



Helicobacter Pylori Infection in Children: Diagnosis, Treatment, and Challenges (a narrative review study)

Abstract

Introduction: Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that is widely prevalent in the gastrointestinal tract of humans, particularly among children. This bacterium has the potential to cause serious complications, including chronic gastritis and peptic ulcers. The objective of this review study is to examine the diagnostic and therapeutic approaches for H. pylori in pediatric populations and to evaluate their efficacy based on existing evidence.

Methods: This study is a narrative review that involves the collection and analysis of articles and reputable scientific resources published on the diagnosis and treatment of H. pylori in children. The sources include research articles and systematic reviews from esteemed journals. Information regarding diagnostic methods (both invasive and non-invasive) and treatment regimens (including antibiotic therapies) was extracted and analyzed from these sources.

Findings: The review revealed that non-invasive methods such as the urea breath test (UBT) and stool antigen test (SAT) are widely utilized for the diagnosis of H. pylori; however, their accuracy may be influenced by various factors. In contrast, invasive methods such as gastric biopsy and rapid urease test (RUT) demonstrate higher sensitivity and specificity. Furthermore, results indicate that treatment regimens based on antibiotic susceptibility, particularly sequential therapy regimens, and yield higher eradication rates.

Conclusion: Given the high prevalence of H. pylori infection in children and the associated complications, it is essential to focus on precise diagnostic methods and appropriate treatment regimen selection. The adoption of updated clinical guidelines can contribute to increased eradication rates and reduced antibiotic resistance. Medications such as amoxicillin, clarithromycin, and metronidazole are recognized as effective options for the treatment of H. pylori in pediatric patients. However, due to variations in antibiotic susceptibility patterns across different regions, a thorough evaluation of antibiotic resistance is also imperative.

Key words: Helicobacter pylori- Diagnosis; Endoscopy- Histology- Culture- Urea breath test-Stool antigen test- Serology- Molecular method

Samin Alihosseini¹
Masoud Shirmohamadi¹
Saeed Soleiman Meigooni²
Elham Eghbali³
Asghar Hosseinzadeh⁴
Hamed Ebrahimzadeh Leylabadlo^{5*}

Affiliations

1. Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
2. Infectious Diseases Research Center, AJA, University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Medical Radiation Science Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
4. Department of Biology Education, Farhangian University, Tehran, Iran
- 5- Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Corresponding Author. Email: hamedebr7@gmail.com



عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان: تشخیص، درمان و چالش‌ها

چکیده

ثمین علی حسینی^۱
مسعود شیر محمدی^۱
سعید سلیمان میگوئی^۲
الهام اقبالی^۳
اصغر حسین زاده^۴
حامد ابراهیم زاده لیل آبادلو^{۵*}

مقدمه: هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی است که به طور گسترده‌ای در دستگاه گوارش انسان‌ها، به ویژه در کودکان، وجود دارد. این باکتری می‌تواند منجر به بروز مشکلات جدی از جمله گاستریت مزمن و زخم‌های پپتیک شود. هدف این مطالعه مروری، بررسی روش‌های تشخیصی و درمانی هلیکوباکتر پیلوری در کودکان و ارزیابی اثربخشی آن‌ها بر اساس شواهد موجود است.

روش کار: این مطالعه یک مرور روایتی است که شامل جمع‌آوری و تحلیل مقالات و منابع علمی معتبر منتشر شده از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳ در زمینه تشخیص و درمان هلیکوباکتر پیلوری در کودکان می‌باشد. منابع شامل مقالات پژوهشی، مرورهای سیستماتیک در مجلات معتبر بوده است. اطلاعات مربوط به روش‌های تشخیصی (تهاجمی و غیرتهاجمی) و درمان‌ها (شامل رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی) از این منابع استخراج و تحلیل شد.

یافته‌ها: بررسی‌ها نشان داد که روش‌های غیرتهاجمی مانند آزمایش تنفسی اوره (UBT) و آزمایش آنتی‌ژن مدفوع (SAT) به طور گسترده‌ای برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شوند، اما دقت آن‌ها ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلف قرار گیرد. در مقابل، روش‌های تهاجمی مانند بیوپسی معده و تست اوره از هک سریع (RUT) دارای حساسیت و اختصاصیت بالاتری هستند. همچنین، نتایج نشان می‌دهد که رژیم‌های درمانی مبتنی بر حساسیت به آنتی‌بیوتیک، به ویژه رژیم‌های sequential، نرخ ریشه‌کنی بالاتری دارند.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکو باکتر پیلوری در کودکان و عوارض ناشی از آن، توجه به روش‌های تشخیصی دقیق و انتخاب مناسب رژیم درمانی ضروری است. استفاده از راهنماهای بالینی جدید می‌تواند به افزایش نرخ ریشه‌کنی و کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک کند. داروهای مانند آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول به عنوان گزینه‌های مؤثر برای درمان هلیکوباکتر پیلوری در کودکان شناخته شده‌اند اما به دلیل متفاوت بودن الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی در مناطق مختلف بررسی دقیق مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز ضروری می‌باشد.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری - تشخیص - آندوسکوپی - بافت شناسی - کشت - آزمایش تنفسی اوره - آزمایش آنتی ژن مدفوع - سرولوژی - روش‌های مولکول

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱-مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲-مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

۳-مرکز تحقیقات علوم پرتو پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴-گروه آموزش زیست شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

۵-مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. نویسنده مسئول. پست الکترونیک: hamedebr7@gmail.com

