مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۴: ۳۲۹-۳۳۵

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله: ۳۲

بررسی سرواپیدمیولوژی هلیکوباکتر پیلوری در شهرستان سلماس

تقی‌نژاد جاوید ۱
دکتر حیدرزاده سیامک ۲*
دکتر اسلامی مجید ۳
دکتر حسین‌زادگان حسن ۴
دکتر رشدی‌ملکی مهدی ۵
دکتر بامداد جاوید ۶

۱- دانشجوی کارشناسی میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ملکان
۲- دکترای باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- دکترای باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۴- دانشیار گروه باکتری‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه
۵- دکترای میکروب‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ملکان
۶- دستیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* **نشانی نویسنده مسؤول:** تهران، خیابان قدس، خیابان پورسینا، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۸۸۹۹۴۸۲۳-۰۲۱

نشانی الکترونیکی:
heidarzadehsiamak@gmail.com

چکیده

زمینه: هلیکوباکتر پیلوری ۵۰-۶۰ درصد از جمعیت جهان را آلوده کرده و دلیل عمده بروز گاستریت، زخم‌های پپتیک، آدنوکارسینومای معده و لنفوم بافت لنفوئیدی همراه مخاطات است. عفونت هلیکوباکتر پیلوری انتشار جهانی داشته و تقریباً یک‌سوم مردم جهان آلوده هستند. هدف از این مطالعه مقایسه میزان آنتی‌بادی‌های سرمی اختصاصی تولید شده علیه هلیکوباکتر پیلوری در مراجعین به آزمایشگاه تشخیصی و همچنین بررسی و مقایسه تیتر آنتی‌بادی‌های IgM (M) و IgG (G) به منظور کنترل و مدیریت شیوع عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری در شهرستان سلماس می‌باشد.

روش کار: در این بررسی تعداد ۴۶۱ (طیف سنی ۰ تا ۷۰ سال) مراجعه‌کننده به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهرستان سلماس در سال ۹۳-۹۲ تحت بررسی قرار گرفتند. از این افراد نمونه خون محیطی تهیه شد و تیتر آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری به روش الیزا تعیین گردید.

یافته‌ها: از مجموع تعداد نامبرده، ۲۶۷ نفر (۵۸٪) زن و ۱۹۴ نفر (۴۲٪) مرد بودند، که ۳۲۰ نفر دارای تیتر آنتی‌بادی (IgM و IgG) مثبت و ۱۴۱ نفر تیتر منفی داشتند.

نتیجه‌گیری: به منظور کاهش عفونت هلیکوباکتر پیلوری باید استراتژی‌های بهبود تسهیلات بهداشتی، وضعیت آموزشی و شرایط اقتصادی- اجتماعی به کار گرفته شوند.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، آنتی‌بادی‌های IgM و IgG، الیزا، شهرستان سلماس

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۵/۵ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۱۱/۲۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۲/۱۹

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یک باسیل گرم منفی کوچک و خمیده می‌باشد که کاملاً متحرک بوده و فقط در لایهٔ مخاطی معده انسان زندگی می‌کند. این باکتری در سال ۱۹۸۴ کشف شد که شناسائی آن یکی از تحولات مهم در عرصهٔ علم پزشکی به شمار می‌آید [۱]. شواهد متعددی نشان می‌دهند که این باکتری شاید از جمله میکروارگانیسم‌هایی باشدکه باعث بروز عوارض و عواقب متعدد می‌شود و یا زمینه را برای بروز آنها مساعد می‌نماید [۲و ۳]. عفونت معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های موجود در دنیا محسوب می‌شود. شیوع این عفونت در بعضی از مناطق جغرافیایی بیشتر از مناطق دیگر بوده و در بعضی از نقاط دنیا نزدیک به ۱۰۰ درصد می‌باشد. در مناطقی که اغلب سطح فرهنگی، اقتصادی و اجتماعی پایین است و ازدحام جمعیت و شرایط بهداشتی ضعیف وجود دارد، عفونت شایع‌تر است [۴]. تاکنون مطالعات و بررسی‌های متعددی در مورد شیوع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در مناطق مختلف دنیا انجام شده است، که نتایج آنها بیانگر میزان‌های متفاوتی از شیوع و اختلاف در مناطق مختلف بوده است [۵].

