

## بررسی ارزش تشخیصی سرولوژی در مقایسه با پاتولوژی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری

دکتر سید محمد مهدی میرناصری<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه یوردخانی<sup>۱</sup>، دکتر بهار اله وردی<sup>۲</sup>، دکتر فریده سیاوشی<sup>۳</sup>، دکتر غلامرضا خاتمی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، بخش میکروب شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف

جایگزینی میکروب هلیکوباکتر پیلوری در معده در اوایل کودکی روی می دهد و یکی از شایع ترین عوامل عفونی در انسان می باشد که با ایجاد آسیب نسبی در دستگاه گوارش فوقانی باعث مستعد کردن فرد به زخم معده، دئودنوم، لنفوم و سرطان معده می شود. روش های تهاجمی - تشخیصی این عفونت، از طریق کشت و بررسی پاتولوژی نمونه حاصل از انجام آندوسکوپی می باشد. روش های غیر تهاجمی آن تست تنفسی با کربن نشاندار و سرولوژی است. با توجه به اینکه کیت های سرولوژی موجود در کشور برای بزرگسالان ساخته شده است، ما تصمیم گرفتیم که مقایسه ای با تست های استاندارد داشته باشیم تا ارزش تشخیصی آنها را مشخص نماییم.

#### روش بررسی

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی (Cross-sectional) بر روی ۱۰۰ نفر از کودکان و نوجوانان ۱۸-۶ ساله مراجعه کننده به بخش گوارش بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شد. از بیمارانی که در آندوسکوپی آنها، التهاب، زخم و گاستریت ندولر داشتند و فاقد سابقه سوختگی، مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID) و استرس منجر به زخم بودند، نمونه بیوپسی از ناحیه آنتروم معده جهت بررسی و پاتولوژی برداشته شد و همزمان ۳ سی سی خون وریدی برای انجام آزمون سرولوژی IgG به روش الایزا از ایشان گرفته شد.

#### یافته ها

از ۱۰۰ کودک ۶۰ پسر و ۴۰ دختر وارد مطالعه شدند و ۹۱٪ از کودکان تحت بررسی، دارای سابقه بیماری گوارشی و ۲۸/۶٪ بیمارانی سابقه بیماری گوارشی را در خانواده ذکر می کردند که در ۱۷/۱٪ پدر خانواده سابقه بیماری گوارشی را داشته است. التهاب، زخم و آروزویون به ترتیب در ۹۴٪، ۳۱/۴٪ و ۳۴/۴٪ بیمارانی مشاهده شد. در ۵۰٪ موارد التهاب در معده و به صورت ندولر بوده است. محل زخم ۱۷٪ در معده و محل آروزویون در ۲۳٪ در دئودنوم بوده است. آزمون اوره آز، سرولوژی و پاتولوژی به ترتیب در ۵۷٪، ۳۵٪ و ۲۹٪ مثبت گزارش شد. حساسیت و اختصاصی بودن تست سرولوژی نسبت به پاتولوژی به ترتیب ۷۱٪ و ۴۵٪ به دست آمد.

#### نتیجه گیری

تست سرولوژی در کودکان نسبت به تست های تشخیصی استاندارد تهاجمی هلیکوباکتر پیلوری از حساسیت و ویژگی پایینی برخوردار است.

کلیدواژه: پاتولوژی، سرولوژی، کشت، هلیکوباکتر پیلوری

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۱، بهار ۱۳۸۸، ۲۳-۲۶

#### زمینه و هدف

هلیکوباکتر پیلوری (HP) باکتری گرم منفی با تمایل به جایگزینی در مخاط معده

نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان،

بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن و نمابر: ۰۲۱-۶۶۹۲۴۵۴۵

پست الکترونیک: mirna@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۵/۳۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۶/۲۹

تاریخ پذیرش: ۸۸/۶/۳۰

است. عفونت با آن شایع می باشد و این امر معمولاً در اوایل دوران کودکی رخ می دهد. در ۱۵-۵ درصد کودکان اروپایی IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در سرم مثبت می باشد. در کشورهای در حال توسعه میزان عفونت با این باکتری تا ۵۰٪ گزارش شده است. (۲۰)، هلیکوباکتر پیلوری با گاستریت و بیماری زخم پپتیک در ارتباط می باشد به طوری که در بزرگسالان ارتباط محکم بین زخم دئودنوم و عفونت هلیکوباکتر پیلوری تا حدود ۹۵-۱۰۰٪ ذکر شده که این ارتباط در کودکان نیز قابل ملاحظه است. (۴ و ۳) هم چنین هلیکوباکتر پیلوری در پاتوژنز آدنوکارسینوم و لنفوم معده در بزرگسالی نیز نقش دارد. (۶ و ۵). گرچه نقش آن در دیس پیپسی و بیماری های خارج دستگاه

