

روش های تشخیصی عفونت هلیکوباکترپایلواری

معصومه قدس فومنی / کارشناس میکروبی شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت
و عضو باشگاه پژوهشگران جوان

qods.masoumeh@yahoo.com

رضا کاظمی درسنگی / کارشناس ارشد میکروبی شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد لاهیجان
و عضو باشگاه پژوهشگران جوان

reza_kazemi_d@yahoo.com

چکیده

هلیکوباکترپایلواری شایع ترین عامل ایجاد عفونت باکتریایی مزمن و عامل اصلی زخم معده و اثنی عشر در دنیا شناخته شده است ، به طوری که در معده بیمی از مردم جهان به صورت تجمع یافته وجود دارد. اگرچه مشخص نیست ، که آیا ریشه کنی هلیکوباکترپایلواری علائم را در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی بدون زخم بهبود می بخشد ، اما شواهد محکمی وجود دارد که ریشه کنی این باکتری روند درمان را بهتر می کند و ریسک عود یا خون ریزی مجدد را در بیماران مبتلا به زخم معده یا اثنی عشر کاهش می دهد. استراتژی تست و درمان (treat- and - test) برای اکثر بیماران مبتلا به اختلال بلشخص توصیه می شود. در این روش از بیماران برای عفونت هلیکوباکترپایلواری تست غیرتهاجمی گرفته می شود و در صورت مثبت بودن ، با ریشه کنی باکتری درمان می شوند. این روش ، نیاز به آندوسکوپی ها و داروهای ضد ترشچی را کاهش می دهد. مدت درمان توصیه شده برای ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپایلواری ۱ تا ۱۴ روز است . البته دوره های کوتاه تر درمان (۱ تا ۵ روز) نیز مشاهده شده است . متناسب با طولی پذیریش بیماران بزرگتر ، میزان ریشه کنی آن از ۸۹٪ تا ۹۵٪ تخمین زده می شود.

درمان یک روزه ی عفونت ، شامل بیسموت ساب سالیسیلات ، آموکسی سیلین و منزویدنازول می باشد که همگی ۴ بار ، با یک دوز داروی لانزوپرازول تجویز شده اند. در روش های تشخیصی هلیکوباکترپایلواری در افراد مشکوک به این عفونت ، توجه به دقت تست ، قیمت آن ، مصرف آنتی بیوتیک یا داروهای مهار کننده ی پمپ پروتونی و ترکیبات بیسموت قبل از تشخیص بسیار ضروری است . همچنین بروز تظاهرات بالینی خاص نیز می تواند در نتیجه ی آزمایش تاثیر جدی بگذارد. این مقاله به بررسی روش های تشخیصی عفونت هلیکوباکتر پایلواری و مقایسه آن ها می پردازد.

کلمات کلیدی:

هلیکوباکتر پایلواری ، تشخیص ، تست و درمان.

مقدمه :

هلیکوباکتریابالوری میکروارگانیسمی است که بیش از نیمی از مردم جهان را مبتلا به عفونت ساخته و به عنوان مهم ترین عامل شروع گاستریت، زخم معده و اثنی عشر و سرطان معده در تمام جهان مورد توجه قرار گرفته است. این باکتری دارای تنوع ژنتیکی بوده و رایج ترین عفونت باکتریایی مزمن در میان انسان ها است (۱).

Warren و Marshall اولین کسانی بودند که H.Pylori را کشف و شناسایی کردند و ارتباط بین حضور این ارگانیسم در مخاط معده ی انسان و بروز گاستریت را ثابت کردند (۲). هلیکوباکتریابالوری دارای دو شکل می باشد؛ شکل تپیک آن که قدرت تکثیر دارد به صورت باسیل خمیده، گرم منفی و دارای چهار تا شش تازک می باشد. حال اگر زمان انکوباسیون باکتری طولانی گردد، باکتری به شکل گرد یا کوکونید درمی آید.