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) یک باکتری گرم منفی آلوده کننده مخاط معده است که نزدیک به نیمی از جمعیت جهان را آلوده کرده و موجب بیماری‌های پر خطر گوارشی همچون گاستریت مزمن، زخم‌های گوارشی، لنفوم معده و آدنوکارسینوم معده است (۱، ۲). این عفونت غالباً در دوران کودکی و از راه‌های مختلفی منتقل می‌شود و در طول زندگی ادامه می‌یابد، مگر اینکه درمان خاصی برای آن تجویز شود (۳، ۴). وجود این بیماری برای اولین بار در کودکانی با علایم گاستریت مزمن فعال که تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفته بودند، تشخیص داده شد و *H. pylori* به عنوان باکتری پاتوژن اصلی در گوارش کودکان مطرح شد (۵). نکته قابل تأمل این که، تشخیص و درمان به موقع این عفونت می‌تواند از ایجاد بیماری‌های گوارشی یاد شده از جمله لنفوم و آدنوکارسینوم معده جلوگیری به عمل آورد (۶، ۷). تست‌های تشخیصی *H. pylori* به دو نوع تهاجمی و غیر تهاجمی تقسیم می‌شوند که تست‌های تهاجمی شامل آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و به دنبال آن آزمایش نمونه‌های بیوپسی با استفاده از روش‌هایی مانند تست اوره از سریع (RUT)، بافت شناسی و کشت باکتریایی است. روش‌های غیر تهاجمی شامل تست تنفسی اوره (UBT)، آزمایش آنتی ژن مدفوع (SAT) و سرولوژی می‌باشد. واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) بسته به نمونه‌های مورد استفاده برای آزمایش، می‌تواند به عنوان تست تهاجمی و یا غیر تهاجمی طبقه بندی شود (۸، ۹).

آزمایش‌های غیرتهاجمی معمول ترین روش‌های تشخیصی *H. pylori* در کودکان بوده است، اگرچه دقت آنها در بعضی موارد چندان قابل اعتماد نیست. علت این امر می‌تواند به دلیل توصیه نشدن استفاده از آندوسکوپی در کودکان باشد. درمورد درمان عفونت *H. pylori* در کودکان اختلاف نظرهایی وجود دارد. استفاده از استراتژی "تست و درمان" که به طور معمول در غربالگری بزرگسالان علامت دار جهت تشخیص و درمان این عفونت صورت می‌گیرد، در کودکان چندان مورد حمایت واقع نشده است. علت این امر به دلیل غیراختصاصی تر بودن علایم گوارشی مرتبط با عفونت *H. pylori* در کودکان و لزوم بررسی‌های تشخیصی بیشتر به هنگام بروز علایم گوارشی مشابه در این قشر از بیماران می‌تواند باشد. در این مقاله مروری به بررسی شیوه‌های تشخیصی و درمانی عفونت *H. pylori* در کودکان پرداخته خواهد شد.

روش کار

در این مطالعه مروری روایتی، مقالاتی که در طی ۱۰ سال گذشته (از ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳) منتشر شده بودند، در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود شامل مقالات پژوهشی اولیه، مرورهای سیستماتیک و متا-تحلیل‌ها در زمینه تشخیص و درمان هلیکوباکتر پیلوری در کودکان بود. جستجو در پایگاه‌های داده معتبر علمی شامل PubMed، Scopus و سایر پایگاه‌های مرتبط انجام شد. از کلیدواژه‌های مرتبط با "هلیکوباکتر پیلوری"، "تشخیص"،

"درمان"، "کودکان" و "آنتی‌بیوتیک‌ها" استفاده شد. همچنین، برای اطمینان از جامعیت جستجو، از استراتژی‌های جستجوی پیشرفته و ترکیب کلیدواژه‌ها استفاده گردید. اطلاعات مربوط به روش‌های تشخیصی (شامل آزمایش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی) و درمان‌ها (شامل رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی) از مقالات انتخاب شده استخراج گردید. این اطلاعات شامل نوع روش تشخیصی، حساسیت و اختصاصیت آن‌ها، و همچنین نوع و دوز آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان بود. یافته‌های حاصل از این مطالعه مروری به صورت جامع ارائه شد. همچنین، توصیه‌هایی برای بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی بر اساس نتایج به دست آمده ارائه گردید.

یافته‌ها:

روش‌های تشخیصی عفونت *H. pylori*
تست‌های غیرتهاجمی

همانگونه که در مطالب قبل اشاره شد، استفاده از آندوسکوپی در کودکان به دلیل عدم همکاری آنان در تشخیص *H. pylori* توصیه نمی‌شود. به همین دلیل، تست‌های غیرتهاجمی با دقت قابل قبول همچون SAT، UBT و سرولوژی بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تست تنفسی اوره

تست تنفسی اوره یک روش مطمئن و غیرتهاجمی است که نیازی به آندوسکوپی ندارد (۱۰). این تست حساسیت و ویژگی بالایی را در تشخیص *H. pylori* نشان می‌دهد به طوری که حساسیت و ویژگی این روش در کودکان و خردسالان به ترتیب ۹۵-۹۷ درصد و ۹۷-۹۸ درصد گزارش شده است (۱۱-۱۳). با این حال، برخی مطالعات نشان داده اند که دقت این روش در کودکان زیر ۶ سال کمتر است (۱۴، ۱۵). علی رغم این واقعیت که UBT از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار است، اما دقت UBT در اطفال کمتر از بزرگسالان است (۱۰، ۱۶). نسبت ایزوتوپی کربن نشاندار CO₂ سیزده یا CO₂ چهارده ممکن است در کودکان خردسال بیشتر از بزرگسالان باشد، که منجر به ویژگی کم و یافته‌های مثبت کاذب در کودکان خردسال می‌شود. وجود باکتری‌های تولید کننده اوره از در حفره دهان کودکان خردسال مانند کلبسیلا پنومونیه و پروتئوس میرابیلیس نیز ممکن است نتایج مثبت کاذبی ایجاد کند (۱۷). درمان قبلی با آنتی بیوتیک یا مهار کننده‌های پمپ پروتون (PPIs) ممکن است باعث نتیجه منفی کاذب شود. توصیه می‌شود حداقل چهار هفته قبل از آزمایش، از استفاده از آنتی بیوتیک یا دو هفته قبل، از مصرف PPIs جلوگیری به عمل آید (۱۸).

