مقایسه ارزش تشخیصی آنتی‌بادی IgG ضد هلیکوباکترپیلوری در بزاق و سرم در مبتلایان به اختلالات دستگاه گوارش فوقانی

دکتر محترم نصراله‌یی[۱] ، دکتر ایرج ملکی[۲] ، دکتر علیرضا خلیلیان[۳]

چکیده

زمینه و هدف : اکثر روشهای تشخیصی هلیکوباکترپیلوری تهاجمی بوده و وقت‌گیر و پرهزینه می‌باشند. با توجه به این که آنتی‌بادی IgG خون به بزاق انتقال می‌یابد این تفکر را به وجود می‌آورد که ممکن است بتوان از آن در تشخیص عفونت ناشی از هلیکوباکترپیلوری استفاده نمود. هدف از این تحقیق مقایسه ارزش تشخیصی آنتی‌بادی IgG بزاق و سرم در بیماران مبتلا به اختلالات بخش فوقانی دستگاه گوارش می‌باشد که عفونت هلیکوباکترپیلوری در آنها ثابت گردیده بود.

مواد و روشها : در یک مطالعه مقطعی ، ۲۰۰ بیمار مبتلا به اختلالات بخش فوقانی دستگاه گوارش با گروه سنی ۸۳-۱۱ سال ارجاع شده به بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی ساری در طی یک‌سال به روش سرشماری مورد مطالعه قرار گرفتند. قبل از انجام آندوسکوپی ۱۰-۷ سی‌سی بزاق و ۷سی‌سی خون از بیماران گرفته شد. پرسشنامه‌ای نیز در رابطه با سابقه بیماری ، علائم گوارشی ، نوع ضایعه گزارش شده در صورت انجام آندوسکوپی در گذشته ، سابقه و نوع داروی مصرفی و ویژگیهای دموگرافیک بیمار تهیه گردید. در آندوسکوپی سه نمونه بیوپسی از هر قسمت آنتروم و بادی معده و سه نمونه از قسمت اثنی‌عشر توسط پزشک متخصص گرفته می‌شد و پس از انجام آزمایش اوره‌آز سریع بر روی یکی از نمونه‌های هر کیت (Italy, Roma) Radim و به روش ELIZA از نظر آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری به طور همزمان مورد آزمایش قرار گرفتند. حساسیت ، ویژگی ، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آزمایش سرم و بزاق با استفاده از نرم‌افزار SPSS-11 و آزمون آماری کای اسکوئر با ضریب اطمینان ۹۵ درصد (α=۰/۰۵) تعیین گردید.

یافته‌ها : از ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه ، ۱٤٦ نفر (۷۳ درصد) براساس آزمایشات استاندارد تشخیصی ، ازنظر هلیکوباکترپیلوری مثبت شناخته شدند. از این تعداد ۱۲۵ نفر (۸۵/٦ درصد) با آزمایش سرم و ۱۲۰ بیمار (۸۲/۱ درصد) با اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی IgG بزاق مثبت شناخته شدند. موارد منفی کاذب برای سرم ۲۱ نفر (۱٤/۳ درصد) و برای بزاق ۲٦ نفر (۱۷/۱ درصد) بود. از ٥٤ بیمار (۲۷ درصد) فاقد عفونت ، سرم ۱۱ بیمار (۲۰/٤ درصد) و بزاق ۱۰ بیمار (۱۸/٥ درصد) دارای آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری بود که به عنوان مثبت کاذب در محاسبات ویژگی لحاظ گردیدند. در این تحقیق حساسیت و ویژگی بزاق و سرم به ترتیب ۸۸/۲ درصد ، ۸٤/٤ درصد ، ۹۲/٦ درصد و ۸۳/۱ درصد بوده است. ارزش اخباری مثبت بزاق (PPV) ۹۲/۳ درصد و ارزش اخباری منفی آن (NPV) ۷۷/۱ درصد و این مقادیر برای سرم به ترتیب ۹۱/۹ درصد و ۸٤/٤ درصد بوده است.