هلیکوباکتریابالوری باکتری اووره آز، کاتالاز و اکسیداز مثبت است و از گلوکز به عنوان منبع اصلی برای فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا استفاده می کند. این باکتری همچنین از تجزیه سربین، رتین، اسپارتات و پرولین انرژی به دست می آورد (۳). بسیاری از بیماران، علائم سوء هاضمه را به زخم نسبت می دهند و معتقدند که عامل ایجاد زخم، رژیم غذایی، اسیدرس و عوامل مربوط به شیوه ی زندگی است.

سوء هاضمه به عنوان شبه زخم، با علائم متمرکز دره در ناحیه ی فوقانی شکم، شبه اختلال تحرک با علائم پری ناحیه ی فوقانی شکم، سیری زودرس، نفخ، حالت تهوع و یا تظاهرات نامشخص طبقه بندی می شود. هر چند علائم برگشت غذا از معده به مری (GERD) و سوء هاضمه وجه مشترک بسیاری دارند اما معمولاً به شکل دو بیماری مجزا در نظر گرفته می شوند (۴).

تقریباً ۲۰٪ بیماران مبتلا به سوء هاضمه در آمریکای شمالی، در مقایسه با شیوع ۸۰ تا ۹۰ درصدی جوامع در حال توسعه، توسط H.Pylori آلوده می شوند (۵، ۶). سالانه در کشورهای صنعتی از ۱۰۰ نفر در یک جمعیت مسنعد حدوداً نیم نفر توسط H.Pylori آلوده می شوند، این در حالی است که در کشورهای در حال توسعه این میزان به ۲ یا بیشتر در هر ۱۰۰ نفر می رسد.

فاکتورهای خطرناک برای پیدایش عفونت H. Pylori شامل اقامت در کشورهای در حال توسعه، شرایط اقتصادی بد، جمعیت زیاد خانواده و احتمالاً زمینه ی ژنتیکی یا نژادی می باشد (۷). در آمریکای شمالی شیوع H.Pylori، بین آمریکایی های آسیایی، آمریکایی های آفریقایی و اسپانیایی، همانند افراد ساکن کشورهای در حال توسعه است (۸).

تشخیص :

با توجه به اهمیت این باکتری، نحوه ی تشخیص آن مهم می باشد. به طور کلی دو نوع روش برای تشخیص وجود هلیکوباکتریابالوری وجود دارد: روش آندوسکوپی یا روش تهاجمی (Invasive) که مبتنی بر نمونه برداری از معده هستند و روش های غیر آندوسکوپی یا غیر تهاجمی (Non-Invasive) مثل روش های سرولوژیک.

به طور کلی در قسمت مراقبت های اولیه، به جای توصیه ی آندوسکوپی برای همه ی بیماران، روش تست و درمان پیشنهاد می شود (۹، ۱۰). با این روش، بیمارانی که سوء هاضمه دارند، در صورتی که کمتر از ۴۵ تا ۵۵ سال داشته باشند و علائم خطرناکی در مورد بدخیمی و یا بغریج بودن زخم نداشته باشند، باید توسط یک روش غیرتهاجمی مورد آزمایش قرار گیرند.

تحلیل های اقتصادی متعدد نشان می دهند که روش تست و درمان علائم را بهبود می بخشد و در مقایسه با روش های دیگر مفرون به

صرفه است (۱۱، ۱۲).

مقایسه ی بررسی های تکمیلی دوره ی طولانی مدت روش تست و درمان در مقابل آندوسکوپی فوری در بیماران مبتلا به سوء هاضمه نشان داده که نه تنها شماری از آندوسکوپی های اولیه کاهش یافته بلکه تجویز شماری از داروهای ضد ترشخی هم اداره شده است (۱۳).

جنول شماره ۱ نشان دهنده ی برخی روش های تشخیصی عفونت H.Pylori است.

البنه روش هایی مثل: PCR و RFLP (Length Polymorphism restriction)

fragment)، روش های بسیار دقیق و حساس برای تشخیص عفونت شناخته می شود.

مورده استفاده قرار می‌گیرند.

امروزه محققین از پرایمرهای اختصاصی که بر روی ژن اوره از اثر می‌کند استفاده می‌کنند.

