

Correlation of Changes in Serum Gastrin with Helicobacter Pylori Eradication

Zhila Torabizadeh¹,
Farshad Naghshvar²,
Iradj Maleki³,
Fatemeh Montazer⁴,
Marjan Mokhtare⁵

¹ Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pathology, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Head Inflammatory Diseases of upper GI tract Research Center, Mazandaran University of Medical sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Pathology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 17, 2013 ; Accepted January 29, 2013)

Abstract

Background and purpose: H. pylori infection in the stomach is the first major cause of gastritis and peptic ulcer disease and gastric adenocarcinoma and lymphoma (MALT). Evaluation of the infection eradication is important. H. pylori infection is associated with gastric glands dysfunction such as increased serum gastrin and increased secretion of Pepsinogen. In recent years, the measurement of serum gastrin and pepsinogen have been considered in the evaluation of Helicobacter pylori eradication.

Material and Methods: In a prospective cohort study, we evaluated the changes of serum gastrin in H. pylori-positive patients after eradication therapy, and we assessed the correlation of serum gastrin with successful eradication therapy.

Results: Gastrin serum levels significantly decreased after successful eradication in comparison with unsuccessful eradication. 31% of the reduction of gastrin level after 8 weeks of treatment had 92.5% sensitivity and 100% specificity for successful eradication.

Conclusion: According to the findings of this study and other previous studies, changes in the gastrin serum levels, can be a reliable indicator of successful eradication of H-pylori infection. Although our study showed that changes in gastrin levels have a sufficient sensitivity and specificity of treatment, but in our study, some factors including atrophic gastritis and age affecting gastrin serum levels were not considered.

Keywords: H.pylori, gastrin, successful eradication

بررسی ارتباط تغییرات سطح سرمی گاسترین با ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

ژیلا ترابی زاده^۱
فرشاد نقشوار^۲
ایرج ملکی^۳
فاطمه منتظر^۴
مرجان مخترع^۵

چکیده

سابقه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری که به طور اولیه عفونت آن در معده وجود دارد، مهم ترین علت گاستریت و زخم پپتیک است و از علل اصلی آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT (Mucosa Associated lymphoid Tissue) می باشد. ریشه کنی این عفونت و البته موفقیت ریشه کنی و بررسی مورفولوژی و هیستولوژی مخاط معده بعد از درمان از اهمیت بالایی برخوردار است. با توجه به این که عفونت هلیکوباکتر پیلوری با تغییرات برگشت پذیر در فیزیولوژی مخاط معده همراه است و با اختلالات عملکرد ترشحی غدد معده مانند افزایش سطح سرمی پپسینوژن و افزایش ترشح گاسترین مرتبط می باشد، در سال های اخیر اندازه گیری سطح سرمی پپسینوژن و گاسترین در ارزیابی وضعیت مخاطی معده و پی گیری درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مدنظر محققین قرار گرفته است.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر از نوع کوهورت آینده نگر بود که در آن تغییرات سطوح سرمی گاسترین در بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت، در پاسخ به درمان ریشه کنی بررسی شد و ارتباط میزان سطوح سرمی گاسترین با درمان موفقیت آمیز ریشه کنی مورد بررسی قرار داده شد.

یافته ها: سطوح گاسترین به دنبال درمان موفق به طور معنی داری نسبت به درمان ناموفق کاهش داشته است. بیش ترین کاهش مارکر مربوط به هفته ۸ بعد از درمان بوده است. کاهش ۳۱ درصد سطح گاسترین ۸ هفته بعد از درمان، حساسیت ۹۲/۵ درصد و ویژگی ۱۰۰ برای ریشه کنی موفق داشته است.

