see text).

Blackening where there is water of synthesis after 2 days in the presence of H₂.

Occasional strains resistant (usually show multiple antibiotic resistance).

Occasional strains sensitive.

For meaning of acronyms see text (pp. 536 and 537).

B. The results of tolerance and metabolic tests can be greatly influenced by the type of medium used and the size of inoculum. Unless strains grow freely on basal media, it is best to use blood agar.

آنستی ژنی بین این باکتری با بعضی باکتریها از جمله کمپیلوباکتر ژنونی و واکنش‌های مقاطعی که با اغلب روش‌های سروولوژیک می‌دهد، بعضی از محققین را برآن داشت تا برای اجتناب از این مستعلمه و افزایش ویژگی آزمایش استفاده از آزمایش الیزا را پیشنهاد نمایند (۳۸). در حال حاضر خالص نمودن و انتخاب یکی از پروتئین‌های اختصاصی این ارگانیسم جهت استفاده در آزمایشات سروولوژیک از ضروریات است (۵/۱۲)، بویژه استفاده تحت واحدهایی از آنزیم اوره آز که در سویه‌های مختلف *H. Pylori* بطور یکسان وجود دارد گزارش‌هایی را به خود اختصاص داده است (۴/۱۰).

بعضی از دانشمندان آزمایش‌هایی را جهت بررسی حضور

سرولوژی: *H. Pylori* یک پاسخ موضعی و عمومی را در میزان برمی‌انگیرد که شامل افزایش در تیتر آنتی‌بادی‌های اختصاصی از کلاس‌های IgA, IgG سرم و IgA ترشحی و تیتر پائینی از IgM در معده می‌باشد (۴۱/۶).

این مشاهده باعث شد که در تست‌های سروولوژیک برای تشخیص این باکتری پیشرفت‌هایی حاصل شود. تکنیک‌های متعددی برای تعیین هویت سروولوژیک این باکتری با بکار رفته و یا در حال مطالعه می‌باشد که تعدادی از این تکنیکها عبارتند از فیکسایسیون کمپلمان (۲۶)، هماگلوبوتیناسیون (۳۰)، الیزا، ایمونوبلاتینگ و رادیوایمونوآسی (۱). در تمام این مثالهای فوق نتایج با آزمایش‌های میکروسکوپی کشت و اوره شانه‌دار قابل مقایسه بوده است. با این حال بدليل تشهیه شاخص‌های

کاتالاز، اوره آز احیاء نیترات و همچنین انجام تست حساسیت به دو آنتی بیوتیک سفالوتین و نالیدیکسیک بروش دیسک دیفیوژن باکتری را تعیین هویت نمائیم.

نتایج

در این مطالعه ۴۱ بیمار زیر ۱۴ سال را مورد بررسی قرار دادیم. در بررسی آماری که از این تعداد به عمل آمد. میانگین سنی آنها حدود ۱۰ سال برآورد گردید و از لحاظ جنسیت ۸ نفر پسر و ۲۳ نفر دختر را شامل می‌شدند در ارتباط با علائم بالینی وجود این علائم در بیمارانی که از لحاظ هلیکوباکترپیلوری مثبت بودند نیز بررسیهایی را به عمل آوریم به طوریکه از نظر درد در ناحیه ابی گاستر از ۲۳ بیماری که دچار این ناراحتی بودند ۱۴ نفر (٪۶۰) آکلوده به H.Pylori بودند و مابقی شکایتی از این عارضه نداشتند. از جهت سابقه خونریزی در قسمت فوقانی دستگاه گوارش، پرونده پزشکی بیماران به دقت مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که تنها ۲۵ نفر (٪۶۰) از بیماران H. Dارای این علامت می‌باشند و در بین افرادی که آکلوده به H. Pylori هستند تنها ۳ نفر (٪۲۱) این علامت را نشان میدهند. در خصوص وجود خون در مدفوع (ملنا) نشان داده شد که تنها ۷ نفر (٪۱۷) از بیماران این علامت را دارا هستند و از میان افراد آکلوده به H. Pylori تنها ۴ نفر (٪۲۸/۵۷) از نظر هلیکوباکترپیلوری مثبت شدند. ضمناً اگرچه ۲۲ بیمار فاقد نشانه استفراغ بودند لکن ۱۸ بیمار (٪۴۲/۹) این علامت را نشان می‌دادند و والدین یک کودک نیز از این موضوع شکایتی نداشتند. از بین ۱۸ بیمار یاد شده ۱۲ بیمار از لحاظ H. Pylori نیز مثبت شدند (٪۸۵/۷) و این در حالیست که ۲ بیمار (٪۱۴/۳) فاقد این علامت بودند.

