

دراسة العلاقة بين مستوى الواصم السرطاني CA 19-9 والإنتان بالملوية البوابية لدى مرضى الشكايات الهضمية الحميدة

د. محمد أيمن عوامة*

د. سامر مخلوف**

زين العابدين كرميا***

(تاريخ الإيداع 8 / 10 / 2020. قُبِلَ للنشر في 3 / 1 / 2021)

□ ملخّص □

يعتبر الخمج بالملوية البوابية الآن مشكلة عالمية كونه السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المعدة المزمن بالإضافة إلى ارتباطه بقوة بحدوث الداء القرصي الهضمي وسرطان المعدة. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد العلاقة بين مستويات الواصم السرطاني CA 19-9 والإنتان بجرثومة الملوية البوابية *Helicobacter pylori* لدى مرضى الشكايات الهضمية الحميدة المراجعين لعيادة الأمراض الداخلية الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي. شملت عينة الدراسة 81 مريضاً خضعوا لتظير هضمي علوي بهدف تقصي السبب وراء الشكاية الهضمية. تراوحت الشكايات الهضمية من آلام شرسوفية، غثيان وإقياء معدن. ثم أخذت خزعات نسيجية لتحري وجود الملوية البوابية كما بزلت عينات دموية من جميع المشاركين من أجل معايرة مستوى الواصم السرطاني CA 19-9 وكذلك تحري وجود الأضداد من النوع IgG الموجهة تجاه الملوية البوابية لديهم. وجدت الدراسة أنه لا يوجد علاقة ذات أهمية إحصائية بين العمر، الجنس، ونوع المرض المشخص نسيجياً من جهة والإصابة بالملوية البوابية من جهة أخرى، كما خلصت الدراسة إلى أنه لا يوجد علاقة بين الإنتان بالملوية البوابية وتراكيز الواصم السرطاني CA 19-9 المصلية.

الكلمات المفتاحية: الملوية البوابية، الواصم السرطاني CA 19-9، شكاية هضمية حميدة.

* مدرس - قسم الكيمياء الحيوية والاحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** مدرس - قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة البعث، حمص، سورية.

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) - اختصاص التشخيص المخبري، قسم الكيمياء الحيوية والاحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

A Study of the Relationship between CA 19-9 Level and Infection with *H. pylori* in Patients with Benign Gastrointestinal Diseases

Dr. Mouhammad Ayman Awama*

Dr. Samer Makhlof**

Zain Alabedeen Karamya***

(Received 8 / 10 / 2020. Accepted 3 / 1 / 2021)

□ ABSTRACT □

Helicobacter pylori infection is now recognized as a worldwide problem and that is because it is the most common cause of chronic gastritis, and has been strongly linked to peptic ulcer disease and gastric cancer.

This study aims to study the relationship between levels of the cancer marker CA 19-9 and *Helicobacter pylori* infection in patients with benign gastrointestinal diseases visiting the Internal Gastroenterology Clinic at Tishreen University Hospital.

The study sample included 81 patients who underwent an upper gastrointestinal endoscopy with the aim of investigating the cause of digestive complaints. Digestive complaints ranged from obstinate epigastric pain, nausea and vomiting. Then, tissue biopsies were taken to detect the presence of *H. pylori*.

The study found that there was no statistically significant relationship between age, sex, and the type of disease diagnosed with histopathology on the one hand and the incidence of *H. pylori* on the other hand. The study also concluded that there is no relationship between infection with *H. pylori* and serological CA 19-9 levels.

* Assistant Professor - Department of Biochemistry & Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor - Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Al-Baath University, Homs, Syria.