آزمایش آنتی ژن مدفوع

تست آنتی ژن مدفوع *H. pylori* یک روش غیرتهاجمی، آسان و مقرون به صرفه است که می‌تواند برای مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک استفاده شود (۱۹). این روش مزایایی مانند نمونه برداری آسان از مدفوع، قابلیت حمل آسان و همچنین ظرفیت

تأکید می‌کند. پیشنهاد می‌گردد که تشخیص به موقع وجود *H. pylori* بر اساس برخی از روش‌های تهاجمی مانند RUT، بافت‌شناسی و کشت باشد. تمام این روش‌های تهاجمی برای جمع‌آوری نمونه به آندوسکوپی قبلی و بیوپسی معده نیاز دارند (۳۳، ۳۴). طبق این گایدلاین‌ها، عفونت *H. pylori* در کودکان با نتیجه مثبت هر دو تست بافت‌شناسی و RUT و یا کشت مثبت به تنهایی تشخیص داده می‌شود. با این حال، اگر نتایج بافت‌شناسی و RUT سازگار نبود، آزمایشات غیرتهاجمی مانند SAT یا UBT برای تشخیص ضروری می‌باشند (۳۵).

بافت‌شناسی

بررسی بافت‌شناسی ارزیابی جامعی از مخاط معده را ارائه می‌دهد و بنابراین به تشخیص دقیق کمک می‌کند. برای دستیابی به بالاترین دقت تشخیصی، توصیه می‌شود به دلیل توزیع گسترده باکتری‌ها، نمونه‌های بیوپسی را از چندین مکان در معده تهیه نمایند. هماتوکسیلین و ائوزین (H & E) رنگ آمیزی استاندارد، اختصاصی و معمول برای تشخیص التهاب و *H. pylori* است (۳۶). اگرچه در تراکم کم جمعیت باکتریایی، از رنگ آمیزی‌های ویژه‌ای همچون silver stain برای شناسایی عوامل بیماری‌زا استفاده می‌شود. لازم به ذکر است که رنگ آمیزی H & E گران است. بنابراین، از گزینه‌های دیگری مانند رنگ آمیزی giemsa که ارزان، ساده، حساس و اختصاصی برای تشخیص *H. pylori* هست نیز معمولاً استفاده می‌شود (۳۷).

مزیت عمده بافت‌شناسی، مشاهده مستقیم تغییرات پاتولوژیک مرتبط با عفونت *H. pylori* متشکل از درجه آتروفی، میزان التهاب، درگیری متاپلازی روده‌ای معده و بدخیمی است. مضرات این روش زیاد نیست، اما شامل هزینه بالا، نیاز به مهارت زیاد برای انجام آزمایش و کاهش حساسیت و ویژگی به دلیل تجویز قبلی چندین نوع دارو مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و PPI است. به طور کلی، تست‌های مبتنی بر بیوپسی همچون بافت‌شناسی به دلیل دشوار بودن بیوپسی در کودکان اعمال نمی‌شود یا کمتر توصیه می‌شود؛ البته به جز در موارد تست مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا وجود اندیکاسیون‌های بالینی واضح برای آندوسکوپی در کودکان کم‌تر توصیه می‌شود (۳۸).

تست اوره از سریع

اساس عملکرد آزمون RUT توانایی *H. pylori* در تولید آنزیم اوره‌از برای تجزیه اوره به دی‌اکسید کربن و آمونیاک است (۳۹). در اکثر مطالعات بیان شده است که RUT باید در کودکانی انجام شود که علائم بالینی دارند اما هنوز هیچ درمانی صورت نگرفته است (۴۰). صحت آزمایش RUT به تعداد و محل بیوپسی، تراکم باکتری‌ها، مصرف اخیر بیسموت، آنتی‌بیوتیک‌ها، PPI‌ها، آکلریدی معده و میزان شیوع عفونت در جامعه بستگی دارد (۳۹). در نمونه‌های بیوپسی، RUT به دلیل نتایج سریع، در دسترس بودن آسان، هزینه کمتر و حساسیت

ذخیره‌سازی طولانی مدت این نمونه‌ها در دمای منجمد و حتی در دمای آزمایشگاه را دارد (۲۰، ۲۱). برای تشخیص آنتی‌ژن‌های *H. pylori* در مدفوع دو نوع روش SAT وجود دارد؛ این روش‌ها بر اساس روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) و روش ایمونوکروماتوگرافی (ICA) هستند و از آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال یا مونوکلونال استفاده می‌کنند (۲۲، ۲۳). مطالعات مربوط به عملکرد SAT در کودکان تفاوتی در سن، خونریزی حاد و استفاده قبلی از مهارکننده‌های پمپ پروتون را نشان نداده است (۲۴، ۲۵). حساسیت و ویژگی در کودکان گروه‌های سنی مختلف مشابه بوده است (۲۶). لازم به ذکر است که حساسیت و ویژگی SAT به برخی از جنبه‌ها از جمله مقدار cut-off و شرایط درمان بستگی دارد (۲۷).