این باکتری، باسیلی گرم منفی و میکروآئروفیل است که در بخش‌های عمقی ژل موکوسی پوشاننده مخاط معده یابین موکوس واپیتلیوم معده یافت می‌شود. ساختمان آن به گونه‌ای است که می‌تواند در محیط نامساعد معده زندگی نماید. شکل آن به صورت S بوده وحاوی تاژک‌های غلاف‌دار می‌باشد. این باکتری در شرایط سخت می‌تواند به صورت کوکسی وغیرفعال درآید. هلیکوباکتر پیلوری آنزیم‌ها وسموم زیادی را تولید می‌کند که یکی از این مواد، پروتئازی است که موکوس معده را تغییر داده و توانایی اسید را برای انتشار بیشتر در موکوس کاهش می‌دهد. همچنین می‌تواند یک اوره‌آز قوی ترشح کندکه باعث تولید آمونیاک شده و موجب بافری کردن بیشتر اسید معده می‌گردد. لازم به ذکراست که نقش این باکتری در بیماری‌زایی گاستریت حادو مزمن، زخم پپتیک ولنفوم معده به اثبات رسیده است [۶و۷]. از دیگر بیماری‌هایی که به هلیکوباکتر پیلوری نسبت داده شده است می‌توان به سرطان ریه، بیماری‌های قلبی و عروقی و بیماری‌های التهابی روده اشاره نمود (۷و۸). یافته‌های محققین نشان می‌دهندکه این عفونت معمولاً در دوران کودکی باعث آلودگی انسان می‌شود [۹]. در کشورهای در حال توسعه شیوع سرولوژی مثبت هلیکوباکتر پیلوری در دوران کودکی بیشتر از کشورهای توسعه یافته است، در حالی که در کشورهای توسعه یافته میزان آلودگی درسنین بالا بیشتر می‌باشد [۵و۱۰]. سرطان معده چهارمین بدخیمی شایع در دنیا و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در جهان است [۱۱و۱۲].

با توجه به اینکه شیوع عفونت هلیکوباکتریایی در این منطقه مشخص نیست لذا در این مطالعه میزان آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری در مراجعین به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و همچنین بررسی و مقایسه تیتر آنتی‌بادی‌های IgM و IgG به منظور کنترل و مدیریت شیوع عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری در شهرستان سلماس صورت گرفت.

روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی است که بر روی ۴۶۱ نفر در سال ۱۳۹۲ از مراجعین به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی در شهرستان سلماس انجام شده است. نمونه‌گیری از تمام مراجعین با حدس پزشکان مبنی بر احتمال وجود زخم معده باکتریایی و دارای سابقه گاستریت انجام گرفت. به منظور بررسی سرولوژیکی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، از هر کدام از مراجعین پس از پُر کردن پرسشنامه، حدود ۲ سی‌سی خون وریدی تحت شرایط استریل و با سرنگ و وسایل یکبار مصرف جمع‌آوری گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به مدت ۱-۲ ساعت در انکوباسیون ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. سپس لوله‌های آزمایش از انکوباتور خارج و با دور بالا ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس توسط سمپلر یک میلی‌لیتر از سرم حاصل جداسازی شده و با استفاده از کیت آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ساخت شرکت Monobind آمریکا و بر اساس دستورالعمل آن از نظر آنتی‌بادی ضدهلیکو باکتریایی مورد سنجش قرار گرفتند. حساسیت و اختصاصیت کیت‌ها به ترتیب ۹۲ و ۹۵ درصد بود. سطوح بالاتر از ۱/۱۰ مثبت و کمتر از ۰/۸۸ منفی در نظر گرفته شدند و داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS۲۱ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۴۶۱ (طیف سنی ۰ تا ۷۰ سال) مراجعه‌کننده به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهرستان سلماس در سال ۹۳-۹۲ تحت بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۲۶۷ نفر (۵۸٪) زن و ۱۹۴ نفر (۴۲٪) مرد بودند. از مجموع این افراد، ۳۲۰ نفر دارای تیتر آنتی‌بادی (IgM و IgG) مثبت و ۱۴۱ نفر دارای تیتر منفی بودند (جدول شماره ۱).