استنتاج: با توجه به یافته های این مطالعه و سایر مطالعات قبلی انجام شده، تغییرات سطح سرمی گاسترین به دنبال درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می تواند شاخص قابل اعتمادی برای ارزیابی درمان موفق باشد. ولی فاکتورهای مداخله گر بر سطح این مارکر شامل سن و گاستریت آتروفیک در مطالعه حاضر مشخص نشده است که می توان مطالعه ای با در نظر گرفتن این فاکتورها جهت ارزیابی قدرت پیش بینی کنندگی این مارکر طراحی شود.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، گاسترین، ریشه کنی موفق

مقدمه

پپتیک است (۱) و از علل اصلی آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT (Mucosa Associated lymphoid Tissue)

هلیکوباکتر پیلوری که به طور اولیه عفونت آن در معده وجود دارد، مهم ترین علت گاستریت و زخم

E-mail: saa_montazer@yahoo.com

مؤلف مسئول: فاطمه منتظر - ساری: بلوار طالقانی، کوچه بدشتی، ساختمان پاییزان، طبقه اول

۱. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. استاد، گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های التهابی دستگاه گوارش فوقانی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۴/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۷/۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۱/۹

می‌باشد (۲-۴). در برخی مطالعات گزارش شده است که درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری، تا مراحل باعث کاهش و حتی ناپدید شدن التهاب مزمن مخاط معده می‌شود. هم‌چنین مطالعه‌ای نیز بهبودی گاستریت آتروفیک تنه معده و متاپلازی روده‌ای آنتروم معده یک سال بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری را گزارش کرده است (۵-۹).

با توجه به شیوع بالای سرطان معده، تشخیص ریسک فاکتورها مانند عفونت با هلیکوباکتریلوری و ضایعات پیش سرطانی مانند گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده‌ای بسیار مهم و ضروری می‌باشد و در نتیجه ریشه کنی این عفونت و البته موفقیت ریشه کنی و بررسی مورفولوژی و هیستولوژی مخاط معده بعد از درمان از اهمیت بالایی برخوردار است.

به همین خاطر روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی متعددی برای تشخیص عفونت و پیگیری بعد از درمان ریشه کنی بیماری، مورد مطالعه قرار گرفته است. از این میان گاستروسکوپی و بیوپسی (هیستولوژی + تست سریع اوره آز) هم به عنوان استاندارد طلایی تشخیص و هم به عنوان پی‌گیری درمانی گاستریت مزمن مرتبط با هلیکوباکتریلوری در نظر گرفته شده است (۱۰) و اطلاعات کافی درباره التهاب، شدت و توپوگرافی گاستریت و آتپی سلولی فراهم می‌کند. ولی این روش تهاجمی، گران و زمان‌بر است و تکرار آن جهت پی‌گیری درمانی برای بیمار قابل تحمل نیست. به همین خاطر روش‌های غیر تهاجمی مانند سرولوژی، تست تنفسی اوره نشان‌دار شده با کربن ^{13}C -UBT و تشخیص آنتی‌ژن هلیکوباکتر در مدفوع HPSA مورد مطالعه و استفاده قرار گرفتند (۱۱، ۱۲). ولی این روش‌ها نیز محدودیت‌هایی دارند. سرولوژی تنها شواهدی از تماس قبلی با هلیکوباکتریلوری فراهم می‌کند ولی از وضعیت جاری اطلاعاتی نمی‌دهد و اصولاً برای پی‌گیری پاسخ به درمان ریشه کنی مورد استفاده نمی‌باشد (۱۳). تست تنفسی ^{13}C -UBT و HPSA هم با

این که طبق توصیه European Helicobacter Study Group هم برای تشخیص اولیه (آزمون تشخیصی و استراتژی درمانی در بیماران زیر ۴۵ سال بدون علائم هشداردهنده) و هم برای پی‌گیری کردن درمان ریشه کنی استفاده می‌شوند، ولی این دو روش نیز اطلاعاتی درباره وضعیت مخاطی و هیستولوژی معده (مانند آندوسکوپی) که در گاستریت مزمن و تشخیص اولیه ضایعات پیش سرطانی که بسیار اهمیت دارند، فراهم نمی‌آورند (۱۴).