سرولوژی

عفونت *H. pylori* باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی و تولید آنتی‌بادی (IgM، IgA، IgG) می‌شود (۱۶). به طوری که IgM در مراحل اولیه عفونت و IgA و IgG در فاز مزمن عفونت *H. pylori* توسط ELISA، ایمونوبلات و EIA شناسایی می‌شوند. برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها می‌توان از نمونه‌هایی مانند سرم، بزاق یا ادرار استفاده کرد. به طور کلی، آزمایش آنتی‌بادی (IgM و IgA) ممکن است باعث مثبت کاذب بالا شود و برای تأیید وجود باکتری در سرم مورد اطمینان نیست (۲۸). بنابراین آزمایش سرولوژی به عنوان آزمایش غربالگری اولیه استفاده می‌شود و نتایج با آزمایش دیگری با ویژگی بالا تأیید می‌گردد. از طرف دیگر، به دلیل ادامه حضور آنتی‌بادی‌ها، به ویژه IgG پس از مدت‌ها از بین بردن ارگانیسم، نمی‌توان از آزمایش سرولوژی برای بررسی موفقیت درمان ریشه‌کنی استفاده کرد (۲۹). علاوه بر این، میانگین سطح آنتی‌بادی در کودکان خردسال کمتر از بزرگسالان است که منجر به حساسیت ضعیف (۶۳ تا ۸۶ درصد) آزمایشات سرولوژیک در کودکان می‌شود (۷، ۲۹). بنابراین، در میان آزمایشات غیرتهاجمی، سرولوژی نه تنها در کودکان خردسال بلکه در سایر گروه‌های سنی نیز تا حدودی غیرقابل اطمینان می‌باشد (۳۰).

تست‌های تهاجمی

آزمایشات تهاجمی به دلیل دقت تشخیصی بالا در مقایسه با روش‌های غیرتهاجمی، به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص عفونت *H. pylori* در کودکان و بزرگسالان در نظر گرفته می‌شود. فقدان یک روش واحد که حساسیت و ویژگی کامل را ارائه دهد، مسئله اصلی هر روش غیرتهاجمی برای تشخیص *H. pylori* در کودکان است (۳۱، ۳۲). با این حال، روش‌های غیرتهاجمی از روش‌های معمول مورد استفاده برای تشخیص این باکتری هستند زیرا مزایای راحتی کار و تشخیص سریع‌تر را ارائه می‌دهند، اما در ارائه اطلاعات تکمیلی در مورد محل قرارگیری *H. pylori* در معده موفق نیستند (۲۹). گایدلاین ESPGHAN / NASPGHAN بر اهمیت آندوسکوپی در تشخیص اولیه عفونت *H. pylori* در کودکان

جدول ۱. اندیکاسیون های ریشه کنی *H. pylori*

<i>H. pylori</i> مثبت	به شدت توصیه می شود	توصیه می شود
زخم پپتیک (صرف نظر از فعالیت یا عوارض)	✓	
لنفوم MALT معده	✓	
گاستریت مزمن با دیس پپسی		✓
گاستریت مزمن همراه با آتروفی/ آروزبون		✓
سرطان اولیه معده رزکت شده با اندوسکوپی یا گاسترکتومی ساب توتال		✓
استفاده طولانی مدت از مهار کننده پمپ پروتون		✓
سابقه خانوادگی سرطان معده		✓
مصرف طولانی مدت NSAID (از جمله آسپرین با دوز پایین)		✓
کم خونی فقر آهن با علت نامشخص		✓
پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک		✓
سایر بیماری های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری (به عنوان مثال، گاستریت لنفوسیتیک، پولیپ هیپرپلاستیک معده، بیماری منتریر)		✓
عفونت هلیکوباکتر پیلوری تایید شده		✓

بیوتیک‌هایی همچون کلاریترومایسین و فلوروکینولون‌ها استفاده می‌شود(۴۴).

PCR را می‌توان روی نمونه های بیوپسی، شیره معده و مدفوع انجام داد. چندین مطالعه نشان داده است که تست PCR برای تشخیص عفونت در کودکان در مقایسه با سایر آزمایش ها حساسیت قابل قبولی دارد. تست PCR می‌تواند مقادیر بسیار کمی از DNA را تشخیص دهد و بنابراین می‌تواند وجود *H. pylori* را حتی در میزان باکتریایی کم تشخیص دهد. یکی دیگر از مزایای PCR حساسیت قابل قبول این تست برای در گیرندگان PPI است(۴۵، ۴۶). یکی از مهمترین مشکلات این آزمایش، شناسایی DNA باکتری پاتوژن حتی در نمونه های باکتریایی مرده است که منجر به نتیجه مثبت کاذب می‌شود.

اندیکاسیون های درمان ریشه کنی *H. pylori* در کودکان

شیوع جهانی *H. pylori* در کودکان از ۲.۵٪ در ژاپن تا ۳۴.۶٪ در اتیوپی به طور قابل توجهی متفاوت است(۴۷). ریشه کنی این عفونت زخم معده را التیام می‌بخشد و به طور قابل توجهی بروز عود و عوارض زخم را کاهش می‌دهد. بعلاوه، ۸۰ درصد بیماران مبتلا به لنفوم MALT معده در اوایل با ریشه کن کردن *H. pylori* بهبود می‌یابند(۴۸). بنابراین، شکی نیست که بیماران فوق از ریشه کن کردن *H. pylori* در مقایسه با بیماران بدون علائم و عوارض سود بیشتری می‌برند. فواید

(حدود ۸۰ درصد) و ویژگی زیاد (در حدود ۱۰۰ درصد) ترجیح داده می‌شود(۴۱).

