

Correlation of Changes in Serum Pepsinogen 1, Pepsinogen 2 with *Helicobacter pylori* Eradication

Zhila Torabizadeh¹, Iradj Maleki², Farshad Naghshvar³, **Fatemeh Montazer⁴**

¹ Associate Professor, Department of Pathology, Imam Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Gastroenterology, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of pathology, Imam Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of pathology, Imam Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

ABSTRACT

Background:

H.pylori infection in the stomach was 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 was 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 were considered to evaluation of *Helicobacter pylori* eradication.

Materials and Methods:

In a case - control study, we evaluated the changes of serum pepsinogen type 1 and 2 in *H.pylori*-positive patients after eradication therapy, and we assessed the correlation of serum pepsinogen type 1 and 2 and with successful eradication therapy.

Results:

Pepsinogen type 1 and 2 serum levels significantly decreased after successful eradication in comparison with unsuccessful eradication. The both 2 markers decreased after 8 weeks of therapy. Pepsinogen 1 by a 41.1% decrease in 8 weeks after eradication had 95% sensitivity and 100% specificity for successful eradication. 64.1% reduction in pepsinogen 2, 8 weeks after treatment had 97.5% sensitivity and specificity for successful eradication.

Conclusion:

According to the findings of this study and other previous studies, changes in the type 2 pepsinogen serum levels, can be a reliable indicator of successful eradication of *H.pylori* infection. Although our study showed that changes in pepsinogen 1 levels have a sufficient sensitivity and specificity of treatment, but in our study some factors including atrophic gastritis and age that affected on type 1 pepsinogen serum levels, did not considered.

Keywords: *H.pylori* eradication; Pepsinogen 1; Pepsinogen 2

please cite this paper as:

Torabizadeh Z, Maleki I, Naghshvar F, Montazar F. Correlation of Changes in Serum Pepsinogen 1, Pepsinogene 2 with *Helicobacter pylori* Eradication. *Govaresh* 2015;20:97-105.

Corresponding author:

Fatemeh Montazer, MD

Department of Pathology, Imam Hospital, sari, Iran

Tel: + 98 11 33361700

Fax: + 98

E-mail: saa_montazer@yahoo.com

Received: 11 Apr. 2015

Edited: 08 Jun. 2015

Accepted: 09 Jun. 2015

بررسی ارتباط تغییرات سطح سرمی آنزیم های پپسینوژن ۱ و پپسینوژن ۲ با ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

ژیلا ترابی زاده^۱، ایرج ملکی^۲، فرشاد نقشوار^۳، فاطمه منتظر^۴

۱ دانشیار، بخش پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲ دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳ استاد، بخش پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴ استادیار، بخش پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

هلیکوباکتر پیلوری که به طور اولیه عفونت آن در معده وجود دارد، مهمترین علت گاستریت و زخم پپتیک است و از علل اصلی آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT^۱ 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 ترشعی غدد معده مانند افزایش سطح سرمی پپسینوژن و افزایش ترشح گاسترین مرتبط می باشد، در سال های اخیر اندازه گیری سطح سرمی پپسینوژن در ارزیابی وضعیت مخاطی معده و پیگیری درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مدنظر محققین قرار گرفته است.

روش بررسی:

ما در یک مطالعه مورد-شاهدی تغییرات سطوح سرمی پپسینوژن نوع ۱ و ۲ را در بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت، در پاسخ به درمان ریشه کنی بررسی کردیم و ارتباط میزان سطوح سرمی پپسینوژن نوع ۱ و ۲ را با درمان موفقیت آمیز ریشه کنی مورد بررسی قرار دادیم.

یافته ها:

سطوح پپسینوژن نوع ۱ و ۲ بدنبال درمان موفق به طور معنی داری نسبت به درمان ناموفق کاهش داشته است. بیشترین کاهش نشانگر مربوط به هفته ۸ بعد از درمان بوده است. کاهش ۴۱/۱٪ سطح سرمی پپسینوژن نوع ۱، ۸ هفته بعد از درمان ریشه کنی، حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۱۰۰٪ برای ریشه کنی موفق داشته است. کاهش ۶۴/۱٪ در سطح پپسینوژن نوع ۲، ۸ هفته بعد از درمان، حساسیت و ویژگی ۹۷/۵٪ برای ریشه کنی موفق داشته است.

نتیجه گیری:

با توجه به یافته های این مطالعه و سایر مطالعات قبلی انجام شده، تغییرات سطح سرمی پپسینوژن نوع ۲ در بدنبال درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می تواند شاخص قابل اعتمادی برای ارزیابی درمان موفق باشد. هر چند در مطالعه ما تغییرات سطوح پپسینوژن ۱ نیز برای ارزیابی درمان موفق از حساسیت و ویژگی کافی برخوردار بوده است. ولی فاکتورهای مداخله گر بر سطح این دو نشانگر شامل سن و گاستریت اتروفیک در مطالعه ما مشخص نشده است که می توان مطالعه ای با در نظر گرفتن این فاکتورها جهت ارزیابی قدرت پیش بینی کنندگی این مارکرها طراحی شود.