افراد مورد مطالعه بر حسب توزیع فراوانی آنان از لحاظ سنی، ۷ گروه سنی را به خود اختصاص داده بودند که به ترتیب شامل گروه سنی ۱۰-۰ سال (۳۲ نفر)، ۲۰-۱۱ سال (۷۹ نفر)، ۳۰-۲۱ سال (۱۲۶ نفر)، ۴۰-۳۱ سال (۹۶ نفر)، ۵۰-۴۱ سال (۶۱ نفر)، ۶۰-۵۱ سال (۵۲ نفر) و ۷۰-۶۱ سال (۱۵ نفر) بودند. بیشترین میزان شیوع عفونت هلیکوباکتریائی مربوط به گروه‌های سنی ۳۰-۲۱ (۲۵٪) و ۴۰-۳۱ سال (۲۴/۳۳٪) بیمار با تیتر مثبت بود. کمترین شیوع مربوط به گروه‌های سنی ۷۰-۶۱ (۴٪) تیتر مثبت و ۱۰-۰ سال (۵/۶۷٪) تیتر مثبت بود (جدول شمار ۱).

جدول شماره ۱- شیوع هلیکوباکتر پیلوری با توجه به گروه سنی

یافته (تعداد) / گروه سنی به سال	کل افراد مورد مطالعه	هلیکوباکتر پیلوری مثبت (٪)
۱۰-۰	۳۲	۵/۶۷
۲۰-۱۱	۷۹	۱۵
۳۰-۲۱	۱۲۶	۲۵
۴۰-۳۱	۹۶	۲۴/۳۳
۵۰-۴۱	۶۱	۱۵
۶۰-۵۱	۵۲	۱۱
۷۰-۶۱	۱۵	۴

در بررسیِ شیوع گاستریت مزمن، بیشترین میزان تیتر مثبت IgG در گروه سنی ۴۰-۳۱ (۲۵٪) مشاهده شد و بقیه گروه‌های سنی به ترتیب نزولی ۳۰-۲۱ سال با ۲۴/۵٪، ۲۰-۱۱ سال با ۱۹٪، ۵۰-۴۱ سال با ۱۴/۵٪، ۶۰-۵۱ سال با ۶/۵٪ تیتر مثبت بودند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- میزان شیوع گاستریک مزمن

گروه سنی	هلیکوباکتر پیلوری مثبت (٪)
۱۰-۰	۱/۵
۲۰-۱۱	۱۹
۳۰-۲۱	۲۴/۵
۴۰-۳۱	۲۵
۵۰-۴۱	۱۴/۵
۶۰-۵۱	۹
۷۰-۶۱	۶/۵

در جدول شماره (۳) میزان تیتر آنتی‌بادی IgM در دو جنس مذکر و مونث بر اساس سن شرح داده شده است، که از این تعداد، ۷۰ نفر زن و ۳۵ نفر مرد بودند که جنس زن بیشترین میزان تیتر را داشت. در مردان، گروه سنی ۳۰-۲۱ سال با ۲۳٪، و گروه سنی ۷۰-۶۱ سال با ۳٪ به ترتیب بیشترین و کمترین میزان تیتر IgM را داشتند و در زنان، گروه سنی ۲۰-۱۱ سال با ۲۳٪، و گروه‌های سنی ۶۰-۵۱ سال با ۹٪ و ۷۰-۶۱ سال با ۰٪ بیشترین و کمترین تیتر IgM را داشتند.

