

ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با هیپرپلازی لنفونودولار معده در کودکان

دکتر اکبر میر صالحیان، 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* pateints was clearly higher than negative *H. pylori* patients. So increase of possible infection occurence 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 آنترونودولار ارزش زیادی را

ارتباط هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) با پاتوژنز

عامل اتیولوژیک گاستریت و زخم‌های معده و دوازدهه می‌تواند باکتریال باشد بطور وصف ناپذیری ظرف ۱۰ سال گذشته سبب افزایش تحقیق پیرامون خصوصیات مختلف این ارگانیسم شده است. بطوریکه در حال حاضر هلیکوباکتریلوری بعنوان یکی از شایع‌ترین علل گاستریت‌های مزمن و اولسره‌های پپتیک معرفی می‌گردد (یادآور می‌شویم این باکتری سابق بر این بانام کمپیلوباکتریلوری معرفی شده بود) (۴۳ و ۱۶). اما از آنجایی که این ناهنجاریها از آن جمله بیماریهایی که تحت عنوان (Acid - Peptic disease) مطرحند به جهت ذاتی مثل مزمن 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 پی کنجکاو و انجام مطالعاتی در مورد اپیدمیولوژی و نحوه سرایت H. Pylori دنبال تحقیق به میان بیماران کم سن و سال مبتلا به ناهنجاریهای دستگاه گوارشی نیز کشیده شد و لذا در همین راستا میزان شیوع این باکتری در بین کودکان مدنظر قرار گرفت که ماحصل آن موضوع تحقیقی حاضر است که تقدیم می‌گردد.

باکتریولوژی هلیکوباکتریلوری

مشخصات مورفولوژی: هلیکوباکتریلوری (H. Pylori) باسیلی گرم منفی و خمیده یا S شکل و به طول تقریبی ۲ تا ۳ میکرومتر و قطر ۰/۵ میکرومتر است (۱۹). باکتری در کشت‌های قدیمی ترگرد شده و کمتر در اشکال باسیلی مشاهده می‌شود (۴). این باکتری متحرک و دارای ۴ تا ۶ تازک از نوع لوفوتریکوس می‌باشد. این تازک، برخلاف تازک بسیاری از باکتریهای متحرک دیگر در انتها دارای یک ساختمان صفحه‌ای شکل با قطر ۱۰۰ نانومتر می‌باشد (۱۹، ۱۵). از نظر ساختمان شیمیائی جنس محور تازک هنوز مشخص نگردیده است و این احتمال وجود دارد که حاوی آنتی‌ژنهایی باشد که با آنتی‌سرمهای ضد تازک و اکنش متقاطع داده و سبب کاهش ویژگیهای سرولوژیک در این زمینه گردد (۳۸، ۱۰).

کشت و متابولیسم: اگرچه نیازمندیهای تغذیه‌ای جهت

درپیش‌گویی عفونت ناشی از این باکتری در کودکان به‌مراه داشته است. با این حال در بررسی حاضر همبستگی معنی‌دار و بسیار گویایی را بین آنتریت ندولار در نمای آندوسکپی و حضور فولیکولهای لنفونیدی در مشاهدات بافت شناسی با جایگزینی H. Pylori در بیماران خردسال مشاهده نمودیم در این مطالعه ۴ نفر (۳۴/۱ درصد) از کل بیماران از نظر H. Pylori مثبت بودند که در این میان میانگین سنی بیماران H. Pylori مثبت مشخصاً بالاتر از میانگین سنی بیماران H. Pylori منفی بود و در این راستا یعنی افزایش احتمال وقوع عفونت همراه با افزایش سن در کودکان مورد تأیید قرار گرفت. ضمناً ارتباط معنی‌داری بین حضور باکتری با علائم بالینی از آن جمله درد در ناحیه اپی‌گاستر، تهوع و استفراغ در بیماران یافتیم. یکی دیگر از نتایج حاصل از این مطالعه اثبات وجود ارتباط بین سابقه ناهنجاریهای دستگاه گوارشی فوقانی بستگان نزدیک یا عفونت ناشی از H. Pylori در بیماران می‌باشد.

معرفی

هر چند معده یک محیط متخاصم 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 ماریچی شکل که با نام هلیکوباکتریلوری (*Helicobacter pylori*) در انسان، هلیکوپاکتر موستله (*H. mustelae*) در نوعی موش بنام فرت (*Ferret*)، هلیکوباکتر فلیس (*H. Felis*) در سگ و گربه و گاسترواسپریلیوم هومینیس (*Gastrospirillum hominis*) در پریماتها، سگ، گربه و خوک نامگذاری شده‌اند. حضور این باکتریهای ماریچی شکل معده برای اولین بار توسط راپین (*Rappin*) در سال ۱۸۸۱ از معده سگ و گربه گزارش شد، و

اگرچه بررسی میکروفلورترمال 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 پیدا یهای معدی ارتباطی نزدیک قائل شدند و این حقیقت که