کلید واژه: ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، پپسینوژن نوع ۱، پپسینوژن نوع ۲، نسبت پپسینوژن ۱ به ۲

گوارش/ دوره ۲۰، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۴/ ۹۷-۱۰۴

1. Mucosa Associated Lymphoid Tissue

نویسنده مسئول: فاطمه منتظر

ساری، خیابان امیر مازندرانی، بیمارستان امام خمینی، بخش پاتولوژی
 تلفن: ۰۱۱-۳۳۳۶۱۷۰۰

نمابر:

پست الکترونیک: saa_montazer@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۲۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۳/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۱۹

زمینه و هدف:

هلیکوباکتر پیلوری که به طور اولیه عفونت آن در معده وجود دارد، مهم ترین علت گاستریت و زخم پپتیک است (۱) و از علل اصلی آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT می باشد (۲ و ۳) در برخی مطالعات گزارش شده است که درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، تا مرحله باعث کاهش و حتی ناپدید شدن التهاب مزمن مخاط معده می شود. همچنین مطالعه ای نیز بهبودی گاستریت اتروفیک تنه معده و متاپلازی روده ای آنتروم معده یک سال بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

را گزارش کرده است. (۵۴)

با توجه به شیوع بالای سرطان معده، تشخیص فاکتورهای خطر مانند عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و ضایعات پیش سرطانی مانند گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده ای بسیار مهم و ضروری است 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. از این رو روش های 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 (هستولوژی + تست سریع اوره آز) هم به عنوان استاندارد طلایی تشخیص و هم به عنوان پیگیری درمانی گاستریت مزمن مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری در نظر گرفته شده است (۶) و اطلاعات کافی درباره التهاب، شدت و توپوگرافی گاستریت و آنتی بی سولوی فراهم می کند. ولی این روش تهاجمی، گران و زمان بر است و تکرار آن جهت پیگیری درمانی برای بیمار قابل تحمل نیست. به این جهت روش های غیر تهاجمی مانند سرولوژی، تست تنفسی اوره نشان دار شده با کربن ^{13}C -UBT) و تشخیص آنتی ژن هلیکوباکتر در مدفوع HPSA (۸و۷) مورد مطالعه و استفاده قرار گرفتند. ولی این روش ها نیز محدودیت هایی دارند. سرولوژی تنها شواهدی از تماس قبلی با هلیکوباکتر پیلوری فراهم می کند ولی از وضعیت جاری اطلاعاتی نمی دهد و اصولاً برای پیگیری پاسخ به درمان ریشه کنی مورد استفاده نمی باشد. (۹) 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 هشدار دهنده) و هم برای پیگیری درمان ریشه کنی استفاده می-شوند، ولی این دو روش نیز اطلاعاتی درباره وضعیت مخاطی و هیستولوژی معده (مانند اندوسکوپی) که در گاستریت مزمن و تشخیص اولیه ضایعات پیش سرطانی که بسیار اهمیت دارند، فراهم نمی آورند. (۱۰)

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 (۱۱و۱۲)، در سال های اخیر اندازه گیری سطح سرمی پپسینوژن و گاسترین در ارزیابی وضعیت مخاطی معده و پیگیری درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مدنظر محققین قرار گرفته است. چرا که اختلال در عملکرد ترشحی معده مرتبط با تغییرات مورفولوژیک مخاط معده است. (۱۳) پپسینوژن نوع ۱ بیشتر در تنه معده تولید می شود در حالی که پپسینوژن نوع ۲ در مناطق مختلف معده شامل آنتروم، غدد پیلور و انحنای کوچک و نیز تنه معده ترشح می شود. در مطالعات مختلف دیده شده است که سطوح سرمی پپسینوژن انسانی ۱ و ۲ در گاستریت مزمن غیر آتروفیک مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری افزایش می

یابند. (۹و۱۴و۱۵) ساملوف^۱ و همکاران ۳۰٪ افزایش پپسینوژن نوع ۲ را مربوط به سلول های اصلی معده^۲ ۷۰٪ را مربوط به غدد پیلوری گزارش کرده اند (۱۳) که به طور دراماتیکی بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری کاهش می یابند. (۱۶ و ۱۷) به علاوه این که پپسینوژن ۱ و نسبت پپسینوژن ۱/ پپسینوژن ۲ در حال حاضر به عنوان نشانگرهای سرولوژیک برای گاستریت آتروفیک تنه معده نیز مدنظر قرار گرفته است. (۱۸و۱۹) البته باید توجه داشت که پپسینوژن ۲ از نواحی مختلف معده و همچنین از غدد متاپلاستیک نیز تولید می شود، و با این که نقش هلیکوباکتر پیلوری در التهاب شدید مخاطی و در نتیجه افزایش ورود پپسینوژن از مخاط معده به سرم شناخته شده است ولی مطالعات کمی ارتباط مستقیم بین ریشه کنی موفق هلیکوباکتر پیلوری و کاهش سطح سرمی پپسینوژن ۲ را گزارش و تأیید کرده اند. (۲۰و۲۱) نکته حائز اهمیت دیگر در پیگیری بیمارانی که تحت درمان ریشه کنی هلیکوباکتر قرار می گیرند و با روش های سرولوژیک پیگیری می شوند، الگوی زمانی برگشت سطح نشانگرهای سرولوژیک (پپسینوژن ۱، ۲) به حالت طبیعی است به طوری که در مطالعه ای گزارش شده است که ۱ تا ۳ ماه پس از درمان سطوح نشانگرها به حالت طبیعی برگشته است. (۲۲) ولی در هیچ مطالعه ای بهترین زمان برای انجام این تست ها مشخص نشده است. بنابراین با توجه به شیوع بالای سرطان معده به خصوص در مازندران و اهمیت غربالگری ضایعات پیش سرطانی و نقش هلیکوباکتر پیلوری در ضایعات التهابی مزمن معده و گاستریت آتروفیک و اهمیت سطوح سرمی پپسینوژن ۱ و ۲ به عنوان نشانگرهای سرولوژیک تأیید ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، تغییرات سطوح سرمی پپسینوژن نوع ۱ و ۲ را در بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت، در پاسخ به درمان ریشه کنی بررسی شد و ارتباط میزان سطوح سرمی پپسینوژن نوع ۱ و ۲ را با درمان موفقیت آمیز ریشه کنی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی:

