

مقایسه روش های تشخیصی تهاجمی و غیرتهاجمی عفونت هلیکوباکتریپیلوری در کودکان

دکتر ماندانا رفیعی*، دکتر بابک عبدی نیا**

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۲/۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۳/۲۸

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه بیماری های اطفال و نوزادان

** دستیار تخصصی بیماری های اطفال و نوزادان

چکیده

زمینه و هدف: شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه یافته می باشد. عفونت هلیکوباکتریپیلوری از علل شایع گاستریت در کودکان و بزرگسالان بوده و ارتباط مشخصی بین این باکتری و زخم معده، بیماری های لنفوپرولیفراتیو به خصوص لنفوم مالت وجود دارد. میزان شیوع این عفونت در کودکان براساس وضعیت اقتصادی و اجتماعی آنها متغیر است. هدف از این مطالعه ارزیابی چهار روش تشخیصی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری شامل روش های تهاجمی (آزمون اوره آز و بافت شناسی) و روش های غیر تهاجمی (آزمون های سرولوژی و آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع) می باشد.

مواد و روش کار: طی مطالعه یک ساله ۱۰۰ کودک که با دل درد مزمن از مناطق مختلف شمال غرب کشور به بیمارستان کودکان تبریز مراجعه نموده بودند، مورد بررسی و تحت آندوسکوپی و آزمون های سرولوژیک و بررسی آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع به روش الیزا قرار گرفتند. در این مطالعه، بیوپسی روش استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته شد. یافته ها جمع آوری و با روش های آماری رایج مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: ۶۰٪ بیماران از نظر عفونت هلیکوباکتریپیلوری در بیوپسی مثبت بودند. در این مطالعه آزمون اوره آز با حساسیت ۵۸ و ویژگی ۷۹/۴٪، سرولوژی با حساسیت ۵۵ و ویژگی ۸۷٪ و آزمون آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع با حساسیت ۵۴/۸ و ویژگی ۷۹/۴٪ بدست آمد. **نتیجه گیری:** جهت تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری انجام آندوسکوپی و بیوپسی روش استاندارد طلایی می باشد ولی اگر به هر علت امکان انجام آنها وجود نداشته باشد انجام آزمون های سرولوژی، آزمون آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع جایگزین مناسبی برای بیوپسی می باشد. (مجله طبیب شرق، سال هفتم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴، ص ۱۲۵ تا ۱۳۰)

کل واژه ها: هلیکوباکتریپیلوری، گاستریت، آندوسکوپی، کودکان

مقدمه

می باشد. اغلب ارگانسیم ها در موکوس روی اپی تلیوم آنتر اقامت دارند و معمولاً به مخاط تجاوز نمی کنند و در کودکان التهاب لنفوسیتی معمولاً به صورت هیپرپلازی لنفونودولر است.^(۱-۳) این که آیا ارگانسیم باعث ایجاد زخم می شود و یا در پایداری زخم اهمیت دارد، نامشخص است. از بین بردن هلیکوباکتریپیلوری با التیام زخم و بهبودی بیماری گاستریت عود کننده همراه است. هیچ مخزن حیوانی یا محیطی برای

گاستریت ها و زخم ها به دو دسته اولیه (پپتیک) و ثانویه (ناشی از عوامل شناخته شده که یک پارچگی مخاط معده یا دئودنوم را تحت تاثیر قرار می دهند) تقسیم بندی می شوند.^(۱) هلیکوباکتریپیلوری یک میکروارگانسیم گرم منفی ماریچی با سطح صاف و چند فلاژل یک قطبی است و عامل مهمی در گاستریت و زخم های پپتیک می باشد. تولید اوره آز یک وجه مشخصه متمایز کننده است و پایه چندین آزمون تشخیصی

روش‌های تشخیصی تهاجمی و غیر تهاجمی موجود در کشورمان این مطالعه را انجام دهیم.^(۷)

روش کار

این مطالعه توصیفی تحلیلی به مدت یک سال از مهر ۱۳۸۲ تا مهرماه ۱۳۸۳ انجام شد. بدین منظور ۱۰۰ کودک زیر ۱۶ سال که با علائم گاستریت و زخم معده به مرکز آموزشی و درمانی تبریز به صورت بستری یا سرپایی مراجعه کرده بودند، انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. کودکانی که قبلاً از داروهای H₂ بلوکر یا مهار کننده پمپ پروتون یا آنتی بیوتیک در طی سه ماه اخیر استفاده کرده بودند و نیز کودکانی که چندین بار آندوسکوپی شدند از مطالعه خارج گردیدند.