۱۶ بیمار نیز (٪۳۹) اسهال داشتند و از بین افراد H. Pylori مثبت تنها ۴ بیمار (٪۲۸/۵۷) دچار اسهال و بقیه (٪۷۱/۴۲) فاقد این ناراحتی بودند. ضمناً از بین ۴۱ بیمار، ۱۶ بیمار (٪۵۷/۱) کاشه و وزن داشتند.

در مورد عود بیماری (٪۵۳/۷) بیماران شکایتی نداشتند ولی در بین افرادی که آکلوده به H. Pylori بودند ۱۱ نفر (٪۷۸/۵۷) از عودهای مکرر بین یک هفته تا بیش از یکماه شکایت داشتند. همان طور که در جدول و نمودار شماره ۱ ملاحظه می‌شود

بعضی از آنژیم‌ها بكمک سوبستراهای کروموزنیک نشان داده‌اند، از طرفی بررسی اسیدهای چرب این ارگانسیم از طریق گاز لیکوئیدکرومتوگرافی یک روش مؤثر در تعیین هویت این باکتری معرفی گردیده است (۴۵).

وسایل، مواد و روش کار

وسایل مورد نیاز، مجموعه‌ای از لوازم ضروری شامل گریندر یا هموژنیزاتور، جاربیهوازی، اتوکلاو، فور، گرمخانه ۳۷C و یک سری از ظروف شیشه‌ای و وسائل مورد مصرف در میکروب شناسی می‌باشد.

محیط‌های کشت مورد نیاز نیز شامل:

۱ - محیط ترانسپورت Thioglycolate U.S.P (CM 173 OXOID)

۲ - محیط انتخابی agar Camp Selective بهمراه ۱۰٪ خون گوسفتند و Camp. Selective supplement حاوی آنتی بیوتیکهای وانکومیسین - تری متیپریم، سفالکسین و پلی میکسین

۳ - محیط اوره مایع Urea Broth) و محیط نیترات

۴ - معرفه‌ای اکسیداز، کاتالاز و نیترات

۵ - دیسک‌های ۳۰ میکرومتری سفالوتین و نالیدیکسیک اسید

مراحل کار

نمونه‌های بیوپسی دریافت شده از طریق آندوسکپی را به محلول ۱۰٪ فرمائین و محیط ترانسپورت، انتقال و حداکثر طرف مدت ۲ ساعت پس از نمونه‌گیری و بمنظور ایزوپلاسیون اویلیه H.Pylori این اعمال روی نمونه بیوپسی موجود در محیط ترانسپورت الجام گرفت.

۱ - تهیه لام مستقیم و رنگ آمیزی، طبق روشی که توضیح آن بیشتر آمد صورت می‌گیرد.

۲ - کشت و تعیین هویت باکتری. همان طور که قبل از شرح داده شد نمونه‌های بیوپسی کشت داده شده و آنگاه پس از قرار گرفتن در گرمخانه برای مدت مقرر از کلتی‌های مشکوک لام تهیه و با سافرانین رنگ آمیزی نموده تا مورفولوژی خاصی هلیکوباکترپیلوری را که بصورت باسلی‌های نازک و مارپیچی است مشاهده نماییم سپس با استفاده از آزمایش‌های اکسیداز،