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بوده که بر روی بیماران بزرگتر از ۱۸ سال مراجعه کننده با علائم دیس پپسی به کلینیک گوارش بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. بیمارانی که در اندوسکوپی فوقانی زخم یا ضایعه دوازدهه یا معده داشتند و نتیجه اندوسکوپی و بیوپسی آن ها هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود، وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه درمان قبلی هلیکوباکتر پیلوری، مصرف مهارکننده پمپ پروتون (PPI) و H₂ بلاکر و یا آنتی بیوتیک و ترکیبات بیسموت در ۴ هفته قبل از شروع مطالعه، سابقه جراحی گاستروئودونال، بدخیمی و یا ضایعات موضعی گاستروئودونال، مصرف مزمن داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) از مطالعه خارج شدند. افراد دارای بیماری های شدید همراه مانند بیماری های قلبی-

1. Smaloff
2. Chief cell

جدول ۱: مشخصه های بیماران

سن بالای ۱۸ سال با عفونت هلیکوباکتریلوری		میانگین سن ۴۷/۵ ± ۱۲/۳ سال	
ریشه کن شده	ریشه کن نشده		
جنس	مرد	۳۸	۲۰
	زن	۴۲	۱۸
مجموع		۸۰	۴۰
بیماری	DU (Duodenal Ulcer)	۳۷	۱۹
	DE (Duodenitis/ Erosion)	۱۱	۵
	GU (Gastric Ulcer)	۱۷	۹
	GE (Gastric Erosion)	۱۵	۷
	مجموع	۸۰	۴۰

داده های به دست آمده در نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۹ ثبت شدند. آمار توصیفی داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. از t-test و paired t-test برای مقایسه میانگین داده های کمی بین دو گروه استفاده شد. آزمون های ANOVA و repeated measurement نیز برای آنالیز داده ها مورد استفاده قرار گرفتند. محاسبه بهترین نقطه برش برای پپسینوزن نوع ۱ و نوع ۲ و نسبت پپسینوزن ۱ به ۲ سرمی قبل و بعد از درمان ریشه کنی و درمان موفق و غیر موفق توسط منحنی ROC انجام شد. $p \text{ value} < 0/05$ 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 دوارده قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. بیماران از بین کسانی که از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت بودند انتخاب شدند. بیماران پس از تکمیل دوره درمانی و تأیید ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه با پاسخ درمانی و عدم پاسخ درمانی قرار گرفتند.

سطح پپسینوزن نوع ۱، نوع ۲، و نسبت پپسینوزن ۱ به ۲ بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بعد از ۲ هفته، ۴ هفته، ۶ هفته و ۸ هفته در دو گروه در جدول ۲ تا ۴ شرح داده شده است. لازم به ذکر است که در مقایسه مقادیر هر دوی این نشانگرها در افراد با ریشه کنی موفق و ناموفق افتی معنادار اتفاق افتاده است ($p < 0/001$) لیکن افت این مقادیر در گروه با ریشه کنی موفق به طور مشخصی بیشتر بوده است. در آزمون repeated measure معنی دار بودن کاهش سطوح سرمی نشانگرها بدنبال درمان موفق و ناموفق مورد آنالیز قرار گرفت. این آنالیز نشان دهنده این بوده که سطوح مارکرهای پپسینوزن نوع ۱ و نوع ۲ بدنبال درمان موفق به طور معنی داری کاهش بیشتری در مقایسه با درمان ناموفق ($p < 0/001$) داشتند. همچنین نسبت پپسینوزن نوع ۱