کشت

کشت مانند سایر تست های تهاجمی به نمونه های بیوپسی بدست آمده از آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی نیاز دارد. این آزمون به عنوان یک استاندارد طلایی، تنها روشی است که دارای ویژگی ۱۰۰ درصد می‌باشد. اما حساسیت آن بسته به تخصص و تجربه کارکنان آزمایشگاه، محیط کشت و کیفیت نمونه متفاوت است (۴۲). این روش همچنین به دلیل نیازهای غذایی خاص *H. pylori* برای کشت، هزینه بر بوده و وقت گیر می‌باشد(۴۳). کشت *H. pylori* عمدتاً در تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی محدود عمل می‌کند. همچنین باید توجه داشت که نتایج حاصل از کشت ممکن است تحت تأثیر استفاده قبلی از آنتی بیوتیک ها و PPI قرار گیرد(۳۹).

واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)

تست واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) را می‌توان هم به عنوان روش تهاجمی و هم غیرتهاجمی طبقه بندی کرد. این روش برای تشخیص عفونت *H. pylori* دقیق، قابل اعتماد، سریع و مقرون به صرفه است و برای شناسایی ژنوتیپی باکتریایی، مطالعات بیماری زایی و اپیدمیولوژیک و مقاومت آنتی

جدول ۲. رژیم های ریشه کنی کودکان آلوده به *H. pylori*

نکات قابل توجه	طول مدت	گزینه درمانی
فقط در صورت اثبات حساسیت سویه به AMO و CLA داده های منتشر شده در حال حاضر نشان می دهد که هدف ۹۰٪ قابل دستیابی نیست. بدون خطر القای مقاومت در برابر MET	۱۴ روز	PPI-AMO-CLA
میزان ریشه کنی احتمالاً کمتر از درمان سه گانه حاوی CLA است. تأثیر مقاومت MET بر میزان موفقیت شاید محدود باشد. در صورت مقاومت مضاعف (در برابر CLA و MET) قابل استفاده است.	۱۴ روز	PPI-AMO-MET
در صورت آلرژی به AMO فقط در صورت اثبات حساسیت سویه به CLA	۱۴ روز	PPI-CLA-MET
فقط در صورت اثبات حساسیت سویه به AMO و MET، CLA خطر القای مقاومت مضاعف (به CLA و به MET)	۱۰ روز	Sequential quadruple
تفاوت بین triple یا quadruple در افزودن PPI است. نمک های بیسموت مختلفی را می توان بسته به در دسترس بودن (ساب سیترات در اروپا، ساب سالیلات در ایالات متحده) پیشنهاد کرد. داده های مربوط به triple باید به روز شود داده های کمی برای quadruple موجود است.	۱۴-۱۰ روز	Bismuth-based triple or quadruple therapy

کمپلیانس، یک رژیم sequential برای ۱۰ روز و یک رژیم triple برای ۱۴ روز، مطابق با آخرین گایدلاین های مورد اتفاق نظر، به ترتیب فقط در ۷۳/۶ درصد و ۷۱/۷ درصد موارد، موفق بوده اند (۵۲). بر خلاف بزرگسالان، کودکان دارای انتخاب محدودی از آنتی بیوتیک ها و تحمل کم به اثرات سو داروها هستند. علاوه بر این، در کودکان مبتلا به عفونت *H. pylori* میزان کلیرنس دارویی خود به خودی مشخصی وجود دارد (۵۳). علاوه بر این، میزان عفونت مجدد پس از ریشه کنی در کودکان ممکن است بیشتر از بزرگسالان باشد (۵۴). این عوامل تا حدودی درمان *H. pylori* در کودکان را محدود می کند. کودکان آلوده به *H. pylori* نسبت به بزرگسالان آلوده، پاسخ Th۱ و Th۱۷ را کاهش و پاسخ Treg را افزایش داده اند، همچنین با سطح بالاتری از FOXP۳، TGF-β و IL-۱۰ همراه هستند (۵۵، ۵۶). این پاسخ های ایمنی ممکن است تا حدی به تفاوت در علائم گوارشی بین کودکان و بزرگسالان آلوده به *H. pylori* کمک کند. بنابراین، گایدلاین های درمانی برای بزرگسالان به طور کامل در مورد اطفال قابل استفاده نیست.

دستورالعمل های اخیر ESPGHAN و NASPGHAN برای عفونت *H. pylori* در اطفال توصیه می کند که هدف اصلی از بررسی های بالینی علائم گوارشی، باید تعیین علت اصلی علائم باشد و نه فقط وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری، بنابراین، استراتژی "تست و درمان" به طور کلی برای عفونت *H. py-*

ریشه کنی *H. pylori* برای جلوگیری از سرطان معده در افرادی که در معرض خطر بالای سرطان معده هستند (به عنوان مثال، سابقه خانوادگی سرطان معده، پس از برداشتن اندوسکوپی سرطان معده، آتروفی مخاط معده، متاپلازی روده) بیشتر از افراد با ریسک کمتر است. گاستریت *H. pylori* به عنوان یک بیماری عفونی تعریف شده است و به نظر می رسد که همه بیماران آلوده به آن باید تحت درمان ریشه کنی قرار گیرند. در حال حاضر شیوع عفونت *H. pylori* در بزرگسالان در چین می تواند به ۵۰ درصد برسد (۴۹)؛ بنابراین، غربالگری فعال و معالجه همه بیماران مثبت عملی نیست. در حال حاضر، برای ریشه کن کردن *H. pylori* در بیماران که ممکن است فواید بیشتری از درمان کسب کنند، اندیکاسیون هایی وجود دارد (جدول ۱).