با توجه به این که عفونت هلیکوباکتریلوری با تغییرات برگشت‌پذیر در فیزیولوژی مخاط معده همراه است و با اختلالات عملکرد ترشحی غدد معده مانند افزایش ترشح گاسترین و افزایش سطح سرمی پپسینوژن مرتبط می‌باشد (۱۵، ۱۶)، در سال‌های اخیر اندازه‌گیری سطح سرمی گاسترین و پپسینوژن در ارزیابی وضعیت مخاطی معده و پی‌گیری درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری مدنظر محققین قرار گرفته است. چرا که اختلال در عملکرد ترشحی معده مرتبط با تغییرات مورفولوژیک مخاط معده می‌باشد (۱۷). در مورد گاسترین تعداد کمی از مطالعات، کاهش قابل ملاحظه گاسترین پایه را بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری گزارش کرده‌اند (۲۹، ۳۰). در حالی که در بسیاری از مطالعات تفاوتی بین سطح سرمی گاسترین قبل و پس از درمان گزارش نشده است (۳۳-۳۱).

نکته حائز اهمیت دیگر در پیگیری بیمارانی که تحت درمان ریشه کنی هلیکوباکتر قرار می‌گیرند و با روش‌های سرولوژیک پی‌گیری می‌شوند، الگوی زمانی برگشت سطح مارکرهای سرولوژیک به حالت طبیعی است به طوری که در مطالعه‌ای گزارش شده است که ۱ تا ۳ ماه پس از درمان سطوح مارکرها به حالت طبیعی برگشته است (۳۶). ولی در هیچ مطالعه‌ای بهترین زمان برای انجام این تست‌ها مشخص نشده است. بنابراین با توجه به شیوع بالای سرطان معده به خصوص در ماژندران (۵۰) و اهمیت غربال‌گری ضایعات پیش

مطالعه و نحوه اجرای آن برای بیماران و کسب رضایت نامه کتبی از آن‌ها، فرم اطلاعاتی شامل سن، جنس، مدت زمان داشتن علائم دیس پیسی، وجود علائم هشداردهنده (Alarm signs)، توسط مجریان طرح تکمیل گردید. بیماران توسط یک نفر فوق تخصص بیماری‌های دستگاه گوارش تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. نمونه‌های بیوپسی به صورت ۲ نمونه از آنتروم و ۲ نمونه از تنه معده گرفته شد (۲۳-۵۱). همچنین در پروسه زمانی انجام طرح، بیماران توسط پزشک متخصص آموزش‌های لازم را از نظر تداخلات دارویی دریافت داشتند.

نمونه در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ساری در مقاطع ۵ میکرونی برش داده شد و با فرمالین فیکس شد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین برای بررسی هیستوپاتولوژی و رنگ آمیزی گیمسا برای تشخیص هلیکوباکتریلوری صورت گرفت و توسط دو پاتولوژیست به صورت جداگانه و بدون اطلاع از نتیجه یافته‌های یکدیگر مورد بررسی قرار گرفت. اولین نمونه خون در روز اول مطالعه پس از انجام آندوسکوپی گرفته شد و در ۲۰- درجه سلسیوس تا پایان مطالعه نگهداری شد. سپس بیماران طبق پروتکل بین‌المللی تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند (البته با توجه به اینکه در جوامع مختلف الگوی مقاومت هلیکوباکتریلوری متفاوت می‌باشد، یک پروتوکل قطعی برای ریشه‌کنی وجود ندارد). سپس بعد از دو هفته بعد از اتمام درمان، بیماران برای گرفتن نمونه دوم خون فراخوانده شدند و سپس هر ۱۵ روز تا ۳ نوبت دیگر (در مجموع ۵ نوبت) خونگیری انجام شد و نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سلسیوس تا پایان مطالعه نگهداری شدند. سپس در انتها بیماران برای تأیید موفقیت درمان ریشه‌کنی، تحت آندوسکوپی فوقانی و یا تست تنفسی با اوره نشان‌دار (بر حسب اندیکاسیون بالینی) قرار گرفتند (بیماران با زخم معده به علت احتمال بدخیمی باید تحت آندوسکوپی مجدد طی ۱/۵ تا ۲ ماه