عروقی، نارسایی کبدی و کلیوی نیز وارد مطالعه نشدند. بعد از توضیح اهداف مطالعه و نحوه اجرای آن برای بیماران و کسب رضایت نامه کتبی از آنها، فرم اطلاعاتی شامل سن، جنس، مدت زمان داشتن علائم دیسپپسی، وجود علائم هشداردهنده (Alarm signs)، توسط مجریان طرح تکمیل گردید. بیماران توسط یک نفر فوق تخصص بیماری های دستگاه گوارش تحت اندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. نمونه های بیوپسی به صورت ۲ نمونه از آنتروم و ۲ نمونه از تنه معده گرفته شد. (۲۳)

نمونه در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ساری با فرمالین فیکس شده و در مقاطع ۵ میکرونی برش داده شدند. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین برای بررسی هیستوپاتولوژی و رنگ آمیزی گیمسا برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفت و توسط دو پاتولوژیست به صورت جداگانه و بدون اطلاع از نتیجه یافته های یکدیگر مورد بررسی قرار گرفت. اولین نمونه خون در روز اول مطالعه پس از انجام اندوسکوپی گرفته شد و در ۷۰- درجه سلسیوس تا پایان مطالعه نگهداری شد. در مطالعه حاضر بیماران تحت رژیم دارویی که شامل فورازولیدون هم بوده قرار گرفتند که این رژیم خط اول معمول درمانی در کشورهای در حال توسعه مانند ایران می باشد. (۲۴ و ۲۵) 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 نمونه ها در دمای ۷۰- درجه سلسیوس تا پایان مطالعه نگهداری شدند. سپس در انتها بیماران برای تأیید موفقیت درمان ریشه کنی، تحت اندوسکوپی فوقانی و یا تست تنفسی با اوره نشان دار (بر حسب اندیکاسیون بالینی) قرار گرفتند. با توجه به پاسخ درمانی آن ها به دو با پاسخ درمانی و عدم پاسخ درمانی تقسیم شدند. بعد از برابر شدن تعداد نمونه در دو گروه پاسخ درمانی مثبت و منفی، نمونه های خون از نظر سطوح پپسینوزن نوع ۱ و نوع ۲ به روش Enzyme-linked immunosorbant assay (Elisa, Biohit, Germany) اندازه گیری شد. نسبت پپسینوزن نوع ۱ به ۲ نیز محاسبه گردید.

جدول ۲: سطوح پیسینوژن نوع ۱ به دنبال درمان ریشه کنی در دو گروه ریشه کنی موفق و ناموفق

p value	ریشه کنی ناموفق انحراف معیار ± میانگین	ریشه کنی موفق انحراف معیار ± میانگین	پیسینوژن ۱ (میکروگرم/لیتر)
۰/۰۶	۱۰۶/۹ ± ۱۵/۵۲	۱۰۰/۷ ± ۱۳/۶۷	قبل از درمان
< ۰/۰۰۱	۱۰۲/۱ ± ۱۴/۵	۸۶/۴ ± ۱۲/۴۹	دو هفته بعد از درمان
< ۰/۰۰۱	۹۸/۲ ± ۱۳/۶	۷۶/۴ ± ۱۰/۹	۴ هفته بعد از درمان
< ۰/۰۰۱	۹۵/۷ ± ۱۳/۷	۶۶/۲ ± ۹/۵	۶ هفته بعد از درمان
< ۰/۰۰۱	۹۲/۴ ± ۱۱/۴	۵۹/۳ ± ۸/۳	۸ هفته بعد از درمان

جدول ۳: سطوح پیسینوژن نوع ۲ به دنبال درمان ریشه کنی در دو گروه ریشه کنی موفق و ناموفق

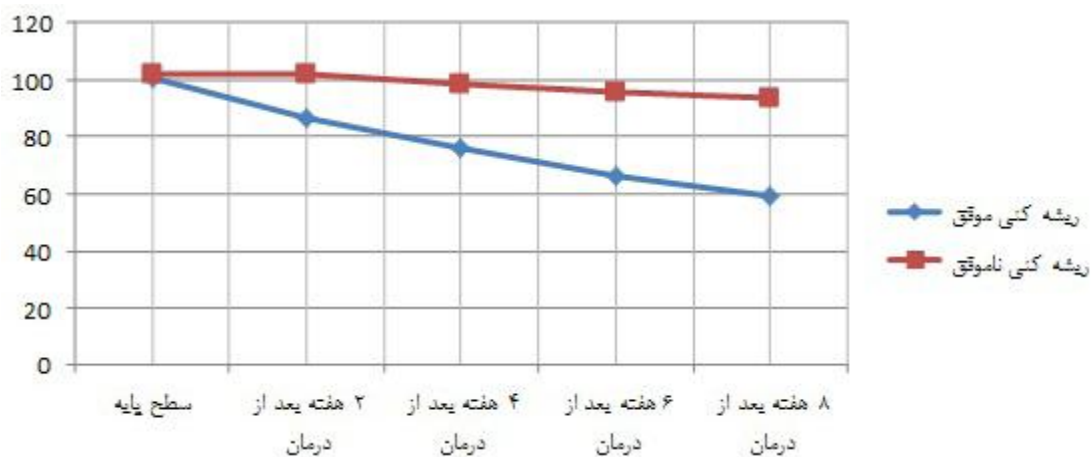
p value	ریشه کنی ناموفق انحراف معیار ± میانگین	ریشه کنی موفق انحراف معیار ± میانگین	پیسینوژن ۲ (میکروگرم/لیتر)
< ۰/۰۰۱	۲۰/۴ ± ۳/۵	۲۳/۴ ± ۲/۹	قبل از درمان
< ۰/۰۰۱	۱۸/۰ ± ۳/۰	۱۳/۰ ± ۱/۸	دو هفته بعد از درمان
< ۰/۰۰۱	۱۷/۳ ± ۳/۰	۱۰/۲ ± ۰/۸	۴ هفته بعد از درمان
۰/۰۰۴	۱۷/۰ ± ۳/۰	۱۰/۹ ± ۱۲/۶	۶ هفته بعد از درمان
< ۰/۰۰۱	۱۶/۴ ± ۲/۹	۸/۴ ± ۰/۷	۸ هفته بعد از درمان