*** Postgraduate Student (MSc) - Laboratory Diagnosis, Department of Biochemistry & Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

الملوية البوابية (*Helicobacter pylori*) هي عصيات سالبة الغرام، دقية الهواء (microaerophilic)، تحتاج بيئة 5% أوكسجين لتنمو [1]، ذات شكل لولبي موجودة في الطبقة المخاطية أو ملتصقة بالظهارة المبطننة للمعدة. تعتبر المسبب لأكثر من 90% من حالات قرحة العفج و80% من حالات قرحة المعدة. [2]

يرتبط خمج الملوية البوابية سببياً بالتهاب المعدة المزمن والداء القرصي الهضمي، ويرتبط بشكل غير مباشر مع سرطانة غدية معدية ولمفوما الخلايا البائية المعدية الأولية [3-6]. يؤدي الخمج بالملوية البوابية إلى أذية معدية، وإن ما يقارب 25% من المصابين يمكن أن يتطور لديهم انخفاضاً في إنتاج الحامض المعدي (اللاكلوريدي) والذي يترافق مع ازدياد قابلية تطور سرطان المعدة [7]. يُطوّر ما يقارب 17% من المرضى المخموجين قرحة هضمية (معدية أو عفجية)، ويعاني ربع المرضى المصابين من اختلاط الداء القرصي. [6]

حتى الآن، لا يزال هناك جدل مستمر حول الوضع الدقيق لانتقال العدوى بالملوية البوابية. ودُعمت نظرية الانتقال من شخص إلى آخر بالطريق البرازي-الفموي والفموي-الفموي من خلال العديد من الدراسات البحثية.

تتوفر العديد من الاختبارات لتشخيص العدوى بجرثومة الملوية البوابية (الجدول 1). تتطلب الطرائق مثل الفحص النسيجي لمخاطية المعدة، زراعة الجرثومة، اختبار اليورياز السريع، استخدام مسابير DNA وطريقة Polymerase Chain Reaction (PCR) (عند استخدامها لفحص النسيج المعدي) إلى إجراء عملية تنظيف هضمي علوي وبالتالي تعتبر من الطرائق المكلفة والتي قد تحمل خطورة حدوث مضاعفات نتيجة العملية. بالمقابل، تعتبر الطرائق مثل فحص النَّقْس، الفحوصات المصلية وPCR العصارة المعدية غير باضعة ولا تتطلب تنظيف هضمي.

جدول 1. الاختبارات التشخيصية لكشف الملوية البوابية

الاختبار	الحساسية %	النوعية %	الحاجة إلى تنظيف؟
الدراسة النسيجية	98-93	98-95	نعم
الزراعة	95-77	100	نعم
اختبار اليورياز السريع	98-89	98-93	نعم
اختبار النفس ¹³ C-UBT	95-90	95-90	لا
اختبار النفس ¹⁴ C-UBT	95-90	95-90	لا
الاختبارات المصلية	95-88	95-86	لا
PCR (إما خزعة أو سوائل الجسم)	96-85	100-90	نعم (العينة خزعة) لا (العينة لعاب)

الواسم السرطاني CA 19-9: هو مستضد شمعي سكري معروف أيضاً باسم المستضد الكربوهيدراتي (carbohydrate antigen) وتم تعريفه بالأضداد الفأرية وحيدة النسيلة 116-NS-19-9. يتواجد في البلازما كبروتين سكري مخاطي عالي الوزن الجزيئي والذي يحتوي مستضد لويس a مضافاً إليه ثمانية حمض السيلالي. [8,9]

تساعد مستويات الواصم السرطاني CA 19-9 المصلية في تشخيص سرطان البنكرياس وغيره من سرطانات الجهاز الهضمي خاصة عندما تستخدم جنباً إلى جنب مع غيرها من الإجراءات التشخيصية مثل الصور الشعاعية والتحاليل النسيجية الخلوية. كما تفيد في تقييم إنذارية سرطان البنكرياس وغيره من خلال تقييم نجاح العلاج، إذ يشير انخفاض مستوياته بعد العلاج إلى إنذارية جيدة للمرض.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث بسبب شيوع الخمج بالملوية البوابية في العالم وبشكل خاص في بلدان العالم الثالث، كما أنه في عام 1994، تم تصنيف *H. pylori* على أنها عامل مسرطن من الدرجة الأولى من قبل الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (International Agency for Research on Cancer: IARC). بالإضافة إلى ذلك، أشارت العديد من الدراسات إلى أن قيم الواصم السرطاني CA 19-9 ترتفع في عدة حالات مرضية غير ورمية منها التليف الرئوي، التهاب القصبات وأمراض الكبد الانسدادية.