نتیجه‌گیری : نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که بزاق در تشخیص عفونت از حساسیت بالایی برخوردار بوده و ویژگی آن نیز با سرم برابر است. از سوی دیگر ارزش اخباری مثبت آزمایش بزاق (PPV) بیشتر از ارزش اخباری مثبت آزمایش سرم می‌باشد. بنابراین اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgG بزاق می‌تواند جایگزین آزمایش سرم در مطالعات اپیدمیولوژیک جهت غربالگری بیماران مبتلا به هلیکوباکترپیلوری گردد.

واژه‌های کلیدی : آندوسکوپی ، هلیکوباکترپیلوری ، آنتی‌بادی IgG ، ELIZA

۱- دانشیار میکروب‌شناسی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ، نشانی : ساری ، دانشکده پزشکی ، گروه میکروب‌شناسی و ایمنی‌شناسی ، تلفن : ۲۳۷-۳۲٤۱۰۳۱-۰۱٥۱

۲- متخصص داخلی و فوق تخصص گوارش و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- دانشیار آمار حیاتی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

عفونت ناشی از هلیکوباکترپیلوری[1] در سراسر دنیا شایع است و با التهاب مزمن تیپ B معده در ارتباط بوده و عامل اصلی زخم و کانسر معده می‌باشد (۱و۲). از سال ۱۹۸۲ که H.pylori از بیوپسی معده انسان جدا گردید آزمایش استاندارد تشخیصی شامل آزمایش بافت‌شناسی و کشت نمونه‌های بیوپسی آنتروم معده بوده است (۳). این روشها تهاجمی بوده و ممکن است ۷۲-۲٤ ساعت به طول انجامد و مقرون به صرفه نیز نیستند ضرورت نیاز به یافتن آزمایش سرولوژی دقیق ، سریع و کم‌هزینه که توسط بیمار به راحتی قابل پذیرش باشد و علاوه بر این بتواند از آندوسکوپی‌های غیرضروری نیز جلوگیری نماید به چشم می‌خورد. آزمایش سرم جهت تعیین آنتی‌بادی هومورال در مقابل H.pylori که اخیراً توسط برخی از محققین مورد بررسی قرار گرفته ، با عفونت ناشی از این باکتری ، کاملاً همخوانی داشته ، مثبت شدن آن نشانگر دقیق عفونت است (٤و٥و٦). روش ELIZA جهت تعیین آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری در مطالعات اپیدمیولوژیک به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته ، اخیراً در رژیم درمانی طولانی مدت برای پیگیری و مانیتورینگ تغییرات IgG در بیماران مبتلا به H.pylori مورد توجه قرار گرفته است (۷). آزمایش تعیین آنتی‌بادی IgG سرم بر علیه H.pylori که توسط سوبالا و همکاران در سال ۱۹۹۱ بر روی بیماران زیر ٤٥ سال تحت آندوسکوپی انجام شد (۸) میزان موارد آندوسکوپی را تا ۳۰ درصد کاهش داد. در مطالعه دیگری که افراد با گروه سنی بالاتر (تا ٥٥ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند بیماران مبتلا به کانسر معده به خوبی شناسایی شدند (۳). از آنجا که ایمونوگلوبولین اختصاصی H.pylori در ترشحات معده و ادرار ظاهر شده ، (۱و۹) به میزان قابل ملاحظه‌ای نیز از جریان خون به ترشحات بزاقی انتقال می‌یابد (۱۰). بیماران مبتلا به اختلالات بخش فوقانی دستگاه گوارش که برای مدتهای طولانی آنتاگونیستهای ترشحی دریافت می‌کنند با استفاده از روش ساده تعیین IgG بزاق به روش الیزا می‌توانند از وضعیت H.pylori معده آگاهی یافته ، اقدام به ریشه‌کنی عفونت نمایند (۱۰). از آنجا که در مطالعات گسترده و در جمعیتهای زیاد نمونه‌گیری از بزاق و آماده‌سازی آن آسانتر از خونگیری و تهیه سرم می‌باشد این تحقیق به منظور مقایسه ارزش تشخیصی بزاق با آزمایش سرم در بیماران مبتلا به H.pylori انجام شد و آزمایش بافت‌شناسی به همراه اوره‌آز سریع به عنوان آزمایش استاندارد تشخیصی مورد استفاده قرار گرفتند.

