

---

# Δοκιμασίες αναπνοής και κοπράνων: Ενδείξεις και περιορισμοί

Χρήστος Λιάτσος

## ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΟΥΡΙΑΣ (UREA BREATH TESTS)

Οι δοκιμασίες αναπνοής ουρίας (Urea Breath Test – UBT) για την ανίχνευση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori* – *H. pylori*) είναι μη επεμβατικές μέθοδοι, ασφαλείς, σχετικά οικονομικές και εύκολα επαναλήψιμες. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας εμφανίζουν υψηλότετη ακρίβεια, με ευαισθησία και ειδικότητα >95% με αποτέλεσμα πολλές διεθνείς μελέτες να χρησιμοποιούν το UBT ως Gold Standard μέθοδο ανίχνευσης της *H. pylori* λοίμωξης.<sup>1,2</sup> Δύο μέθοδοι πραγματοποιούνται: Η δοκιμασία αναπνοής σεσημασμένη με <sup>13</sup>C και η σεσημασμένη με <sup>14</sup>C. Η τελευταία δεν χρησιμοποιείται πια λόγω του ότι η μέθοδος βασίζεται στη χρήση ραδιενεργού ισότοπου (<sup>14</sup>C) που εκπέμπει χαμηλή ενέργεια τύπου β και υπάρχει δισταγμός και ηθική αναστολή αναφορικά με τη χρήση τέτοιου είδους δοκιμασίας παρά το γεγονός ότι εκπέμπεται πολύ χαμηλή ποσότητα εκπεμπόμενης ραδιενέργειας (1μCi). Αντιθέτως ο <sup>13</sup>C είναι ένα μη ραδιενεργό ισότοπο που χρησιμοποιείται χωρίς προβλήματα.

## Δοκιμασίες αναπνοής με <sup>13</sup>C που χρησιμοποιούνται διεθνώς

- Η <sup>13</sup>C-UBT με φασματομετρία μάζας (κλασική) όπου τα χαρακτηριστικά της είναι τα κάτωθι:

---

Γαστρεντερολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός, Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής 417 ΝΙΜΤΣ, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

- Απαιτείται 8h νηστεία
- Χορηγούνται 75mg 13C-Urea
- Χορηγούνται 4g Κιτρικό οξύ (test meal)
- Το Cut-off value (Delta Over Baseline - DOB) είναι 4 ή 5 per mil (‰)
- Η συλλογή των δειγμάτων αναπνοής γίνεται στα t0 και t30 min
- Η 13C-UBT με φασματοφωτομετρία Infrared (POConeDOB)<sup>3</sup> όπου τα χαρακτηριστικά της είναι τα κάτωθι:
  - Απαιτείται 1h ώρα νηστεία
  - Χορηγούνται οι ίδιες ποσότητες ουρίας & κιτρικού οξέος
  - Το Cut-off value (DOB) είναι 2,4 per mil (‰)
  - Η συλλογή των δειγμάτων αναπνοής γίνεται στα t0 και t15 min
- Η 13C-UBT Gastroscopic Real-Time (Breath ID) (Molecular Correlation Spectroscopy)<sup>4</sup> όπου τα χαρακτηριστικά της είναι τα κάτωθι:
  - Απαιτείται 8h ώρα νηστεία (όσο δηλαδή και για τη γαστροσκόπηση κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιείται το UBT)
  - Χρησιμοποιείται η ίδια ποσότητα ουρίας
  - Χρησιμοποιούνται 4g κιτρικού οξέος διαλυμένου σε 200ml H<sub>2</sub>O (τα δύο ανωτέρω εγχύονται μέσω ειδικής βελόνας που διέρχεται από το κανάλι του ενδοσκοπίου)
  - Το Cut-off value (DOB) είναι >5 per mil (‰):[(+) test]
  - Πραγματοποιείται συνεχιζόμενη λήψη δειγμάτων αναπνοής (μέσω ειδικής ρινικής κάνουλας) που τοποθετείται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης
  - Η ευαισθησία της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 97,8%
  - Η ειδικότητά της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 96,1%
  - Η ακρίβειά της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 100% στα (+) δείγματα και στο 98% στα (-) δείγματα
- Η τροποποιημένη 13C-UBT με φασματομετρία μάζας<sup>5</sup> όπου τα χαρακτηριστικά της είναι τα κάτωθι:
  - Απαιτείται 8h νηστεία
  - Χορηγούνται 25mg ή 15mg 13C-Urea
  - Χορηγείται 1g κιτρικό οξύ (test meal)
  - Το Cut-off value (DOB) είναι 4 per mil (‰)
  - Η συλλογή δειγμάτων γίνεται στα t0 και t30 min
  - Η ευαισθησία της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 100% (vs Κλασικό UBT)
  - Η ειδικότητά της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 100% (vs Κλασικό UBT).