جدول ۴: نسبت سطوح پیسینوژن نوع ۱ به نوع ۲ دنبال درمان ریشه کنی در دو گروه ریشه کنی موفق و ناموفق

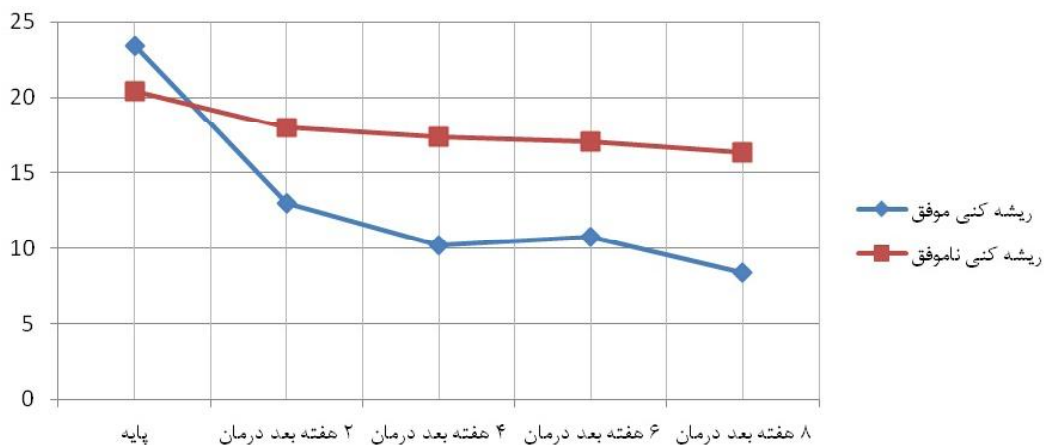
p value	ریشه کنی ناموفق انحراف معیار ± میانگین	ریشه کنی موفق انحراف معیار ± میانگین	پیسینوژن	
			۱	۲
< ۰/۰۰۱	۵/۴ ± ۱/۲	۴/۳ ± ۰/۷	قبل از درمان	
< ۰/۰۰۱	۵/۸ ± ۱/۲	۶/۸ ± ۱/۲	دو هفته بعد از درمان	
< ۰/۰۰۱	۵/۹ ± ۱/۴	۷/۵ ± ۱/۱	۴ هفته بعد از درمان	
< ۰/۰۰۱	۵/۸ ± ۱/۴	۷/۳ ± ۱/۵	۶ هفته بعد از درمان	
< ۰/۰۰۱	۵/۷ ± ۱/۳	۷/۰ ± ۱/۰	۸ هفته بعد از درمان	

جدول ۵: نقطه برش و حساسیت و ویژگی نشانگرهای سرمی در بازه های زمانی ۰.۲، ۰.۴، ۰.۶، ۸ هفته بعد از درمان ریشه کنی موفق