جدول شماره ۳- تیتر IgM

گروه سنی	جنس مذکر (٪)	جنس مونث (٪)
۱۰-۰	۱۷	۱۶
۲۰-۱۱	۱۷	۲۳
۳۰-۲۱	۲۳	۱۸
۴۰-۳۱	۱۴	۱۹
۵۰-۴۱	۹	۱۶
۶۰-۵۱	۱۷	۹
۷۰-۶۱	۳	۰

از افراد مورد مطالعه‌ی که دارای تیتر مثبت IgG بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بودند، ۱۲۲ نفر را زنان و ۹۳ نفر را مردان تشکیل می‌دادند. در زنان، در گروه‌های سنی ۳۰-۲۱ با ۲۷٪ بیشترین افراد دارای تیتر مثبت و ۱۰-۰ سال با ۱٪، کمترین افراد دارای تیتر مثبت مشاهده گردید و در مردان، در گروه‌های سنی ۴۰-۳۱ سال با ۲۹٪ و ۱۰-۰ با ۲٪ به ترتیب بیشترین و کمترین افراد دارای تیتر مثبت را تشکیل دادند (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴- تیتر IgG

گروه سنی	جنس مذکر (٪)	جنس مونث (٪)
۱۰-۰	۲	۱
۲۰-۱۱	۲۷	۱۵
۳۰-۲۱	۲۶	۲۷
۴۰-۳۱	۲۹	۲۵
۵۰-۴۱	۲۰	۱۳
۶۰-۵۱	۹	۱۳
۷۰-۶۱	۷	۶

بحث

عفونت هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در سراسر جهان می‌باشد [۱۳]. بررسی‌های اپیدمیولوژی و آماری نشان می‌دهد که نیمی از جمعیت جهان به هلیکوباکتر پیلوری مبتلا هستند [۱۴]. هلیکوباکتر پیلوری در سراسر دنیا یافت می‌شود و هر دو جنس زن و مرد را آلوده می‌نماید. این باکتری نقش مهمی در ایجاد چندین بیماری دستگاه گوارشی و همچنین تعدادی از اختلالات خارج معده‌ای ایفا می‌کند [۱۵]. عفونت ناشی از این باکتری در ۹۵ درصد از بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و در ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به زخم معده دیده شده است. افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری حداقل چهار برابر سایر افراد در معرض زخم‌های گوارشی هستند. در میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در مناطق مختلف جغرافیایی اختلافات اساسی مشاهده می‌شود. دو الگوی عفونت هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده است. اولی در کشورهای در حال توسعه است که در آن نسبت زیادی از کودکان در اوایل زندگی دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند و میزان ابتلا در سنین بزرگسالی ثابت مانده و تقریباً بزرگسالان در گروه‌های سنی مختلف مبتلا به یک عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌باشند. الگوی دوم مربوط به کشورهای توسعه یافته غربی است که در آنها میزان شیوع عفونت در سنین کودکی پائین بوده و از ۲۰ سالگی به بعد به تدریج افزایش می‌یابد [۱۴].

شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری به طور واضحی با سن، نژاد، وضعیت اقتصادی- اجتماعی، سطح آموزش، شرایط زندگی و سطح بهداشت بخصوص در دوران کودکی ارتباط دارد. در کشورهایی که در طی ۵۰ سال گذشته رشد اقتصادی خوبی داشتند، آلودگی و شیوع هلیکوباکتر پیلوری به شدت کاهش یافته است که از دلایل عمده آن می‌توان به بهبود بهداشت عمومی، کوچک شدن خانواده‌ها و تغییر عادات غذایی مثل مصرف کمتر نمک و مصرف بیشتر میوه و سبزیجات را نام برد. عفونت از طریق بلع دهانی باکتری ایجاد می‌شود و معمولاً در داخل خانواده در اوایل دوران طفولیت به طفل منتقل می‌شود [۱۶،۱۷]. به نظر می‌رسد در کشورهای پیشرفته انتقال مستقیم فرد به فرد از طریق بزاق دهان، یا مدفوع غالب است؛ راه‌های دیگر انتقال نظیر منابع آبی در کشورهای در حال توسعه می‌تواند حائز اهمیت باشد [۱۸،۱۹]. هیچ یافته‌ای مبنی بر انتقال از حیوان به انسان یافت نشده است، با این حال هلیکوباکتر پیلوری در پریمات‌ها گزارش شده و گاهی در دیگر حیوانات نیز یافت شده است [۲۰، ۲۱]. عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بالغین معمولاً به صورت مزمن بوده و بدون درمان اختصاصی التیام نمی‌یابد. در حالی که حذف خودبه‌خود باکتری در اطفال معمول است، که احتمالاً به سبب استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های دیگر می‌باشد [۲۲].