أهداف البحث:

لقد هدف هذا البحث إلى تحديد معدل انتشار الإصابة بالملوية البوابية في مجتمع الدراسة ودراسة العلاقة بين وجود خمج بالملوية البوابية ومستويات الواصم السرطاني CA 19-9 لمعرفة فيما لو أن الإنتان بالملوية البوابية قد يؤدي إلى رفع مستويات هذا الواصم المصلية.

منهجية البحث:

شملت عينة الدراسة 81 مريضاً من مرضى الشكايات الهضمية الحميدة الخاضعين للتنظير الهضمي العلوي والمقبولين في قسم الأمراض الداخلية - شعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية وذلك خلال الفترة الواقعة بين شهر آذار 2017 وتموز 2018.

شملت الأعراض التي راجع بها المرضى: ألم شرسوفي، غثيان، إقياء معدن ونزوف. خضع جميع المرضى المشمولين في الدراسة إلى تنظير هضمي علوي في وحدة التنظير الهضمي العلوي في مستشفى تشرين الجامعي ثم أخذت 3 خزعات نسيجية من جسم وغار المعدة وأرسلت إلى مخبر التشريح المرضي في مستشفى تشرين الجامعي من أجل الدراسة.

تم الطلب من مخبر التشريح المرضي إجراء فحص نسيجي من أجل الدراسة الخلوية النسيجية للخزعات وتم البحث عن وجود جراثيم الملوية البوابية لكل عينات المرضى المشاركين في الدراسة. ثم جمعت نسخة من تقارير التشريح المرضي لنتائج فحص الخزعات بالإضافة إلى معلومات تتعلق بالمرضى أخذت من إضبارة المريض.

طرائق البحث ومواده:

في البداية، خضع جميع المرضى المشاركون في الدراسة لعملية تنظير هضمي علوي كإجراء تشخيصي للحالة التي يعانون منها في وحدة التنظير الهضمي العلوي في مستشفى تشرين الجامعي. أُخِذَت 3 عينات نسيجية من 3 أماكن

مختلفة توزعت في جسم وغار المعدة، ثم أرسلت هذه العينات إلى مخبر التشريح المرضي التابع لمستشفى تشرين من أجل إجراء الدراسة النسيجية والبحث عن وجود إنتان بالملوية البوابية.

بعد انتهاء عملية التنظير، جمعت معلومات كل المريض وفقاً لاستمارة الدراسة، ثم بُزلت عينة دموية بواسطة محاقن 3 مل ووضعت في أنبوب جاف لا يحوي أي مانع تخثر وتركت لفترة زمنية بدرجة حرارة المخبر ثم نُقلت العينة بسرعة 1690g لمدة 3 دقائق من أجل الحصول على المصل. جمعت عينة المصل في أنبوب (Eppendorf)، ثم سُلمت إلى مخبر المناعيات والإليزا التابع للمخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي من أجل إجراء مقايسة الواسم السرطاني CA 19-9 وأضداد الملوية البوابية من النوع IgG.

الدراسة الإحصائية: تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج Microsoft Excel 2016. اعتمد اختبار تحليل التباين ANOVA: Single Factor لمقارنة متوسطات البيانات المستمرة بين المجموعات الأربعة. كما تم استخدام اختبار One Tail Student's t-Test لمقارنة المتوسطات بين كل مجموعتين على حدى. استخدم اختبار Chi Square لمقارنة المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

تمت دراسة القيمة التشخيصية لاختبار الأضداد النوعية للملوية البوابية من النوع IgG بالمقارنة مع طريقة تحري الجرثومة في الخزعة وذلك من خلال تحديد العينات الإيجابية الحقيقية (TP) والسلبية الحقيقية (True positive) (TN) والإيجابية الكاذبة (False positive) (FP) والسلبية الكاذبة (False negative) (FN) ومن ثم تطبيق القوانين التالية:

$$\bullet \text{ Sensitivity} = TP/TP+FN$$

$$\bullet \text{ Specificity} = TN/TN+FP$$

$$\bullet \text{ Positive Predictive Value} = TP/TP+FP$$

$$\bullet \text{ Negative Predictive Value} = TN/TN+FN$$

اعتبرت الفروق عند مستوى المعنوية $P \leq 0.05$ ذات أهمية إحصائية.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