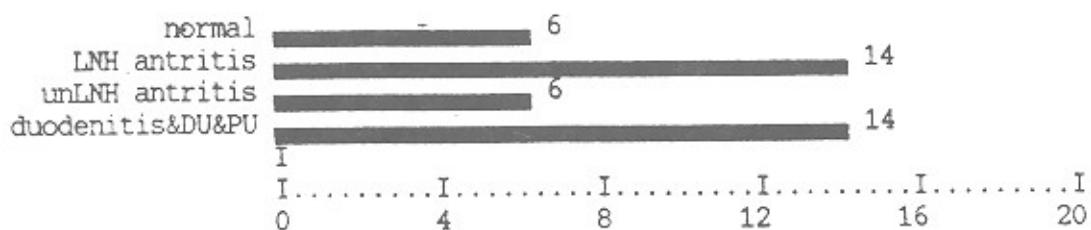
نمای ندولار بود (۷/۱۴/۶). ۱۴ بیمار دیگر نیز دارای دئودنیت، زخم معده و زخم دوازدهه بودند. (۱/۳۴/۱). گزارش آندوسکوپی مربوط به یک بیمار نیز در دسترس قرار نگرفت. در بیماران H. Pylori مثبت ۱۱ بیمار (۷۸/۶٪) دارای التهاب تاحیه آنتر همراه با نمای ندولار بود (جدول و نمودار ۲)

عدهای مکرر بین یک هفته تا بیش از یکماه شکایت داشتند. همان طور که در جدول و نمودار شماره ۱ ملاحظه می شود مشاهدات آندوسکوپی معده و دوازدهه بیماران مورد مطالعه در پنج گروه طبقه بندی گردیده اند نشان می دهد از ۴۱ بیمار ۶ نفر (۱۴/۶٪) دارای مخاطی ترمال، ۱۴ بیمار (۳۴/۱٪) دارای مخاطی ملتسب در ناحیه آنتر همراه با ظاهری ندولار و ۶ بیمار با اینکه مخاطشان در ناحیه آنتر التهاب داشت لکن در مشاهده فاقد

جدول و نمودار شماره ۱ طبقه بندی بیماران براساس نمای آندوسکوپی

endoscopic exam

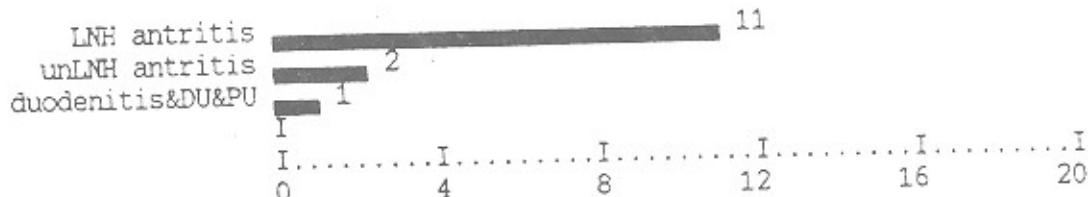
Value Label	Value	Frequency	Valid Percent		Cum Percent
			Percent	Percent	
normal	0	6	14.6	15.0	15.0
LNH antritis	1	14	34.1	35.0	50.0
unLNH antritis	2	6	14.6	15.0	65.0
duodenitis&DU&PU	3	14	34.1	35.0	100.0
unknown	9	1	2.4	MISSING	
<hr/>		<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
TOTAL		41	100.0	100.0	



جدول و نمودار شماره ۲ نمای آندوسکوپی بیماران H.Pylori مثبت

endoscopic exam

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid	Cum
				Percent	Percent
LNH antritis	1	11	78.6	78.6	78.6
unLNH antritis	2	2	14.3	14.3	92.9
duodenitis&DU&PU	3	1	7.1	7.1	100.0
	TOTAL	14	100.0	100.0	.

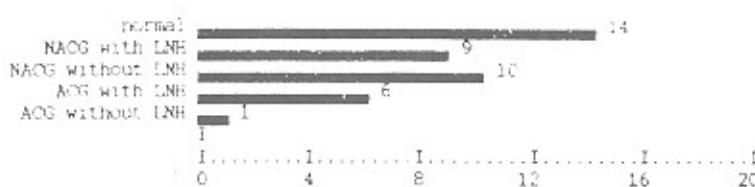


این تفاوت که ۸ بیمار دارای گاستریت مزمن غیرفعال (NACG) همراه با هیپرپلازی فولیکولهای لغورئیدی (LNH) و ۶ بیمار دارای گاستریت مزمن فعل (ACG) همراه با هیپرپلازی فولیکولهای لغورئیدی بودند.

