

## فراوانی نسبی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان دیابتی مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

بهزاد شمس: متخصص اطفال، دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مهین هاشمی پور\*: فوق تخصص غدد کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و عضو هیأت

علمی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

سیدحسین سعادت: متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سیدمحمدحسن امامی: فوق تخصص گوارش استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

زهره عبدالیزدان: متخصص کودکان، استادیار دانشکده پرستاری و مامایی

اکبر حسن زاده: کارشناس ارشد آمار حیاتی، عضو هیأت علمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خسرو خطیبی: پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

ساسان حقیقی: پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

سیلوا هوسپیان: پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به حضور مجموعه‌ای از عوامل مختلف مستعدکننده، افزایش شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیابتی محتمل به نظر می‌رسد. این مطالعه، با هدف بررسی شیوع عفونت فوق در کودکان دیابتی و مقایسه آن با گروه شاهد به انجام رسیده است.

**روشها:** در یک مطالعه مقطعی، تعداد ۷۵ بیمار دیابتی ۱۸-۲ ساله و به همین تعداد کودک غیردیابتی به‌عنوان گروه شاهد انتخاب و هر دو گروه از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی همسان گردیدند. سپس در تمامی افراد مورد مطالعه، IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری اندازه‌گیری و فراوانی نسبی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر مبنای آزمون مذکور، مشخص گردید. در بیماران دیابتی با علائم گوارشی و سرولوژی مثبت، آندوسکوپي به منظور تأیید نهایی تشخیص و مشخص نمودن موارد نیازمند درمان انجام شد.

**یافته‌ها:** شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیابتی، ۲۲/۷٪ و در گروه شاهد ۱۷/۳٪ بود که اختلاف موجود، از نظر آماری معنی‌دار نبود. از نظر متغیرهای زمینه‌ای مانند سن، جنس، سن شروع دیابت، تعداد ویزیت طی شش ماهه اخیر، HbA<sub>1c</sub> و نیاز به انسولین روزانه، تفاوت معنی‌داری بین بیماران دیابتی آلوده به هلیکوباکتر پیلوری و افراد غیرآلوده، وجود نداشت. علائم گوارشی در کودکان دیابتی شایع‌تر از گروه شاهد بود ولی شیوع این علائم در دو گروه دیابتی آلوده و غیرآلوده، تفاوت معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** چنین به نظر می‌رسد که ابتلا به دیابت باعث افزایش شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان دیابتی نشده است. با این حال، برای تعیین اثر درمان اختلال یادشده در بهبود کنترل قند خون کودکان دیابتی نوع ۱، انجام مطالعات بیشتر ضرورت دارد.

**کلیدواژه‌ها:** دیابت نوع ۱، هلیکوباکتر پیلوری، شیوع، کودکان

\*نشانی: اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز تحقیقاتی درمانی حضرت صدیقه طاهره، طبقه همکف، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ تلفن: ۰۲۱۱-۳۲۵۹۹۲۳؛ شماره: ۰۲۱۱-۳۲۷۳۷۲۳؛ پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

## مقدمه

دیابت نوع ۱ شایع‌ترین اختلال متابولیک در کودکان و نوجوانان است و با توجه به شروع آن از سنین کودکی، می‌تواند دستگاه گوارش را همانند سایر اعضای بدن تحت تأثیر قرار دهد (۱). از سوی دیگر، تحقیقات نشان می‌دهند که هلیکوباکتر پیلوری در طی دوران کودکی وارد دستگاه گوارش می‌شود و برای مدت طولانی باقی می‌ماند (۲).

با توجه به استعداد بیماران دیابتی برای کسب عفونت‌های مختلف که می‌تواند ناشی از عواملی مانند اختلالات ایمنی متعدد، اختلالات حرکتی معده و افزایش تعداد ویزیت‌های بیمارستانی باشد (۳، ۱) و همچنین وجود شکایات گوارشی مختلف در این بیماران، این امر محتمل به نظر می‌رسد که علت برخی علائم گوارشی ذکر شده، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری باشد. یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده درباره وضعیت شیوع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیابتی نوع ۱، نشانگر نتایج متناقضی بوده‌اند، به صورتی که در یک مطالعه، شیوع هلیکوباکتر پیلوری به‌طور واضحی در بیماران دیابتی نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (۴) اما در یک مطالعه دیگر، شیوع عفونت با باکتری مذکور در بیماران دیابتی نوع ۱، که سنی کمتر از ۲۴ سال داشتند، نسبت به دو گروه شاهد پایین‌تر بود (۵).

