مقایسه آزمون های مختلف در تشخیص هلیکوباکترپیلوری

دکتر سیدعلی فاضلی [۱]،محمود صفاری [۲]،دکتر رحمت الله یزدانی [۱]،
دکتر اکبر توکلی [۱]،دکتر طاهره خامه چیان [۳]،دکتر حسین شریفی [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای اختلالات گوارشی و نقش عمده هیلکوباکترپیلوری در بروز گاستروانتریت ، زخم اثنی عشر و آدنوکارسینومای معده و عدم وجود یک روش استاندارد طلایی مورد پذیرش عموم و به منظور مقایسه آزمونهای تهاجمی و غیر تهاجمی جهت تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۷۹ انجام گرفت .

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی بر روی ۱۲۷ بیمار که با علایم مختلف بیماری معده مراجعه و دارای اندیکاسیون اندوسکوپی بودند ،صورت پذیرفت .ضمن انجام گاستروسکوپی نمونه های متعدد از آنترمعده جهت کشت ،پاتولوژی و اوره آز سریع و جهت بررسی آنتی بادی IgG علیه باکتری از بیمار ۵cc خون گرفته شد .استاندارد طلایی در این مطالعه بر اساس کشت مثبت و همچنین بر اساس هیستولوژی توام با اوره آز سریع بود و میزان حساسیت ،ویژگی ،PPV و NPV هر یک از شاخصهای کشت ،اوره آز سریع ،هیستولوژی و الیزا با استاندارد مناسب محاسبه گردید .

یافته ها: تحقیق بر روی ۱۲۷ نفر با سنین ۱۸ ± ۴۶/۳ سال ،۷۵/۵ درصد مرد و ۴۲/۵ درصد زن انجام گرفت . مقایسه هریک از آزمونهای هیستولوژی ،کشت ،اوره آز سریع و الیزا با استاندارد طلایی کشت نشان داد که هر یک از آزمونها به تنهایی و یا توام بودن دو آزمون از سه آزمون هیستولوژی ،اوره آز سریع و الیزا از ارزش تشخیصی مناسبی برخوردار نیستند و در این مقایسه اوره آز سریع با PPV و NPV به ترتیب ۵۹/۳ و ۹۲/۳ از بیشترین ارزش برخوردار است .مقایسه هریک از آزمون ها به تنهایی و یا هیستولوژی توام با الیزا و یا اوره آز استاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره آز سریع نشان داد که کشت از کمترین ارزش تشخیصی با PPV و NPV به ترتیب ۵۶/۷ و ۵۰ درصد و هیستولوژی با بالاترین PPV و NPV به ترتیب ۹۰ و ۱۰۰ درصد برخوردار است .مقایسه آزمون الیزا با استانداردهای طلایی مختلف نشان داد که این آزمون از ویژگی بسیار پایین برخوردارست وحتی همراهی این آزمون باهیستولوژی ویااوره آزسریع نمی تواندتاثیرچندانی درتشخیص بگذارد

نتیجه گیری: نتیجه این که در ایران از اوره آز سریع و هیستولوژی به صورت توام در تشخیص عفونت هلیکو باکتر پیلوری می توان استفاده کرد وآزمون سرولوژی الیزا با کیت های تجارتی به دلیل ویژگی بسیار پایین توصیه نمی گردد ولی نتیجه منفی آن ممکن است گاهی کمک کننده باشد .

واژگان کلیدی: هلیکوباکترپیلوری ** الیزا ** استاندارد طلایی ** سرولوژی ،اوره آز سریع ** هیستولوژی

۱-دانشگاه علوم پزشکی اصفهان گروه میکروب شناسی
۲-دانشگاه علوم پزشکی کاشان — گروه میکروب شناسی
۳-دانشگاه علوم پزشکی کاشان — گروه پاتولوژی
۴-دانشگاه علوم پزشکی کاشان — گروه داخلی

مقدمه:

هلیکو باکتر پیلوری عامل مهمی در ایجاد گاستریت مزمن ،زخم معده و اختلال های وابسته به آن است (۱) . مطالعات متعدد نشان داده که این باکتری نقش مهمی در آدنوکارسینومای معده دارد (۲) .آژانس بین المللی تحقیق بر روی سرطان ،۵۵ درصد از سرطان های معده (سال /۵۰۰/۰۰) را به این باکتری نسبت می دهد(۳) و به همین دلیل در کلاس ۱کارسینوژنهای معده قرار می گیرد (٤) . هلیکوباکتر پیلوری یکی از عوامل مهم لنفوم تیپ MALT می باشد(۵) .در مورد نقش این باکتری در دیابت ،سنگ کیسه صفرا (٤) ،لنفومای بدخیم (٦) ،URTICARIA (۷) ،کوتاهی قد در بچه های (۸) ،سندرم SJOGRENS (۹) و بیماری عروق کرونر (۱۰) نیز تحقیقاتی صورت گرفته است .میزان آلودگی با باکتری در کشورهای پیشرفته ۲۰ درصد از افراد زیر چهل سال و ۵۰ تا ٦۰ درصد افراد بالای ٦۰ سال را در برمی گیرد. در کشورهای در حال توسعه بیشتر بزرگسالان آلوده بوده و این میزان ممکن است به ۸۰ تا ۹۰ درصد برسد .به علاوه ،بسیاری از موارد اکتساب باکتری در کودکی رخ می دهد (۱۱،٤) .با توجه به اهمیت موضوع ،تشخیص عفونت و درمان آن نقش مهمی در پیش گیری از عوارض فوق دارد .در حال حاضر، هیچ نوع روش استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری که به طور عمومی پذیرفته شده باشد ،وجود ندارد ،(۱۲) و به همین دلیل انتخاب روش به وضعیت بالینی بیمار بستگی دارد (۱۳) .برای تشخیص عفونت ناشی از این باکتری از روشهای متعدد تهاجمی و غیر تهاجمی استفاده می شود (٤) .ولی به نظر می رسد که روشهای تهاجمی بیشترموردپذیرش هستند(۱۲). مطالعات متعدد حساسیت و ویژگی هریک از روشها را متفاوت ذکر می کنند و تصور می شود که ممکن است فراسنج های مختلفی در این میان دخالت داشته باشند .به همین دلیل ،بررسی ارزش روشهای تشخیصی در هر مرکز ممکن است اهمیت خاصی داشته باشد .با عنایت به مساله مذکور ، این تحقیق به منظور مقایسه روشهای مختلف تهاجمی کشت ،هیستولوژی اوره آز سریع و روش غیر تهاجمی الیزا که بیشترین کاربرد را در این مورد دارد و اهمیت هریک از روشها در جمعیت مورد مطالعه در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۹ به عمل آمد .

مواد و روشها:

بیماران و نمونه گیری: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی و با نمونه گیری مستمر (Sequential) دوسوکوز انجام گرفت .بعد از گرفتن موافقت نامه ،شرح حال مختصر ،پرکردن پرسشنامه و آمده کردن بیمار از ۱۲۷ بیمار که با ناراحتی دستگاه گوارش مراجعه نموده و برحسب تشخیص گوارش دارای اندیکاسیون گاستروسکوپی بودند ،عمل اندوسکوپی با دستگاه فیبروسکوپی اولمپوس و توسط متخصص مربوط انجام و مشاهدات آندوسکوپی ثبت می شد .از بیماران چندین نمونه از ناحیه آنتر جهت کشت ،اوره آز سریع و بررسیهای هیستولوژی گرفته مس شد . در خاتمه نیز ۵cc خون از بیماران گرفته و به آزمایشگاه منتقل و وضعیت نمونه ها بررسی می گردید .

کشت : از هر بیمار دو نمونه جهت کشت گرفته شده و در یک لوله حاوی M ۰/۱۵ کلرور سدیم قرار داده و سپس در فلاسک ٤ درجه سانتی گراد در کمتر از ۳ ساعت به آزمایشگاه انتقال می یافت.