به منظور تأیید یافته‌های آندوسکوپی و کشت از طریق آسیب شناسی، لامهای پاتولوژی بیماران نیز در ۵ گروه (مطابق جدول و نمودار شماره ۳) مورد بررسی قرار گرفت و همان طور که در جدول و نمودار شماره ۴ مشاهده می‌گردد در هر ۱۴ بیمار H. Pylon مثبت فولیکولهای لغورئیدی مورد تأیید قرار گرفت با

pathologic exam

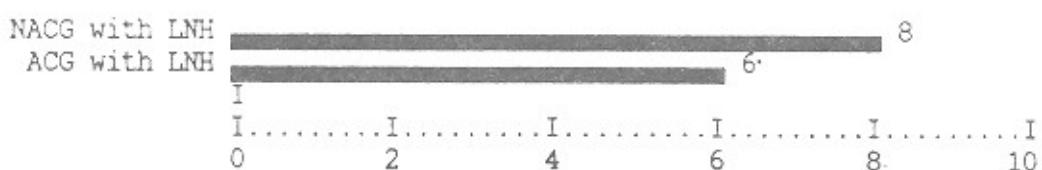
Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid	Cum
				Percent	Percent
normal	0	14	34.1	35.0	35.0
NACG with LNH	1	9	22.0	22.5	57.5
NACG without LNH	2	10	24.4	25.0	82.5
ACG with LNH	3	6	14.6	15.0	97.5
ACG without LNH	4	1	2.4	2.5	100.0
unknown	5	1	2.4	MISSING	.
	TOTAL	41	100.0	100.0	.



جدول و نمودار شماره ۳ مشاهدات آسیب شناسی بیماران H.pylori مثبت

pathologic exam

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
NACG with LNH	1	8	57.1	57.1	57.1
ACG with LNH	3	6	42.9	42.9	100.0
TOTAL		14	100.0	100.0	



جدول و نمودار شماره ۴ مشاهدات آسیب‌شناسی در بیماران H.pylori مثبت

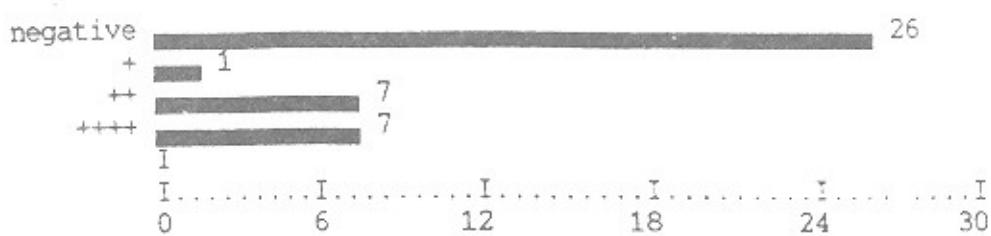
پس از تهیه لام مستقیم و کشت بایسایر آزمایش‌های بیوشمیائی و تست آنتی‌بیوگرام باکتری تعیین هویت و مورد تأیید قرار گرفت (جدول و نمودار شماره ۵ و ۶ نتیجه لام مستقیم و کشت بیماران).

از نظر باکتری شناسی در بررسی که از طریق لام مستقیم صورت گفت از ۴۱ بیمار یک بیمار (۲/۴٪) از نظر داشتن هلیکوباکتر مشکوک تلقی گردید (+). در ۷ بیمار (۱/۱۷٪) از هر ۱۰ میدان میکروسکوپی حداقل یک باکتری مشاهده گردید (++) و در ۷ مورد دیگر (۱/۱۷٪) حداقل یک باکتری در هر میدان مشاهده گردید (+++).