انتخاب ژن اوره از بعنوان سایت هدف و توسعه ی آن این اطمینان را حاصل می‌کند که اگر گالیسم های اوره از معنی نمی‌تواند در انجام آزمایش اختلال ایجاد کنند زیرا آن هاسکاس های مشابه را نداشته

و در تشخیص این باکتری جواب مثبت کاذب نمی‌دهد (۳،۱۴).

PCR از بناسیبل خوبی برای تشخیص عفونت برخوردار است، به خصوص در مواردی که ارگلیزم مورد نظر غیر قابل کشت بوده و یا این که مدت زمان زیادی زنده باقی نماند. اشکال عمده ی این روش این است که حتی آلودگی با یک سلول باکتریایی می‌تولند نتیجه آزمایش را به سمت جواب مثبت کاذب هدایت کند.

گزارشات اولیه حاکی از آن است که وقتی از PCR برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپایلوری استفاده می‌شود پرایمرها که ژن های 16S rRNA باکتری را توسعه می‌دهند

تست های تشخیصی برای H.pylori

تست	میزان حساسیت	میزان دقت	مزیت
(تهاجمی)			
آندوسکوپی به همراه بیوپسی	-	-	روش تشخیصی منتخب در کودکان با علائم مزمن یا شدید قسمت فوقانی شکم
بیافت شناسی	۹۵٪	۱۰۰	میزان حساسیت توسط PPIS (بازدارنده ی پمپ پروتون)، آنتی بیوتیک ها و ترکیبات حاوی بیسموت کاهش یافته است.
فعالیت اوره آز	۹۲ تا ۹۷	۹۵٪	میزان حساسیت توسط PPIS، آنتی بیوتیک ها و ترکیبات حاوی بیسموت و خونریزی فعال کاهش یافته است.
کشت	۷۰ تا ۸۰	۱۰۰	از نظر تکنیکی مشکل است.
(غیر تهاجمی)			
سرولوژی برای ایمونوگلوبولین G	۸۵	۷۹	میزان حساسیت و دقت بسیار متغیر است. ممکن است نتیجه ی مثبت تا ماهها بعد از ریشه کنی ندوام داشته باشد. در کودکان به اندازه ی کافی معتبر نیست. در نتیجه توصیه نمی‌شود.
تست تنفسی اوره	۹۵ تا ۱۰۰	۹۱ تا ۹۸	به وقت قبلی مجزا نیاز دارد. میزان حساسیت توسط PPIS، آنتی بیوتیک ها و ترکیبات حاوی بیسموت کاهش یافته است. تست قلیل اطمینانی برای درمان میباشد. قابل استفاده ترین تست غیر تهاجمی در کودکان است. تستی که ۷ روز بعد از درمان دقیق است. میزان حساسیت توسط PPIS، آنتی بیوتیک ها و ترکیبات حاوی بیسموت کاهش یافته است.
آنتی ژنی مدفوع H. pylori	۹۱ تا ۹۸	۹۴ تا ۹۹	به آسانی و مستقل از سن انجام می‌شود. ممکن است جایگزین تست تنفسی اوره شود. مطمئن ترین تست مبتنی بر آنتی بیوتیک تک کلنی است.

جدول شماره ۱: روش های تشخیصی عفونت H.Pylori

درمان:

درمان هلیکوباکتریایاوری به خطر جایگاه ویژه اش در مخاط معده مشکل است. اکثر مواد ضد میکروبی ، در مخاط معده کم ترشح می شوند یا در محیط اسیدی معده غیر فعال می گردند.

البته این باکتری در شرایط آزمایشگاهی حساسیت بالایی به دامنه ی وسیعی از آنتی بیوتیک ها نظیر ماکرولید ها ، بنا لاکتام ها ، منرویدنازول ، تتراسایکلین ، کینولون ها ، نیزوفرون ها و جنفلایسین دارد (۱۵،۱۶). این حساسیت در شرایط آزمایشگاه تضمین کننده ی حساسیت باکتری در بدن نمی باشد (۱۷). باکتری همچنین به ترکیبات بیسموت مانند بیسموت ساب سیترات و ساب سالیسیلات حساس می باشد (۱۸).