درمان *H. pylori*

درمان های ضد عفونت *H. pylori* شامل ترکیبی از یک PPI و چندین عامل آنتی بیوتیکی است. نشان داده شده است که موفقیت در درمان باید بیش از ۹۰ درصد در شیوه آنالیزی per-protocol باشد (۵۰، ۵۱) تا از القای مقاومت ضد میکروبی ثانویه جلوگیری کند و روش های گران و پرخطر مورد نیاز درمان های rescue را کاهش دهد. این هدف، به ندرت در درمان های کودکان مشاهده می شود. اخیراً در یک بررسی متاآنالیز در غیاب آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی و مونیتورینگ

شد. عدم درمان به طور عمده به دلیل مقاومت ضد میکروبی همراه بود: پنج مورد در رژیم triple حاوی کلاریترومایسین، یک مورد در رژیم triple حاوی مترونیدازول و یک مورد در رژیم sequential (۶۷). کثیری و همکاران مطالعه ای را با هدف مقایسه دو روش درمانی triple ۱۴ روزه در ایران انجام دادند. کودکان با امپرازول، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا با امپرازول، کلاریترومایسین و مترونیدازول تحت درمان قرار می گرفتند. میزان ریشه کنی به دست آمده با هر دو روش نزدیک به ۹۰ درصد بود و تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت. این نتایج بسیار خوب، با آنچه در بیشتر مطالعات با استفاده از همان رژیم درمانی بدست آمده است، در تضاد است (۶۸). بوتنکو و همکاران در اسلونی، میزان ریشه کنی به دست آمده با یک درمان triple ۷-۱۴ روزه را به همراه نتایج حساسیت ضد میکروبی گزارش کردند. نتایج ریشه کنی در ۷۱ مورد از ۱۰۷ کودک به دست آمد و در ۸۵ درصد موفق بود. مقاومت در برابر کلاریترومایسین ۲۳ درصد، مترونیدازول ۲۰ درصد، لووفلوکساسین در دو درصد و به آموکسی سیلین در یک درصد موارد گزارش شده است. مقاومت همزمان به کلاریترومایسین و مترونیدازول در ۱۱ درصد موارد مشاهده شد (۶۹).

نتیجه گیری

عفونت *H. pylori* با بیماری های مختلف دستگاه گوارش همراه است و ریشه کنی آن به عنوان یک روش موثر برای جلوگیری از این بیماری ها مطرح است. روش های مختلفی برای تشخیص این عفونت وجود دارد که در کل می توان آن ها را به انواع غیر تهاجمی و تهاجمی تقسیم بندی کرد. UBT، SAT و سرولوژی انواعی از روش های تشخیصی *H. pylori* در کودکان هستند که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. از بین روش های تهاجمی نیز، به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص عفونت *H. pylori* در کودکان و بزرگسالان در نظر گرفته می شود. تمام روش های تهاجمی برای جمع آوری نمونه به آندوسکوپی قبلی و بیوپسی معده نیاز دارند. بافت شناسی، RUT و کشت از انواع روش های تهاجمی هستند که با حساسیت و اختصاصیت بالایی، می تواند ارگانیزم و محل قرارگیری آن را در دستگاه گوارش مشخص کند.

با توجه به شیوع نسبتاً بالای این عفونت در بین جوامع مختلف، غربالگری فعال و معالجه همه بیماران مثبت عملی نیست. به همین دلیل، برای ریشه کن کردن *H. pylori* در بیمارانی که ممکن است فواید بیشتری از درمان کسب کنند، اندیکاسیون هایی وجود دارد. وجود زخم پپتیک و لنفوم MALT معده از مهم ترین اندیکاسیون های ریشه کنی این عفونت به شمار می روند. بین درمان عفونت *H. pylori* در کودکان و بزرگسالان تفاوت هایی وجود دارد. بر خلاف بزرگسالان، کودکان دارای انتخاب محدودی از آنتی بیوتیک ها و تحمل کم به اثرات سو داروها هستند. علاوه بر این، در کودکان مبتلا به عفونت *H. pylori* میزان کلیرنس دارویی خود به خودی مشخصی وجود دارد. علاوه بر این، میزان عفونت مجدد

lori در کودکان توصیه نمی شود (۵۷). با این حال، در مناطق با شیوع سرطان معده بالا (به عنوان مثال، آسیای شرقی)، این استراتژی ممکن است در بزرگسالان مناسب باشد (۵۸). آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول برای ریشه کن کردن *H. pylori* در کودکان توصیه می شود (۵۹). در حال حاضر، سویه های *H. pylori* مقاوم به کلاریترومایسین و مترونیدازول در سراسر جهان شیوع دارند و میزان ریشه کنی را در کودکان کاهش می دهند (۶۰). Zhou و همکاران گزارش کردند که در درمان کودکان آلوده به *H. pylori* با درمان سه گانه استاندارد (PPI، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین) فقط ۶۰ درصد میزان ریشه کنی حاصل شد (۵۳). یک مطالعه کوهورت آینده نگر در بیماران پرتغالی ۹۷ درصد میزان ریشه کنی را در کودکان آلوده به *H. pylori* با درمان مبتنی بر حساسیت به مدت ۱۴ روز نشان داده است (۶۱). بنابراین، درمان های مبتنی بر حساسیت آنتی بیوتیکی برای درمان *H. pylori* در کودکان توصیه می شود (۵۷).