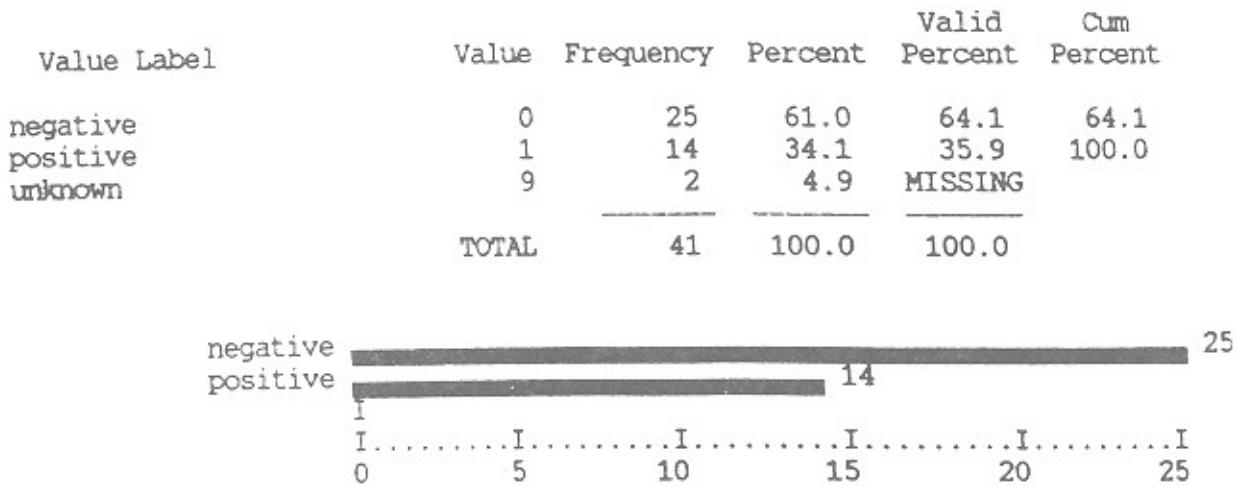
جدول و نمودار شماره ۵ مشاهدات لام مستقیم بیماران

direct smear

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
negative	0	26	63.4	63.4	63.4
+	1	1	2.4	2.4	65.9
++	2	7	17.1	17.1	82.9
++++	3	7	17.1	17.1	100.0
TOTAL		41	100.0	100.0	



جدول و نمودار شماره ۶ نتایج کشت بیماران
culture result



در ارتباط با کولونیزاسیون H.Pylori در کودکان از ضربه و همبستگی نسبتاً بالایی برخوردار بود. این نتایج یعنی همراهی در داپی گاستر، استفراغ بدون وجود اسهال توسط بسیاری از محققین دیگر تأیید شده است (۵۹ و ۵۸ و ۵۷ و ۵۶ و ۵۵) اگرچه علائم بالینی اسهال، کاهش وزن و احساس درد قبل از غذا سطح معنی دار برخوردار نبود لکن نشانه احساس درد پس از صرف غذا تیز از یک ارتباط معنی داری برخوردار بود.

یکی از نتایج حاصل از مطالعه حاضر، اثبات ارتباط بین سابقه ناهنجاریهای دستگاه گوارش فوقانی از آن جمله زخم معده و زخم دوازدهه در بستگان نزدیک بیمار با عفونت ناشی از H.Pylori در کودکان بود به طوریکه طبق این نتایج ارتباط معنی داری را بین کودکان H.Pylori ثابت (۷/۸۵) و اینستگونه افراد یافتیم. در همین رابطه Prieto (۵۰) و Giacoma (۶۳) نیز گزارشی ارائه داده اند از یافته های جالب دیگر ارتباط معنی دار بین نمای آندوسکپی ندولار آنتر در کودکان H.Pylori ثابت (۶/۷۸) در مقابل بیماران H.Pylori منفی (۳/۷) بود. همانطوریکه قبل ذکر آن به میان آمد و توسط سایرین نیز مطرح گردیده است (۶۱) احتمالاً نمای آندوسکپی ندولار مخاط آنتر میتواند دلیلی برای ادعای این اثبات باشد که بیماران آلووده به هلیکوباتریپلوری می باشند. Prieto در یک گزارش (۶۲) با