در زیر هود آزمایشگاه نمونه ها را خارج و در یک پلیت استریل قرار داده و آن را با لام استریل هموژن نموده و سپس نمونه را با لوپ استریل در محیط پایه کلمبیا آگار حاوی ۵ درصد خون فشرده انسانی و ۵ درصد جنین گوساله (بهار افشان) و وانکومایسین (۱۰ Mg/L) ،پلی میکسین B (IU/L ۲۵۰۰) و تری متوپریم (۵Mg/L) (Merck) کشت داده و پلیت ها در جار بیهوازی (Merck) همراه با گاز پک C (Merck) و بخار آب اشباع قرار می گرفتند .شرایط میکروآئروفیلیک (۵درصد اکسیژن و ۱۰ درصد دی اکسید کربن) به این ترتیب ایجاد می شود. جارها را در ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۳ تا ۷ روز قرار داده و سپس پلیت ها را از نظر کلنی های ریز ۱ تا ۲ میلی متری ،شفاف که از نظر رنگ آمیزی مستقیم مارپیچی ،باریک خمیده و به شکل های s و u بوده واز نظر آزمون اوره آز اسکیداز وکاتالاز مثبت بوده ،به عنوان هلیکوباکترپیلوری تشخیص داده شده اند .

اوره آز سریع : در هنگام نمونه گیری ،یک تا دو نمونه در محیط مخصوص اوره آز سریع (اوره ۲ گرم ،پتاسم دی هیدروژن فسفات ۰/۲ گرم ،فنل در ۰/۰۰٤ گرم ،آب مقطر ۱۰۰ میلی لیتر) قرار داده و نتیجه در عرض ۰/۵ و ۲ ساعت بررسی می گردید . تغییر رنگ از زرد به قرمز ارغوانی به عنوان مثبت و در غیر این صورت منفی تلقی می شد .

هیستولوژی : یک یا دو نمونه بیوپسی مخاط معده، در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و به آزمایشگاه ارسال گردید .پس از قالب گیری و تهیه برشهایی با ضخامت ۵ میکرون ،وجود باکتری با رنگ آمیزی گیمسا و نوع ضایعه از نظر هیستولوژی با روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین – ائوزین تشخیص داده می شد .

الیزا : نمونه سرم بیماران بعد از جدا کردن در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری می گردید .سپس با استفاده ازکیت تجارتی (Diapius Diagnostic) وجود (IgG) علیه هلیکوباکتر پیلوری سنجیده می شد .به طور خلاصه ،۱۰۰ میکرولیتر سرم بیمار که ۱ به ۳۰ رقیق شده بود را در چاهک ریخته و بعد از ٤۰ دقیقه ،سه بار شسته و سپس ۱۰۰ میکرولیتر کونژوگه آنزیم را در هر چاهک ریخته و بعد از ۳۰ دقیقه سه بار شسته و سپس ۵۰ میکرولیتر محلول A و ۵۰ میکرولیتر محلول B را به هر چاهک اضافه کرده و بعد از ۳۰ دقیقه ،۱۰۰ میکرولیتر ۲ نرمال HCl جهت توقف واکنش به هر چاهک اضافه کرده ،OD با استفاده از Eliza Reader در ٤۵۰nm خوانده شدند .نمونه های دارای ۰/۹ = GIndex منفی،۰/۹ تا ۰/۹۹ مشکوک و بیشتر از ۱ به عنوان مثبت تلقی گردیدند .

محاسبات آماری : موارد مثبت حقیقی ،منفی حقیقی ،مثبت کاذب ومنفی کاذب هر آزمون ،یک بار نسبت به استاندارد طلایی ،کشت و یک بار بر اساس استاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره آز سریع تعیین گردید و با توجه به اهمیت NPV وPPV در قلمرو عملکردی ،این دو شاخص برای هریک از آزمون ها جهت تشخیص هلیکوباکترپیلوری محاسبه گردید .

یافته‌ها

از ۱۲۷ بیمار دارای اندیکاسیون اندوسکوپی ، نمونه بیوپسی جهت کشت ،هیستولوژی و اوره آز و نمونه خون گرفته شد . از میان بیماران مورد بررسی ،۷۳ نفر مرد (۵/۷۵درصد) و ٥٤ زن (٤۲/۵) بودند .

نمونه ها در سن۸ ±۴۶/۳ سال و دامنه مسنی آنها ۱۶تا ۸۵ سال بود .نتایج هرکدم از آزمون های هلیکوباکترپیلوری با استاندارد طلایی مناسب که روی ۸۵ بیمار انجام گرفته و همچنین فراوانی آلودگی به باکتری بر حسب نوع تشخیص آندوسکوپی و پاتولوژی در جداول (۱) تا (۳) بیان شده اند .