بیماران ابتدا از نظر رد سایر علل ایجاد درد شکمی مورد بررسی قرار گرفتند. سپس تحت آندوسکوپی سه نمونه بیوپسی معده جهت مطالعات هیستولوژیک و پاتولوژیک برداشته شد که یکی از نمونه‌های بیوپسی جهت آزمون اوره‌آز با مارک Rapid Ureas (B.I.R.D) ساخت ایران مورد مطالعه قرار گرفت. نمونه‌های بیوپسی دیگر به آزمایشگاه بیمارستان ارسال و توسط پاتولوژیست مورد مطالعه قرار گرفت.

نمونه‌ها تحت رنگ‌آمیزی گیمسا و هماتوکسیلین اتوزین قرار گرفتند. همزمان بیماران را جهت سرولوژی از نظر آنتی بادی IgG ضد هلیکوباکتریپیلوری با روش الیزا و آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع با استفاده از کیت [Genesis (UK) HP.AGT] به روش الیزا با آنتی بادی پلی کلونال مورد بررسی قرار دادیم. جواب کلیه آزمایش‌ها با کمک نرم افزار SPSS آنالیز آماری و از شاخص‌های آماری مرکزی و شاخص‌های پراکندگی برای توصیف داده‌ها استفاده شد.

همچنین از آزمون خی دو برای مقایسه نسبت‌ها و t-test برای مقایسه میانگین‌ها استفاده گردید. جهت تعیین پیوستگی داده‌ها پس از معنی دار شدن خی دو از آزمون فی و V کرامر استفاده شد.

هلیکوباکتریپیلوری وجود ندارد. زندگی پرجمعیت غیر بهداشتی و فقدان آب جاری از مهم‌ترین عوامل خطر می باشد. میزان عفونت با سن افزایش می یابد. در کشورهای درحال توسعه نیمی از کودکان تا سن ۱۵ سالگی کولونیزه می شوند و بیش از ۵۰ درصد کودکان کولونیزه هستند.^(۴)

اما در کشورهای پیشرفته کولونیزاسیون در کودکان نادر است و در بالغین نیز تنها ۴۰ درصد آلودگی دیده می شود ولی در همان مناطق نیز، میزان آلودگی کودکان فقیر مشابه کودکان کشورهای در حال توسعه است.^(۴)

روش‌های متعددی جهت تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری موجود است که به دو دسته عمده روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی تقسیم بندی می شود. از بین روش‌های تشخیصی تهاجمی روش آندوسکوپی و بیوپسی از مخاط معده و بررسی نمونه پس از انجام رنگ آمیزی اختصاصی و نیز کشت باکتریال نمونه اخذ شده، روش PCR و روش آزمون اوره‌آز سریع قابل ذکر است. در بین روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی می توان به بررسی سرولوژی آنتی بادی‌ها در خون به روش الیزا و روش آزمون اوره از تنفسی و نیز بررسی آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری به روش ایمونواسی در نمونه مدفوع بیماران اشاره کرد.^(۵و۶)

در حال حاضر عمده روش‌های مورد استفاده جهت تشخیص این عفونت در کودکان روش‌های تهاجمی و در راس آن آندوسکوپی و نیز بیوپسی از نواحی مورد نظری می باشد. با توجه به اینکه تشخیص زود هنگام عفونت با روش‌های تشخیصی متعدد موجود بوده و در دسترس می باشد، ترجیحاً روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی راحت‌تر و برای کودکان و والدینشان قابل قبول تر است و با توجه به شیوع بالای این عفونت در کشورهای در حال توسعه، لزوم تشخیص هرچه سریع‌تر عفونت با این ارگانسیم با روش‌های غیر تهاجمی در کودکان، انگیزه‌ای بود که ما را برآن داشت در خصوص مقایسه