## Ενδείξεις και περιορισμοί του UBT

- Για τον αρχικό έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Η ένδειξη αυτή έχει ιδιαίτερη αξία στα άτομα που δεν μπορούν να υποβληθούν σε ενδοσκοπικό έλεγχο για διάφορους λόγους (π.χ. λήψη αντιπηκτικών όπου δεν επιτρέπεται η διακοπή τους ή σε παιδιατρικό πληθυσμό ή για επιδημιολογικές μελέτες ή σε άτομα που αρνούνται να υποβληθούν σε γαστροσκόπηση και θέλουν μόνο να γνωρίζουν εάν είναι φορείς του μικροβίου κ.ά.).

Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι το UBT δίνει τη δυνατότητα ανεύρεσης ασθενών στους οποίους απαιτείται τροποποίηση του κλασικού θεραπευτικού σχήματος (δηλαδή παράταση του χρόνου θεραπείας ή αύξηση της δόσης των χορηγούμενων φαρμάκων) όταν η βακτηριδιακή πυκνότητα, όπως εκτιμάται από τη δραστηριότητα της ουρεάσης, που μετράται από τη δοκιμασία είναι πολύ αυξημένη<sup>6</sup> ενώ άλλες μελέτες αμφισβητούν αυτή τη συσχέτιση.<sup>7</sup> Ωστόσο, πολλοί ερευνητές έχουν καταλήξει ότι η βακτηριδιακή πυκνότητα όπως εκτιμάται από τη δραστηριότητα της ουρεάσης, είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην πρόγνωση της *H. pylori* εκρίζωσης.<sup>8</sup>

- Για τον έλεγχο της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μετά κατάλληλη αγωγή εκρίζωσης.

Απαιτείται πραγματοποίηση του UBT τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας εκρίζωσης και ίσως είναι ο πλέον ενδεδειγμένος λόγος πραγματοποίησης του UBT.

- Για τον έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με PPIs.

Είναι διεθνώς γνωστό ότι η λήψη των PPIs έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ψευδώς αρνητικών UBT σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10 – 65%.<sup>9</sup> Ο ακριβής μηχανισμός είναι σχετικά ασαφής. Πιστεύεται ότι τα PPIs επιδρούν στο ενδογαστρικό pH, με αποτέλεσμα είτε να επηρεάζουν το ενδογαστρικό περιβάλλον και να το καθιστούν μη ελκυστικό στο μικρόβιο και άρα έμμεσα να μειώνουν το φορτίο του βακτηριδίου είτε να διακόπτουν το κανάλι της ουρίας Urel με συνέπεια τη μείωση της πρόσβασης της ουρίας στην ουρεάση του ελικοβακτηριδίου.<sup>2,10</sup> Επιπλέον, η αντιμικροβιακή δράση των PPIs έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του βακτηριακού φορτίου κάτω από το κριτικό όριο υδρόλυσης της ουρίας που απαιτείται για την εμφάνιση θετικών δοκιμασιών.<sup>2</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι το **ασφαλές μεσοδιάστημα που απαιτείται να διακοπούν τα PPIs, ώστε να αποκλεισθούν τα ψευδώς (-) αποτελέσματα, είναι οι 14 ημέρες.**<sup>2,9,11</sup>

- Για τον έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων.

Υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν ότι η λήψη των anti-H<sub>2</sub> οδηγούν σε ψευδώς

αρνητικές δοκιμασίες αναπνοής ουρίας<sup>12,13</sup> ενώ άλλες δεν έχουν επιβεβαιώσει τα συμπεράσματα αυτά.<sup>14</sup> Μελέτες που εκτίμησαν και τους anti-H<sub>2</sub> ανταγωνιστές και τους PPIs έδειξαν ότι η χορήγηση των πρώτων φαρμάκων παρουσίαζε πολύ λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τη χορήγηση των δευτέρων φαρμάκων.<sup>12</sup> Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η χρήση των **H<sub>2</sub>-ανταγωνιστών** έχει μικρή επίδραση στα αποτελέσματα του UBT και μπορεί να συνεχίζεται η λήψη τους έως **μία ημέρα προ της πραγματοποίησης της δοκιμασίας** οπότε και **συστήνεται η διακοπή τους**.<sup>15</sup>

- Για τον έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε άτομα που έχουν υποστεί μερική γαστρεκτομή.