رشد *H. Pylori* بطور اختصاصی هنوز شناسایی نشده است، با این حال فاکتورهای مهم و متعددی برای کشت بهتر این باکتری پیشنهاد گردیده که از آن جمله می توان به خون، سرم، چارکول، نشاسته و همین (Hemin) اشاره نمود که سبب افزایش رشد این باکتری در محیطهای پایه و کمپلکس می گردند (۲۲، ۷). هازل و همکاران او (Hazell et al) نشان دادند که کشت *H. Pylori* روی محیطهای پایه حاوی سرم، آلبومین و کاتالاز سبب می گردد از اثرات سمی اسیدهای چرب غیراشباع روی باکتری ممانعت بعمل آید (۲۳). این ارگانسیم قادر به مصرف کربوهیدراتها چه از راه تخمیر و چه از راه اکسیداتیو نمی باشد. مکانیسم های متابولیک اختصاصی توسط این باکتری و نحوه مصرف کربن بخوبی شناخته شده است ولی باکتری احتمالاً قادر به مصرف اسیدهای آمینه، واسطه های چرخه کربس و لیپیدهای بوده (۲۳) و فرآورده های اصلی آن در متابولیسم شامل استات، سوکسینات و سیرات می باشد. ضمناً این باکتری تعدادی آنزیم از آن جمله استرازهای اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه، آریل آمیداز، آمینوپپتیداز، آلکالین فسفاتاز، کاتالاز، اکسیداز، دزوکسی ریبونوکلئاز و بارزتر از همه اوره آز تولید مینماید (۳۳).

از مشخص ترین ویژگی متابولیکی در تمام سویه های *H. pylori*، تولید یکسان و فراوان اوره آز می باشد. میزان متوسط اوره هیدرولیز شده توسط این ارگانسیم درست دوبرابر پروتوس میرابیلیس می باشد. اوره آز تولید شده مشابه سایر اوره آزها، دارای وزن مولکولی ۶۲۵ هزار دالتون می باشد، برخی از محققین پروتئین های دارای فعالیت اوره آزی را به صورت زیر واحدهائی نشان می دهند (۱۰) و مشخص شده است که زیرواحدهای اوره آزی در ارتباط با تاژک و غشاء خارجی بوده و یکی از این زیرواحدها، پروتئینی بنام پروتئین ۲ همواره بعنوان یک شاخص آنتی ژنیک برای ارگانسیم مطرح می باشد (۱۰). علی رغم اهمیت آشکار این آنزیم در بحث تأمین انرژی، کارآئی اختصاصی اوره آز همچنان بصورت یک فرضیه باقی مانده است. از جمله فعالیت هائی که به اوره آز نسبت می دهند شامل:

الف) تأمین نیازمندیهای تغذیه ای (ازت) از طریق شکل گیری آمونیاک (۱۴).

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

ج) و دخالت در امر بیماریزائی زخم های معدی می باشد (۲۱). در خصوص مورد اول، بنظر می رسد 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 می باشد، که این فرآورده بعنوان یک متابولیت اساسی در سنتز اسیدهای آمینه شرکت می نماید. حفاظت در مقابل تأثیرات سوء اسید معده که با تولید یک ابر آمونیاکی قلیائی در اطراف ارگانسیم 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 ارگانسیم میکرو آئروفیل میباشد برای تأمین آنسفر مورد نیاز تقریباً به ۵ تا ۱۰ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد CO₂ احتیاج دارد که این نیاز با استفاده از سیستم های رایج موجود تأمین میشود و بطوریکه میتوان با استفاده از گاز پک نوع Anaerobe C و شمع در یک جار بی هوازی ضرورت یاد شده را کسب نمود، ضمناً برای استفاده از محیط کشت اختصاصی اگرچه تاکنون محیط های مختلفی پیشنهاد شده است لکن تقریباً همه آنها بطور یکسان عمل مینمایند استفاده از محیطهای پایه همچون بروسلاگار با ۷ تا ۱۰ درصد خون گوسفند بصورت شکلاتی یا خوندار تازه که به آن یک مکمل متشکل از ۳ آنتی بیوتیک (پلی میکسین، تری متوپریم، وانکومیسین) بهمراه آسفوتریسین B اضافه میگردد خواهد توانست ایزوله های خالصی از این باکتری را پس از مدت ۳ تا ۵ روز در سطح ژلز ظاهر نماید (۶۳).

بیماریزایی

یکی از جنبه های جالب *H. pylori*، توانائی زنده ماندن در شرایط اسیدی معده میزبان است. این قابلیت می تواند بطور عمده ناشی از خصوصیات مختلفی باشد که به این ارگانسیم اجازه می دهد به مخاط گاسترواینتستینال در حدبالائی عادت نماید (۲۷).

این ویژگیها عبارتند از:

الف) تأمین نیازمندیهای تغذیه ای (ازت) از طریق شکل گیری آمونیاک (۱۴).

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

شکل مارپیچی

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

میکروآتروفیلیسم

مکانیسم تطبیقی دیگری است که بدلیل تراکم کم اکسیژن در سطح سلولهای اپی تلیال و لایه زیرین مخاط موقعیت مناسب برای رشد *H. Pylori* فراهم می‌گردد.

فاکتورهای چسبندگی (Adherence factor)

این فاکتورها، اهمیت به‌سزائی در استقرار اولیه باکتری در مخاط میزبان داشته و در واقع اساس اولیه بیماریزائی ارگانیسم را تشکیل می‌دهند؛ *H. pylori* را در فضاهای بین سلولی و در ارتباطی نزدیک با سلولهای مخاطی معده و دوازدهه یافته‌اند (۲۲). برخی مواقع یک فورفنگی یا ضخیم‌شدن، در محل تماس ارگانیسم با سلولهای اپی تلیال معده مشاهده می‌گردد (۴/۲۰)، که بنظر می‌رسد یک اتصال اختصاصی بین فاکتورهای چسبندگی باکتری و سلولهای اپی تلیال وجود دارد. حضور یک هم‌گلو تینین در روی یک تعداد از انواع اریتروسیته‌ها به اثبات رسیده‌است (۳۶).