سرطانی، و نقش هلیکوباکتریلوری در ضایعات التهابی مزمن معده و گاستریت آتروفیک، مطالعه بر روی گاسترین به عنوان مارکرهای سرولوژیکی تأیید ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری و نیز نتایج متناقض به دست آمده در مطالعات گذشته، تغییرات سطوح سرمی گاسترین در بیماران هلیکوباکتریلوری مثبت، در پاسخ به درمان ریشه‌کنی در این مطالعه بررسی شد و ارتباط میزان سطوح سرمی گاسترین با درمان موفقیت‌آمیز ریشه‌کنی در این مطالعه مورد بررسی قرار داده شد و با تعیین نقطه برش می‌خواهیم میزانی از سطوح سرمی گاسترین که با حساسیت و ویژگی بالا معیار ریشه‌کنی هستند، را مشخص نماییم. (منظور از نقطه برش در هر مرحله سطوح سرمی از گاسترین می‌باشد که با بالاترین حساسیت و ویژگی معیار بهترین زمان پاسخ به درمان باشد (۴۰-۳۷)).

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات کوهورت آینده‌نگر بوده که بر روی بیماران بزرگ‌تر از ۱۸ سال مراجعه‌کننده با علائم دیس پیسی به کلینیک گوارش بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. بر طبق فرمول‌های آماری تعداد بیماران ۸۰ نفر که دو گروه ۴۰ نفره با ریشه‌کنی موفق و ناموفق بوده‌اند.

بیمارانی که در آندوسکوپی فوقانی، زخم یا اروژن دئودنوم یا معده داشتند و نتیجه آندوسکوپی و بیوپسی آن‌ها هلیکوباکتریلوری مثبت بود، وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه درمان قبلی هلیکوباکتریلوری، مصرف مهارکننده پمپ پروتون (PPI) و H2 بلاکر و یا آنتی‌بیوتیک و ترکیبات بیسموت در ۴ هفته قبل از شروع مطالعه، سابقه جراحی گاستروئودنال، بدخیمی و یا ضایعات موضعی گاستروئودنال، مصرف مزمن داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) از مطالعه خارج شدند. افراد دارای بیماری‌های شدید همراه مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، نارسایی کبدی و کلیوی نیز وارد مطالعه نشدند. بعد از توضیح اهداف

منحنی ROC برای بهترین cut of point برای مارکر جهت تشخیص درمان موفق ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۱: سطوح گاسترین به دنبال درمان ریشه کنی در دو گروه ریشه کنی موفق و ناموفق

سطح معنی داری	ریشه کنی موفق		ریشه کنی ناموفق	
	نفر ۴۰	انحراف معیار ± میانگین	نفر ۴۰	انحراف معیار ± میانگین
قبل از درمان	۰/۰۶	۱۰۸/۰ ± ۱۰	۱۱۲/۷ ± ۱۱/۷	
دو هفته بعد از درمان	< ۰/۰۰۱	۱۰۶/۰ ± ۱۰/۳	۸۶/۶ ± ۴/۳	
۴ هفته بعد از درمان	< ۰/۰۰۱	۱۰۳/۰ ± ۱۰/۳	۸۴/۴ ± ۴/۵	
۶ هفته بعد از درمان	< ۰/۰۰۱	۱۰۲/۷ ± ۱۰/۴	۸۲/۷ ± ۴/۶	



نمودار شماره ۱: سیر تغییرات گاسترین به دنبال درمان

جدول شماره ۲: نقطه برش و حساسیت و ویژگی گاسترین در بازه‌های زمانی ۲، ۴، ۶، ۸ هفته بعد از درمان ریشه کنی موفق

مارکر	زمان	نقطه برش	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)
گاسترین	۲ هفته بعد از درمان	۹۳/۵	۹۲/۵	۹۵
	۴ هفته بعد از درمان	۹۱/۵	۹۷/۵	۹۲/۵
	۶ هفته بعد از درمان	۸۷	۸۷/۵	۹۷/۵
	۸ هفته بعد از درمان	۸۳	۹۲/۵	۱۰۰

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که بعد از درمان ریشه کنی موفق عفونت هلیکوباکتریلوری سطوح سرمی گاسترین به طور معنی داری نسبت به قبل از درمان و در مقایسه با درمان ناموفق کاهش پیدا میکند. به طوری که در مطالعه حاضر کاهش ۳۱ درصدی سطح گاسترین ۸