یافته‌ها

محدوده سنی بیماران مورد مطالعه از ۲ ماه تا ۱۶ سال بود که میانگین سنی ۸/۳ سال داشتند. ۶۷ درصد بیماران پسر بودند، ۶۹ درصد در شهر زندگی کرده و ۳۱ درصد روستا نشین بودند. از ۱۰۰ کودک مورد مطالعه ۷۰ درصد سرپایی و ۳۰ درصد به صورت بستری مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۶۰ درصد آنها بیوپسی اسمیر مثبت از نظر هلیکوباکتریپیلوری بودند. طول مدتی که بیماران علامت دار شدند، از ۲ هفته تا ۷ سال متغیر بود که میانگین این مدت زمانی ۱۸/۸ ماه بود. حدود ۶۸ درصد کودکان با نمونه بیوپسی مثبت از لحاظ هلیکوباکتریپیلوری پسر و ۳۲ درصد دختر بودند. از نظر شیوع این عفونت بین کودکان روستایی ارتباط معنی داری وجود داشت، به طوری که از ۲۷ فرد روستانشین در ۲۰ مورد عفونت هلیکوباکتریپیلوری مثبت بود. اسمیر بیوپسی به عنوان روش استاندارد طلایی تشخیصی مدنظر قرار گرفت که در کل ۶۰ درصد افراد تحت این مطالعه بر اساس پاتولوژی، هلیکوباکتریپیلوری مثبت و ۴۰ درصد منفی بودند. روش دیگر آزمون اوره‌آز بود که در این مطالعه ارتباط آماری معنی داری با عفونت هلیکوباکتریپیلوری داشت به طوری که ۴۰ درصد بیماران که در پاتولوژی هلیکوباکتریپیلوری مثبت بودند، آزمون اوره‌آز منفی داشتند و ۱۰ درصد افرادی که از نظر عفونت منفی بودند، آزمون اوره‌آز مثبت داشتند. طبق محاسبات آماری در این مطالعه، حساسیت و ویژگی آزمون اوره‌آز به ترتیب ۵۸ و ۹۰ درصد بود.

از دیگر اقدامات تشخیصی اندازه‌گیری آنتی بادی ضد هلیکوباکتریپیلوری از نوع IgG بود که در این مطالعه ۳۱ درصد موارد اسمیر بیوپسی مثبت، دارای سرولوژی منفی و ۱۲ درصد بیوپسی منفی، سرولوژی مثبت داشتند که طبق محاسبات آماری ۵۵ درصد حساسیت و ۸۷ درصد ویژگی داشت. در بررسی آنتی‌ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع افرادی که دارای

هیستولوژی مثبت از نظر هلیکوباکتریپیلوری بودند، ۵۵ مورد مثبت گزارش شد که حساسیت ۵۴/۸ درصد و در بیمارانی که از نظر هیستولوژی هلیکوباکتریپیلوری منفی بودند، ۴۵ مورد آزمون آنتی‌ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع منفی بود که ویژگی ۷۹/۴ درصد بدست آمد.

بحث

بر اساس منابع معتبر موجود بررسی هیستولوژیکی نمونه بیوپسی و کشت نمونه بیوپسی به همراه آزمون اوره‌آز سریع از جمله روش‌های تشخیصی تهاجمی به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص این میکروارگانیزم عنوان شده است.^(۸-۲) بر پایه مطالعه‌ای که در کشور تایوان انجام شده، ۵۳ کودک مبتلا به دیس پپسی مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه ۵۳ کودک جهت تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری تحت انجام هفت آزمون تشخیصی تهاجمی و غیرتهاجمی به ترتیب کشت نمونه بیوپسی مخاط معده، آزمون اوره‌آز متعاقب بیوپسی، بررسی هیستولوژیک نمونه بیوپسی و PCR بر روی نمونه بیوپسی مخاط معده پس از انجام گاستروسکوپی، بررسی سرولوژیک آنتی بادی‌ها در خون، آزمون تنفسی اوره‌آز با کرین ایزوتوپ ۱۳ و نیز آزمون بررسی آنتی‌ژن هلیکوباکتریپیلوری در نمونه مدفوع قرار گرفتند. دقت تشخیصی روش‌های مذکور به ترتیب ۹۸/۱، ۹۶/۲، ۹۸/۱، ۹۴/۳، ۸۴/۹، ۱۰۰ و ۹۶/۲ درصد بود.^(۹)

در این مطالعه میزان هم‌پوشانی آزمون‌های مختلف را محاسبه کردیم که نزدیک‌ترین آزمون از نظر شرایط و امکانات به روش تشخیصی استاندارد طلایی (بیوپسی) مشخص شود تا بتوان به‌عنوان جایگزین روش تشخیصی بیوپسی که روشی تهاجمی است قرار گیرد. در میان تمامی این روش‌ها بیشترین میزان هم‌پوشانی با بیوپسی آزمون اوره‌آز مثبت بود و بعد از آن با فاصله نزدیکی سرولوژی و آنتی‌ژن مدفوعی هلیکوباکتریپیلوری مثبت در رده‌های بعدی قرار گرفت.