اوانس و همکارانش (Evan et al) یک هم‌گلو تینین فیبریلاز را که بطور اختصاصی به N- استیل نورآمینیل - لاکتوز سلولهای اپی تلیال اتصال می‌یابد را به‌عنوان یک عامل اتصال اولیه در *H. pylori* معرفی نموده‌است (۱۲).

لینگ وود (Ling wood) پس از اوانس گزارش داد که توانسته‌است یک گلیسرولیپید را که بصورت رسپتوری اختصاصی در سطح سلولهای اپی تلیال برای این باکتری مطرح است، جدانماید (۲۸).

سیتو توکسین

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

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

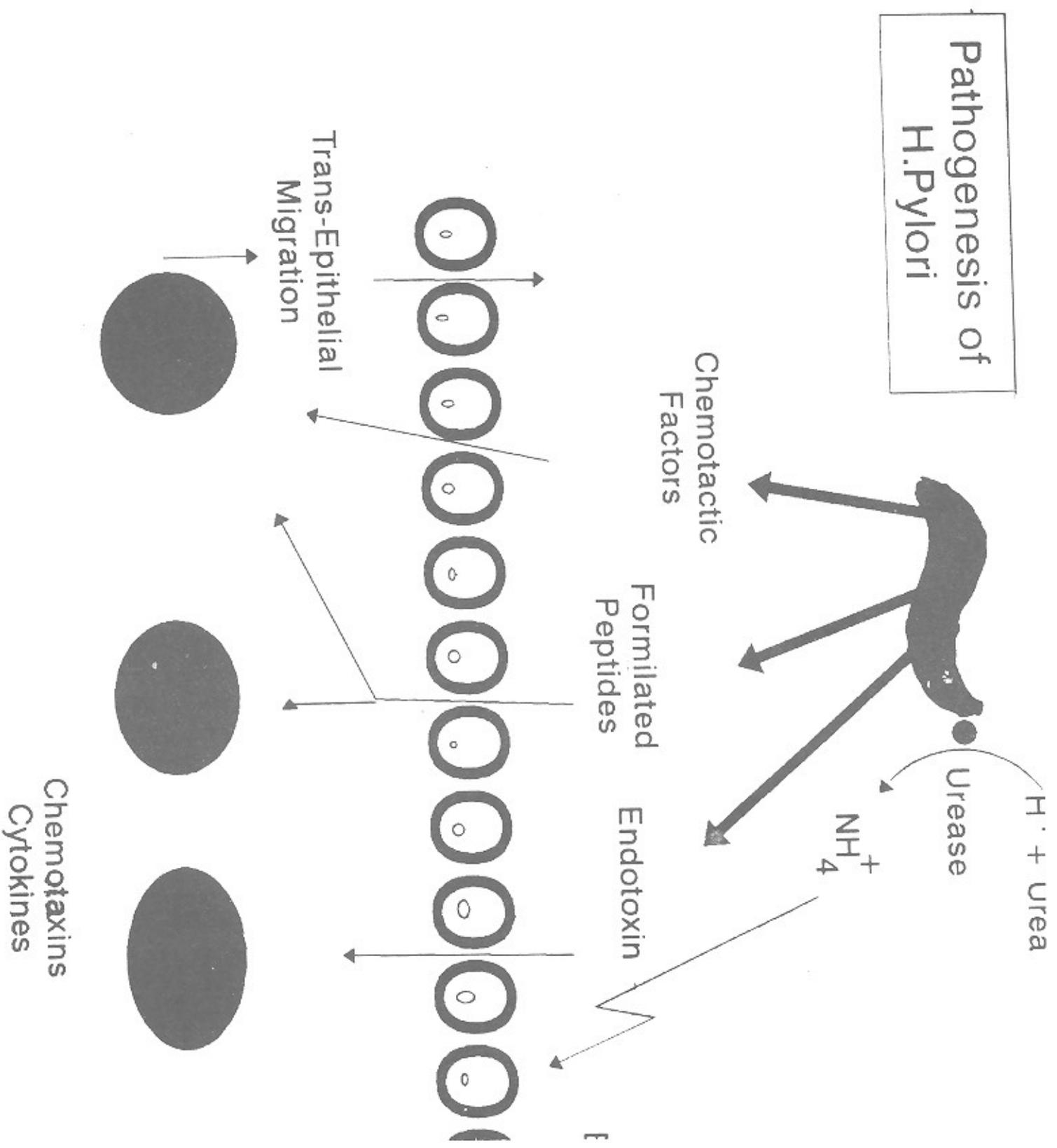
پروتئاز

H. pylori یک پروتئاز خارج سلولی تولید می‌کند که سبب تجزیه موسین مخاط معده کوچک 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 قرارگیرد 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 وترال 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 ابتدا متذکر شدیم، اوره‌آز بعنوان یک فاکتور ویرولانس در این باکتری شناخته شده‌است (۲۱). بدنبال هیدرولیز اوره توسط این آنزیم و تجمع آمونیاک موجب می‌گردد تعادلی یونی در دو طرف غشاء سلول از بین رفته (۴۶) و سبب هیپوکلریدر یا و وارد آمدن آسیب به سلولهای مخاطی شود. که این امر را در ایجاد زخم و ورم معده و دوازدهه بی‌تأثیر نمی‌دانند، اگرچه بعضی از محققین مغایر با این نظر معتقدند آمونیاک نقشی توکسیک در مخاط معده ندارد (۲۰).