جدول ۱- مقایسه روشهای مختلف تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری بر اساس استانداردهای طلایی کشت

ارزشها / روشها	sensitivity	Specifity	P.P.V	N.P.V	Accuracy
هیستولوژی	۵۹/۴	۴۱/۶	۴۵/۸	۵۷/۱	۴۹/۴
اوره آز سریع	۹۴/۵۹	۵۰	۵۹/۳	۹۲/۳	۶۹/۴
الیزا	۸۶/۴۸	۲۵	۴۱	۷۰/۵	۵۱/۷
هیستولوژی + اوره آز سریع	۵۶/۷	۵۰	۴۶/۶	۶۰	۵۲/۹
هیستولوژی + اوره آز	۵۶/۷	۵۰	۴۶/۶	۶۰	۵۲/۹
اوره آز سریع + الیزا	۸۳/۷	۵۸/۳	۶۰/۷	۸۲/۳	۶۹/۴

جدول ۲-مقایسه روشهای مختلف تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری بر اساس استانداردهای هیستولوژی توام با اوره آز سریع

ارزشها / روشها	sensitivity	Specifity	P.P.V	N.P.V	Accuracy
کشت	۴۶/۶	۶۰	۵۶/۷	۵۰	۵۲/۹
هیستولوژی	۱۰۰	۸۷/۵	۹۰	۱۰۰	۹۴/۱
اوره آز سریع	۱۰۰	۶۵	۷۶/۲	۱۰۰	۹۵/۳
الیزا	۸۸	۳۰	۵۸/۸	۷۰/۵	۷۲/۹
هیستولوژی + الیزا	۸۸/۸	۸۷/۵	۸۸/۸	۸۷/۵	۸۸/۲
اوره آز سریع + الیزا	۸۸/۸	۷۲/۵	۷۸/۴	۸۵/۳	۸۱/۱

جدول ۳-فراوانی آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری بر حسب نوع تشخیص آندوسکوپی و پاتولوژی بر اساس استاندارد طلایی کشت مثبت و یا هیستولوژی توام با اوره آز سریع

موارد / نوع تشخیص	مثبت(٪)	منفی(٪)	جمع(٪)
دئونیت	۳۶ (۵۲/۹)	۳۲ (۴۷/۱)	۶۸ (۱۰۰)
دیس پپسی غیر زخمی	۶ (۵۴/۵)	۵ (۴۵/۵)	۱۱ (۱۰۰)
دیس پپسی	۱۱ (۵۰)	۱۱ (۵۰)	۲۲ (۱۰۰)
آدنوکارسینوما و متاپلازی روده ای	۱۰ (۵۲/۶)	۹ (۴۷/۴)	۱۹ (۱۰۰)
انواع گاستریت	۵۵ (۶۴/۷)	۳۰ (۳۵/۳)	۸۵ (۱۰۰)
طبیعی	۵ (۲۱/۷)	۱۸ (۷۸/۳)	۲۳ (۱۰۰)

بحث

این تحقیق نشان داد که بر اساس استاندارد طلایی کشت ،ارزش تشخیصی هر یک از آزمونهای مختلف متفاوت است .تست اوره آز سریع با ۹۴/۵ درصد حساسیت بالاترین ارزش را دارد ولی ویژگی آن ۵۰ درصد می باشد و NPV وPPV آن به ترتیب ۵۹/۳ و ۹۲/۳ درصد هستند ،آزمون الیزا با کمترین ویژگی بعنی ۲۵ درصد با NPV و PPVبه ترتیب ۴۱ درصد و ۷۷/۵ درصد ،از ارزش تشخیصی کمتری برخورداراست . سایر روشهایی که در جدول (۱) آمده است ،نیز معیار قابل قبولی را جهت تشخیص این باکتری بر اساس استاندارد طلایی کشت ارایه نمی دهند .بر اساس استاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره آز سریع نیز حساسیت و ویژگی الیزا به ترتیب ۸۸ درصد و ۳۰ درصد می باشد .در مطالعه خسرونیا و ولایی ،