Η δοκιμασία αναπνοής ουρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν υποστεί μερική γαστρεκτομή με μερικούς ωστόσο περιορισμούς, καθόσον φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τις ενδοσκοπικές μεθόδους ελέγχου του μικροβίου εάν δεν τροποποιηθούν ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της μεθόδου. Αυτό οφείλεται στο ότι μπορεί τα άτομα με μερική γαστρεκτομή να έχουν ταχύτερη κάθαρση του γαστρικού περιεχομένου (δηλαδή ταχεία διάδοσ της ουρίας) όπως επίσης μπορεί να παρέχουν χαμηλότερο βακτηριακό φορτίο (λόγω έλλειψης του πυλωρικού άντρου). Ως εκ τούτου, συστήνεται μείωση του Cut-off value στο 2% DOB και η λήψη του δεύτερου δείγματος αναπνοής να γίνεται στα 40min.<sup>16,17</sup>

- Για τον έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε άτομα με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Σε ασθενείς με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (π.χ. από αιμορραγούν πεπτικό έλκος) η δοκιμασία αναπνοής ουρίας μπορεί να πραγματοποιείται χωρίς περιορισμούς (αυξημένη ευαισθησία: 95–100%) καθόσον μελέτες κατέδειξαν ότι η μέθοδος δεν επηρεάζεται αρνητικά από την παρουσία αίματος εντός του αυλού του στομάχου,<sup>18,19</sup> σε αντίθεση με τις βιοψιακά βασιζόμενες μεθόδους ανίχνευσης του μικροβίου που είναι υπεύθυνες για μεγάλο αριθμό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία όταν πραγματοποιούνται στη φάση της αιμορραγίας.<sup>20</sup>

- Για τον έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στα παιδιά.

Στα παιδιά η δοκιμασία αναπνοής ουρίας ενδείκνυται απόλυτα, καθόσον η διενέργεια ενδοσκοπικών μεθόδων σε αυτή την ηλικία είναι προβληματικές, ενώ οι ορολογικές μέθοδοι (IgA/IgG) ανίχνευσης του μικροβίου στον ορό έχουν υψηλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (ιδιαίτερα στα μικρά παιδιά) λόγω ανώριμης ανοσολογικής απάντησης έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παιδική ηλικία.<sup>21</sup> Όσον αφορά στην ανίχνευση αντιγόνων έναντι του *H. pylori* στα κόπρανα, χρησιμοποιώντας ELISA, έχει δειχθεί υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου στα παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας<sup>22</sup> και φαίνεται να αποτελεί χρήσιμη μέθοδο στην παρακολούθηση αυτών μετά από θεραπεία εκκρίζωσης. Παρά ταύτα πολύ λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί που

να αφορούν το ρόλο του HpSA στα παιδιά. Όσον αφορά τη δοκιμασία αναπνοής ουρίας, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν σταθερή δόση 13C-ουρίας άσχετα με την ηλικία/βάρους/ύψος των παιδιών. Ωστόσο η αύξηση της 13C-ουρίας μπορεί να επηρεάσει τις DOB τιμές παρέχοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Συνεπώς έχουν διαπιστωθεί ορισμένοι περιορισμοί στη χρήση του UBT στα παιδιά οπότε και ενδείκνυται τροποποίηση του cut-off value της μεθόδου ως ακολούθως: Στα παιδιά ηλικίας >6 ετών το ελάχιστο (optimum) cut-off value μπορεί να παραμένει στο 4% ενώ στα παιδιά ηλικίας <6 ετών έχει βρεθεί ότι το ελάχιστο (optimum) cut-off value πρέπει να αυξάνεται στο 7% καθόσον διαπιστώθηκε ότι, σε αυτές τις τιμές, η ευαισθησία φθάνει το 100%, η ειδικότητα το 94,9%, τα ψευδώς (+) αποτελέσματα το 4,2% και με μηδενικά ψευδώς (-) αποτελέσματα. Εάν σε αυτά τα παιδιά αφήσουμε το cut-off value στο 4% τότε διαπιστώθηκε πτώση της ειδικότητας της μεθόδου στο 89,8% με ταυτόχρονη αύξηση των ψευδώς (+) αποτελεσμάτων στο 8,3%.<sup>23</sup>

## ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ

Οι δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνων του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori* Stool Antigen – HpSA) είναι μη επεμβατικές μέθοδοι, ασφαλείς, οικονομικότερες του UBT, εύκολα επαναλήψιμες και ταχείες (αποτελέσματα μέσα σε 10min).<sup>24</sup>