مزایای بالقوه ی درمان هلیکوباکتریایلوری

زخم پپتیک:

در آنالیز آماری ۲۴ بررسی از بیماران مبتلا به زخم آنتی عشر ، دیده شد که ریشه کنی H. Pylori ، به همراه درمان ضد ترشعی برای معالجه ی زخم موثرتر است.

در آنالیز آماری ۱۳ بررسی از بیماران مبتلا به زخم معده ، هیچ تفاوت قابل توجهی از نظر آماری ، بین درمان توسط ریشه کنی H. Pylori به همراه داروهای ضد ترشعی وجود نداشت (۱۹).

به هر حال احتمال عود کردن زخم معده به طور قابل توجهی به دنبال ریشه کنی H. Pylori کاهش می یابد. در بیماران دریافت کننده ی داروهای ضد ترشعی بعد از درمان ابتدایی زخم ، در مقایسه با کسانی که علاوه بر آن درمان ریشه کنی H. Pylori را دریافت کردند ، خون ریزی مجدد کمتر فراگیر بود بنابراین درمان ریشه کنی H. Pylori برای جلوگیری از خون ریزی مجدد در بیماران مبتلا به زخم پپتیک توصیه می شود. در کل ریشه کنی H. Pylori به طور قابل توجهی خطر عود کردن زخم و خون ریزی مجدد را کاهش می دهد و کم هزینه تر از درمان ضدترشعی مستمر است.

ادامه ی درمان ضدترشعی برای بیشتر از ۲ هفته به دنبال درمان آنتی بیوتیک ، بعد از ریشه کنی H. Pylori

ضروری نیست مگر آن که بیماران GERD مداوم داشته باشند (۲).

در سال ۵ تا ۲۰ از سوی دانشگاه میشیگان الگوریتم معیدی فراهم رشد که با این توصیه ها سازگار است (۲۱).

سوء هاضمه ی بدون زخم:

در بهترین شرایط ، ریشه کنی H. Pylori شله ای کوچک و بسیار منفیری را در بیماران مبتلا به سوء هاضمه ی بدون زخم فراهم می کند ، اگرچه بررسی آماری ۱ مطالعه پیشرفتی را در بهبود علائم توسط درمان ریشه کنی نشان داد (۲۲).

کالج آمریکایی گاستروانترولوژی ، تست عملی سرکوب اسید توسط بازدارنده ی پمپ پروتون را برای ۴ تا ۸ هفته به عنوان انتخابی برای درمان ابتدایی سوء هاضمه در بواچی با شیوع پایین عفونت H. Pylori پیشنهاد می کند (۲۳).

بیماری بازگشت غذا از معده به مری (GERD):

مشخص شده است که تست و درمان برای H. Pylori در بیماران مبتلا به GERD علائم را بهبود می بخشد (۲۴). در راهنمایی که کالج آمریکایی گاستروانترولوژی در نوامبر ۵ تا ۲ منتشر کرد ، به تست و یا درمان برای H. Pylori در تشخیص و درمان GERD اشاره شده است (۲۵).

پیشگیری از سرطان معده:

H. Pylori به عنوان عامل ایجاد کننده ی سرطان در گروه ۱ ، توسط سازمان بهداشت جهانی شناخته شده است و با گسترش سرطان معده مرتبط می باشد (۲۶،۲۷). بررسی آماری ۵۱ مطالعه کاهش التهاب غشای مخاطی و امکان بهبودی آتروفی غشای مخاطی معده را هنگامی که H. Pylori ریشه کن می شود نشان داد (۲۷). دانشمندان طی مطالعه ای که به طور متوسط بین ۳ و ۴ سال صورت گرفت ، یافتند که در بیماران مبتلا به زخم معده ی ثابت شده ، احتمال کاهش سرطان معده ی رو به رشد ، بعد از درمان ریشه کنی نیز وجود دارد (۲۸).