بحث

همان طور که در نتیجه گیری به آن اشاره شد ۱/۳۴٪ از بیماران مورد مطالعه کولونیزاسیون H.Pylori را نشان دادند که این با گزارشاتی که در مورد کودکان اسپانیایی (۷/۳۳) (۵۰)، یلزیکی (۲/۳۲) (۵۱)، ایتالیائی (۳۴) (۵۲) ارائه شده قابل مقایسه است و لی میزان آلوودگی در کودکان آمریکایی و کانادایی ۰/۲۵٪ (۵۳) (۴/۴۴) (۵۴) کمتر و میزان آلوودگی در کودکان هنگ کنگ (۵۳) (۴/۴۴) بیشتر از نتایجی می باشد که ما و کشورهای فوق الذکر به آن دست یافته ایم. در رابطه با سن بیماران، میانگین با متوجه سن بیماران H.Pylori ثابت مشخصاً بالاتر از متوجه سن بیماران H.Pylori منفی بوده است. این امر یعنی افزایش احتمال وقوع عفونت همراه با افزایش سن در کودکان توسط Priet و همکاران (۲۰) همچنین Glassman و همکاران (۵۴) مورد تأیید قرار گرفته است به حال کم سن و سال ترین بیمار H.Pylori ثابت در گزارش ما ۶۶ و مسن ترین آنها ۱۳ ساله بوده در ارتباط با جنسیت علیرغم برتری نسبی بیماران H.Pylori ثابت در دخترها اختلاف عمده ای در این مورد بین آنها مشاهده نگردید. در مورد ارتباط کولونیزاسیون H.Pylori با بروز علائم خاص در بیماران ارتباط معنی داری را بین درد در ناحیه اپی گاستر و کولونیزاسیون این باکتری یافتیم این ارتباط و همبستگی را در مورد خونریزی اسهال و تهوع ضعیف مشاهده کردیم ولی بروز علامت استفراغ

وجود فولیکولهای لنفوئیدی در افرادی است که آنده به H.Pylori بوده در عین حال نمای آندوسکبی مخاط آنترالها ندولار می‌باشد این ارتباط در مواردی که بیمار H.Pylori مثبت بود ۳/۹۳٪ (P<0.001) گزارش می‌شود.

مطالعه روی ۲۷۰ بیمار کودک و نوجوان اختصاصی بودن این علامت را تا ۳/۷۳٪ گزارش نموده است و Rosh در گزارش دیگر (۵۰) دورنمای آندوسکبی آنترالندولار را در ۵۰۰ نفر از کودکان H.Pylori مثبت مشاهده نموده است. در مطالعه آسیب‌شناسی

REFERENCE

- 1 - Aceti, A. & et al. 1989. Time resolved fluoroimmunoassay for campylobacter pylori antibodies. Lancet 2(8661) : 505
- 2 - Anderson, L. & et al. 1987. Campylobacter pyloridis in peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol. 22 : 219 - 24
- 3 - Bode, E., & et al. 1989. Topographic association between active gastritis and Campylobacter pylori colonisation. J. clin. pathol. 42(8) : 834 - 39
- 4 - Bode, G. et al. 1988. pathogenic implications of ultrastructural findings of campylobacter pylori related gastroduodenal disease. scand. J. Gastroenterol. 23 : 25 - 39 (suppl.)
- 5 - Bolton, F. et al. 1989. Evaluation of 3 campylobacter pylori antigen preparations for screening sera from patients undergoing endoscopy. J. clin. pathol. 42(7) : 723 - 26
- 6 - Booth, L., & et al. 1986. clinical importance of campylobacter pyloridis and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. J. clin. pathol. 39 : 215 - 19
- 7 - Buck, G. & 1986. Relation of campylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer. J. Infect. Dis. 153: 664 - 69
- 8 - Buck, G. & et al. 1987. Medium supplementation for growth of campylobacter pyloridis. J. clin. Microbiol. 25 : 597 - 99
- 9 - coudron, P.E. & et al 1989. comparison of rapid urease tests, staining techniques, and growth on different solid media for detection of campylobacter pylori. J. clin. Microbiol. 27(7) : 1527 - 30
- 10 - Dunn, B. E. & et al. 1989. 2 - Dimensional gel electrophoresis and immunoblotting of campylobacter pylori proteins. Infect. Immun. 57(6) : 1825 - 33
- 11 - Engstrand, L. & et al. 1988. Nacetylneuraminyllactose - binding fibrillar hemagglutinin of campylobacter pylori : a putative colonization factor antigen. Infect. Immun. 56 : 2896 - 2906
- 13 - Evans, D. J. & et al. 1988. The urease enzymes of campylobacter pylori. Infect. Immun. 57(3) : 664 - 67
- 14 - Ferrero, R.L. & et al. 1988. The urease enzymes of campylobacter pylori and a related bacterium. J. Med. Microbiol. 27 : 33 - 40
- 15 - Goldie, J. & et al. 1989. Optimization of a medium for the rapid urease test for detection of