مواد و روشها

در یک مطالعه مقطعی در طول یک‌سال (اسفند ۸۱ الی اسفند ۸۲) ۲۰۰ بیمار مبتلا به اختلالات بخش فوقانی دستگاه گوارش (سوزش قلب ، درد اپی‌گاستر ، استفراغ ، نفخ ، تهوع و ترش کردن) با گروه سنی ۸۳-۱۱ سال ارجاع شده به بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی ساری به روش سرشماری مورد مطالعه قرار گرفتند. بیمارانی که در مصاحبه سابقه استفاده از آنتی‌بیوتیک و یا داروهای ضدالتهابی را در طی سه هفته گذشته ذکر نمودند و بیماران مبتلا به بیماریهای لثه و دندان از مطالعه حذف شدند. از بیماران قبل از آندوسکوپی ۷سی‌سی خون و ۸-٥ سی‌سی بزاق گرفته شد. در حین آندوسکوپی سه نمونه بیوپسی از ناحیه آنتروم و سه نمونه ازناحیه بادی معده و سه نمونه از ناحیه اثنی‌عشر گرفته شده ، بلافاصله آزمایش اوره‌آز سریع بر روی یکی از نمونه‌های هر قسمت انجام شد. بقیه نمونه‌ها جهت انجام آزمایش بافت‌شناسی (هماتوکسیلین – ائوزین ، گیمسا) به بخش پاتولوژی بیمارستان انتقال یافت.

[1] *Helicobacter pylori (H.pylori)*

در آزمایشگاه ، بزاق در دور g ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده ، قسمت فوقانی آن جمع‌آوری و در لوله‌های یکبار مصرف ریخته شد و همراه با سرم پس از جداسازی ، تا زمان آزمایش در سرمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اطلاعات مربوط به سن ، جنس ، سابقه بیماری و علائم گوارشی ، نوع ضایعه گزارش شده ، در آزمایش بافت‌شناسی در صورت انجام آندوسکوپی در گذشته ، نوع داروهای مصرفی و مدت زمان استفاده از آنها در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. در صورتی که آزمایشات بافت‌شناسی و اوره‌آز سریع وجود H.pylori را نشان دادند بیمار از نظر H.pylori مثبت گزارش شد. جهت انجام آزمایش الیزا از کیت SPA Radim (روم ، ایتالیا) استفاده گردید. براساس دستور کارخانه سازنده کیت ، سرم به نسبت ۱/۳۰۰ رقیق می‌گردید و سپس ۱۰۰ میکرولیتر سرم ، بزاق ، کنترل منفی ، استاندارد و محلول رقیق کننده به عنوان بلانک در حفره‌های میکروپلیت پوشیده شده از آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری ریخته شدند و برای مدت ۶۵-۵۵ دقیقه در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. در مرحله بعد ، پس از سه بار شستشو ، ۱۰۰ میکرولیتر کنژوگه آنتی‌هیومن گلوبولین مونوکلونال و آنزیم پراکسیداز[1] به حفره‌ها افزوده شده ، در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۴-۲۸ دقیقه آنکوبه شدند و مجدداً پس از سه بار شستشو ۱۰۰ میکرولیتر محلول سوبسترا حاوی تترامتیل‌بنزیدین و هیدروژن پراکسید به همه حفره‌ها اضافه گردید و برای مدت ۱۰ دقیقه در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. رنگ محلول تترامتیل بنزیدین آبی بوده ، اما در حضور آنزیم HRP به رنگ زرد تغییر نمود. در انتها با افزودن اسید سولفوریک ۱نرمال واکنش متوقف گردید. غلظت رنگ تولید شده به میزان آنتی‌بادی IgG موجود در نمونه‌ها بستگی داشته ، جذب نوری کنترل منفی ، استاندارد ، و نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر و با فیلتر رفرانس ۶۳۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. برای تعیین تیتر آنتی‌بادی نمونه‌های سرم و بزاق منحنی استاندارد تهیه گردید. برای این کار محلول استاندارد دارای بیشترین غلظت ، با محلول رقیق کننده به نسبت ۱/۲ رقیق شده، جذب نوری آنها در محور Yها ، و استفاده از جذب اپتیموم کنترل منفی (0 UR/mL) به عنوان نقطه شروع ، منحنی خطی کشیده شد. با قرار دادن میانگین جذب نوری نمونه‌ها در محور Yها ، غلظت نمونه‌ها تعیین گردید و تیتر آنتی‌بادی IgG برحسب UR/mL به دست آمد. نمونه‌های با تیتر برابر یا بیشتر از ۳۰ UR/mL مثبت ، کمتر از ۱۵ UR/mL منفی و نمونه‌های دارای تیتربین ۱۵ UR/mL – ۳۰ UR/mL مشکوک گزارش شده ، مجدداً مورد آزمایش قرار گرفتند. آنالیز آماری داده‌ها با تعیین حساسیت و اختصاصی بودن آزمایش بزاق و سرم و محاسبه ارزش اخباری مثبت و منفی آنها و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11 و آزمون کای‌اسکوئر با ضریب اطمینان ۹۵ درصد (α=۰/۰۵) صورت گرفت.