در یک گزارش که اخیراً به چاپ رسیده علاوه بر فاکتورهای یاد شده اشاره به فاکتورهای شیمیوتاکسی و پپتیدهای فرمیله و آندوتوکسین دارد که میتوانند در فراخوانی و فعال نمودن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها جهت آزاد نمودن مدیاتورها و سیتوکین‌ها در بین سلولهای اپی تلیال فعالیت نمایند (۵۰).

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



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

کشت: تلفیق روشهای میکروسکوپی 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 میکروارگانیزم به آنتی بیوتیکها را مهیا می سازد، ولی باید اذعان نمود هنوز به عنوان حساس ترین روش برای جدا نمودن باکتری پیشرفت چندانی نکرده است مضافاً به اینکه علاوه بر خطاهای احتمالی در نمونه گیری، کشت موفقیت آمیز از مواد بیوپسی شده ممکن است به دلیل مصرف بسیار زیاد آنتی بیوتیک یا ترکیبات بیسموت توسط بیمار، استفاده از داروهای آنتی سبتیک و یا باکتریوستاتیک در حین آندوسکوپی، نامناسب بودن مراحل انتقال و آماده سازی بیوپسی جهت کشت و بالاخره ناکافی بودن امکانات در آزمایشگاه آسیب پذیر گردد. درصد بالائی از موارد مثبت کشت را (۹۰٪) در گزارشات بعضی از محققین (۱۸/۲۶/۶۳) زمانیکه با روش هیستولوژی مقایسه می گردد مشاهده می نمائیم.

در طی بررسیهایی که انجام داده ایم این موضوع باثبات 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 آندوسکوپی و آزمایشگاه میکروب شناسی انتقال نمونه ضرورتاً باید بکمک محیط انتقالی صورت گیرد (۵۱). محیط های انتقالی متعددی مورد استفاده قرار گرفته است که شامل نوترینت برات، بروسلا برات (۲۴)، بزین هرت اینفیوژن، تریپتیکاز سوی برات با ۱۰٪ سرم اسب و ۵ میلی مول اوره (۹)، گلوکز ۲۰٪ (۱۸)، سرم فیزیولوژی (۹) و تیوگلیکولات (۶۳) می باشند علاوه بر این اخیراً اشاره به استفاده از یک محیط دی فازیک شده است (۴۸). نمونه ها را میتوان در این محیط های انتقالی بمدت ۵ - ۴ ساعت در سرمای ۴۵+ یا در حرارت آزمایشگاه نگهداری نمود (۹/۱۸)، هر چند آماده نمودن سریع (ظرف مدت دو ساعت) و کشت نمونه بیوپسی سبب کاهش آلودگی و افزایش طول حیات باکتری میگردد (۱۸). ضمناً در این مورد ما وقتی از محیط

تشخیص آزمایشگاهی

تهیه بیوپسی از ناحیه آنتر معده روشی استاندارد برای جدا نمودن *H. Pylori* و بررسی های بافت شناسی می باشد (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 تهیه می نمائیم (۳).

آزمایش میکروسکوپی

روشهای مختلفی تاکنون جهت رنگ آمیزی برش های تهیه 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 بررسی هایی که ما به همراه بعضی از همکاران پاتولوژیست انجام دادیم به تجربه ثابت شد که استفاده از روش هماتوکسیلین اتوزین جهت مشاهدات بافت شناسی و روش گیمسا برای مشاهدات باکتریولوژیک نسبت به سایر روشها میسرتر است (۵۱). ضمناً جهت مطالعه باکتریولوژی نمونه های بیوپسی شده بعد از مرحله خرد نمودن نسج بکمک گریندر روش های متعددی تاکنون پیشنهاد شده است که شامل بررسی مستقیم لامهای میکروسکوپی از آن جمله رنگ آمیزی گسترش باکریول فوشین (۴۲)، گرم و گیمنز (Gimenez) (۳۲) و استفاده از میکروسکوپ های فازکنتراست میباشد، لکن همان طور که در ابتدا 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 مثبت بودن نمونه از نظر حضور این باکتری اشکال آبی رنگ و مارپیچی شکل باکتری را در بین سلولهای بافت له شده مشاهده خواهیم نمود.

اگر چه بررسی های مورفولوژیک برای تعیین هویت این باکتری جایگاه ویژه ای داشته و در بررسی های اولیه ای که ما بعمل آوردیم از حساسیت و ویژگی نسبتاً بالایی برخوردار است لذا استفاده از روشهای سرولوژیک مثل ایمونوفلورنس با بکارگیری آنتی بادهای مونوکلونال (۱۱) و یا پلی کلونال (۴۵) برای تشخیص *H. Pylori* بر روی نمونه های 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 قوی (۳۹) ایجاد می‌نماید که میتوان بکمک آن وجود ارگاناسم را مستقیماً در بافت بیوپسی شده معده تعیین نمود، این موفقیت اولیه بدلیل سادگی و سرعت آزمایش سبب شده مورد استفاده بسیاری از متخصصین گوارش قرار بگیرد (۳۴).