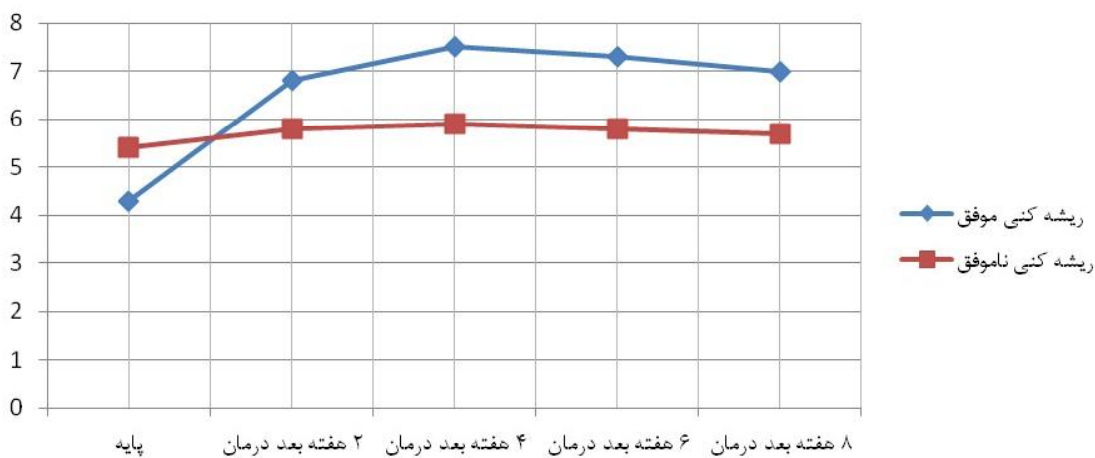
ویژگی	حساسیت	نقطه برش	مارکر	
٪۸۵	٪۷۲/۵	۹۱/۵	پیسینوژن ۱	۲ هفته بعد از درمان
٪۹۲/۵	٪۷۲/۵	۱۳/۵	پیسینوژن ۲	
٪۷۰	٪۶۵	۶/۳۱	نسبت p۲/p۱	
٪۸۵	٪۸۵	۸۷/۵	پیسینوژن ۱	۴ هفته بعد از درمان
٪۹۵	٪۹۰	۱۱/۷۵	پیسینوژن ۲	
٪۸۰	٪۸۵	۶/۵۷	نسبت p۲/p۱	
٪۱۰۰	٪۸۵	۷۷	پیسینوژن ۱	۶ هفته بعد از درمان
٪۹۵	٪۹۷/۵	۱۰/۸۵	پیسینوژن ۲	
٪۸۰	٪۸۰	۶/۷۳	نسبت p۲/p۱	
٪۱۰۰	٪۹۵	۷۳	پیسینوژن ۱	۸ هفته بعد از درمان
٪۹۷/۵	٪۹۷/۵	۹/۷۵	پیسینوژن ۲	
٪۸۰	٪۷۰	۶/۵۴	نسبت p۲/p۱	



نمودار ۱: سیر تغییرات پیسینوزن ۱ بعد از درمان



نمودار ۲: سیر تغییرات پیسینوزن ۲ بدنال درمان



نمودار ۳: سیر تغییرات نسبت پیسینوزن ۱ به ۲ بدنال درمان

به پپسینوژن نوع ۲ بدنبال درمان، در گروه ریشه کنی موفق نسبت به ریشه کنی ناموفق افزایش معنی داری داشته اس. ($p < 0/001$) در آنالیز منحنی ROC برای تعیین بهترین cut of point این مارکرها جهت تشخیص درمان موفق ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری نتایج زیر به دست آمده است.

کاهش ۴۱/۱٪ سطح سرمی پپسینوژن نوع ۱، ۸ هفته بعد از بعد از درمان ریشه کنی، حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۱۰۰٪ برای ریشه کنی موفق داشته است. کاهش ۶۴/۱٪ در سطح پپسینوژن نوع ۲، ۸ هفته بعد از درمان، حساسیت و ویژگی ۹۷/۵٪ برای ریشه کنی موفق داشته است.

بحث:

در این مطالعه ما نشان دادیم که بعد از درمان ریشه کنی موفق عفونت هلیکوباکتر پیلوری سطوح سرمی نشانگرهای پپسینوژن نوع ۱ و ۲ به طور معنی داری نسبت به قبل از درمان و در مقایسه با درمان ناموفق کاهش پیدا می کند. به طوری که در مطالعه حاضر کاهش ۴۱/۱٪ سطح پپسینوژن ۱، ۸ هفته بعد از درمان با نقطه برش ۷۳ میکروگرم/لیتر با حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۱۰۰٪ شاخص ریشه کنی موفق بوده است. همچنین کاهش ۶۴/۱٪ سطح پپسینوژن نوع ۲ با نقطه برش ۹/۷۵ میکروگرم/لیتر، ۸ هفته بعد از اتمام درمان با حساسیت و ویژگی ۹۷/۵٪ شاخص ریشه کنی موفق بوده است. در بین دو نشانگر بررسی شده، سطح سرمی پپسینوژن نوع ۲ بیشترین کاهش را به دنبال درمان داشته است و در نقطه برش ۹/۷۵ میکروگرم/لیتر در هفته هشتم بعد از درمان حساسیت و ویژگی ۹۷/۵٪ برای ریشه کنی موفق داشته است. البته سطح پپسینوژن نوع ۱ نیز در هفته هشتم بعد از درمان در نقطه برش ۷۳ میکروگرم/لیتر حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۱۰۰٪ برای ریشه کنی موفق داشته است. در مطالعه حاضر نسبت پپسینوژن ۱ به ۲ بیشترین حساسیت و ویژگی را در هفته ۴ بعد از درمان و در نقطه برش ۶/۵۷ داشته است، به ترتیب ۸۵٪ و ۸۰٪. ۲ هفته بعد از اتمام درمان، پپسینوژن نوع ۲ در نقطه برش ۱۳/۵ میکروگرم/لیتر بیشترین ویژگی (۹۲/۵٪) و در هفته چهارم بعد از درمان ریشه کنی در نقطه برش ۱۱/۷۵ میکروگرم/لیتر بیشترین ویژگی (۹۵٪) را داشته است. در هفته ششم بعد از درمان پپسینوژن ۱ در نقطه برش ۷۷ میکروگرم/لیتر بیشترین ویژگی (۱۰۰٪) و در هفته هشتم بعد از درمان در نقطه برش ۷۳ میکروگرم/لیتر بیشترین ویژگی (۱۰۰٪) را داشته است. بیشترین و سریعترین کاهش سطح نیز مربوط به سطح پپسینوژن ۲ در هفته دوم بعد از درمان بوده است که با کاهش ۴۱٪ نسبت به قبل از درمان حساسیت ۷۲/۵٪ و ویژگی ۹۲/۵٪ داشته است. در سایر مطالعات قبلی نیز در زمینه استفاده از تغییرات سرمی پپسینوژن و گاسترین برای ارزیابی اثر درمان آنتی بیوتیکی بر عفونت هلیکوباکتر انجام شده بود (۲۱، ۲۸-۲۶). در مطالعه لویچی گاتا^۱ و همکاران (۲۴) نشان داده شد که کاهش بیشتر مساوی ۲۲/۷٪ در سطح