یافته‌ها

از ۲۰۰ فرد مورد مطالعه ۱۴۶ نفر (۷۳ درصد) براساس آزمایش بافت‌شناسی و تست اوره‌آز سریع از نظر H.pylori مثبت شناخته شدند که از این تعداد ۱۱ نفر (۷/۵ درصد) به زخم اثنی‌عشر ، ۷۵ نفر (۵۱/۴ درصد) به گاستریت فعال ، ۲۲نفر (۱۵/۱ درصد) به زخم معده و ۳۸ نفر (۲۶ درصد) دارای بافت مخاط سالم بودند. در بین ۵۴ بیمار فاقد H.pylori یک مورد زخم اثنی‌عشر وجود داشت ؛ اما هیچ موردی از زخم معده مشاهده نشد. جدول ۱ میزان تشخیص بیماران مبتلا به H.pylori را توسط آنتی‌بادی IgG بزاق و سرم نشان می‌دهد. در این مطالعه بزاق توانست بیماران مبتلا به H.pylori را از بیماران فاقد عفونت به خوبی تشخیص دهد (P<۰/۰۵).

[1] *Horseradish peroxidas*

در این مطالعه ، سرم ۱۱ بیمار (۲۰/٤ درصد) و بزاق ۱۰ بیمار (۱۸/۵ درصد) فاقد عفونت H.pylori ، دارای آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری بوده است که به عنوان مثبت کاذب گزارش گردیدند. با مطالعه مجدد پرسشنامه‌ای که از این بیماران در رابطه با سابقه بیماری و نوع ضایعه گزارش شده در آزمایش بافت‌شناسی در گذشته به عمل آمد مشخص شد که ٤بیمار از ۱۰ بیماری که بزاق آنها از نظر H.pylori مثبت کاذب شناخته شدند ، سابقه عفونت با H.pylori و گاستریت مزمن فعال و یا متاپلازی روده‌ای را داشته‌اند. جدول ۲ حساسیت ، ویژگی ، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آزمایش بزاق و سرم را با Cutt-Off Value برابر ۱۵UL/mL نشان می‌دهد. در این مطالعه تعداد افراد دارای زخم معده که به H.pylori مبتلا بودند بیشتر از افراد دارای زخم اثنی‌عشر بود ؛ اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است.

جدول ۱ : مقایسه تشخیص موارد عفونت با استفاده از آنتی‌بادی IgG بزاق و سرم در ۱٤٦ بیمار مبتلا به H.pylori ، سال ۸۲-۸۱

آنتی‌بادی IgG	موارد مثبت		موارد منفی کاذب		موارد مثبت کاذب	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سرم	۱۲۵	۸۵/٦	۲۱	۱٤/۳	۱۱	۲۰/٤
بزاق	۱۲۰	۸۲/۱	۲٦	۱۷/۱	۱۰	۱۸/۵

جدول ۲ : مقایسه حساسیت ، ویژگی ، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آنتی‌بادی IgG بزاق و سرم در بیماران مبتلا به H.pylori

آنتی‌بادی IgG	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)
سرم	۸۸/۲	۸٤/٤	۹۲/۳	۷۷/۱
بزاق	۹۲/٦	۸۳/۱	۹۱/۹	۸٤/٤