میزان شیوع عفونت ناشی از این باکتری در کشورهای حال توسعه به مراتب بیشتر از کشورهای توسعه یافته صنعتی است. در ایران در حدود ۸۰٪ افراد دارای تست‌های سرولوژیک مثبت هستند و تقریباً ۱۰٪ از آنها مبتلا به زخم معده یا زخم دوازدهه می‌باشند [۲۳]. الگوی انتشار عفونت هلیکوباکتر پیلوری از ۵۰-۲۵٪ در کشورهای توسعه یافته تا بیش از ۸۰٪ در کشورهای در حال توسعه متغیر است [۲۴]. در حال حاضر، در ایران، عفونت هلیکوباکتر پیلوری تقریباً در ۹۰٪ از افراد بزرگسال وجود دارد و به نظر می‌رسد در اوایل زندگی رخ می‌دهد و تقریباً بیش از ۵۰ درصد از کودکان قبل از سن ۱۵ آلوده می‌شوند [۲۵]. مطالعات سرواپیدومیولوژیک و همچنین هیستولوژیک در ایران میزان آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری را نزدیک و حتی بیش از ۹۰ درصد در گروه سنی بالای ۳۵ سال گزارش کرده‌اند [۲۶،۲۷].

شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و میزان شیوع عفونت در کشورهائی نظیر ژاپن و آمریکای جنوبی، ترکیه و پاکستان بالا بوده و نزدیک به ۸۰ درصد بوده، اما در برخی از کشورهای اسکاندیناوی و انگلستان این میزان بین ۴۰-۲۰ درصد گزارش شده است [۲۸-۳۰].

در نقاط مختلف جهان، فراوانی بیماری در زنان و مردان متغیر بوده و مطالعات انجام شده در کشورهای پاکستان، مکزیک، ترکیه و سنگاپور فراوانی بیشتر بیماری در مردان نسبت به زنان را گزارش کرده‌اند [۲۸-۳۲]. اما در بررسی‌های میسیولویسین و همکاران از لیتوانی، و خیاط و همکاران از لبنان فراوانی بیماری در زنان بیش از مردان است [۳۳،۳۴]. میانگین گروه سنی افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری طبق مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف از ۴۸ تا ۵۷ درصد گزارش شده است [۲۹،۳۲-۳۳،۳۵-۳۷].

میانگین گروه سنی در بررسی حاضر ۳۷ سال بود و در بررسی‌های انجام شده میانگین گروه سنی بیماران در شهرهای مختلف ایران بین ۴۰ تا ۶۰ سال می‌باشد [۳۸-۴۲].

در مطالعه حاضر، میزان آنتی‌بادی در زنان بیش از مردان بود. بیشترین افرادی که دارای تیتر مثبت IgM بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بودند، در زنان شامل گروه سنی ۲۰-۱۱ سال و در مردان

گروه سنی ۳۰-۲۱ سال بودند و افرادی که دارای کمترین تیتر مثبت IgM بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بودند، در زنان و مردان شامل گروه سنی ۷۰-۶۱ سال بودند.

بیشترین افرادی که دارای تیتر مثبت IgG بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بودند، در زنان شامل گروه سنی ۳۰-۲۱ سال و در مردان گروه سنی ۴۰-۳۱ سال بودند و افرادی که دارای کمترین تیتر مثبت IgG بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بودند، در زنان و مردان شامل گروه سنی ۱۰-۰ سال بودند.

نتیجه‌گیری

بر اساس این نتایج به نظر می‌رسد که میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در زنان بیشتر از مردان باشد و بیشترین میزان آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در مردان و زنان در سنین ۴۰-۲۰ سال باشد. با توجه به میزان بالای ابتلا و عوارض ناشی از آن در افراد آلوده، به منظور کاهش عفونت هلیکوباکتر پیلوری باید استراتژی‌های بهبود تسهیلات بهداشتی، وضعیت آموزشی و شرایط اقتصادی- اجتماعی بکار گرفته شوند.