با توجه به نکات فوق، این مطالعه با هدف بررسی فراوانی نسبی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در کودکان دیابتی نوع ۱ و مقایسه آن با گروه شاهد غیردیابتی به انجام رسیده است.

## روشها

این مطالعه یک بررسی مقطعی بود و از شهریور تا بهمن ۱۳۸۱ به انجام رسید. نمونه مورد بررسی در این مطالعه بیماران دیابتی ۱۸۲ ساله مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان و روش نمونه‌گیری از نوع آسان بود. شرایط ورود به مطالعه شامل سن بین ۱۸-۲ سال و وجود پرونده قبلی (حداقل به مدت یک‌سال) در مرکز تحقیقات می‌شد. افراد گروه شاهد از کودکان فامیل افراد

گروه دیابتی با سنین ۱۸-۲ سال انتخاب و افراد دو گروه از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی همسان‌سازی گردیدند. در نهایت ۷۵ نفر جهت هر کدام از گروه‌های شاهد و مورد انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات، برگ ثبت داده‌ها بود. بعد از انجام ویزیت، اطلاعات لازم شامل جنس، سن، تعداد افراد خانواده، سن تشخیص دیابت، طول مدت دیابت، تعداد ویزیت طی شش ماهه گذشته در مرکز تحقیقات، سطح  $HbA_{1c}$  و متوسط نیاز به انسولین در سه ماهه گذشته (برحسب U/kg/day)، علائم گوارشی شامل تهوع، نفخ و درد شکم از بیمار یا والدین او کسب و در صورت لزوم از پرونده بیمار استخراج می‌گردید.

از تمام بیماران دیابتی و افراد گروه شاهد ۳ سی‌سی نمونه خون وریدی برای آزمایش سرولوژی پادتن ضد هلیکوباکتر پیلوری از نوع IgG (Anti-HP IgG) گرفته می‌شد و سرم آنان به وسیله سانتریفوژ جدا و بعد از فریز کردن به آزمایشگاه ارسال می‌گردید. علاوه بر این، در بیماران دیابتی همزمان یک نمونه خون وریدی برای بررسی  $HbA_{1c}$ ، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL<sup>۱</sup> گرفته می‌شد. جهت سنجش Anti-HP IgG از روش ELISA<sup>۲</sup> و کیت شرکت دیاگنوستیک ساخت کشور انگلستان استفاده گردید. جواب سرولوژی IgG به صورت ایندکس گزارش می‌شد که ایندکس کمتر از ۰/۹ منفی، ایندکس بین ۰/۹ و ۱/۱ بینابینی و ایندکس بالای ۱/۱ مثبت تلقی می‌گردید. پس از آماده شدن جواب آزمون سرولوژی، در صورتی که بیمار دیابتی از نظر هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود و علائم تبییک گوارشی (درد اپی‌گاستر، تهوع، نفخ شکم و درد شکم) داشت، جهت اندوسکوپی به فوق تخصص گوارش ارجاع داده می‌شد و در صورت مشاهده شواهد قطعی وجود هلیکوباکتر پیلوری در آندوسکوپی و کشت بیوپسی، به مدت ۲ هفته تحت درمان با ۳ داروی آموکسی‌سیلین (۵۰ mg/kg/day)، مترونیدازول (۲۰ mg/kg/day) و امپرازول (۱ mg/kg/day) قرار می‌گرفت، ۳ ماه بعد از درمان مجدداً ویزیت می‌شد و

<sup>1</sup> High-density lipoprotein

<sup>2</sup> Enzyme-linked immunosorbent assay

HbA<sub>1c</sub> بررسی می‌گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، از روش‌های آماری مجذور کای، t-test و آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. نرم‌افزار مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، SPSS نسخه ۱۰ بود و در تمامی موارد  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی می‌شد.