اطلاعاتی کامپیوتری ذخیره گردید و نهایتاً با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۰ و با استفاده از آزمون های توصیفی و جداول متقاطع تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

#### یافته ها

این مطالعه روی ۱۰۰ بیمار (۶۰ پسر و ۴۰ دختر) در محدوده سنی ۶ تا ۱۸ سال انجام شد و مشخص گردید که ۹۱٪ کودکانی که به بخش آندوسکوپی مراجعه و در بررسی معده دارای ضایعاتی هستند، سابقه بیماری گوارشی مثبت دارند و تنها ۶/۲۸٪ آنها در خانواده نیز دارای سابقه بیماری گوارشی می باشند. در بررسی انجام شده ضایعات مشاهده شده شامل التهاب مری، التهاب ندولر معده، التهاب غیرندولر معده و التهاب توأم مری و معده به ترتیب ۲/۹٪، ۵۰٪، ۸/۸٪ و ۳۳/۴٪ بیماران مشاهده شد. در ۱۷/۱٪ افراد تحت بررسی زخم در معده و ۱۴/۳٪ در دئودنوم مشاهده شد. در ۶۸/۶٪ موارد زخم در آندوسکوپی بیماران مشهود نبود. ۶۶٪ بیماران تحت بررسی بدون آروزیون و به ترتیب ۲/۹٪، ۸/۶٪ و ۲۳٪ بیماران دارای آروزیون در مری، معده و دئودنوم بودند. نتیجه تست اوره آز در ۵۷٪ بیماران مثبت و تست سرولوژی در ۳۵٪ بیماران مثبت گزارش شد. تنها در ۲۹٪ بیماران نتیجه پاتولوژی از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری مثبت گزارش شد. ۱۶٪ بیماران جواب سرولوژی منفی داشتند در حالی که جواب پاتولوژی آنها مثبت گزارش شد (منفی کاذب) و ۳۴٪ بیماران جواب سرولوژی منفی داشتند و جواب پاتولوژی آنها نیز منفی گزارش شد. ۱۳٪ بیماران جواب سرولوژی و پاتولوژی مثبت داشتند و در ۱۳٪ بیماران جواب سرولوژی مثبت و پاتولوژی منفی گزارش شد (مثبت کاذب).

#### بحث

عفونت هلیکوباکتر پیلوری عامل ایجاد گاستریت و زخم های پپتیک می باشد و نیز با ایجاد سرطان معده در ارتباط می باشد. تقریباً ۵۰٪ جمعیت جهان خصوصاً در کشورهای در حال توسعه آلوده به هلیکوباکتر پیلوری هستند. در اغلب افراد، عفونت در دوران کودکی کسب می شود و با عواملی نظیر سطح اقتصادی اجتماعی پایین و آلودگی سایر افراد خانواده در ارتباط است. گرچه علامت بالینی غالباً مدت ها بعد از عفونت اولیه ایجاد می شود اما ممکن است کودکان آلوده به هلیکوباکتر پیلوری نیز دچار گاستریت، زخم، مالتوما و به ندرت آتروفی معده و متاپلازی روده ای شوند. (۱۰)، برخی محققین از آزمون های سرولوژیک غیر تهاجمی برای غربالگری استفاده می کنند. پاره ای پژوهش ها کاربرد این آزمون ها را به مطالعات اپیدمیولوژیک در کودکان سالم محدود می دانند. (۱۱-۱۳) عوامل مختلف نظیر سن، نژاد و موقعیت جغرافیایی همگی بر اعتبار این آزمون ها موثرند. (۱۱)، میزان های حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی در مطالعات گوناگون، ارقام متفاوتی را به دست می دهد. گروهی از محققین استفاده از سرولوژی را به عنوان ابزاری ارزشمند و غیر تهاجمی در تعیین آلودگی بیماران با شکایت های گوارشی به هلیکوباکتر پیلوری منطقی و مطلوب می سازد. در بررسی فرنک\* و همکاران در سال ۲۰۰۶ در ۱۰۸ بیمار ۱۷ تا ۱۷ ساله که اندیکاسیون انجام