مشکوک به این عفونت، توجه به دقت تست و قیمت آن و نیز مصرف آنتی بیوتیک یا داروهای مهار کننده ی پمپ پروتونی و یا ترکیبات بیسموت توسط بیمار، قبل از تشخیص بسیار ضروری است؛ همچنین بروز تظاهرات بالینی خاص نیز می تواند در نتیجه ی آزمایش تاثیر جدی بگذارد.

در بیماران جوان درمان شده ای که دچار سوء هاضمه ی شبه زخم شده اند، توصیه می شود پس از آزمایش سربولوژیک جهت تشخیص هلیکوباکتریا باوری، درمان آغاز گردد.

بیمارانی که سن آن هابیش از ۲۵ سال بوده و برای اولین بار دچار سوء هاضمه شده و نیز برای بیماران دیگر در هر گروه سنی که علائم خطر را از خود نشان می دهند، بهتر است آندوسکوپی بخش فوقانی دستگاه گوارش صورت پذیرد. در بیمارانی که در آندوسکوپی، غشاء مخاطی غیر عادی بوده و یا زخم معده وجود داشته باشد لازم است تامسوی ی بافتی جهت بررسی پاتولوژیک ارسال گردد.

پس از درمان زخم پپتیک و ریشه کنی هلیکوباکتریا باوری یکی از معیارهای تاثیر درمان، بهبود وضعیت بالینی و علائم بیمار است اما همیشه این ارتباط وجود نداشته به خصوص در مواقعی که با ریشه کن شدن میکروب و از بین رفتن علائم بالینی ارتباط قطعی و مستقیم وجود ندارد؛ لذا در صورتی که اطمینان از ریشه کن شدن میکروب ضروری باشد، بایستی از روش های تشخیصی استفاده شود. برای این منظور از روش های غیر تهاجمی، تست تنفسی اوره از پیشنهاد می شود.

برای پیگیری زخم معده، پیگیری آندوسکوپییک توصیه شده و چون در اینگونه موارد وضعیت بهبود یا پیشرفت زخم معده نیز باید مورد بررسی قرار گیرد لذا تست تنفسی اوره در این مرحله توصیه نمی گردد.

در مجموع، نظر بسیاری از محققین بر این است که پی گیری ریشه کنی میکروب در زخم اثنی عشر در تملی موارد ضروری نیست، ولی در افرادی که سلفه ی عارضه ی زخم پپتیک مثل خوربری، پروفوریشن (سوراخ شدن) یا اسناد دارند و یا به دلیل متابلازی یا سابقه ی کاسر معده در افراد درجه یک فلیمیل، تحت درمان ریشه کنی قرار گرفته اند، بررسی ریشه کنی پس از درمان لازم بوده و در بقیه ی موارد این ضرورت وجود نداشته و انجام آن مبنی بر شرایط بیمار و نظر پزشک معالج است.

نتایج یک تست کوچک کنترل شده و تصادفی حاکی از آن است، احتمال ابتلاء به پرتوبلاستیک در کسانی که برای عفونت H.Pylori تحت درمان قرار گرفتند، طی آندوسکوپی صورت گرفته بعد از یک سال، کمتر بود (۳۹).

به هر حال نتایج اولیه از آزمایش های بزرگ که انجام آن ها تا ۷ سال طول کشیده، هیچ گونه تفاوتی در تعداد مبتلایان به سرطان معده در بیمارانی که تحت درمان ریشه کنی H.Pylori قرار داشته اند نشان نمی دهد.

در غیاب تست های کلینیکی با کیفیت، ریشه کنی H.Pylori صرفاً برای جلوگیری از سرطان معده، در به غیر از بیماران فاقد علائم توصیه نمی شود.

بحث:

گاهی روش های تشخیصی هلیکوباکتریا باوری را به شکل دیگر به دو دسته تقسیم می کنند:

دسته ی اول روش هایی هستند که به طور مستقیم وجود میکروارگلیسم در آن ها آزمایش می شود نظیر هیستولوژی، کشت و PCR.

دسته ی دوم روش هایی هستند که به طور غیر مستقیم حضور باکتری به وسیله ی سنجش یکی از فرآورده های متابولیکی باکتری نظیر آرزیم اوره آز و یا سنجش میزان پلسخ هومورال میزبان به عفونت، مورد آزمون قرار می گیرد.