سرمی پپسینوژن نوع ۲ برای تشخیص ریشه کنی موفق حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۶/۶٪ دارد. ولی در مورد سطح پپسینوژن نوع ۱ و گاسترین درصد تغییرات بدنبال درمان کمتر بوده و برای تشخیص موفقیت درمانی نامناسب گزارش شده بودند. (۲۶) در مطالعه دیماریو^۲ و همکاران نیز تغییرات سطح سرمی پپسینوژن نوع ۲ به عنوان متغیری مناسب برای ارزیابی درمان ریشه کنی هلیکوباکتر معرفی شد به طوری که نشان دادند که سطح پپسینوژن ۲ در نقطه برش ۹/۴۷ میکروگرم/لیتر و یا کاهش ۲۵٪ سطح آن نسبت به سطح پایه قبل از درمان، حساسیت ۹۳٪ و ویژگی ۹۱٪ برای تشخیص موفقیت درمانی داشته است. (۲۹) در مطالعات گذشته نشان داده شده است که عفونت هلیکوباکتر همراهی دارد با افزایش سطح سرمی پپسینوژن نوع ۱ و نوع ۲ و نیز گاسترین. (۳۰) اما به نظر می رسد که پپسینوژن نوع ۲ بیشتر با عفونت هلیکوباکتر پیلوری مرتبط باشد در مقایسه با پپسینوژن نوع ۱. (۳۱) فاکتورهای فیزیولوژیک متعددی ممکن است توضیح دهنده این باشد که چرا پپسینوژن ۲ در میان سایر فاکتورها می تواند یک شاخص قابل اعتماد برای پیگیری بیماران بعد از درمان باشد. در مطالعات گذشته نشان شده است که سطح پپسینوژن ۲ بیشتر از پپسینوژن ۱ و گاسترین در بیماران گاستریت با هلیکوباکترپیلوری مثبت افزایش می یابد. (۲۸ و ۳۲) همچنین با شدت التهاب (نوتروفیلیک) در آنتروم و تنه معده بیشتر از سایر فاکتورها مرتبط است. (۱۱) همچنین نشان داده شده است که هلیکوباکترپیلوری می تواند با تداخل در آزادسازی و بالانس گاسترین و سوماتواستاتین بر سطح پپسینوژن ۲ تاثیر بگذارد. (۷، ۳۳، ۳۴) از طرفی دیگر گاستریت مرتبط با هلیکوباکترپیلوری معمولا در آنتروم معده رخ می دهد و این می تواند بر پپسینوژن ۲ بیشتر از پپسینوژن ۱ تاثیر بگذارد. (۱۱) پپسینوژن نوع ۱ تنها از قسمت تنه معده ترشح می شود در حالی که پپسینوژن ۲ از مناطق مختلف معده شامل آنتروم، غدد پیلور، تنه و انحنای کوچک معده ترشح می شود و در نتیجه در طی گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری بیشتر تاثیر می پذیرد. (۳۵، ۳۶)

بعد از درمان آنتی بیوتیکی نیز کاهش بیشتری در سطح پپسینوژن ۲ رخ می دهد. به طوری که در مطالعه پریرزپارمو^۳ و همکاران (۳۰) مشخص شد که سطح پپسینوژن ۲ بعد از درمان موفق ۴۰/۴٪ کاهش داشته است، در حالی که کاهش گاسترین ۱۱/۴۵٪ و کاهش سطح پپسینوژن ۱ بدنبال درمان ۲۸/۹٪ بوده است. در مطالعه حاضر نیز ما نشان دادیم که کاهش در سطح پپسینوژن ۲ بدنبال ریشه کنی موفق ۶۴/۱٪ بوده است که به طور معنی داری بیشتر از پپسینوژن ۱ (۴۱/۱٪) بوده است. از طرفی دیگر سطح پپسینوژن ۱ و نسبت پپسینوژن ۱ به ۲ با افزایش سن در افراد هلیکوباکترپیلوری مثبت افزایش می یابد که می تواند بر پاسخ درمان بر روی سطوح آن ها تأثیر گذار باشد و استفاده از آن ها را در ارزیابی درمان موفق کم ارزش تر می نماید. (۳۷) از طرفی دیگر گاستریت

2. Francesco Di Mario
3. Perezparmo

1. Luigi Gatta

تغییرات سطح سرمی پپسینوژن نوع ۲، هشت هفته پس از درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری می تواند شاخص قابل اعتمادی برای ارزیابی درمان موفق باشد. هر چند در مطالعه ما تغییرات سطوح پپسینوژن ۱ نیز برای ارزیابی درمان موفق از حساسیت و ویژگی کافی برخوردار بوده است. ولی فاکتورهای مداخله گر بر سطح این دو نشانگر شامل سن و گاستریت آتروفیک در مطالعه ما مشخص نشده است که می توان مطالعه ای با در نظر گرفتن این فاکتورها جهت ارزیابی قدرت پیش بینی کنندگی این نشانگرها طراحی شود.