گوارش نظیر بیماری های عروقی، ایمونولوژیک، ضایعات پوستی، کم خونی و اختلال رشد قدی مورد اختلاف نظر می باشد. کودکان جمعیت ایده آلی برای بررسی اثرات هلیکوباکتر پیلوری روی مخاط معده می باشند زیرا در این سن سایر عوامل ایجاد کننده بیماری های گوارشی (داروها، تنباکو و الکل) وجود ندارد. (۷) در این بین قدم اولیه در درمان بیماران، شناسایی باکتری است. تاکنون راه های مختلفی برای شناسایی آن به کار گرفته شده که شامل روش های تهاجمی و غیر تهاجمی است. روش تشخیصی استاندارد، آندوسکوپی و تهیه بیوپسی جهت بررسی بافت شناسی، کشت و تست اوره آز سریع می باشد. (۸ و ۹) روش های تهاجمی چندان برای گروه سنی اطفال مطلوب نیست از این رو تمایل به انجام روش های غیر تهاجمی وجود دارد. در میان روش های غیر تهاجمی، تست تنفسی به دلیل مشکلاتی نظیر نیاز به ناشتا بودن بیمار، طول آزمون، پاسخ تاخیری و هزینه گزاف مورد استقبال نیست.

از میان روش های غیر تهاجمی که نیاز به آندوسکوپی را مرتفع می سازند تجسس آنتی ژن در مدفوع و اندازه گیری آنتی بادی در سرم و بزاق و نیز آزمون تنفسی با اوره به صورت گسترده انجام می شوند. از آنجایی که ممکن است به ویژه در اطفال کم سن تر تراکم پائین تعداد باکتری در مخاط سبب عدم تجسس آن در آزمون هایی نظیر پاتولوژی یا تست اوره آز گردد به روش های سرولوژی بیشتر توجه می شود. در این میان بررسی آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتر پیلوری در سرم به دلیل سهولت، ارزانی و سرعت زیاد قابل ملاحظه است. در متون موجود مطالعات بسیار گسترده با میزان های بسیار متفاوت از حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی و دقت مشاهده می گردد. گروهی از محققین استفاده از سرولوژی را به عنوان ابزاری ارزشمند و غیر تهاجمی در تعیین آلودگی بیماران دارای شکایات گوارشی به هلیکوباکتر پیلوری می شناسند.

#### روش بررسی

این مطالعه یک پژوهش کاربردی بود که روی کودکان دارای مشکلات گوارشی انجام شد. کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ ساله که نیاز به انجام آندوسکوپی فوقانی داشتند، وارد مطالعه شدند. در این حال از بیماران که دچار ضایعات التهاب، زخم، گاستریت ندولر بوده و نیز سابقه سوختگی، مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) و استرس منجر به زخم نداشتند نمونه بیوپسی از ناحیه آنتر جهت پاتولوژی گرفته شد. نمونه در دیارتمان پاتولوژی پس از آماده سازی، تحت رنگ آمیزی با محلول گیمسا جهت وجود باکتری هلیکوباکتر پیلوری و رنگ آمیزی همانوکسیلین اتوزین از نظر تغییرات التهابی نسجی قرار گرفت. در همین حال از همان بیماران به مقدار ۳ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. نمونه های خون نیز به آزمایشگاه خصوصی ارسال شده و در آنجا جهت بررسی IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری با روش الایزا (Elisa) مورد آزمایش قرار گرفتند و کیت مورد استفاده محصول شرکت پیشتاژ طب و cut off برای تعیین موارد مثبت سرولوژی ۱۲ miu/ml بود. سپس اطلاعات بیماران و نتایج آزمایش های آنها در بانک