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 شیمیایی محیط و یا درجه حرارت و طول مدت انکوباسیون وجود دارد (۳۴). طی بررسی‌های بعمل آمده توسط ما آزمایش‌های مستقیم اوره آز وقتی با روش‌های میکروسکوپی و کشت مقایسه می‌گردد از حساسیت و ویژگی خوبی برخوردار است (۶۳).

فعالیت اوره‌آزی *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 با کربن شماره ۱۳ و یا ^{14}C 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 اوراتوسط اسکپتروفنومتر یا سیستم‌های رادیومتری بترتیب برای اوره C13 و C14 در یک محلول قلیایی بررسی می‌نمایند (۳). بدین ترتیب افراد آلوده از غیر آلوده به *H. Pylori* مجزا و یک ارتباط نیمه کیفی بین تعداد ارگاناسم‌های 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 ۱۶/۰ درصد آگار 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 (۶۳).

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 بخاطر عدم اطلاع از نیازمندیهای تغذیه‌ای اختصاصی برای این باکتری باشد. بنابراین محیط‌های پایه، باید یکی از محیط‌های کمپلکس جامد از آن جمله بروسلا آگار (۳۵)، برین هارت اینفیوژن (۴۰)، مولر هینون (۸)، تریپتیکاز سوی (۹) ضمن آنکه از ژلز خوندار جهت ایزوله نمودن کلنی‌ها و تعیین مشخصات مورفولوژیک و مشاهده همولیز ضعیف میتوان استفاده نمود. از نظر میزان رشد باکتری تفاوت عمده‌ای ما بین محیط ژلز خوندار و ژلز شکلاتی مشاهده نمودیم.

ضمناً برای ممانعت از رشد فلور نرمال استفاده از یک مکمل انتخابی حاوی آنتی بیوتیک‌های وانکومیسین برای ممانعت از رشد گرم مثبت و تری متوپریم یا پلی میکسین B یا نالیدیکسیک اسید و یا سفوزولیدین برای ممانعت از رشد گرم منفی‌ها و همچنین استفاده از داروهای ضد قارچ مانند سیکلو هگزامید یا نیستاتین و یا آموتریسین B خواهد توانست بر اختصاصی بودن محیط کشت بافزاید (۶۳/۴۰/۱۹/۱۸).

برای جدانمودن باکتری از کشت‌های اختصاصی در محیط‌های تازه، یک هفته می‌بایستی منتظر ماند. این محیط‌های تلقیح شده را می‌بایستی تحت شرایط میکرو آئروفیلیک (۵ تا در ۱۰ درصد اکسیژن و ۱۰ درصد CO_2) و محیط‌های کشت مایع را با حرکت مداوم جهت خروج گاز قرار داد (۳۵). نیازمندیهای میکرو آئروفیلی این ارگاناسم را می‌توان با استفاده از سیستم‌های تجارتهی موجود (گازیک) و یا با استفاده از انکوباتورهای تولیدکننده CO_2 و رطوبت کافی تأمین نمود. حرارت مورد نیاز برای رشد متعادل این میکرو ارگاناسم 37°C می‌باشد لکن در

تابلو شماره ۱ مشخصات کشت و بیوشیمیایی انواع کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را نشان می دهد.

	<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>doylet</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. lariidis</i>	<i>C. upsaliensis</i> *	<i>C. hyointestinalis</i>	<i>C. macrotalis</i>	<i>C. concisus</i>	<i>C. spurius</i> subsp. <i>spurius</i>	<i>C. spurius</i> subsp. <i>babulius</i>	<i>C. spurius</i> biotype <i>fecalis</i>	<i>C. canis</i>	<i>C. fenestratae</i>	<i>C. erysipelae</i>	<i>H. pylori</i>
Wavelength of cell*	medium	long	short	short	short	short	short	long	long	...	long	long	long	medium	medium	medium	long
Flagellar arrangement	m	m	a	m/a	a	a	a	m	m	m	m	m	m	a	a	a	l
Growth at:																	
15°	+	-	-	-	+	+	-	w	+	-	-	-	-	-	-	-	-
37°	+	-	+	-	+	+	v	+	+	+	v	v	v	-	-	-	-
Growth requires formate or H ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	(42°)	+	-	-	-	-	-	-	-
Anaerobic growth with:																	
formate	+	+	-	-	-	v	+	...	+	+	+	+	+	+	-
trimethylamine-N-oxide	+	+	-	-	-	v	+	...	+	+	+	+	+	+	-
Catalase	+	+	+w	v	+	+	+w	+	-	-	v	+	+	+	+	+	+
Nitrate reduction	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	v	v	+	+	+	+	+
Sulfite reduction	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	v	v	+	-	-	-	-
Uppurrate hydrolysis	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	v	+	-	-	+	-
Indoxyl acetate hydrolysis	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	v	+	-	-	+	-
Urease (Christensen's medium)	-	v	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	v	+	+	+	-
H ₂ S production	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Growth with cysteine (lead acetate strip)	+	-	+	...	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Growth in TSI or SIM medium	-	-	v	...	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Growth in FBP medium (rapid test)	-	-	v	...	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Growth on 0.5% TTC agar	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Growth in the presence of:																	
1.5% NaCl	v	v	-	-	-	+	-	v	-	+	v	+	+	-	-	+	-
3.5% NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Sensitivity to:																	
nalidixic acid	R	R	S*	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R
cephalothin	S	S	S*	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R

Microchitate: a, amphitricate; l, lophotricate; - 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.