## یافته‌ها

میانگین سن در دو گروه بیمار و شاهد به ترتیب  $12/93 \pm 3/8$  و  $11/08 \pm 3/56$  سال بود ( $P > 0/05$ ). توزیع فراوانی بیماران دیابتی و گروه شاهد از نظر جنس هیچگونه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = 0/26$ ). اندازه‌گیری عیار Anti-HP IgG نشان داد که ۱۷ کودک دیابتی (۲۲/۷٪) و ۱۳ کودک از گروه شاهد (۱۷/۳٪) تیتر مثبت IgG داشتند که آزمون  $X^2$  هیچگونه اختلاف معنی‌داری را بین این دو گروه نشان نداد ( $P = 0/21$ ). شیوع هلیکوباکتریلوری در هر دو گروه شاهد و دیابتی از نظر جنس به صورت جداگانه بررسی گردید که آزمون  $X^2$  در هیچکدام از گروه‌های دیابتی و شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (به ترتیب  $P = 0/34$  و  $P = 0/32$ ). تجزیه و

تحلیل انجام شده جهت بررسی ارتباط بین تعدادی از متغیرهای مختلف و شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران دیابتی در جدول ۱ نشان داده شده است. فراوانی نسبی علائم گوارشی در بیماران دیابتی و گروه شاهد با استفاده از آزمون دقیق فیشر مقایسه گردید. آزمون فوق تفاوت معنی‌داری را از نظر درد شکم، درد اپی‌گاستر و نفخ شکم در دو گروه دیابتی و شاهد نشان داد (به ترتیب  $P = 0/023$ ،  $P = 0/045$  و  $P = 0/017$ ) ولی در مورد تهوع تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P = 0/06$ ). نتایج آزمون دقیق فیشر که به منظور بررسی ارتباط بین علائم گوارشی و شیوع HP انجام شد، نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر درد شکم، درد اپی‌گاستر و نفخ شکم در دو گروه HP مثبت و HP منفی بیماران دیابتی وجود ندارد ولی در مورد تهوع، آزمون، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (جدول ۲). در بیماران دیابتی HP مثبت، تنها ۳ نفر علائم تپیک گوارشی داشتند که جهت انجام آندوسکوپی به متخصص گوارش معرفی گردیدند. یکی از بیماران حاضر به انجام آندوسکوپی نشد. دو نفر دیگر بعد از آندوسکوپی تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر قرار گرفتند.

جدول ۱- مقایسه یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و دموگرافیک کودکان دیابتی HP مثبت و HP منفی

P value	*HP		
	مثبت	منفی	
0/36	5/4 ± 1/2	5/2 ± 1/4	تعداد افراد خانواده (نفر)
0/12	12/7 ± 3/2	11/8 ± 3/9	سن (سال)
0/47	9/4 ± 3/9	9/4 ± 3/9	سن شروع دیابت (سال)
0/27	3/7 ± 2/0	3/3 ± 2/3	طول مدت دیابت (سال)
0/29	2/3 ± 1/4	2/7 ± 2	تعداد ویزیت طی ۶ ماه اخیر
0/26	0/29 ± 1/05	0/57 ± 1/2	قد SDS
0/17	9/6 ± 2/2	10/2 ± 2/2	متوسط HbA <sub>1c</sub> در ماه قبل (برحسب درصد)
0/3	0/95 ± 0/20	0/99 ± 0/41	نیاز به انسولین روزانه (U/kg/day)
0/4	66/8 ± 35/1	68/7 ± 25/7	صدک (percentile) تری‌گلیسرید
0/42	49/6 ± 31/1	51/3 ± 31/4	صدک کلسترول
0/28	33/7 ± 29/1	38/0 ± 26/0	صدک کلسترول HDL†