\* Frenck

صورت وسیعی در بالغین بررسی شده است. (۲۶ و ۲۷)، ولیکن مطالعات اندکی در این مورد در اطفال انجام شده است. در کشورهای در حال توسعه، کلونیزاسیون اولیه هلیکوباکتر پیلوری در دوران کودکی صورت می گیرد در نتیجه اغلب بالغین آلوده، کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری را به مدت طولانی داشته اند و همین موضوع منجر به تقابل عمل طولانی مدت میزبان و باکتری شده است. این اختلافات دقت تست های تهاجمی و غیرتهاجمی را در اطفال و بالغین تحت تاثیر قرار می دهد. در مطالعه ای که ما انجام دادیم، تست اوره آز در ۵۷٪ بیماران مثبت بود در حالی که تست سرولوژی در ۲۳٪ بیماران مثبت گزارش شد و تنها ۲۹٪ بیماران نتیجه پاتولوژی مثبت از نظر هلیکوباکتر پیلوری داشتند. بنابراین میزان مثبت کاذب تست سرولوژی ۱۰٪ و میزان منفی کاذب این تست در مطالعه ما ۲۱٪ بوده است. بر اساس مطالعاتی که انجام شده است مدت زمان عفونت و توانایی میزبان در ایجاد پاسخ ایمنی در میزان مثبت شدن تست سرولوژی موثر است و در بعضی از بچه ها ممکن است مدت و شدت عفونت در حدی نباشد که پاسخ ایمنی را برانگیزد. (۲۸ و ۲۹). در یک مطالعه دکتر خوانا\*\*\*\*\* و همکاران میزان حساسیت بالایی (۹۱/۴٪) را برای سرولوژی (ELISA) در مقایسه با هیستولوژی بیان کرده اند. (۳۰)، در مطالعه دیگری توسط دکتر بونامیکو\*\*\*\*\* و همکارانش نشان داده شده است که سرولوژی روش مناسبی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بین اطفال نمی باشد. حساسیت پایین این تست در این مطالعه حدود ۸۰٪ بوده است بنابراین در این مطالعه این تست خصوصاً در اطفال به یک روش غیر تهاجمی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری توصیه نمی شود. (خصوصاً در اطفال کمتر از ۷ سال) در این مطالعه یک رابطه آماری معنی داری بین IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری و سن بیش از ۵ سال یافت شده است نظیر آنچه که در سایر مطالعات نیز بیان شده است. (۳۱)

### نتیجه گیری

مطالعه ما بر روی کودکان و نوجوانان ۶.۱۸ ساله انجام شده است ولی میزان حساسیت سرولوژی در این گروه سنی نیز پایین بوده است به طوری که میزان حساسیت سرولوژی در مقایسه با پاتولوژی ۵۵٪ و ویژگی آن ۶۱٪ بوده است. نتایج ما و نیز نتایج سایر مطالعات بیان کننده این موضوع هستند که استفاده از تست های سرولوژی باید محدود به مطالعات اپیدمیولوژیک شود و نباید به عنوان ابزار تشخیصی مورد استفاده قرار بگیرند. در مطالعه ما اغلب موارد سرولوژی نامنطبق با پاتولوژی به صورت مثبت کاذب یعنی حدود ۱۰٪ گزارش شد که شاید به علت باقی ماندن آنتی بادی های سرمی، حتی پس از بهبود عفونت چه به صورت خودبخودی یا در نتیجه درمان آنتی بیوتیکی سایر عفونت ها بوده است. (۳۲)، میزان منفی کاذب تست سرولوژی در مقایسه با پاتولوژی در مطالعه ما ۲۱٪ گزارش شده است که می تواند به علت سن کم بیماران ما و مراحل اولیه عفونت باشد. (۲۹)، و میزان حساسیت تست سرولوژی واضحاً بالاتر رفتن سن افزایش می یابد. نتیجه مطالعه ما نیز مطابق بسیاری از مطالعات بوده است.

\* Treepongkaruna      \*\* Muhsen                      \*\*\* Meqrard  
 \*\*\*\* Sabbi                      \*\*\*\*\* Manjunath                      \*\*\*\*\* Lee  
 \*\*\*\*\* Fawcett                      \*\*\*\*\* Fangrat                      \*\*\*\*\* Garcia-Diaz  
 \*\*\*\*\* Khanna                      \*\*\*\*\* Bonamico