در انتخاب تست مناسب جهت تشخیص، توجه به این نکته بسیار ضروری است که آیا بیمار قبل از آزمایش به وسیله آنتی بیوتیک ها، بیسموت یا مهار کننده های پمپ پروتونی مورد درمان قرار گرفته است یا خیر، زیرا میزان جواب های معنی کاذب در این موارد به خصوص در آزمون هایی که وابسته به فعالیت آرزیم اوره آز است، افزایش می یابد (۳).

امروزه جهت تشخیص هلیکوباکتریا باوری، روش های سریع، غیر تهاجمی و ارزان، توسعه ی روز افزون پیدا کرده که به وسیله ی آن ها بتوان سیر ریشه کنی عفونت را بهتر از قبل پی گیری کرد.

از جمله ی این روش ها، بررسی سکولس ژنتیکی باکتری در مدفوع از طریق انجام آزمون PCR است که بدلیل محدودیت های خاص، این تکنیک هنوز به طور روتین پیشنهاد نمی شود (۳۱).

نتیجه گیری:

در انتخاب روش های تشخیص هلیکوباکتریا باوری در فرد

References:

1. Karen J. Goodman, PhD, Stephanie L. Joyce, BAsc, BHSc, and Kathleen P. Ismond, MSc. Extra-gastric Diseases Associated with Helicobacter pylori Infection. *Current Gastroenterology Reports* 2006; 8:458-464.
2. Nachmkin, Skirrow MP. Campylobacter, Arcobacter and Helicobacter. *Microbial inf 9th UK* 1998; 2:1237-1256.
3. Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2006, p. 449-490.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl 2):II37-42.
5. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:5 59-78.
6. Lacy BE, Rosemore J. Helicobacter pylori: ulcers and more: the beginning of an era. *J Nutr* 2001;131:27 89S-93S.
7. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490-7.
8. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Kaslow RA. A population based serologic survey of Helicobacter pylori infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis* 1996;174:11 20-3.
9. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzen van Zanten S, Sherman P, Small F, Flook N, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: update on the management of Helicobacter pylori—an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for H pylori infection. *Can J Gastroenterol* 2004;18:5 47-54.
10. Talley NJ, for the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:17 53-5.
11. Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study [Published correction appears in *J Fam Pract* 1997;45:189]. *J Fam Pract* 1997;44:5 45-55.
12. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Escobedo S, Grace E, Lee J, Sinclair P, et al. Economic evaluation of Helicobacter pylori eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of H. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:3 49-58.
13. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:17 58-63.
14. McGee DJ, Coker C, Testerman TL. The Helicobacter pylori flbA flagellar biosynthesis and regulatory gene is required for motility and virulence and modulates urease of H. pylori and Proteus mirabilis. *J Med Microbiol* 2002;51(11):958-70.
15. Czinn SJ, Nedinal JG. Oral immunization against Helicobacter pylori. *Inf Immun* 1991;59(6):2359-2363.
16. Begum S, Sano T, Endo H. Mucosal change of the stomach with low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori follow up study of 48 cases. *J Med Invest* 2000;47(1-2):36-46.
17. Chisholm SA, Elteare B, Patel T, et al. Determination of Helicobacter pylori vacA allelic types by single-step multiplex PCR. *Letters in Applied Microbiology* 2002; 35(2):42-46.
18. Glupczynski Y. Microbiology and serology diagnostic tests for Helicobacter: an overview. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61(3):321-6.
19. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:18 33-55.
20. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004062.
21. University of Michigan Health System. Peptic ulcer disease: guidelines for clinical care. Accessed January 5, 2007, at: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/PUD05.pdf>.
22. Laine L, Schoenfeld P, Fennerly MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:3 61-9.
23. Talley NJ, Vakil N, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
24. Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, for the Bristol Helicobacter Project. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastroesophageal reflux: Bristol Helicobacter Project. *BMJ* 2004;328:1417.
25. DeVault KR, Castell DO, for the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200. & ...