Short = 0.8-1.3 μm; medium = 1.3-1.8 μm; long = 2-3 μm; fixed preparations.

Positive only in the presence of H₂ or formate.

UPTC strains positive (see text).

Blackening where there is water of synthesis after 7 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.

آنتیژنی بین این باکتری با بعضی باکتریها از جمله کمپیلوباکتر ژژونی و واکنش های متقاطعی که با اغلب روشهای سرولوژیک می دهد، بعضی از محققین را بر آن داشت تا برای اجتناب از این مسئله و افزایش ویژگی آزمایش استفاده از آزمایش الیزا را پیشنهاد نمایند (۳۸). در حال حاضر خالص نمودن و انتخاب یکی از پروتئین های اختصاصی این ارگانسیم جهت استفاده در آزمایشات سرولوژیک از ضروریات است (۵/۱۳)، بویژه استفاده تحت واحدهایی از آنزیم اوره آز که در سویه های 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 میزبان برمی انگیزد که شامل افزایش در تیترا آنتی بادیهای اختصاصی از کلاسهای IgA، IgG، IgA سرم و IgA ترشحي و تیترا پائینی از IgM در معده می باشد (۴۱/۶).

این مشاهده باعث شد که در تست های سرولوژیک برای تشخیص این باکتری پیشرفتهائی حاصل شود. تکنیک های متعددی برای تعیین هویت سرولوژیک این باکتری یا بکار رفته و یا در حال مطالعه می باشد که تعدادی از این تکنیکها عبارتند از فیکساسیون کمپلمان (۲۶). هماگلو تیناسیون (۳۰)، الیزا، ایمونوبلاتینگ و رادیوایمونواسی (۱). در تمام این مثالهای فوق نتایج با آزمایش های میکروسکپی کشت و اوره اشانه دار قابل مقایسه بوده است. با این حال بدلیل تشابه شاخص های

کاتالاز، اوره آز احیاء نترات و همچنین انجام تست حساسیت به دو آنتی بیوتیک سفالوتین و نالیدیکسیک بروش دیسک دیفیوژن باکتری را تعیین هويت 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 می شدند در ارتباط با علائم بالینی و وجود این علائم در بیمارانی که از لحاظ هلیکوباکتریلوری مثبت بودند نیز بررسیهایی را به عمل آوریم به طوریکه از نظر درد در ناحیه اپی گاستر از ۲۳ بیماری که دچار این ناراحتی بودند ۱۴ نفر (۶۰/۸۶٪) آلوده 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 دارای این علامت می باشند و در بین افرادی که آلوده به H. Pylori هستند تنها ۳ نفر (۲۱/۴٪) این علامت را نشان میدهند. در خصوص وجود خون در مدفوع (ملنا) نشان داده شد که تنها ۷ نفر (۱۷/۱٪) از بیماران این علامت را دارا هستند و از میان افراد آلوده به H. Pylori تنها ۴ نفر (۲۸/۵۷٪) از آنها هلیکوباکتریلوری مثبت شدند. ضمناً اگرچه ۲۲ بیمار فاقد نشانه استفراغ بودند لکن ۱۸ بیمار (۴۳/۹٪) این علامت را نشان می دادند 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 درحالیست 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٪) کاهش وزن داشتند.

در مورد عود بیماری (۵۳/۷٪) بیماران شکایتی نداشتند ولی در بین افرادی که آلوده 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 می شود

بعضی از آنزیم ها بکمک سوبستراهای کروموزنیک نشان داده اند، از طرفی بررسی اسیدهای چرب این ارگانیسم از طریق گاز لیکوئیدکروماتوگرافی یک روش مؤثر در تعیین هويت این باکتری معرفی گردیده است (۴۵).

وسایل، مواد و روش کار

وسایل مورد نیاز، مجموعه ای از لوازم ضروری شامل گریندر یا هوموژنایزاتور، جاربیهوای، اتوکلاو، فور، گرمخانه ۳۷C و یک سری از ظروف شیشه ای و وسائل مورد مصرف در میکروب شناسی می باشد.

محیطهای کشت مورد نیاز نیز شامل:

- ۱- محیط ترانسپورت Thioglycolate U.S.P (CM 173 OXOID)
- ۲- محیط انتخابی Camp Selective agar به همراه ۱۰٪ خون گوسفند و Camp. Selective supplement حاوی آنتی بیوتیکهای وانکومیسین - تری متوپریم، سفالکسین و پلی میکسین
- ۳- محیط اوره مایع (Urea Broth) و محیط نترات
- ۴- معرف های اکسیداز، کاتالاز و نترات
- ۵- دیسک های ۳۰ میکروگرمی سفالوتین و نالیدیکسیک اسید

مراحل کار

نمونه های بیوپسی دریافت شده از طریق آندوسکپی را به محلول ۱۰٪ فرمالین و محیط ترانسپورت، انتقال و حداکثر ظرف مدت ۲ ساعت پس از نمونه گیری و بمنظور ایزولاسیون اولیه H. Pylori این اعمال روی نمونه بیوپسی موجود در محیط ترانسپورت انجام گرفت.

۱- تهیه لام مستقیم و رنگ آمیزی، طبق روشی که توضیح آن پیش تر آمد صورت می گیرد.