\* Helicobacter pylori

† High-density lipoprotein

جدول ۲- فراوانی نسبی حالت تهوع در بیماران دیابتی HP مثبت و HP منفی

کل	حالت تهوع قبل از درمان		تعداد	HP منفی
	ندارد	دارد		
۵۷	۲	۵۵	۹۶/۵٪	در گروه
۱۷	۳	۱۴	۸۲/۴٪	تعداد
۷۴	۵	۶۹	۹۳/۲٪	در گروه
۱۰۰٪	۳/۵٪	۹۶/۵٪		
۱۰۰٪	۱۷/۶٪	۸۲/۴٪		
۱۰۰٪	۶/۸٪	۹۳/۲٪		

Fisher's Exact test P = ۰/۰۳۸

وجود دارد و حداکثر تا ۵۰٪ بچه‌های با سطح اقتصادی - اجتماعی پایین در این کشورها، عفونت هلیکوباکتر پیلوری را کسب می‌کنند (۸) در حالی که در مطالعه ما فراوانی نسبی عفونت در هر دو گروه دیابتی و شاهد به مراتب کمتر از مقادیر ذکر شده، بود. از سوی دیگر شیوع کمتر عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مطالعه ما ممکن است به علت آزمون تشخیصی مورد استفاده در این مطالعه باشد. هر چند آزمون فوق دارای حساسیت ۸۸-۹۹٪ و ویژگی ۸۸-۹۵٪ جهت تشخیص هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد (۸)، ممکن است این آزمون روش مناسبی برای تشخیص عفونت در کشور ما نباشد. البته در مطالعه‌ای که در بابل در سال ۱۳۷۹ انجام شد و در آن هر سه روش اوره‌آز سریع، سرولوژی و هیستولوژی مورد مقایسه قرار گرفت، این نتیجه به دست آمد که در صورت استاندارد نمودن روش سرولوژی (ELISA)، این شیوه در تشخیص هلیکوباکتر پیلوری مطمئن به نظر می‌رسد و به اندازه هیستولوژی با آزمون اوره‌آز سریع، کارایی دارد (۹). همچنین در مطالعات مختلف نشان داده شده که از ELISA می‌توان به‌عنوان یک آزمون تشخیصی غیرتهاجمی برای غربالگری افراد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری استفاده کرد (۱۰)، اگرچه برخی غربالگری این عفونت را در افراد بدون علامت بی‌فایده می‌دانند (۱۱).

در مطالعه Begue و همکاران، آلودگی پس از مثبت شدن آزمون سرولوژی، با آزمون تنفسی اوره (UBT)<sup>۱</sup> تأیید

در هر دو نفر، علائم گوارشی بعد از درمان برطرف گردید. در بیمار اول HbA<sub>1c</sub> قبل از درمان ۹/۳٪ بود که بعد از درمان به ۸/۵٪ رسید. همچنین در بیمار دوم سطح HbA<sub>1c</sub> پیش از شروع درمان ۸/۵٪ بود که پس از درمان به ۱۰/۱٪ رسید. با توجه به تعداد اندک بیماران درمان شده، مقایسه HbA<sub>1c</sub> قبل و بعد از درمان با آزمونهای آماری مقدور نبود.

### بحث

هدف اصلی این مطالعه، تعیین فراوانی نسبی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان دیابتی ۱۸-۲ ساله و مقایسه آن با گروه شاهد بود. عدم مشاهده تفاوت معنی دار در میزان شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیابتی و گروه شاهد در مطالعه حاضر ممکن است به دلایل مختلفی از قبیل تعداد کم افراد مورد مطالعه و روش مطالعه باشد. در مطالعه انجام شده توسط Mahmut و همکاران، میزان مثبت بودن سرمی هلیکوباکتر پیلوری در دیابتی‌ها مشخصاً بیش از گروه شاهد بود (۴۷/۵٪ در مقایسه با ۱۸/۹٪) (۶). یکی دیگر از علل این تفاوت ممکن است وضعیت اقتصادی - اجتماعی مناسب شهر اصفهان باشد. چنانچه در مطالعه Begue و همکاران بر روی ۷۳ بیمار، ۱۱ نفر به هلیکوباکتر پیلوری آلوده بودند که همگی سیاه‌پوست و با درآمد کم و از افراد بی‌خانمان بودند (۷). شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان کمتر از ۱۰ سال در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪ گزارش شده است. عفونت فوق در کشورهای توسعه یافته، در کمتر از ۱۰٪ افراد

<sup>1</sup> Urea breath test

مقدار  $HbA_{1c}$  به‌طور واضح در HP مثبت‌ها کمتر بود ( $P=0/02$ ) (۱۷).