علاقة الملوية البوابية بمتغيرات الدراسة:

لم تجد دراستنا أي تأثير للجنس في الإصابة بالملوية البوابية حيث كانت قيمة $p \text{ value} = 0.32$. كان عدد الذكور المصابين بالملوية تبعاً لتقرير التشريح المرضي 24 مريض وعدد الإناث المصابات 18 مريضة. وبالنسبة لتأثير العمر في الإصابة بالملوية البوابية فقد كانت قيمة $p \text{ value} = 0.45$ ولم يكن هناك فرقاً هاماً إحصائياً بين المرضى سلبياً وإيجابياً الملوية البوابية من حيث الأعمار.

وجدت دراستنا أنه لا يوجد أي علاقة بين مستويات الواسم السرطاني CA 19-9 والإنتان بالملوية البوابية عند جميع المرضى المشاركين في الدراسة، إذ أن قيم CA 19-9 جاءت جميعها ضمن المجال الطبيعي (أقل من 37 U/mL). وعند دراسة الفرق بين مستويات الواسم في المرضى إيجابياً والخزعة والمرضى السلبين كانت قيمة $p \text{ value} = 0.37$ ولم يكن للفرق أهمية إحصائية.

الملوية البوابية والأضداد:

كانت نسبة انتشار الملوية البوابية في عينة الدراسة وفقاً لتحري الضد النوعي IgG في مصل المرضى حوالي 25% (20 مريض) بالمقارنة مع نسبة انتشارها بالاعتماد على الفحص النسيجي لخزعة المعدة والتي كانت حوالي 52%. كان عدد الذكور ذوي المستويات المرتفعة من الضد IgG الموجه ضد الملوية البوابية فقط مريضين مقابل 18 مريضة أنثى تملك مستويات مرتفعة من الضد.

هناك علاقة هامة إحصائياً بين مستويات الأضداد لدى المرضى إيجابياً وسلبياً الخزعة حيث كانت قيمة p value = 0.002. وبلغ متوسط تركيز الأضداد عند مرضى إيجابي الخزعة 1.32 U/mL.

من الجدير بالذكر أن هناك 5 مرضى (2 ذكور و 3 إناث) كانت نتيجة الخزعة لديهم سلبية ولكن مستويات الأضداد لديهم أعلى من 1.1 U/mL، أي أنهم إيجابياً المصل تجاه الملوية البوابية. وبالتالي بلغت نسبة الإيجابية الكاذبة في دراستنا 12%.

بلغت نسبة السلبية الكاذبة حوالي 69% (27 مريضاً منهم 24 ذكراً و 3 إناث) وهي قريبة من النسبة المذكورة في دراسة أجرتها الباحثة ريم حرفوش (2013) مع الإشارة إلى أن الطريقة المتبعة في مقايضة الأضداد هي طريقة التآلق المناعي غير المباشر [10]. كانت حساسية ونوعية طريقة التحري عن الضد النوعي anti *H. pylori* IgG بالمقارنة مع نتائج الفحص النسيجي للخزعة حوالي 36% و 87% على التوالي. وكانت القيمة التنبؤية الموجبة 75% والقيمة التنبؤية السلبية حوالي 56%.

الملوية البوابية ونوع المرض:

تم تصنيف المرضى ضمن أربع مجموعات وهي طبيعيين، التهاب المعدة حاد، التهاب المعدة مزمن وحؤول معوي وذلك بالاعتماد على نتائج الفحص النسيجي لخزعات المرضى. كان التهاب المعدة المزمن المرض الأكثر انتشاراً في عينة الدراسة حيث بلغ عدد المرضى المشخصين 45 مريضاً.

خلصت دراستنا إلى عدم وجود علاقة بين الإنتان بالملوية البوابية ونوع المرض حيث كانت قيمة p value = 0.06. لم يكن هناك ذات أهمية إحصائية بين العمر ونوع المرض في دراستنا حيث بلغت قيمة p value = 0.83. وكذلك لم نجد تأثيراً للجنس في نوع المرض (p value = 0.91).