بعد قرار گیرند). با توجه به پاسخ درمانی آن‌ها، به دو گروه با پاسخ درمانی و عدم پاسخ درمانی تقسیم شدند. بعد از برابر شدن تعداد نمونه در دو گروه پاسخ درمانی مثبت و منفی، نمونه‌های خون از نظر سطوح گاسترین به روش Enzyme-linked immunosorbant assay (Elisa) اندازه گیری شد. داده‌های به دست آمده در نرم افزار آماری SPSS19.0 ثبت شدند. آمار توصیفی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. از t-test برای مقایسه میانگین داده‌های کمی بین دو گروه استفاده شد. آزمون‌های ANOVA و repeated measurement نیز برای آنالیز داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. محاسبه بهترین cut off point برای گاسترین سرمی قبل و بعد از درمان ریشه کنی و درمان موفق و غیرموفق توسط منحنی ROC انجام شد $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار مبتلا به مشکلات معده که تحت اندوسکوپی فوقانی و نمونه برداری از مخاط معده و دودنوم قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. بر اساس یافته آندوسکوپی و هیستوپاتولوژی بیماران از بین کسانی که از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت بودند انتخاب شدند. بیماران پس از تکمیل دوره درمانی و تأیید ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در دو گروه با پاسخ درمانی و عدم پاسخ درمانی قرار گرفتند. سطح گاسترین بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری بعد از ۲ هفته، ۴ هفته، ۶ هفته و ۸ هفته در دو گروه در جدول و نمودار ۱ شرح داده شده است.

در آزمون repeated measure معنی دار بودن کاهش سطوح سرمی مارکر به دنبال درمان موفق در مقایسه با درمان ناموفق و ناموفق مورد آنالیز قرار گرفت. این آنالیز نشان دهنده این بوده که سطوح مارکر به دنبال درمان موفق در مقایسه با درمان ناموفق به طور معنی داری کاهش بیش تری داشتند ($p < 0/001$) آنالیز

بیش تر از $5/89 \text{ pmol/l}$ به عنوان شاخصی برای گاستریت مزمن ناشی از هلیکوباکتریلوری معرفی شد (۴۵). با توجه به نقش اساسی هلیکوباکتر در افزایش سطح گاسترین، کاهش سطح گاسترین به دنبال ریشه کنی موفق هلیکوباکتریلوری دور از انتظار نیست و در مطالعات مختلف این موضوع نشان داده شده است که سطوح سرمی گاسترین بعد از درمان به سطح پایه خود باز می گردد (۴۸-۴۶). در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که سطح گاسترین به دنبال درمان موفق ۳۱ درصد کاهش داشته است که از نظر آماری معنی دار بوده است ($p < 0/001$) در حالی که در بیماران با ریشه کنی ناموفق چنین کاهش مشاهده نشد. از طرفی گاستریت آتروفیک تنه معده نیز با افزایش گاسترین سرمی همراه بوده است و به دنبال درمان ضد هلیکوباکتریلوری تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطوح آن مشاهده نشده است (۴۹) که می‌تواند محدودیتی در استفاده از این شاخص در ارزیابی ریشه کنی موفق هلیکوباکتریلوری باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به یافته‌های این مطالعه و سایر مطالعات قبلی انجام شده، تغییرات سطح سرمی گاسترین، هشت هفته پس از درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری می‌تواند شاخص قابل اعتمادی برای ارزیابی درمان موفق باشد. البته فاکتورهای مداخله‌گر بر سطح این مارکر شامل گاستریت آتروفیک در مطالعه ما مشخص نشده است که می‌توان مطالعه‌ای با در نظر گرفتن این فاکتور جهت ارزیابی قدرت پیش‌بینی‌کنندگی این مارکر طراحی شود.