۲- کشت و تعیین هويت باکتری. همان طور که قبلاً شرح داده شد نمونه های بیوپسی کشت داده شده و آنگاه پس از قرار گرفتن در گرمخانه برای مدت مقرر از کلتی های مشکوک لام تهیه و با سفرائین رنگ آمیزی نموده تا مورفولوژی خاصی هلیکوباکتریلوری را که بصورت باسیل های نازک و مارپیچی است مشاهده نمائیم سپس با استفاده از آزمایشهای اکسیداز،

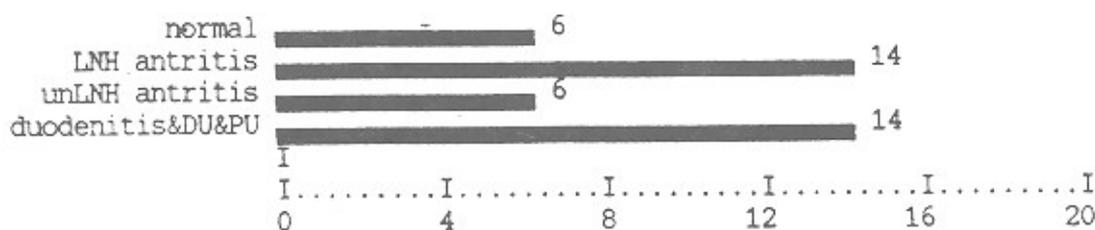
نمای ندولار بود (۱۴/۶٪). ۱۴ بیمار دیگر نیز دارای دژودنیت، زخم معده و زخم دوازدهه بودند. (۳۴/۱٪). گزارش آندوسکوپی مربوط به یک بیمار نیز در دسترس قرار نگرفت. در بیماران H. Pylori مثبت ۱۱ بیمار (۷۸/۶٪) دارای التهاب ناحیه آنتر همراه با نمای ندولار بود (جدول و نمودار ۲)

عودهای 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 نرمال، ۱۴ بیمار (۳۴/۱٪) دارای مخاطی ملتهب در ناحیه آنتر همراه با ظاهری ندولار و ۶ بیمار با اینکه مخاطشان در ناحیه آنترالتهاب داشت لکن در مشاهده فاقد

جدول و نمودار شماره ۱ طبقه بندی بیماران براساس نمای آندوسکوپی

endoscopic exam

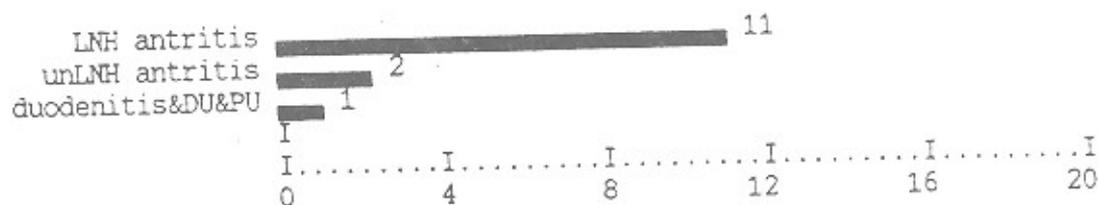
Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
normal	0	6	14.6	15.0	15.0
LNH antritis	1	14	34.1	35.0	50.0
unLNH antritis	2	6	14.6	15.0	65.0
duodenitis&DU&PU	3	14	34.1	35.0	100.0
unknown	9	1	2.4	MISSING	
TOTAL		41	100.0	100.0	



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

endoscopic exam

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum 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	

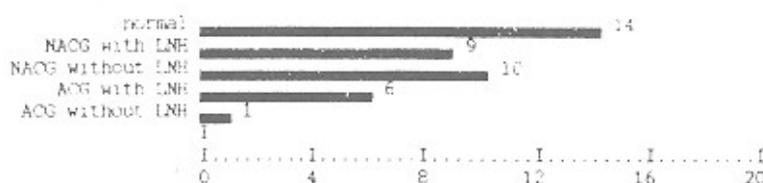


این تفاوت که ۸ بیمار دارای گاستریت مزمن غیرفعال (NACG) همراه با هیپرپلازی فولیکولهای لنفوئیدی (LNH) و ۶ بیمار دارای گاستریت مزمن فعال (ACG) همراه با هیپرپلازی فولیکولهای لنفوئیدی بودند.

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 مثبت فولیکولهای لنفوئیدی مورد تأیید قرار گرفت با

pathologic exam

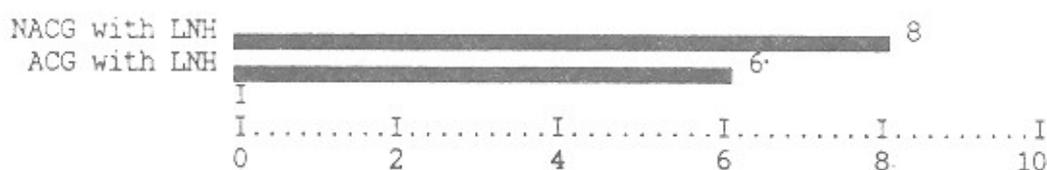
Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
normal	0	14	34.1	35.0	35.0
NACG with LNH	1	9	22.0	22.5	57.5
NACG without LNH	2	10	24.4	25.0	82.5
ACG with LNH	3	6	14.6	15.0	97.5
ACG without LNH	4	1	2.4	2.5	100.0
unknown	5	1	2.4	MISSING	
TOTAL		41	100.0	100.0	



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 آمیب‌شناسی در بیماران H.pylori مثبت