### Δοκιμασίες κοπράνων που χρησιμοποιούνται διεθνώς

- Η HpSA με χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων (κλασική)<sup>25</sup> (Premier Platinum HpSA, Meridian Inc., Cincinnati, Ohio, USA) όπου τα cut-off της μεθόδου είναι τα ακόλουθα:
  - < 0,140 → αρνητικό δείγμα
  - 0,140 – 0,159 → γκριζα ζώνη
  - > 0,159 → θετικό δείγμα
- Η HpSA με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (νεότερη). Στο εμπόριο κυκλοφορούν δύο tests:
  - HpStaR Amplified IDEIA (Denmark – Dako)<sup>26</sup>
  - ImmunoCard STAT!HpSA<sup>27</sup> (Italy – Meridian Bioscience Europe) όπου τα cut-off value των μεθόδων είναι τα ακόλουθα (όμοια και για τις δύο συσκευασίες):
    - <0,190 → αρνητικό δείγμα
    - >0,190 → θετικό δείγμα

Οι μέθοδοι αυτές έχουν μια ευαισθησία που κυμαίνεται στο 84,3–96% και ειδικότητα 89,5–99% όσον αφορά το προ θεραπείας στάδιο εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.<sup>28</sup>

### Ενδείξεις των δοκιμασιών κοπράνων

- Για τον αρχικό έλεγχο της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε συμπτωματικούς ενήλικες (έχει λάβει έγκριση από το FDA/USA).
- Για τον έλεγχο εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ενήλικες (μετά θεραπεία εκρίζωσης) (έχει λάβει έγκριση από το FDA/USA).<sup>29</sup>

### Περιορισμοί των δοκιμασιών κοπράνων

- Στο στάδιο προ θεραπείας εκρίζωσης του *H. pylori*:
  - Η λήψη N-acetyl-cystein (βλεννολυτικός παράγοντας) έχει βρεθεί ότι μειώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου.<sup>30</sup>
  - Σε περιπτώσεις κίρρωσης του ήπατος διαπιστώθηκε ότι μειώνεται η ευαισθησία της μεθόδου στο 75,4% ενώ η ειδικότητα της παραμένει ικανοποιητική στο 94,1%.<sup>31</sup>
  - Σε περιπτώσεις αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της ακριβείας της μεθόδου, της ευαισθησίας και της ειδικότητας με ταυτόχρονη αύξηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.<sup>32</sup>
- Στο στάδιο μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*:
  - Πρέπει η μέθοδος να πραγματοποιείται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.
  - Στα άτομα που έχουν υποστεί μερική γαστρεκτομή και όταν το DOB της μεθόδου παραμένει στο 0,14 διαπιστώθηκε μείωση της ευαισθησίας της στο 40% και της ειδικότητας στο 60%. Όταν όμως το DOB μειώθηκε στο 0,10 η ευαισθησία της μεθόδου άγγιξε το 100% και η ειδικότητα το 88%.<sup>33</sup>
  - Η λήψη PPIs επηρεάζει την έκκριση του μικροβίου στα κόπρανα σε μικρότερο βαθμό από ότι στη δοκιμασία αναπνοής ουρίας (είτε αυξάνει την ευαισθησία είτε μειώνει την ειδικότητα είτε μειώνει τη θετική προγνωστική αξία είτε αυξάνει την αρνητική προγνωστική αξία).<sup>34</sup>
  - Βάσει του Maastricht Consensus Report συνιστάται σε κάθε χώρα που χρησιμοποιεί την εν λόγω δοκιμασία να πραγματοποιεί αξιολόγηση του αντιδραστηρίου λόγω των διαφορών των αντιγονικών ιδιοτήτων των στελεχών του βακτηριδίου ανά χώρα.<sup>35</sup>
- Ανεξαρτήτου σταδίου εκρίζωσης του *H. pylori* (είτε προ είτε μετά):
  - Υπάρχει έντονος σκεπτικισμός των υποψηφίων προς διενέργεια της δοκιμασίας, στο να δώσουν δείγμα κοπράνων (πλην του παιδιατρικού πληθυσμού όπου και δεν υφίσταται πρόβλημα).