آتروفیک تنه معده با کاهش تولید پپسینوژن ۱ و افزایش گاسترین سرمی همراه است و بدنبال درمان ضد هلیکوباکتریلوری تغییر قابل ملاحظه ای در سطوح آن ها مشاهده نشده است (۳۳) ولی از آنجا که پپسینوژن نوع ۲ در مناطق مختلف معده: آنتروم، غدد پیلور، انحنای کوچک معده و تنه معده تولید می شود کمتر تحت تأثیر فاکتورهای افزایش سن و یا گاستریت آتروفیک قرار می گیرد و بنابراین مارکر قابل اعتمادتری در ارزیابی موفقیت درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری است. (۳۵، ۳۶، ۳۸)

نتیجه گیری:

با توجه به یافته های این مطالعه و سایر مطالعات قبلی انجام شده،

REFERENCES

- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
- Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-91.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
- 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;134:380-6.
- 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;28:705-8.
- Schnell GA, Schubert TT. Usefulness of culture, histology, and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. *American J Gastroenterol* 1989;84:133-7.
- Graham DY, Dore MP. Perturbations in gastric physiology in Helicobacter pylori duodenal ulcer: are they all epiphenomena? *Helicobacter* 1997;2 Suppl 1:S44-9.
- 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;354:30-3.
- Mohamadkhani A, Darvish Moghaddam S, Salmanroghani H, Allafshari A, Yazdanbod A, Mirzaei M, et al. Are the serum biomarkers pepsinogen I and II good predictors for the detection of subjects with atrophic gastritis in areas that have different gastric cancer incidence? *Arch Iran Med* 2013;16:208-12.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- 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;51:1791-5.
- Graham DY, Lew GM, Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in Helicobacter pylori infection: effect of H. pylori eradication. *Gastroenterology* 1993;104:1655-60.
- Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Serum pepsinogens I and II and gastric acid output: effect of gastritis. *Prog Clin Biol Res* 1985;173:129-38.
- Daugherty D, Yamada T. Posttranslational processing of gastrin. *Physiol Rev* 1989;69:482-502.
- Mardh E, Mardh S, Mardh B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. *Clin Chim Acta* 2002;320:2-27.
- Plebani M, Basso D, Scignner M, Toma A, Di Mario F, Dal Bo N, et al. Serum pepsinogen C: a useful marker of Helicobacter pylori eradication? *J Clin Lab Anal* 1996;10:1-5.
- Plebani M, Di Mario F, Stanghellini V, Delle Fave G. Serological tests to monitor treatment of Helicobacter pylori. *Lancet* 1992;340:51-2.
- Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sama S, Rautelin H. Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:791-5.
- Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83:204-9.
- 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 useful in proving the eradication of Helicobacter pylori by treatment? *Med Clin (Barc)* 1995;105:561-5.
- 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;10:1021-7.
- 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.

23. el-Omar E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993;34:1060-5.
24. Gatta L, Di Mario F, Vaira D, Rugge M, Franze A, Plebani M, et al. Quantification of serum levels of pepsinogens and gastrin to assess eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:440-2.
25. 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;345:784-9.
26. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, de Rafael L, Redondo C, Canton 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;31:103-10.
27. 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;38:2081-6.
28. Plebani M, Basso D, Cassaro M, Brigato L, Scigner M, Toma A, et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;954:1-98.
29. Di Mario F, Moussa AM, Cavallaro LG, Caruana P, Merli R, Bertolini S, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogen II in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2004;70:167-72.
30. Perez-Paramo M, Albillos A, Calleja JL, Salas C, Marin MC, Marcos ML, et al. Changes in gastrin and serum pepsinogens in monitoring of *Helicobacter pylori* response to therapy. *Dig Dis Sci* 1997;42:1734-40.
31. Plebani M, Basso D, Navaglia F, DiMario F. *Helicobacter pylori* genotypes influence serum pepsinogen C levels. *Helicobacter* 1997;2:172-5.
32. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992;102:760-6.
33. Kekki M, Samloff IM, Varis K, Ihamaki T. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe atrophic corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:109-16.
34. Moss SF, Legon S, Bishop AE, Polak JM, Calam J. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992;340:930-2.
35. Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lanas A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-8.
36. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1993;34:888-92.
37. Kuipers EJ, Pals G, Pena AS, van Uffelen CW, Kok A, Westerveld BD, et al. *Helicobacter pylori*, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:153-6.
38. 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(6 Suppl):S43-9; discussion S50.