تشکر و قدردانی:

از تمامی پرسنل محترم آزمایشگاه پاتولوژی دکتر حسن‌زاده و به خصوص از سرکار خانم اجاقی که در تهیه داده‌ها کمک شایانی کرده‌اند تشکر می‌نمائیم.

مراجع

1- Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ, 2001; 323 (7318): 920.

2- Ortiz D, Cavazza ME, Rodríguez O, Hagel I, Correnti M, Convit J. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Warao lineage communities of Delta Amacuro State, Venezuela. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2003; 98(6): 721-5.

3- Siavoshi F, Malekzadeh R, Daneshmand M, Ashktorab H. Helicobacter pylori endemic and gastric disease. Dig Dis Sci. 2005; 50(11): 2075-80.

4- Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Helicobacter pylori among siblings. The Lancet. 2000; 355(9219): 1998.

5- Megraud F, Brassens-Rabbe M, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J clinic microbio. 1989; 27(8): 1870-3.

6- Hussain SA, Hamid S. Helicobacter pylori in humans: Where are we now? Adv Biomed Res. 2014; 3: 63.

7- Storr M. [Helicobacter pylori - Update 2013]. Med Monatsschr Pharm. 2013; 36(5): 172-6; quiz 7-8.

8- Hsu WY, Lin CH, Lin CC, Sung FC, Hsu CP, Kao CH. The relationship between Helicobacter pylori and cancer risk. Eur J Intern Med. 2014; 25(3): 235-40.

9- Granstrom M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. J ClinMicrobiol. 1997; 35(2): 468-70.

10- Cullen D, Collins B, Christiansen K, Epis J, Warren J, Surveyor I, et al. When is Helicobacter pylori infection acquired? Gut. 1993; 34(12): 1681-2.

11- Malfertheinera JCCRP, Eberta MP. Recent advances in molecular diagnosis and therapy of gastric cancer. New Developments in the Management of Gastric Cancer. 2005; 22: 380-5.

12- Anderson C, Nijagal A, Kim J. Molecular markers for gastric adenocarcinoma. Moleculdiag & ther. 2006; 10(6): 345-52.

13- Glynn MK, Friedman CR, Gold BD, Khanna B, Hutwagner L, Iihoshi N, et al. Seroincidence of

Helicobacter pylori infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. Clinic infect dis. 2002; 35(9): 1059-65.

14- Pounder R, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment pharmacol therap. 1995; 9(2): 33-40.

15- Farshad S, Japoni A, Alborzi A. Helicobacter pylori and extradigestive disorders in the past 10 years. IRCMJ. 2009; 11(2): 123-32.

16- Feldman R. Epidemiologic observations and open questions about disease and infection caused by Helicobacter pylori. Achtman M, Serbaum S Helicobacter pylori: Molecu Cell Biol. Wymondham: Horizon Scientific. 2001:29-51.

17- Rowland M, Kumar D, Daly L, O'connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. Gastroenter. 1999; 117(2): 336-41.

18- Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. JAMA. 1999; 282(23): 2240-5.

19- Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, DeLany JP, Pepinosa OG, et al. Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population -based study of transmission pathways. Ameri j epid. 1996; 144(3): 290-9.

20- Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. Helicobacter pylori isolated from the domestic cat: public health implications. Infec Immun. 1994; 62(6): 2367-74.

21- Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, et al. Isolation of Helicobacter pylori from sheep-implications for transmission to humans. Ameri j gastroenter 2001; 96(5): 1396-401.

22- Tindberg Y, Blennow M, Granström M. Clinical symptoms and social factors in a cohort of children spontaneously clearing Helicobacter pylori infection. ActaPaediatrica. 1999; 88(6): 631-5.

23- Nassrolahei M, Khalilian A. Seropositivity of antibodies against Helicobacter pylori and hepatitis A virus in Iran. Annal Saudi med. 2004; 24(1): 61.

24- Blaser MJ. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach. J Clin Invest. 1997; 15; 100(4): 759-62.

25- Hosseini E, Poursina F, Van de Wiele T, Safaei HG, Adibi P. Helicobacter pylori in Iran: A systematic review on the association of genotypes and gastroduodenal diseases. J res med sci; the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2012; 17(3): 280.

26- Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. European journal of gastroenterology & hepatology. 1995; 7(5): 427-33.

27- Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan M, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. J clinpathol. 2004; 57(1): 37-42.

28- Ahmad T, SoheilKh, Rizwan M, Mukhtar M, Rakhshnda B, Khanum A. Prevalence of Helicobacter pylori pathogenecity-associated cagA and vacA genotypes among Pakistanian dyspeptic patients. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009; 55: 34-38.

29- Saribasak H, Salih BA, Yamaoka Y, Sander E. Analysis of Helicobacter pylori genotypes and correlation with clinical outcomes in Turkey. J Clin Microbial. 2004; 42(4): 1648- 1651.

30- Yamazaki Sh, Yamakawa A, Okuda T, Ohtani M, Suto H, Ito Y, et al. Distinct diversity of vacA, cagA and cagE genes of Helicobacter pylori associated with peptic ulcer in Japan. J Clin Microbial.

2005; 43(8): 3906-3916.

31- Zheng PY, Hua J, Yeoh KG, Ho B. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not cagA, iceA, and vacA in Helicobacter pylori isolates in an Asian population. GUT. 2000; 47: 18-22.

32- Lopez-Vidal Y, Leon S, Rojas G, Barreto-Zúñiga R, Torre-Delgadillo A. High diversity of vacA and cagA Helicobacter pylori genotypes in patients with and without gastric cancer. PLoS ONE. 2008; 12: 1-7.

33- Khayat A, Soweid A, Katter M, Tawil AN, El Hajj II, Azar C, et al. Prevalence and clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA genes in Lebanese patients with gastritis and peptic ulcer diseases. J Infect developing countries. 2007; 1(1): 55-61.

34- Miciuleviciene J, Calkauskas H, Jonaitis L, Kiudelis G, Tamosiūnas V, Praskevicius A, pylori genotypes in Lithuanian patients with chronic gastritis and duodenal ulcer. Medicina. 2008; 44(6): 449-454.

35- Chang YH, Wang L, Lee MS, Cheng CW, Wu CY, Shiau MY. Genotypic characterization of Helicobacter pylori cagA and vacA from biopsy specimens of patients with gastroduodenal diseases. The Mount Sinai Journal of Medicine. 2006; 73(3): 622-626.

36- Chiarini A, Cala C, Bonura C, Gullo A, Giuliana G, Peralta S, et al. Prevalence of virulence-associated genotypes of Helicobacter pylori and correlation with severity of gastric pathology in patients from Western Sicily, Italy. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2009; 28: 437-46.

37- Mattana C, Vega A, Escobar F Sabini L, Zanón S, Puig de Centorbia ON. Genotypie, phenotypic and clinical characteristics of isolates of Helicobacter pylori from SanLuis, Argentina. Folia Microbiol. 2007; 52(5): 519-524.

38- Alavi M, Adel M, Rajabzadeh H. Seroprevalance study of Helicobacter pylori infection among visitors of cardiac patients in Razi hospital in Ahwaz, Iran. Jundishpur journal of microbiology. 2009;3(1):28-31.

39- Maleki I, Abedi S, Hajheydari Z, Ghoreyshi MR, AalaSh, Khakilian AR. The effect of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. J MazandUni Med Sci. 2009; 19(72): 2-8.

40- Mansour-Ghanaei F, Yousefi M, Joukar F, Sedigh M, Bagher-Zadeh AH, Jafarshad R. Prevalence of Helicobacter pylori infection among children in Rasht, Northern Iran. Mid East J dig Disease. 2009; 1(2): 84-88.

41- Rasmi Y, Sadreddini M, Shahsavari Z, Reisi S. Prevalence of Helicobacter pylori and cytotoxin-associated gene A in Iranian patients with non-erosive and erosive reflux disease. Indian J Med Sci. 2009; 63(9): 402-407.

42- Kargar M, Souod N, Ghorbani-Dalini S, Doosti A. Epidemiological evaluation of Helicobacter pylori infection in patients with gastrointestinal disorders in Chahar Mahal and Bakhtiari province. J FasaUni Med Sci. 2013; 2(4): 266-272.