- Στα άτομα 3ης ηλικίας έχει βρεθεί μείωση της ευαισθησίας της μεθόδου στο 76–82% και της ειδικότητας στο 80–93%,<sup>36</sup> γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στο ότι τα άτομα αυτά λαμβάνουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό PPIs, τα οποία πιθανότατα αυξάνουν το γαστρικό pH και καταστέλλουν τον αποικισμό του ελικοβακτηριδίου.<sup>37</sup> Ταυτόχρονα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ιδρυματικούς ασθενείς, αυξάνεται πιθανότατα η αποδόμηση των αντιγόνων του μικροβίου και/ή μειώνεται ο αριθμός των ζώντων βακτηριδίων λόγω της χρόνιας δυσκοιλιότητας των ατόμων αυτών.<sup>37,38</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parente F, Bianchi Porro G. The (13)C-Urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:803-806.
2. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liv Dis 2005;37:899-906.
3. Opekun AR, Gotschall AB, Abdalla N, et al. Improved infrared spectrophotometer for point-of-care patient 13C-urea breath testing in the primary care setting. Clin Biochem 2005;38:731-734.
4. Fruehauf H, Lindenmann NC, Volkart K, et al. Gastroscopic Real-Time 13C-Urea Breath Test. Endoscopy 2005;37:527-531.
5. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Accuracy of breath tests using low doses of 13C-urea to diagnose *H. pylori* infection: a randomized controlled trial. Gut 2005;DOI:10.1136/gut2005.078626.
6. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. Gut 1995;36:845-847.
7. Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, et al. Is there a correlation between the values of breath tests and the response to the treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*? Rev Esp Enferm Dig 1996;88:465-469.
8. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pretreatment urea breath test results predict the efficacy of *H. pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. World J Gastroenterol 2004;10:991-994.
9. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the 13C-urea breath test. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:553-557.
10. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-YBT by a pH-dependent mechanism. Am J Gastroenterol 1997;92:446-450.
11. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. Am J Gastroenterol 2003;98:1005-1009.

12. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *H. pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:168-171.
13. Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, et al. Negative effect of ranitidine on the results of UBT for the diagnosis of *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:348-352.
14. Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of 12C-Urea Breath Test. *Dig Dis Sci* 2003;48:315-321.
15. Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative UBT with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004;9:17-27.
16. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, et al. Studies of 13C-Urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002;65:82-86.
17. Kubota K, Hiki N, Shimizu N, et al. Utility of 13C urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:2135-2138.
18. Lee CL, Tu TC, Yang RN, et al. Does blood in the stomach influence the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcer? [abstract]. *Gut* 1997;41(Suppl 1):A76.
19. Liao CC, Lee CL, Wu CH, et al. Biopsy-based diagnostic tests lack sensitivity for detection of *H. pylori* infection in patients with bleeding duodenal ulcers [abstract]. *Gut* 2001;49(Suppl 2):A102.
20. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scan J Gastroenterol* 2003;38:2-9.
21. Czinn SJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:132-134.
22. Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001;96:677-683.
23. Yang HR, Kee Seo J. Diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test in children: adjustment of the cut-off value according to age. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:262-269.
24. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003;8(Suppl 1):13-20.
25. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2829-2838.
26. Makrithathis A, Barousch W, Pasching E, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38:3710-3714.
27. Antos D, Crone J, Konstantopoulos N, et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal immunochromatographic assay for detection of *H. pylori* antigen in stool in children. *Helicobacter* 2003;8:A454.
28. Islam S, Weiler F, Babington R, et al. Stool antigen for the diagnosis and confirmation of eradication of *Helicobacter pylori* infection: a prospective blind study. *Int Med J* 2005;35:526-529.
29. Vakil N, Fennery B. Economics of eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Am J Med* 1996;100(Suppl 5A):60-63.



30. Demirturk L, Yazgan Y, Tarcin O, et al. Does N-acetyl cystein affect the sensitivity and specificity of *Helicobacter pylori* antigen test? *Helicobacter* 2003;8:120-123.
31. Calvet X, Sanfeliu I, Musulen E, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* diagnostic methods in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1283-1289.
32. Van Leerdam ME, van der Ende, ten Kate FJW, et al. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:798-801.
33. Sheu BS, Yang HB, Wang YL, et al. Stool antigen assay to screen *Helicobacter pylori* infection and to assess the success of 3-day and 7-day eradication therapy in the patients with partial gastrectomy. *Helicobacter* 2002;7:199-204.
34. Bravo L, Realpe JL, Campo C, et al. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2380-2383.
35. The European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
36. Inelmen EM, Gasparini G, Sergi G, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* with a stool antigen assay in frail, elderly patients. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:794-799.
37. Manes G, Bolzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:73-79.
38. Braden B, Caspary WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med* 2001;33:91-97.