References

1. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133(3): 985-1001.
2. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA

هفته بعد از درمان (نقطه برش 83 microgram/l) با حساسیت $92/5$ درصد و ویژگی 100 درصد شاخص ریشه کنی موفق بوده است. در هفته چهارم بعد از درمان ریشه کنی، گاسترین در نقطه برش $91/5$ بیش‌ترین حساسیت ($97/5$ درصد) و در هفته هشتم بعد از درمان، در نقطه برش 83 بیش‌ترین ویژگی (100 درصد) را به عنوان شاخص ریشه کنی داشته است. در سایر مطالعات قبلی نیز در زمینه استفاده از تغییرات سرمی گاسترین و پیسیونژن برای ارزیابی اثر درمان آنتی‌بیوتیکی بر عفونت هلیکوباکتر انجام شده بود (۱۹، ۲۸، ۴۲-۳۸). در مطالعه Gatta و همکاران نشان داده شد که در بیمارانی که ریشه کنی هلیکوباکتریلوری موفق داشتند سطح سرمی گاسترین به طور معنی‌دار بعد از درمان کاهش یافته بود، در حالی که در ریشه کنی ناموفق قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری نداشته است (۳۴). در مطالعات گذشته نشان داده شده است که عفونت هلیکوباکتریلوری با افزایش سطح سرمی گاسترین و نیز پیسیونژن نوع ۱ و نوع ۲ همراهی دارد (۴۱).

عفونت با هلیکوباکتریلوری موجب افزایش سطوح سرمی گاسترین می‌شود. سیتوکین‌های اصلی که در طی گاستریت هلیکوباکتر ترشح می‌شوند مانند فاکتور نکروز تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) باعث افزایش ترشح گاسترین از سلول‌های G می‌شود. هم‌چنین به نظر می‌رسد که کمبود و یا کاهش در ترشح سوماتواستاتین از سلول‌های D در طی گاستریت هلیکوباکتر نیز در افزایش سطح گاسترین نقش داشته باشند (۴۴). به طوری که در مطالعه Arinton سطوح سرمی گاسترین

immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 784-791.

3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 829-832.

4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 325: 1127-1131.
5. Varis O, Valle J, Siurala M. Is Helicobacter pylori involved in the pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anaemia? Comparison between pernicious anaemia relatives and duodenal ulcer relatives. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 705-708.
6. Asante MA, Mendall MA, Ballam L, Morris J, Northfield TC. Relationship between Helicobacter pylori, gastric parietal cell antibodies and heat shock proteins. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(12): 1365-1370.
7. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GN. Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94(1): 33-40.
8. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of Helicobacter pylori. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-1065.
9. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134(5): 380-386.
10. Schnell GA, Schubert TT. Usefulness of culture, histology, and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 133-137.
11. Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW. Rapid non-invasive diagnosis of gastric Campylobacter pylori by a 13C-urea breath test. *Lancet* 1987; i: 1174-1177.
12. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud 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: 30-33.
13. Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Megraud F. What is the role of serology in assessing Helicobacter pylori eradication? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(6): 635-639.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG): Current concepts in the management of H. pylori infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2): 167-180.
15. Graham DY, Dore MP. Perturbations in gastric physiology in Helicobacter pylori duodenal ulcer: are they all epiphenomena? *Helicobacter* 1997; 2(Suppl 1): S44-S49.
16. Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Caruana P, Merli R, Maini A, et al. Usefulness of serum pepsinogens in Helicobacter pylori chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci* 2006; 51(10): 1791-1795.
17. Samloff IM, Varis K, Ihamäki T, Siurala M, Rotter JJ. Serum pepsinogens I and II and gastric acid output: Effect of gastritis. *Prog Clin Biol Res* 1985; 173: 129-138.
18. Daugherty D, Yamada T. Posttranslational processing of gastrin. *Physiol Rev* 1989; 69: 482-502.