درصد می باشد .در مطالعه خسرونیا و ولایی ، حساسیت و ویژگی روش الیزا به ترتیب ۹۷ درصد و ۱۷/۳ درصد با NPV =٪۷۵ و PPV=٪۶۹ ذکر شده است (۱۳) . این نتایج مشابه یافته های حاصل تحقیق می باشد اما در سایر مطالعات دیگر حساسیت و ویژگی این آزمون را ۹۵ درصد و ۹۵ درصد (۱۱) و ۷۵ درصد (۱٤) ذکر کرده اند .این نتایج نشان می دهد روش الیزا با کیت های تجارتی دارای ویژگی بسیار پایینی است و در ایران کارآیی ندارد .این پدیده احتمالا ناشی از آلودگی های بسیار وسیع و بدون علامت است که یا منجر به بهبودی شده و یا در جریان است .در نتیجه ،در چنین مواردی آزمون ارزش خود را از دست می دهد .بررسی نتایج حاصل بر اساس استاندارد طلایی کشت نشان می دهد که علیرغم حساسیت بالای اوره آز سریع سریع ،ویژگی آن پایین است (جدول۱) .این ویژگی پایین نیز وقتی استاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره آز سریع باشد نیز دیده می شود (جدول۲) .در مطالعات متعدد حساسیت این آزمون ۱۰۰ – ۷۰ درصد ذکر شده است (۱۵) .در سایر مطالعات نیز حساسیت و ویژگی را بالای ۹۰درصد درصد گزارش کرده اند(۱۱) .در بعضی مطالعات نیز حساسیت ٦۸ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد ذکر شده است (۱٤) . این اختلاف ها ممکن است ناشی از مسایل مختلفی مثل مهارت در نمونه گیری انتخاب یک استاندارد طلایی متفاوت ،ویژگی **patchy** فرم باکتری در معده و یا وجود باکتری به صورت ساپروفیت در معده و عدم قدرت تهاجم آن باشد .به این ترتیب قدرت تشخیص این آزمون جای بحث وتحقیق داشته و اهمیت آن با شک و تردید همراه می باشد . بررسی روش هیستولوژیت در جداول (۱) و (۲) نشان می دهد که بر اساس استاندارد طلایی کشت ، این آزمون از حساسیت و ویژگی بسیار پایینی برخودار است ولی بر اساس استاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره از سریع ،معیارهای قابل قبولی ارایه می دهد .در سایر مطالعات نیز حساسیت و ویژگی این تست ۹۸ و ۹۸ درصد (۱۱) و ۷۲/۲ و ۱۰۰ درصد (۱٤) ذکر شده است .به نظر می رسد که این روش از اهمیت ودقت بیشتری برخودار است .این روش می تواند در مطالعات تشخیصی مورد تاکید بیشتری قرار گیرد .مقایسه روش کشت بااستاندارد طلایی هیستولوژی توام با اوره آز نیز در جدول (۲) بیانگر آن است که حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری این روش پایین می باشد .در مطالعات دیگر ،حساسیت این روش ۷۵ درصد ذکر شده است (۱٤) .در سایر مطالعات نیز این روش به دلیل حساسیت پایین توصیه نمی گردد .این مساله ناشی از ویژگی پراکنده باکتری در معده که ممکن است با بیوپسی همراه نگردد وهمچنین مشکل بودن کشت آن می باشد .هزینه گران کشت ،حساسیت پایین و وقت گیر بودن آن باعث شده که این روش جهت کارهای درمانی توصیه نگردد ولی جهت آنتی بیوگرام همچنان روش طلایی محسوب می شود . ادغام یک روش تهاجمی هیستولوژی و یا اوره آز سریع با الیزا آن چنانکه در جداول (۱) و (۲) آمده است ،نشان می دهد که انجام الیزا تاثیری در بالا بردن قدرت تشخیصی این روشها ندارد و حتی باعث ایجاد نتایج متناقض می شود .هرچند در سایر مطالعات در مورد اهمیت این روش و حساسیت و ویژگی آنها معیاری ذکر نگردیده است ولی به نظر می رسد در کشور ما حتی روش الیزا همراه با روشهای تهاجمی نمی تواند در تشخیص عفونت