المناقشة:

كما أشرنا أنه لا يوجد علاقة بين الإصابة بالملوية والجنس إلا أنه أشارت بعض الدراسات المرجعية إلى أن نسبة الذكور المصابين بالملوية البوابية أعلى بقليل من الإناث [11,12].

أشارت الدراسات إلى أن العدوى بالملوية البوابية غالباً ما تكتسب في الصغر في سن أقل من 10 سنوات أو أقل من 15 سنة [13-15] إلا أنه في دراستنا كان متوسط أعمار المصابين بالجرثومة هو 46 سنة. وقد يفسر ذلك بسبب صغر حجم العينة وإن أصغر مريض مشارك في الدراسة يبلغ 20 سنة.

إن الأدب الطبي يفتقر إلى دراسات تبحث عن العلاقة بين الملوية البوابية والواصم السرطاني CA 19-9 تحديداً، فقد نُشرت أول حالة في الأدب الطبي لامرأة راجعت المشفى بسبب ارتفاع تراكيز CA 19-9 المصلية (حوالي 1417 U/ml) ولم يجد الأطباء سبباً لارتفاع تركيز الواصم السرطاني سوى الإنتان بالملوية البوابية، حيث أدى استئصال الجرثومة باستخدام علاج رباعي وبعد شهر من العلاج إلى انخفاض مستوى الواصم السرطاني إلى 64 U/mL. توقع

الأطباء أن السبب هو الإنتان بالملوية البوابية وأشاروا إلى ضرورة التحري عن الإصابة بالملوية في حال وجود مستويات مرتفعة من CA 19-9 لتجنب تداخلات ومصاريف طبية لا داع لها. [16]

توافقت دراستنا مع دراسة رجعية أجراها الباحث *Xu et al.* في الصين حيث تبين أنه لا يوجد علاقة بين الملوية البوابية والواسم السرطاني CA 19-9 وإنما العلاقة إيجابية قوية بين الملوية والواسم carcinoembryonic antigen (CEA) وكذلك هناك علاقة مع الواسمات Cancer antigen 724 (CA 724) Alpha-fetoprotein (AFP). [17]

أيضاً توافقت نتيجة دراستنا مع دراسة *Şenkaynağı et al.* والتي بحثت عن العلاقة بين وجود إنتان بالملوية البوابية مع متفاعلات الطور الحاد والزرر الدموية والواسمات السرطانية وخلصت أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في قيم CA 19-9 عند إيجابي وسلبي الملوية البوابية. [18]

بالمقابل، أشارت العديد من الدراسات أن مستويات الواسم السرطاني CA 19-9 ترتفع في العديد من الحالات المرضية غير السرطانية ومنها دراسة الباحثة *Kim et al.* التي وجدت أن مستويات الواسم السرطاني CA 19-9 قد ترتفع عند المرضى الذين يعانون من مشاكل رئوية (مثل السل، النفاخ الرئوي، التهاب القصبات والتليف الخلالي) [19]. وهناك حالات أخرى من أمراض حميدة قد تؤدي إلى ارتفاع مستويات الواسم CA 19-9 مثل التهاب المرارة، اليرقان الانسدادي والأمراض الشحمية كما أشار إليها الباحث *Souza-Gallardo et al.* [20]. ولكن بالاعتماد على نتائج دراستنا يمكن القول إن الإنتان بالملوية البوابية ليس سبباً لارتفاع الواسم السرطاني CA 19-9 في حال غياب الأمراض الورمية.

يمكن تفسير الإيجابية الكاذبة في فحص الأضداد:

- التعرض إلى إصابة سابقة.
- أن هناك جراثيم لم يتم كشفها في الخزعة وبالتالي يمكن أن يعطي الفحص النسيجي نتيجة سلبية كاذبة [21]. ويمكن تفسير السلبية الكاذبة بأنه يمكن أن تكون الإصابة حديثة. أو أن السبب يعود لاختلاف الصفات المستضدية لسلاسل الملوية المستخدمة في تحضير العتائد التجارية kits كما أشارت دراسة *Hung et al.* [22]

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- لا يوجد علاقة بين مستويات الواسم السرطاني CA 19-9 والإنتان بالملوية البوابية لدى مرضى الشكايات الهضمية الحميدة.
- تعتبر طريقة الكشف عن الضد النوعي anti *H. pylori* IgG طريقة ذات نوعية وحساسية جيدة ولكن لا يمكن الاعتماد عليها لتأكيد الإصابة بالملوية البوابية.