آندوسکوپی دستگاه گوارش داشتند، بیوپسی معده انجام شد. از پاتولوژی، تست اوره آز سریع، کشت، آنتی ژن مدفوع، الایزا سرم و تست تنفسی اوره، بیشترین حساسیت و ویژگی از آن تست تنفسی اوره (UBT) و آنتی ژن مدفوع بود و سرولوژی ۵۰ درصد حساسیت داشت. (۱۲)، در مطالعه ترپونگ کارونا\* و همکاران در سال ۲۰۰۶ روش ایمون بلاتینگ (immune blotting) حساسیت ۱۰۰ درصد و ویژگی ۹۶/۲ درصد و ارزش اخباری مثبت ۹۱/۶ درصد و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد و دقت ۹۷/۳ درصد داشت. (۱۳)، میزان های مذکور در بررسی انجام شده توسط موهسن\*\* برای الایزا سرم به ترتیب ۳۴/۲، ۹۶/۳ و ۶۰ درصد بود. (۱۴)، پژوهشگران متفقاً بر آنند که استفاده از سرولوژی به عنوان ابزار غیر تهاجمی برای اثبات آلودگی اطفال به هلیکوباکتر پیلوری در صورتی می تواند کارآمد و سودمند باشد که میزان cut off برای رده سنی اطفال تغییر کند. در بررسی مگراند\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۵ با تغییر cut off، سرولوژی از ویژگی در حد عالی برخوردار بود. (۱۵)، هنگامی که میزان حداقل برای IgG سرمی بر ضد هلیکوباکتر پیلوری در حد ۲۰ U/ml در نظر گرفته شود، می تواند حساسیت ۹۳/۳٪، ویژگی ۷۵/۳٪، ارزش اخباری مثبت ۹۳/۵٪ و ارزش اخباری منفی ۸۳/۲٪ به دست آید. (۱۶)، حساسیت سرولوژی در قیاس با سایر آزمون های تشخیصی غیر تهاجمی با در نظر گرفتن نقطه عطف مناسب به میزان قابل قبولی خواهد رسید. (۱۹-۱۷)، در پژوهش سای\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۵ در ۲۰۵ بیمار، سرولوژی دارای ۶۰ درصد حساسیت و ۸۰ درصد ویژگی و ۷۲ درصد ارزش اخباری مثبت و ۹۰ درصد ارزش اخباری منفی بود. (۲۰)، مانجوناث\*\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند از ۸۲ بیمار دچار دیس پپسی، ۲۸ نفر دارای زخم پپتیک بودند و در ۲۶ مورد از آنان IgG بر ضد هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود. (۲۱)، لی\*\*\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۷ در بررسی مقایسه ای آزمون های غیر تهاجمی در هنگام کنگی های چینی تبار در باره ارزش سطح آنتی بادی در سرم و ادراک ملاحظه کردند آنتی بادی سرم ۵۲/۷ درصد حساسیت و ۸۷/۹ درصد ویژگی و ۷۵/۷ درصد دقت دارد و بنابراین میزان همبستگی زیر اپتیموم است. (۲۲)، فاوسیت\*\*\*\*\* و همکاران در یک بررسی کوهورت در جمعی از افراد نیوزیلندی ۱۱ تا ۲۶ ساله از سرولوژی به عنوان ابزاری جهت مطالعات اپیدمیولوژیک و به ویژه غربالگری سود جستند. (۲۳) فانگرات\*\*\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۶ با تحلیل آزمون های تست تنفسی اوره و سرولوژی و تجسس آنتی ژن بیشترین ارزش را در پیشگویی میزان باکتری و شدت التهاب معده و پاسخ به درمان ریشه کنی از آن تست تنفسی اوره دانستند. (۲۴)، در پژوهش گراسیا-دیاز\*\*\*\*\* و همکاران در سال ۲۰۰۲ از اندازه گیری IgG بر ضد هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک روش جایگزین قابل قبول و با دقت مطلوب یاد شده است. (۲۵)، در بررسی مانیز مشخص گردید که ۹۱٪ کودکانی که به بخش آندوسکوپی مراجعه و در بررسی معده دارای ضایعه بودند دارای سابقه بیماری گوارشی مثبت بودند و علامت دار بودند ولی تنها در ۲۹٪ آنها در خانواده نیز سابقه بیماری گوارشی وجود داشت. ضایعاتی که مادر آندوسکوپی مشاهده کردیم اغلب به صورت التهاب معده (۵۹٪) و در تعداد کمی نیز زخم معده (۱۷٪) و زخم دئودنوم (۲۳٪) بود. ارزش تست های تشخیصی تهاجمی و غیرتهاجمی برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری به