در مطالعه حاضر علائم درد شکم، درد اپی‌گاستر و نفخ شکم در بیماران دیابتی شایع‌تر از گروه شاهد بود ولی شیوع حالت تهوع در بیماران دیابتی و گروه شاهد برابر بود. در مطالعه Marcello و همکاران، بوی بد دهان (halitosis) در بیمارانی که HP مثبت بودند، واضحاً افزایش داشت ولی مشابه با مطالعه حاضر، از نظر دیگر علائم گوارشی (درد اپی‌گاستر، آروغ، احساس پری شکم بعد از غذا، تهوع و استفراغ) تفاوتی معنی‌دار وجود نداشت (۱۲). با این حال، در مطالعه Gasbarrini و همکاران شیوع درد اپی‌گاستر، سوزش سردل و نفخ شکم در بیماران دیابتی HP مثبت، بیشتر از بیماران دیابتی HP منفی گزارش گردیده است (۱۶). پایین‌تر بودن سن کودکان دیابتی انتخاب شده در مطالعه حاضر که پرسیدن علائم گوارشی را در آنها مشکل می‌نماید، ممکن است توجیهی برای شیوع برابر علائم گوارشی در بیماران HP مثبت و HP منفی باشد.

با توجه به اهمیت حضور عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیابتی، با اینکه در مطالعه ما ارتباطی بین دیابت و هلیکوباکترپیلوری مشاهده نگردید، پیشنهاد می‌شود تا مطالعات بعدی با تعداد نمونه بیشتر صورت گیرد. همچنین توصیه می‌شود بیماران دیابتی نوع ۱ که دارای علائم گوارشی مشکوک می‌باشند، مورد بررسی تکمیلی قرار گیرند و در صورت وجود بایستگی (indication)، تحت درمان قرار گیرند.

### سپاسگزاری

هزینه این طرح پژوهشی با شماره ۸۱۱۷۸ از طرف معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اصفهان تأمین گردیده است. نویسندگان مراتب تشکر خود را از سرکار خانم کبیرزاده به‌دلیل همکاری فعال ایشان در زمان اجرای طرح ابراز می‌دارند. همچنین از کارکنان محترم پذیرش و آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان قدردانی می‌گردد.

می‌گردید ولی با وجود این، از ۷۱ کودک دیابتی فقط ۱۱ نفر آلوده بودند (۷). همچنین در مطالعه Candelli و همکاران در ایتالیا، بعد از آزمون UBT، سنجش IgG علیه Cag A (cytotoxin associated gen-A) انجام می‌گرفت. در این مطالعه از ۱۲۱ بیمار، ۳۴ نفر آلوده بودند که در مقایسه با گروه شاهد، اختلاف معنی‌دار نبود (۱۲). در مطالعه ما، مشابه مطالعات قبلی (۸، ۱۲-۱۴)، سرولوژی هلیکوباکترپیلوری مثبت در هریک از گروه‌های دیابتی و شاهد در پسران و دختران تفاوت معنی‌داری نداشت. هرچند در بعضی منابع ذکر گردیده که شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری با افزایش تعداد افرادی که در یک مکان زندگی می‌کنند بیشتر می‌شود (۸)، اما در مطالعه انجام شده توسط Begue و همکاران بر روی بیماران دیابتی، همانند نتایج مطالعه ما، شیوع عفونت با تعداد افراد خانواده ارتباطی نداشته است (۷). البته در صورت افزایش تعداد افراد مورد مطالعه، ممکن بود به نتایج دیگری می‌رسیدیم. طول مدت دیابت در این مطالعه، با شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری ارتباط نداشت. در مطالعه Saladri و همکاران میزان آلودگی با طولانی شدن مدت بیماری بیشتر می‌شد (۱۵) ولی در مطالعه Pocecco هیچگونه ارتباطی بین طول مدت دیابت و شیوع هلیکوباکترپیلوری وجود نداشت که مشابه نتایج مطالعه ما بود (۱۴). با این حال در مطالعه Gasbarrini و همکاران مشاهده گردید که با افزایش طول مدت بیماری دیابت، شیوع هلیکوباکتر پیلوری افزایش می‌یابد (۱۳، ۱۶).