- 15 - Goldie, J. & et al. 1989. Optimization of a medium for the rapid urease test for detection of campylobacter pylori in gastric antral biopsies. *J. clin. Microbiol.* 27(9) : 2080-82
- 16 - Goodwin, C.S. & et al. 1989. transfer of campylobacter pylori and campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb.
- 17 - Goodwin, C.S. & et al. 1986. campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. *J. clin. pathol.* 39 : 252 - 65
- 18 - Goodwin, C.S. & et al. 1985. Evaluation of cultural techniques for isolating campylobacter pyloridis from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J. clin. pathol.* 38 : 1127 - 31
- 19 - Goodwin, C.S. & et al. 1985. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (campylobacter pyloridis) from the human gasrtic mucosa. *J. Med. Microbiol.* 19 : 257 - 67
- 20 - Graham, D.Y. 1989. campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 96 : 615-25 (suppl).
- 21 - Hasell, S. L. & et al 1986. campylobacter pyloridis, urease, hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. *Lancet* 2 (8497) : 15-17
- 22 - Hazell, S.L. & et al. 1986. campylobacter pyloridis and gastritis : association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J. Infect. Dis.* 153, 658-63
- 23 - Hazell, S.L. & et al. 1989. Influence of media supplements on growthand survival of campylobacter pylori. *Eur. J. clin. Microbiol Infect. Dis.* 8(7) : 597-692
- 24 - Humphreys, H. & et al. 1988. culture of the organisms and histochemical identification. *Scand. J. Gastroenterol.* 23 (Suppl. 142) 16-20
- 25 - Hupertz, V. & et al 1988. Demonstration of a cytotoxin from campylobacter pylori. *Eur. J. clin. Microbiol. Infect Dis.* 7 : 576-78
- 26 - Jones, D.M. & et al. 1984. campylobacter like organisms on the gastric mucosa : culture, histological, and serological studies. *J. clin. pathol.* 37 : 1002-6
- 27 - lee, A. & et al. 1988. campylobacter pyloridis in health and disease : an ecological perspective. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1 : 1-16
- 28 - lingwood, et al. 1988. campylobacter pyloridis in health and disease : and ecological perspective. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1 : 1- 16
- 29 - Marshall, B.J. & et al. 1986. Urea hydrolysis in patients with campylobacter pyloridis infection. *lancet* 1(8487) : 965-66
- 30 - Marshall, B. J. & et al. 1984. pyloric campylobacter serology. *lancet* 2(8397) : 281
- 31 - Marshall, B. J. & et al. 1988. carbon - 14 urea breath test for the diagnosis of campylobacter pylori associated with gastritis. *J. Nucl. Med.* 29 : 11-16
- 32 - McMullen, L. & et al. 1987. Histological identification of campylobacter using Gimenez technique in gasrtic antral mucosa. *J. clin. pathol* 40 : 464-65
- 33 - McNulty, C. A. M. & et al. 1987. rapid identification of campylobacter pylori (C. pyloridis) by proformed enzymes. *J. clin. Microbiol.* 25 : 1683-86
- 34 - McNulty, C.A.M. & et al. 1989. Detection of campylobacter pylori by the biopsy urease test - an assessment in 1445 patients. *Gut* 30(8) : 1058-62
- 35 - Morgan, D.R. & et al. 1987. Growth of campylobacter pylori in liquid media. *J. clin. Microbiol.* 25 : 2123-25
- 36 - Nacaszwa, T. & et al. 1989. Hemagglutination activity of campylobacter pylori. *Infect. Immun.* 57(3) : 989-91
- 37 - Negrini, R. & et al. 1989. Monoclonal antibodies for specific immunoperoxidase detection of campylobacter pylori. *gastroenterology* 96(2) : 414-20
- 38 - Newell, D. G. 1987. Identification of the outer membrane proteins of campylobacter pyloridis and antigenic cross-reactivity between C. pyloridis and C. jejuni. *J. Gen. Microbiol.* 133 : 163-70
- 39 - Owen, J.R. & et al. 1985. rapid urea hydrolysis by