المقترحات والتوصيات:

- يجب إجراء دراسات تشمل عدد أكبر من المرضى لمعرفة مدى انتشار الملوية البوابية في بلدنا على أن تشمل هذه الدراسات عدد محافظات أكبر وفئات عمرية أوسع (الأطفال).
- دراسة حساسية ونوعية الطرق الأخرى المستخدمة في تشخيص الملوية البوابية مثل اختبار PCR ومقارنته مع الطرق النسيجية المعتمدة على الخزعة.

➤ مقارنة طريقة الكشف عن الضد النوعي anti *H. pylori* IgG المعتمدة على التآلق المناعي الكيميائي مع طرائق أخرى مثل ELISA والتآلق المناعي غير المباشر (IFA) .Immunofluorescent assay

References:

1. Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA *et al.* Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol* 1985; **19**:257–67.
2. *Helicobacter Pylori Fact Sheet for Health Care Providers How Common Is H. Pylori Infection? What Illnesses Does H. Pylori Cause?*, 1998.
3. Forman D, Newel DG, Fullerton F *et al.* Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; **302**:1302–5.
4. Forman D, Sitas F, Newell DG *et al.* Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; **46**:608–11.
5. Peura DA, Graham DY. *Helicobacter pylori*: consensus reached: peptic ulcer is on the way to becoming an historic disease. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**:1137–9.
6. TYTGAT GNJ. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **9**:39–42.
7. Graham DY, Alpert LC, Smith JL *et al.* Iatrogenic *Campylobacter pylori* Infection is a Cause of Epidemic Achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988; **83**:974–80.
8. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: How to order and interpret them. *BMJ* 2009; **339**:852–8.
9. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK *et al.* *Serum Tumor Markers - American Family Physician.*, 2003.
10. Harfouch R, Asaad R, Hussein H. Investigation of antibodies to *H. pylori* in patients with gastrointestinal complaints by indirect immunofluorescence method. *Tishreen Univ Journal, Med Sci Ser* 2013; 35.
11. Ibrahim A, Morais S, Ferro A *et al.* Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis* 2017; **49**:742–9.
12. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA *et al.* Biologic Sex as a Risk Factor for *Helicobacter pylori* Infection in Healthy Young Adults. *Am J Epidemiol* 1995; **142**:856–63.
13. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY *et al.* Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: A follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; **359**:931–5.
14. Rowland M, Daly L, Vaughan M *et al.* Age-Specific Incidence of *Helicobacter pylori*. 2006, DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.004.
15. Feldman RA, Eccersley JP, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio Factors relating to acquisition Infectious dose. *Br Med Bull* 1998.
16. Ergül B, Sarıkaya M, Doğan Z *et al.* Extraordinarily elevation of CA 19-9 due to *H. pylori* infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; **37**, DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.003.
17. Xu MY, Cao B, Chen Y *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and

- tumor markers: An observational retrospective study. *BMJ Open* 2018; **8**:e022374.
18. Şenkaynağı A, Yıldız M. The Relationship Among Helicobacter pylori Positivity, Acute Phase Reactants, Blood Groups and Tumor Markers in Urea Breathe Test. *Middle Black Sea J Heal Sci* 2017; **3**:12–8.
 19. Kim HR, Lee CH, Kim YW *et al.* Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; **47**:750–4.
 20. Souza-Gallardo LM, de la Fuente-Lira M, Galaso-Trujillo R *et al.* Persistent elevation of Ca 19-9 and an unexpected finding. A case report. *Cirugía y Cir (English Ed)* 2017; **85**:449–53.
 21. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**:1808–25.
 22. Hung HH, Chen TS, Lin HC. Immunoglobulin G antibody against helicobacter pylori is an accurate test for atrophic gastritis. *J Chinese Med Assoc* 2010; **73**:355–9.