بحث

در این مطالعه ارزش تشخیصی بزاق و سرم از نظر آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری به روش الیزا با آزمایش بافت‌شناسی و اوره‌آز سریع مقایسه گردید. آزمایش بزاق در Cut-Off Value برابر با ۱۵ UR/mL که کارخانه سازنده کیت برای آزمایش سرم ارائه داده بود از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار بوده است (۸۸/۲ درصد و ۸٤/٤ درصد). در Cut-Off Value مذکور ، بزاق تنها ۵ مورد مثبت را بیشتر از سرم نتوانست شناسایی کند. در این تحقیق نتایج آزمایش سرم مشابه سایر آزمایشات تجاری سرم برای تشخیص آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری بود (۱۱) و از سوی دیگر در این مطالعه حساسیت بزاق و سرم در تشخیص عفونت نیز مشابه بوده است. واکنش بدن در مقابل آنتی‌ژن در بیماران متفاوت است و در برخی از موارد تعداد کمی از بیماران هرگز آنتی‌بادی هومورال در مقابل H.pylori تولید نمی‌کنند (۱۲) و همچنین این که غلظت ایمونوگلوبولین‌ها در بزاق بسیار کمتر از میزان‌آن در سرم می‌باشد (۱۳). اگر در آزمایش بزاق غلظتهای پایین آنتی‌بادی IgG هلیکوباکترپیلوری مثبت در نظر گرفته شود ، موارد منفی کاذب کاهش یافته ، حساسیت آزمایش افزایش می‌یابد ، بعلاوه با ایجاد تغییراتی در آنتی‌ژن می‌توان حساسیت آزمایش بزاق را افزایش داد (۱۲). در این تحقیق میزان موارد مثبت کاذب آزمایش بزاق مشابه سرم بوده است. در مطالعه‌ای که توسط کریستی و همکاران به منظور تعیین میزان کارآیی بزاق در تشخیص H.pylori انجام شد حساسیت آزمایش بزاق مشابه حساسیت آن در این تحقیق بوده ، اما موارد مثبت کاذب آن نسبتاً بالا بوده است که موجب کاهش ویژگی آزمایش به میزان ۷۱ درصد گردید (۸) که به نظر می‌رسد به دلیل ناکافی بودن تعداد نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از معده باشد ؛ زیرا در تحقیق آنان بیوپسی

تـنها از ناحیـه آنتروم معده گرفته ، مورد مطالعه قرار داده شد ؛ امـا از آنجا که باکتری در هر دو قسمت آنتروم و بادی معده و به طور نامنظم کلونیزه می‌شود نمونه‌گیری از یک ناحیه و یا به تعـداد کـم ، امکـان یافـتن باکتری را در بافت پوششی کاهش مـی‌دهـد (۸). در حـالی کـه در مطالعـه حاضـر از هـر دو ناحیه مذکـور و از هـر ناحیـه سـه نمونـه گرفـته شـد و بـه این ترتیب احـتمال وجـود مـوارد کـاذب به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یـافت. از سـوی دیگـر بیمـارانی کـه در آزمایش بزاق و سرم ، مثبت کـاذب شـناخته شـدند سـابقه عفونت با H.pylori را در گذشـته داشـته ، تحـت درمـان دارویـی قـرار گرفته بودند. این گونه افراد برای حداقل ٦ ماه دارای آنتی‌بادی خواهند برد (١٤). در ایـن مطالعـه بیمـاران مبتلا به بیماریهای دهان و دندان حذف گردیدند و خونریزی لثه که خود موجب افزایش سطح آنـتی‌بـادی مـی‌گردد (١٥) ، یکی از موارد حذف بیماران بوده اسـت ؛ امـا ایـن موضـوع در مطالعـه کریستی و همکاران مورد توجـه قـرار نگـرفت و موجـب افـزایش مـوارد مثبت کـاذب گردید. ارزش اخباری مثبت و منفی یک آزمایش تشخیصی به میـزان شـیوع عفونت در جامعه بستگی دراد (١٠). هرچه میزان شیوع H.pylori در جامعه کمتر از میزان شیوع آن در بیمارانی که تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرند باشد ارزش اخباری منفی آزمـایش در ایـن گروه باید بیشتر باشد تا آزمایش قابلیت لازم جهـت غربالگـری را داشـته باشـد (١٠). ارزش اخـباری مثبت آزمـایش بزاق در این تحقیق ۹۲/۳ درصد بود که نشانگر دقت آزمـایش در تشـخیص عفونـت مـی‌باشـد و نشـان مـی‌دهد که آزمـایش بـزاق مـی‌توانـد جایگـزین سـایر روشـهای تشخیصی غیـــرتهاجمی در عفونـــت ناشـــی از H.pylori گـــردد. ارزش اخـباری مـنفی بزاق در این مطالعه ۷۷/۱ درصد بوده است ؛ اما از آنجـا کـه تاکنون تحقیقی در رابطه با تعیین وضعیت عفونت H.pylori در افـراد جامعـه بـا اسـتفاده از آنـتی‌بادی IgG بزاق صورت نگرفته ، از ارزش اخباری مثبت و منفی آن اطلاعی در دسترس نیست ، نمی‌توان ارزش اخباری منفی آزمایش بزاق را در افـراد مـورد مطالعه با میزان آن در جامعه مقایسه نمود. اما با توجـه بـه بـالا بـودن ارزش اخـباری مثبت آزمایش بزاق ، این روش مـی‌توانـد در غربالگـری بیمـاران مبتلا به H.pylori و در بیمـاران جـوان کـه امکان یافتن کانسر معده در آنها نادر است مـورد اسـتفاده قـرار گیـرد و از آندوسـکوپی‌های غیرضروری جـلوگیری نماید (١٦). از سوی دیگر اهمیت آزمایش بزاق در مطالعـات اپیدمیولوژیک چشمگیرتر است ؛ زیرا نمونه‌گیری و نگهـداری آن آسـانتر بـوده، در کودکان که خونگیری از آنها با مشکل روبرو است می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