هر چند که بالاترین حساسیت و ویژگی در بین روش‌های

حساسیت و ویژگی کمتری برخوردار است، ولی فایده و برتری آن، غیر تهاجمی بودن و آسان بودن آن می باشد.

یکی دیگر از روش های تشخیصی اندازه گیری آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در نمونه مدفوع بیماران می باشد که در مطالعه حاضر با توجه به حساسیت ۵۴/۸ درصد و ویژگی ۷۹/۴ درصد و کارآیی ۶۳/۵ درصد می تواند به عنوان روش غیرتهاجمی جایگزین روش تهاجمی باشد و زمانی که دو روش غیرتهاجمی همزمان مورد استفاده قرار گیرد حساسیت و ویژگی آزمون های تشخیصی افزایش می یابد.^(۱۳و۱۴)

در بررسی انجام شده بیشترین میزان هم پوشانی بین بیوپسی و آزمون اوره آز وجود داشت یعنی حدود ۶۰ درصد از بیماران در هر دو روش تشخیصی مثبت بودند در صورتی که فقط یک درصد از افراد تحت این مطالعه فقط اوره آز به تنهایی مثبت داشتند. با توجه به این مسئله در صورت عدم امکان انجام بیوپسی جهت پاتولوژی یا نبودن پاتولوژیست، مفیدترین آزمون جهت تشخیص، آزمون اوره آز می باشد که از جهت حساسیت و ویژگی بعد از بیوپسی قرار گرفته ولی این روش هم روش تهاجمی می باشد و اگر والدین رضایت به آندوسکوپی نداشته باشند این آزمون عملاً با محدودیت روبرو می شود.

بعد از آزمون اوره آز، سرولوژی و بررسی آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع بیشترین حساسیت و ویژگی را با توجه به عدم امکان انجام آزمون تنفسی در شرایط محیطی ما داراست و این مطلب بیانگر آن است که در صورت عدم امکان آندوسکوپی و در نتیجه عدم امکان بیوپسی و آزمون اوره آز می توان از سرولوژی و آنتی ژن هلیکوباکتریپیلوری در مدفوع به عنوان جایگزین آن روش ها استفاده نمود. هرچند که به اندازه آنها اختصاصی و حساس نیست ولی مزیت آن غیرتهاجمی و آسان بودن انجام آن است و همچنین در هنگام درمان نیز اندازه گیری سریال آنتی بادی و کاهش در اندازه گیری ها نشان دهنده موفق بودن درمان می باشد.

تشخیصی، رنگ آمیزی اسمیر نمونه بیوپسی و دیدن میکروارگانیسم می دانند، ولی به علت تهاجمی بودن کمتر توصیه می شود و به جای آن از آزمون تنفسی استفاده می شود که روشی غیرتهاجمی است، ولی متأسفانه این روش فعلاً در منطقه ما مقدور نمی باشد، از سوی دیگر در مورد کودکان نیازمند همکاری آنها می باشد. یکی دیگر از روش های تشخیصی، کشت میکروارگانیسم است که به علت هزینه بر بودن و زمان طولانی تا مشخص شدن جواب آن (حداقل یک هفته) جهت تشخیص و پژوهش کمتر از این روش استفاده می شود و ما نیز از این روش استفاده نکردیم.

آزمون اوره آز در بالغین حساسیت و ویژگی ۹۵ درصد دارد ولی در کودکان به اندازه بزرگسالان حساس نیست.^(۱۰) با توجه به ارتباط آماری بین آزمون اوره آز مثبت و عفونت هلیکوباکتریپیلوری، می توان به عنوان جایگزین بیوپسی پاتولوژی از این روش سریع استفاده نمود ولی اشکال آن تهاجمی بودن آن است. هم چنین در صورت کم بودن میکروارگانیسم احتمال منفی بودن آن افزایش می یابد، در ضمن حساسیت و ویژگی آن نیز کمتر از بیوپسی است.^(۱۱)