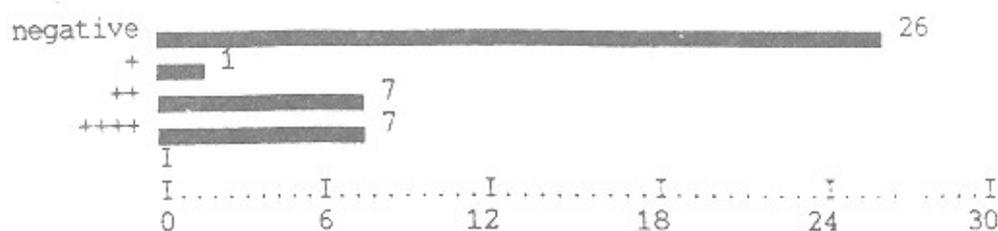
پس از تهیه لام مستقیم و کشت با سایر آزمایش‌های بیوشیمیایی و تست آنتی‌بیوگرام باکتری تعیین هویت و مورد تأیید قرار گرفت (جدول و نمودار شماره ۵ و ۶ نتیجه لام مستقیم و کشت بیماران).

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

جدول و نمودار شماره ۵ مشاهدات لام مستقیم بیماران

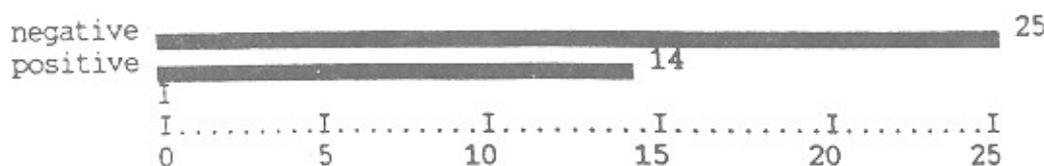
direct smear

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

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
negative	0	25	61.0	64.1	64.1
positive	1	14	34.1	35.9	100.0
unknown	9	2	4.9	MISSING	
TOTAL		41	100.0	100.0	



در ارتباط با کولونیزاسیون H.Pylori در کودکان از ضریب و همبستگی نسبتاً بالایی برخوردار بود. این نتایج یعنی همراهی دردابی گاستر، استفراغ بدون وجود اسهال توسط بسیاری از محققین دیگر نیز 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 نیز 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 مثبت (۷/۸۵٪) و اینگونه افراد یافتیم. در همین رابطه Prieto (۵۰) و Giacomini (۶۳) نیز گزارشی ارائه داده‌اند از یافته‌های جالب دیگر ارتباط معنی دار بین نمای آندوسکپی ندولار آنتر در کودکان H.Pylori مثبت (۶/۷۸٪) در مقابل بیماران H.Pylori منفی (۳/۷٪) بود. همانطوریکه قبلاً ذکر آن به میان آمد و توسط سایرین نیز مطرح گردیده است (۶۱) احتمالاً نمای آندوسکپی ندولار مخاط آنتر میتواند دلیلی براین ادعا باشد که بیماران آلوده به هلیکوباکتریلوری می‌باشند. 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)، بلژیکی (۳۲٪) (۵۱)، ایتالیایی (۳۴٪) (۵۲) ارائه شده قابل مقایسه است ولی میزان آلودگی در کودکان آمریکایی و کانادایی ۲۵٪ - ۱۰٪ (۵۴) کمتر و میزان آلودگی در کودکان هنگ کنگ ۴۴/۴۴٪ (۵۳) بیشتر از نتایجی می‌باشد که ما و کشورهای فوق الذکر به آن دست یافته‌ایم. در رابطه با سن بیماران، میانگین یا متوسط سن بیماران H.Pylori مثبت مشخصاً بالاتر از متوسط 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 بهرحال کم سن و سال ترین بیمار H.Pylori مثبت در گزارش ما ۶ و مسن ترین آنها ۱۳ ساله بوده در ارتباط با جنسیت علیرغم برتری نسبی بیماران H.Pylori مثبت در دخترها اختلاف عمده‌ای 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 گاستروکولونیزاسیون 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 آلوده به H.Pylori بوده در عین حال نمای آندوسکپی مخاط آنترانها ندولار می باشد این ارتباط در مواردی که بیمار H.Pylori مثبت بود ۹۳/۳٪ (P.0.001) گزارش می شود.

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

REFERENCE

- 1 - Aceti, A. & et al. 1989. Time resolved fluoroim munoassay 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 rechniques, 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 anrigen. *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 urtease 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. nov.
- 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 gastric 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 pyloridies 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 growth and 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. *lanect* 1(8487) : 965-66
- 30 - Marshall, B. J. & et al. 1984. pyloric campylobacter serology. *lanect* 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 gastric 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* ! : 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 children. *J pediatric 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 - Mori AJ, et al Ingestion of C. pylori causes gastritis and raises fasting 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 Gastro enterol* 1988; 83 : 974-80
- 59 - Formmer DJ, et al. Acute persentation of C. pylori gastritis. *Am J Gastroentetol* 1988; 83 : 1163-71
- 60 - De Giacomo C, et al. Serum immune response to H. pylori in children : epidemiologic and clinical applications, *J pediatric* 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* VOI. 87. No. 1, 1992 : 135-139.

مجله دارو و درمان خرداد ماه ۱۳۷۱

۶۳ - دکتر اکبر میر صالحیان : بررسی کمپیلوباکتری پیلوری در مبتلایان به گاستریت و اولسرهای پپتیک