شایان ذکر است، سرکوب کافی اسید، اثر رژیم های ریشه کنی *H. pylori* را بهبود می بخشد. در صورت در دسترس بودن، esomeprazole و rabeprazole، که خواص آنها کمتر تحت تأثیر پلی مورفیسم ژنتیکی CYP2C19 قرار می گیرد، ترجیحاً در جمعیت هایی با نسبت زیاد متابولیزه کننده های سریع (به عنوان مثال، قفقازی ها) انتخاب می شود (۵۷). گزینه های درمانی که در حال حاضر می تواند در کودکان توصیه شود و همچنین مزایا و معایب آنها در جدول ۲ نشان داده شده است. برخی از رژیم های جدید ریشه کنی اخیراً مورد آزمایش قرار گرفته اند. (Ramos-Soriano و Black) اثر یک رژیم جدید حاوی سه آنتی بیوتیک را توصیف کردند: نیتازوکساید، آزیترومایسین و سفیکسیم به مدت ۷ تا ۱۰ روز آن ها میزان موفقیت را ۸۹ درصد گزارش کردند. این داده ها باید توسط مطالعات دیگر با طراحی های مختلف تأیید شوند (۶۴). اسماعیلی و همکاران درمان triple حاوی کلاریترومایسین و آزیترومایسین به مدت ۱۰ روز (آزیترومایسین به مدت ۶ روز) را در ایران مقایسه کردند. آن ها هیچ مزیت قابل توجهی در استفاده از آزیترومایسین به جای کلاریترومایسین پیدا نکردند و میزان ریشه کنی آن فقط ۶۳ درصد بود (۶۵). فرهمند و همکاران اثر دو روش درمانی triple را در ایران مقایسه کردند: یکی حاوی امپرازول، آموکسی سیلین و سیپروفلوکساسین و دیگری حاوی امپرازول، آموکسی سیلین و فورازولیدون. میزان ریشه کنی با رژیم حاوی سیپروفلوکساسین بالا (۸۷ درصد)، و به طور قابل توجهی در رژیم حاوی فورازولیدون پایین تر (۶۰ درصد) بود. با توجه به تعداد کم بیماران و عدم وجود تست حساسیت ضد میکروبی، این داده ها نیاز به تأیید دارند (۶۶). ایواچاک و همکاران اثر یک رژیم sequential را به مدت ۱۰ روز با یک درمان triple حاوی کلاریترومایسین و یک درمان حاوی مترونیدازول به مدت ۷ روز مقایسه کرد. ریشه کنی در ۷۸ درصد کودکان دارای رژیم triple حاوی کلاریترومایسین، ۷۸ درصد کودکان دارای رژیم tri-ple حاوی مترونیدازول ۹۱ درصد با رژیم sequential مشاهده

References

- Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(6):385-99.
- Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Ernst PB, Gold BD. *Helicobacter pylori* in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28(5):462-73.
- Alihosseini S, Ghotaslou R, Heravi FS, Ahmadian Z, Leylabadlo HE. Management of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: current perspective in Iran. *Journal of Chemotherapy*. 2020;1-13.
- Sicinschi LA, Correa P, Bravo LE, Peek Jr RM, Wilson KT, Loh JT, et al. Non invasive Genotyping of *Helicobacter pylori* cagA, vacA, and hopQ from Asymptomatic Children. *Helicobacter*. 2012;17(2):96-106.
- Wang B, Lv Z-F, Wang Y-H, Wang H, Liu X-Q, Xie Y, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(40):14973.
- Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*. 2018;118:214-9.
- Alihosseini S, Jaberinezhad M, Heravi FS, Ghotaslou R, Leylabadlo HE. Invasive and non-invasive *Helicobacter pylori* diagnostic methods in Iran. *Gene Reports*. 2020;100749.
- Leylabadlo HE, Faezi NA, Bialvaei AZ, Kafil HS. Esophageal cancer mortality in a high-incidence area (Golestan Province, north of Iran): which risk factors are causative? *European Journal of Cancer Prevention*. 2018;27(6):577-8.
- Ou Z, Xiong L, Li D-Y, Geng L, Li L, Chen P, et al. Evaluation of a new fluorescence quantitative PCR test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1):1-6.
- Kawakami E, Machado RS, Reber M, Patrício FRS. ¹³C-urea breath test with infrared spectroscopy for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(1):39-43.
- Mégraud F, pylori EPTFoH. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(2):198-203.
- پس از ریشه کنی در کودکان ممکن است بیشتر از بزرگسالان باشد. این عوامل تا حدودی درمان *H. pylori* در کودکان را محدود می کند. استراتژی "تست و درمان" که در مناطق شایع این عفونت برای تشخیص و درمان بزرگسالان مبتلا به کار می رود، به طور کلی برای عفونت *H. pylori* در کودکان توصیه نمی شود. دستورالعمل های ESPGHAN / NASP- GHAN آخرین گایدلاین های ریشه کنی این عفونت را در کودکان مورد بررسی قرار می دهد. به نظر می رسد رژیم های sequential موفق تر از رژیم triple عمل کرده و میزان ریشه کنی بالاتری به دست می آورند. درمان های مبتنی بر حساسیت آنتی بیوتیکی برای درمان *H. pylori* کودکان توصیه می شود.
- تشکر و قدردانی:** از کلیه همکاران مشارکت کننده در این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارم.
- Leal YA, Flores LL, Fuentes Pananá EM, Cedillo Rivera R, Torres J. ¹³C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta analysis. *Helicobacter*. 2011;16(4):327-37.
- Drumm B, Koletzko S, Oderda G, pylori EPT-FoH. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(2):207-13.
- Pathak C, Bhasin D, Khanduja K. Urea breath test for *Helicobacter pylori* detection: present status. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2004;25(4):156-61.
- Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(3):S21-S6.
- Jones NL, Sherman PM. Approaching *Helicobacter pylori* infection in children: level I evidence at last and a word of caution. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(5):622-3.
- Canete A, Abunajá Y, Alvarez-Calatayud G, De-Vicente M, González-Holguera JA, Leralta M, et al. Breath test using a single 50-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;36(1):105-11.
- Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2005;10:47-53.
- Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, Van der Ende A, Kalach N, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut*. 2003;52(6):804-6.
- Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valadè A, Cataliotti E, Corno G, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a method to confirm eradication in children. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(6):775-7.

22. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, Granato CFH, Patricio FRS, Kawakami E. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in young children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(4):400-3.
23. Wu D-C, Wu I-C, Wang S-W, Lu C-Y, Ke H-L, Yuan S-SF, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2006;56(4):373-8.
24. Asfeldt A, Løchen M-L, Straume B, Steigen S, Florholmen J, Goll R, et al. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(11):1073-7.
25. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *LWW*; 2004.
26. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırsacıoğlu CT, Üstündağ G, Aysev D, Ensari A, et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and ¹⁴C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;62(4):351-6.
27. Choi J, Kim CH, Kim D, Chung SJ, Song JH, Kang JM, et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, ¹³C urea breath test, and serology. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(6):1053-9.
28. Day AS, Sherman PM. Accuracy of office based immunoassays for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2002;7(3):205-9.
29. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *European journal of pediatrics*. 2010;169(1):15-25.
30. Hino B, Eliakim R, Levine A, Sprecher H, Berkowitz D, Hartman C, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(5):519-23.
31. Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2009;14:52-7.
32. Leylabadlo HE, Kafil HS, Yousefi M. Gastric cancer mortality in a high-incidence area (Ardabil Province, Northwest Iran): What risk factors are causative? *European Journal of Cancer Prevention*. 2016;25(6):573-4.
33. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(2):230-43.
34. Leylabadlo HE, Yekani M, Ghotaslou R. *Helicobacter pylori* hopQ alleles (type I and II) in gastric cancer. *Biomedical reports*. 2016;4(5):601-4.
35. Thijs J, Van Zwet A, Thijs W, Oey H, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(10).
36. Rajindrajith S, Devanarayana NM, De Silva HJ. *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2009;15(2):86.
37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
38. Rowland M, Bourke B, Drumm B (2004) *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th edn. BC Decker Co., Canada, pp 491–505
39. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(6):1438.
40. Madani S, Rabah R, Tolia V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from antral biopsies in pediatric patients: is urease test that reliable? *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(6):1233-7.
41. Rowland M, Bourke B, Drumm B (2004) *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th edn. BC Decker Co., Canada, pp 491–505
42. Velapatino B, Balqui J, Gilman RH, Bussalleu A, Quino W, Finger SA, et al. Validation of string test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infections. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(3):976-80.
43. Rowland M, Bourke B, Drumm B (2004) *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th edn. BC Decker Co., Canada, pp 491–505
44. Duš I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013;67(9):261-18.
45. Bazin T, Nchare Mfondi A, Julie C, Émile J-F, Raymond J, Lamarque D. Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients receiving proton pump inhibitors. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(8):1267-73.

46. Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, Abid S, Islam M, Ahmed Z. The diagnostic yield of various tests for *Helicobacter pylori* infection in patients on acid-reducing drugs. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(1):95-100.
47. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2019;24:e12639.
48. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012;61(4):507-13.
49. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut pathogens*. 2016;8(1):8.
50. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
51. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):177-86.e3.
52. Huang Y, Zhan X. Sequential therapy is superior to triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(4):307-15.
53. Zhou Y, Ye Z, Huang J, Huang Y, Yan W, Zhang Y. High prevalence and low spontaneous eradication rate of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren aged 7–12 years. *Acta Paediatrica*. 2018;107(9):1624-8.
54. Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Bolivian children and adults after a populationbased “screen and treat” strategy. *Helicobacter*. 2014;19(5):343-8.
55. Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, et al. Comparative immune response in children and adults with *H. pylori* infection. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
56. Brawner K, Kumar R, Serrano C, Ptacek T, Lefkowitz E, Morrow C, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children. *Mucosal immunology*. 2017;10(5):1169-77.
57. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(6):991-1003.
58. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
59. The Subspecialty Group of Gastroenterology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Chin J Pediatr*. 2015;53:496e498.
60. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82. e17.
61. Silva GM, Silva HM, Nascimento J, Gonçalves JP, Pereira F, Lima R. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in a pediatric population. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12528.
62. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: updated meta analysis of randomized controlled trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(8):835-6.
63. Weiner N, Shaoul R. Impact of age, gender, and addition of probiotics on treatment success for *Helicobacter pylori* in children. *Global pediatric health*. 2015;2:2333794X15607798.
64. Ramos-Soriano AG, Black J. Nitazoxanide use as part of an empiric multi-drug regimen in treating children with suspected *Helicobacter pylori* infection. *Case reports in gastroenterology*. 2015;9(1):36-42.
65. Esmaeili-Dooki MR, Shirdel H, Hajiahmadi M. Eradication of *Helicobacter pylori* in children by triple therapy regimens of amoxicillin, omeprazole, and clarithromycin or azithromycin. *Iranian journal of pediatrics*. 2015;25(6).
66. Farahmand F, Mohammadi T, Najafi M, Fallahi G, Khodadad A, Motamed F, et al. Comparison of ciprofloxacin-based triple therapy with conventional triple regimen for *Helicobacter pylori* eradication in children. 2016.
67. Iwanczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M, Gosciniak G. Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):701-8.
68. Kasiri K-A, Khoshdel A, Karimi A, Sedehi M, Kasiri N. Comparison of amoxicillin and metronidazole effect on three-drug regimen for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2017;8(2):63.
69. Butenko T, Jeverica S, Orel R, Homan M. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. *Helicobacter*. 2017;22(5):e12400.