سرولوژی و اندازه گیری آنتی بادی های ضد هلیکو باکتری پیلوری نیز یکی از روش های تشخیصی می باشد که به کرات مورد استفاده واقع شده ولی به علت اینکه آنتی بادی ها مدتی بعد از عفونت ظاهر شده و تا مدت ها بعد از ریشه کنی عفونت همچنان باقی می ماند، عملاً حساسیت و ویژگی این روش را تحت تاثیر قرار داده است ولی به علت آسان بودن انجام آن و نیز غیرتهاجمی بودن و در دسترس قرار داشتن از این روش زیاد استفاده می شود.^(۱۲) ما نیز در این مطالعه حساسیت ۵۵ درصد و ویژگی ۸۷ درصد با کارآیی ۷۴ درصد به دست آوردیم. با توجه به ارتباط آماری قوی بین مثبت شدن نتیجه سرولوژی و عفونت با هلیکوباکتریپیلوری این روش نیز می تواند جایگزین مفیدی به جای بیوپسی شود هرچند که نسبت به بیوپسی از

سپاسگزاری

از زحمات جناب آقای دکتر غفاری و سرکار خانم مجیدی که در تهیه این مقاله ما را یاری نمودند سپاسگزاریم.

انجام آزمون بررسی آنتی ژن هلیکوباکتریلوری در مدفوع در کودکان با وجود مشکلاتی نظیر نیاز به نمونه تازه مدفوع، مشکل دفع مدفوع و نحوه جمع آوری آن در مقایسه با سایر روش‌ها با کاربرد آسان‌تر و عدم نیاز به خون‌گیری، جایگزینی قابل توجه خواهد بود.

References

1. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96:211-5.
2. Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM, et al. Recognizing peptic ulcer disease. *Keys to clinical and laboratory diagnosis*. *Postgrad Med* 1999; 105:113-6.
3. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection before treatment and in patients on omeperazol therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 73-9.
4. Lahaie RG, Gaudreau C. Helicobacter pylori antibiotic resistance: trends over time. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 895-9.
5. Ulshen M. The digestive system. In: Behraman RE, Kliegman RM, Jeson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2004.PP.1244 -7.
6. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: Invasive and noninvasive tests for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 3: 13-22.
7. Saunders GS. H. pylori infection: simplifying management. *Patient Care* 1999; 1:118-34.
8. Bethesda N. National Institutes of Health, office of the director NIH consensus statement: Helicobacter Pylori in peptic ulcer disease. 1994; 12: 38-40.
9. Niyh Ling T, Hung SF, Yang JC, Chang MH. Accuracy diagnosis of Helicobacter Pylori infection by stool antigen test and 6 of other currently available tests in children. *J Pediatr* 2000; 136: 823 -7.
10. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
11. Rutigliano V, Ierardi E, Francavilla R, et al. Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia in childhood: clinical pattern, diagnostic techniques and bacterial strains. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 296-300.
12. McManus TJ. Helicobacter Pylori: an emerging infections disease. *Nurse Pract* 2000; 25: 42-6.
13. Sullivan PB, Thomas JE. Helicobacter pylori in children. *Postgrad Med J* 1991; 67: 330-3.
14. Shepherd AJ, Williams CL, Doherty CP, et al. Comparison of an enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori antigens faeces with the urea breath test. *Arch Dis Child* 2000; 83: 268-70.

Comparison of invasive with noninvasive diagnostic tests of Helicobacter pylori in children

Rafeey M., MD*; Abdinia B., MD**

Background: The prevalence rate of *Helicobacter pylori* in developing country is higher than that in developed country. *H. pylori* infection one of the common causes of gastritis in adults and children and there is no association between this bacterium and lymphoproliferative especially malt lymphoma. The prevalence rate of this infection in children is influenced by their socio-economic status. The aim of our study was to compare the results of invasive tests (endoscopy, gastritis mucosal biopsy histology, urease) with non-invasive tests (serology, stool Ag).

Methods and Materials: During the study 100 one-year-old children with acute stomach pain who referred to Tabriz children hospital from north-east of the country were examined by upper gastrointestinal endoscopy, urease serology and stool Ag test.

Results: In histologic examination of sample %60 of the patients were found HP positive that urease test with %58 sensitivity and %90 specificity, serology with %55 sensitivity and %87 specificity, stool antigen with %54.8 sensitivity and %79.4 specificity.

Conclusions: The results showed serology and stool Ag test low sensitivity and specificity than Gold standard histology. But, these tests can be evaluated potentially as an indicator of H.P status during diagnosis and treatment and eradication of *H. pylori*.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, Gasteritis, Endoscopy, Children

* Pediatrics Dept, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Science and Health services, Tabriz, Iran.

** Assistant of Pediatrics.