- gastric campylobacters. *lancet* 1(8420) : 111
- 40 - Queiroa, D. M.M. & et al. 1987. Indicator medium for isolation of campylobacter *J. clin. Microbiol.* 75 : 2378-79
- 41 - Rathbone, B. J. & et al. 1986. Systemic and local antibody responses to gastric campylobacter pyloridis in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 27 : 642-47
- 42 - Rocha, G. A. & et al. 1989. Simple carbolfuchsin staining for showing *C. Pylori* and other spiral bacteria in gastric mucosa. *J. clin. pathol.* 42(9) : 1004-5
- 43 - Romaaiuk, P.J. & et al. 1987. campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true campylobacter SP. *J. Bacteriol.* 169 : 2137-42
- 44 - Sarosiek, J. & et al. 1989. colloidal bismuth subcitrate (denol) inhibits degradation of gastric mucus by campylobacter pylori protease. *Am. J. Gastroenterol.* 84(5) : 506-10
- 45 - Schaber, E. & et al. 1989. Indirect immunofluorescence test and enzymelinked immunosorbent assay for detection of campylobacter pylori. *J. clin. Microbiol.* 27(2) : 327-30
- 46 - Thomsen, L. & et al. 1989. Ammonia produced by campylobacter pylori neutralizes H moving through gastric mucus. *J. Gastroenterol.* 24(6) : 761-68
- 47 - Warren, J. D. & et al. 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1 : 1273-75
- 48 - Westblom, T.U. & et al. 1989. Transportaion of gastric biopsies in a biphasic campylobacter pylori media. *J. clin. gastroenterol.* 11(4) : 483-84
- 49 - Wetherall, B.L> & et al. 1989. Haemolytic activity activity of campylobacter pylori. *Eur. J. clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8(8) : 706-10
- 50 - Prieto G., et al. *H. pylori* infection in children : clinical, endoscopic, and histologic correlations. *Journal*
- of pediatric Gastrology and Nutrition 1992 : 14 : 420-425
- 51 - cadranel S. et al. *C. pylori* in children. *Lancet* 1086 : 1 : 735-6
- 52 - conti - Nibali S. et al *H. pylori* infection : A simplified diagnostic approach. *Am J Gastroenterol* 1990 : 85 : 1573-5
- 53 - Yeung CK, et al. Rapid endoscopy room diagnosis of *H. pylori* associated gastritis in chldren. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 : 10 : 357-60
- 54 - Glassman Ms, et al *C. pylori*related gastrointestinal disease in children. *Dig Dis Sci* 1989 : 34 : 1501-4
- 55 - Mitchell john D, et al. Acute *H. Pylori* infection in an infant, associated with Gastric ulceration and serological Evidence of intra-familial transmission. *the American Journal of Gastroenterology* VOI 87, NO 3, 1992 : 382-386.
- 56 - Morris AJ, et al Ingestion of *C. pylori* causes gastritis and raises resting gastric PH. *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 192-9
- 57 - Marshall BJ, et al Attempt to fulfill Koch's postulates for *C. pylori*. *Med J. Aust* 1985 ; 142 : 439-9
- 58 - Graham DY, et al. Iatrogenic *C. pylori* infection in acause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 : 974-80
- 59 - Formmer DJ, et al. Acute persentation of *C. pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 : 1163-71
- 60 - De Giacomo C, et al. Serum immune response to *H. pylori* in children : epidemiologic and clinical apillications, *J pediatr* 1991; 119 : 205-210
- 61 - Hassall E, Dimmick JE. unique features of *H. pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36 : 417-23
- 62 - Rosh J. R, et al. *H. pylori* and Gastric lymphonodular hyperplasia in children. *the Am J of Gastroenterol* VOL. 87, No. 1, 1992 : 135-139.

۶۳ - دکتر اکبر میرصالحیان : بررسی کمپیلو باکترپیلوری در مبتلایان به گاستریت و اولسرهای پیشیک