منابع

1) Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to Helicoabacter pylori in urine by an enzyme immunoassay method. J Clin Microbiol 1993; 31: 2174-2177.

2) Baarthel JS, Everett ED. Diagnosis of Campylobacter pylori infections : the gold standards and the alternatives. Rev Infect Dis. 1990; 12: S107-114.

3) Christie J, Codling B, Valori R. Gastric cancer below the age of 55 is rare and is not worth screening for. Gut. 1994; 35 (Suppl 2): S24.

4) Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshal B, et al. Enzyme – Linked immunosorbent assay for Campylobacter pyloridis: correlation with the presence of C.pyloridis in gastric mucosa. J Infect Dis. 1987; 155: 488-494.

5) Petez-prez GI, Dworkin BM, Chades JE, Blaser M. Campylobacter pylori antibodies in humans. Ann Intern Med. 1988; 109:11-17.

6) Wyatt JI, Rathbone BJ. The role of serology in the diagnosis of Cmapylobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol. 1989; 24: S 27-34.

7) Veenendall RA, Pena AS, Meijar JL, Endtz HP,

assay for viral antibodies in saliva: an alternative to tests on serum. Lancet. 1987; ii: 72-75.

13) Shillitoe EJ, Lehner T. Immunoglobulins and complement in crevicular fluid, serum and saliva in man. Arch Oral Biol. 1972; 17: 241-247.

14) Glupezynski Y, Burette A, Goossens H, Deprez C, Butzler JP. Effect of antimicobial therapy on the specific serological response to Helicobacter pylori infeciton. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 7(Suppl): 83-88.

15) Perry KR, Parry JV, Mortimer PP, Peters TJ. The influence of dental status on the detection of IgG class antiviral antibodies in human saliva. Arch Oral Biol. 1991; 36: 221-226.

16) Sobala GM, Crabtree JE, Penith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wyatt JI, et al. Screening dyspepsia by serology to Helicobacter pylori. Lancet. 1991; 338: 94-96.

Van der Est MMC, Van Duijn W, et al. Longterm serological surveillance after treatment of Helicobacter pylori infection. Gut. 1991; 32: 1291-1294.

8) Christie JML, Mcnulty CAM, Shepherd NA, Valori RM. Is saliva serology useful for the diagnosis of Helicobacter pylori? Gut 1996; 39:27-30.

9) Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW. Systemic and local antibody responses to gastric Campylobacter pyloridisin non-ulcer dyspepsia. Gut 1986; 27: 642-647.

10) Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Molineaux N, Northfield TC. Evaluation of a salivary IgG assay to detect H.pylori infectionl. Gut 1993; 34: S36.

11) Jensen AKV, Andersen LP, Wachmann CH. Evaluation of eight commercial kits for Helicobacter pylori IgG antibody detection. Annal Intern Med. 1993; 101: 795-801.

12) Parry JV, Perry KR, Mortimer PP. Sensitive