میانگین  $HbA_{1c}$  در بیماران دیابتی HP مثبت و HP منفی در مطالعه ما تفاوتی نداشت. در حقیقت چنین به‌نظر می‌رسد که عفونت هلیکوباکترپیلوری سبب بدتر شدن کنترل دیابت نشده است. از سوی دیگر در مطالعه ما میزان نیاز به انسولین (DIR)<sup>۱</sup> نیز در دو گروه HP مثبت و HP منفی تفاوتی نداشت در حالی که در مطالعه Begue نشان داده شد که  $HbA_{1c}$  و نیاز به انسولین روزانه، در بیماران دیابتی HP مثبت بیشتر از بیماران دیابتی HP منفی بوده است (۷). نکته جالب توجه آنکه در مطالعه Colombo و همکاران، نتیجه‌ای متضاد به‌دست آمد و

<sup>1</sup> Daily insulin requirement

## مآخذ

1. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Digestive Diseases and Sciences* 1996; 41: 458-61.
2. Ruiz - Palacios G.M, Pickering L.K. *Campylobacter* and *Helicobacter*. In: McMillan JA (editor). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p 953-9.
3. Arslan D, Kendirci M, Kurtoglu S, Kula M. *Helicobacter pylori* infection in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000; 13: 553-6.
4. Marrollo M, Latella G, Melideo D, Storelli E, Iannarelli R, Stornelli P, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Digestive and Liver Disease* 2001; 33: 21-9.
5. de Luis DA, de la Calle H, Roy G, de Argila CM, Valdezate S, Canton R, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39: 143-6.
6. Coker M, Can S, Darcan S, Orbak Z, Aydogdu S, Yagci RV. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with diabetes mellitus type 1. *Journal of Tropical Pediatrics* 2001; 47: 123-4.
7. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A. *Helicobacter pylori* infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 1999 ; 103: 83-6.
8. Rowland M, Broke B, Drumm B. Gastritis and Peptic Ulcer Disease. In: Walker DA (editors). *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 3rd edition. Hamilton: BC Decker; 2000. p 383-404.
9. اسماعیلی، محمدرضا؛ مرادی، سیاوش. بررسی مقایسه‌ای سه شیوه تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری (هیستولوژی، تست اوره آز سریع و سرولوژی) در اطفال. *مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران*؛ ۱۳۸۱؛ سال ۱۲ (شماره ۳۶): ۱۱۶ - ۱۳۱.
10. Hafeez A, Ali S, Hassan M. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of the Pakistan Medical Association* 1999; 49: 112-4.
11. Hassal E. Peptic ulcer disease and current approaches to H. Pylori. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 462-8.
12. Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Bartolozzi F, et al. *Helicobacter pylori* gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003; 111: 800-3.
13. Arslan D, Kendirci M, Kurtoglu S, Kula M. *Helicobacter pylori* infection in children with insulin – dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000; 13: 553-6.
14. Pocecco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of *Helicobacter pylori* infection associated with cow's milk antibody in young diabetes. *Acta Paediatrica* 1997; 86: 700-3.
15. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M, Landi F, Mazzanti L, Stella FA, et al. *Helicobacter pylori* and type 1 diabetes mellitus in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; 28: 307-9.
16. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, DeLuca A, Franceschi F, Candelli M, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin - dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1998; 10: 469-72.
17. Colombo C, Tomasi PA, Meloni GF, Marinaro AM, Ogana A, Meloni T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in children with type 1 diabetes mellitus in Sardinia. *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 2002; 15: 91-5.