19. Plebani M, Basso D, Cassaro M, Brigato L, Scrigner M, Toma A, et al. Helicobacter serology in patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 954-958.
20. Mardh E, Mardh S, Mardh B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. *Clin Chim Acta* 2002; 320(1-2): 17-27.
21. Plebani M, Basso D, Scrigner M, Toma A, Di Mario F, Dal Bo N, et al. Serum pepsinogen C: A useful marker of H. pylori eradication? *J Clin Lab Anal* 1996; 10: 1-5.
22. Araki H, Miyazaki R, Matsuda T, Gejyo F, Koni I. Significance of serum pepsinogens and their relationship to H. pylori infection and histological gastritis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2669-2675.
23. Plebani M, Di Mario F, Stanghellini V, Delle Fave G. Serological test to monitoring treatment of Helicobacter pylori. *Lancet* 1992; 340: 51-52.
24. Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sarna S, Rautelin H. Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 791-795.
25. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: A non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient. Significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterology* 2002 (suppl 236): 22-26.
26. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JJ. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-209.
27. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, de Rafael L, Alvarez Baleriola I, Martin de Argila C. Is measurement of basal levels of serum pepsinogen II usefulness in proving the eradication of Helicobacter pylori by treatment? *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 561-565.
28. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Leandro G, Soffiati G, Scagnelli M, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in the elderly: Effects of eradication on gastritis and serological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1021-1027.
29. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 1993; 34: 888-892.
30. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, Ardiil JES, McColl KEL. Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993; 34: 1060-1065.
31. Montbriand JR, Appelman HD, Cotner EK, Nostrant TT, Elta GH. Treatment of Campylobacter pylori does not alter gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1513-1516.
32. McColl KEL, Fullarton GM, Chittajalu R, El Mujumi AM, MacDonald AMI, Dahill SW, et al. Plasma gastrin, daytime intragastric pH, and nocturnal acid output before and at 1 and 7 months after eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 339-346.
33. Chittajallu RS, Howie CA, McColl KEL. Effect of Helicobacter pylori on parietal cell sensitivity to pentagastrin in duodenal ulcer subjects. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 857-862.

34. Gatta L, Di Mario F, Vaira D, Rugge M, Franzè A, Plebani M, et al. Quantification of Serum Levels of Pepsinogens and Gastrin to Assess Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9(5): 440-442.
35. Di Mario F, Mahamat Moussa A, Giovanni Cavallaro L, Caruana P, Merli R, Bertolini S, et al. Clinical Usefulness of Serum Pepsinogen II in the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestion* 2004; 70(3): 167-172.
36. Ohkusa T, Miwa H, Nomura T, Asaoka D, Kurosawa A, Sakamoto N, et al. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 1): 25-32.
37. Arinton IG. Serum Gastrin Level and Pepsinogen I/II Ratio as Biomarker of *Helicobacter pylori* Chronic Gastritis. *Acta Medica Indonesiana* 2010; 42(3): 142-146.
38. Hunter FM, Correa P, Fontham E, Ruiz B, Sobhan M, Samloff IM. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 1993; 38(11): 2081-2086.
39. Furuta TI, Kaneko E, Baba S, Arai H, Futami H. Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(1): 84-88.
40. Al-Assi MT, Miki K, Walsh JH, Graham DP, Asaka M, Graham DY. Noninvasive evaluation of *Helicobacter pylori* therapy: role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2367-2372.
41. Pérez-Paramo M, Albillos A, Calleja JL, Salas C, Marín MC, Marcos ML, et al. Changes in gastrin and serum pepsinogens in monitoring of *Helicobacter pylori* response to therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42(8): 1734-1740.
42. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, de Rafael L, Redondo C, Cantón R, et al. Verification of decreased basal and stimulated serum pepsinogen-I levels is a useful non-invasive method for determining the success of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(2): 103-110.
43. Plebani M, Basso D, Navaglia F, DiMario F. *Helicobacter* genotypes influence serum pepsinogen c levels. *Helicobacter* 1997; 2: 172-175.
44. Calam J, Gibbons A, Healey ZV, Bliss P, Arebi N. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Its effect on acid and gastrin physiology. *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): S43-49.
45. I Gede Arinton Serum Gastrin Level and Pepsinogen I/II Ratio as Biomarker of *Helicobacter pylori* Chronic Gastritis. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2010; 42(3): 142-146.
46. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15-24.
47. Annibale B, Aprile MR, D'ambra G, Caruana P, Bordi C, Delle Fave G. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinaemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(5): 625-634.
48. Chen TS, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I, gastrin, and insulin in duodenal ulcer patients: a 12-month follow-

- up study. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1511-1514.
49. Kekki M, Samloff IM, Varis K, Ihamaki T: Serum pepsinogens and serum gastrin in screening of severe atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol 1991; 186: 109-116.
50. Mohebbi MR, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: Spatial analysis of cancer registry data. BMC Cancer 2008; 8: 137.
51. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161.