کمک کننده باشد .علاوه بر آلـودگـی هـای پنـهان وجود سایر عفونتها که ممکن است وا کنش متقاطع با باکتری مذکور داشته باشند را نبـاید از نظـر دور داشت .نتیجه این که با یـک نگـاه کلـی بـه نتـایج حاصل و یافته های همکاران ، به نظر می رسد کـه روشهای آزمون اوره از سریع و هیستولوژی بـهترین روشهای تهاجمی موجود از نظر اقتصادی و سادگی هستند ،همراهی این دو آزمون به عنـوان اسـتاندارد طلایی می تواند بسیار کارساز باشـد و آزمایشـهای سلولزی به تنهایی قادر به تشخیص قطعی بیماری و آلودگی هلیکوباکتر پیلوری در جامعه ما نمی باشد . توصیه می شود جهت پیشرفت وتوسـعه روشـهای سرولوژی و ملکولی اقدام می گردد و یا روشـهای دیگر غیر تهاجمی مطرح ومورد تحقیق و بـر روی قرار گیرند .

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات همکاران ارجمند جناب آقـای دکتر محمد علی متولی ،آقـای محمـد پوربابـایی ، آقای غلامعباس موسوی و دکتر غلامرضـا والـی و سایر همکاران بخـش آندوسـکوپـی ، پـاتولوژی و گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی کاشان کمال تشکر وقدردانی به عمل می آید .

References:

1- Roda A, Piazza F. Development of chemiluminescent urease activity assay for Helicobacter pylori infection diagnosis in gastric mucosa biopsies Anal Biochem. 1998;264:47-52.
2- Enroth H, Kraaz W. Helicobacter Pylori strain types and risk of gastric cancer :a case – control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;vol2: 981-985.
3- Rijpkema S. Prospects for therapeutic Helicobacter Pylori Vaccines. J Med Microbiol. 1999;48:1-3.
4- Vaira D. Malfertheiner P. Diagnosis of Helicobacter Pylori infection with a new non-invasive antigen-bassed assay. Lancet. 1999; 354:30-33.
5- ECKM, Schmauber B. Malt-Type Lymphoma of the stomach in associated with Helicobacter Pylori strains expressing the cag A protein. Gastroenterology. 1997;112:1482-86.
6- Anttila Tl, Lehtinem T. Serological evidence of an association between Chlamydia infection and malignant Lymphoma. Br J Haematol. 1998;103;150-156.
7- Vaeran D, Holton J. New immundological assay for the diagnosis of Helicobacter Pylori infection. Gut. 1999;45(suppl1):123-127.
8- Cacciari E, Menegatti M. Helicibacter Pylori infection and cytotoxi antigen associated gene "A" status in shrt children. J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12(2): 197-201.
9- Aragona P, Magazzu G. Presence of anribodies against Heilcobacter Pylori and its heat-shock Protein 60 in the serum of patients with sjogren's syndrome. J Rheumatol. 1999;26:1306-1311.
10- Whicnup P, Danesh J. Prospective study of potentially virulent strains of Helicobater Pylori and Cornary heart disease in middle-aged men. Circulation. 2000;101(14): 1647-1652.
11- Marshall B. Helicobacter Pylori. Am J Gastroenterol. 1994; 89(8):5116-5128.

12- Gur G, Boyaciglu S. the importance of increasing the number of gastric biopsies in the diagnosis of Helicobacter Pylori. Hepato-Gastrology. 1998;45: 2219-2223.

۱۳- خسرونیا ا . ولایی ن . قدرت آزمایش های سرولوژی در تشخیص هلیکوباکترپیلوری. پژوهنده. ۱۳۷۷؛ ۲(۸): ٦۹-٦۵.

14- Mcnamara D, Whelan H. HPSA : assessment of a new non-invasive diagnostic assay for Helicobacter Pylori infection in an Irish Population. Ir Med. Sci. 1999;168(2):111-113.

۱۵- فتاحی ا. میر مهدوی ف. مقایسه تست های مختلف تشخیصی هلیکوباکترپیلوری از طریق اندوسکوپی . مجله دانشگاه علوم پزشکی تبریز.۱۳۷۵؛۳۲: ۷۹-۷۵.