## REFERENCES

- Camorlinga-Ponce M, Torres J, Perez-Perez G, Leal-Herrera Y, Gonzalez-Ortiz B, Madrazo de la Garza A, et al. Validation of a serologic test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1264-70.
- Ernst PB, Gold BD. *Helicobacter pylori* in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:462-73.
- Rasquin – weber A. Pediatric clinical gastroenterology. 4th edition. Mosby company. 1995; 182-93.
- Walker A. Pediatric gastric intestinal disease. 2nd edition. Mosby company. 1996; 506-22.
- Smith W, Boyle T. *Helicobacter pylori*. In Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ, walker – Smith JA, Watkins JB, eds. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd edition. Philadelphia Pa: BC Decker Inc; 1991: 512-20.
- Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, Andersen LP, Bonnevie O, Jørgensen T. Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. *Gut* 1997; 41:169-76.
- Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, Carvalho AS, Barbosa AJ, Oliveira CA, et al. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:178-81.
- Chang MC, Wu MS, Wang HH, Wang HP, Lin JT. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test--a simple, accurate and non-invasive test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:299-302.
- Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354: 30-3.
- Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, Di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 238-41.
- Suarez G, Reyes VE, Beswick EJ. Immune response to *H. pylori*. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5593-8.
- Frenck RW Jr, Fathy HM, Sherif M, Mohran Z, El Mohammady H, Francis W, et al. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics* 2006; 118: e1195-202. Epub 2006 Sep 18.
- Treepongkaruna S, Nopchinda S, Taweewongsounon A, Atisook K, Pienvichit P, Vithayasai N, et al. A rapid serologic test and immunoblotting for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 267-71. Epub 2006 Jan 9.
- Muhsen K, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A, Cohen D. Evaluation of a urine-based enzyme-linked immunosorbent assay test for the detection of *Helicobacter pylori* infection among 3- to 5-year-old Israeli Arab healthy children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 398-401.
- Mégraud F; European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146:198-203.
- Deankanob W, Chomvarin C, Hahnvajanawong C, Intapan PM, Wongwajana S, Mairiang P, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients and volunteer blood donors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 958-65.
- Harris P, Perez-Perez G, Zylberberg A, Rollán A, Serrano C, Riera F, et al. Relevance of adjusted cut-off values in commercial serological immunoassays for *Helicobacter pylori* infection in children. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2103-9.
- Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* infection: invasive, noninvasive or both?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 482-4.
- 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 519-23.
- Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, Di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 238-41.
- Manjunath SM, Desai ND, Alexander J, Patil S, Ughade S, Sawant P. Can anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies be used to select patients with dyspepsia for gastroscopy?. *Trop Gastroenterol* 2006; 27: 122-6.
- Lee VW, Chan AK, Lee KK, Chan FK. Non-invasive serological detection of *Helicobacter pylori* antigens in adult Hong Kong Chinese non-ulcer dyspepsia patients. *Curr Microbiol* 2007; 54: 249-53. Epub 2007 Mar 16.
- Fawcett JP, Barbezat GO, Poulton R, Milne BJ, Xia HH, Talley NJ. *Helicobacter pylori* serology in a birth cohort of New Zealanders from age 11 to 26. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3273-6.
- Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 6-13.
- García-Díaz E, Castro-Fernández M, Romero-Gómez M, Vargas-Romero J. The effectiveness of (IgG-ELISA) serology as an alternative diagnostic method for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastro-intestinal bleeding due to gastro-duodenal ulcer. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 725-36.
- Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, Keppens E, Nijs J, Cadranet S, et al. Contribution of the C<sub>13</sub>-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Pediatrics* 1992; 90: 608-11.
- De Boer WA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Review of diagnostic techniques and recommendations for their use in different clinical settings. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 223: 35-42.
- Mitchell HM, Hazell SL, Kolesnikow T, Mitchell J, Frommer D. Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with a cagA-positive strain of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1996; 64: 1166-72.
- Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32: 1415-8.
- Khanna B, Cutler A, Israel NR, Perry M, Lastovica A, Fields PI, et al. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Infect Dis* 1998; 178: 460-5.
- Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M, Crisogianni M, Guido M, et al. Evaluation of stool antigen test, PCR on ORAL samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2004; 9: 69-76.
- Andersen LP, Wewer AV, Christiansen KM, Tvede M, Hansen JP, Henriksen FW, et al. The humoral immune response to *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. *APMIS* 1994; 102: 457-64.