

مقاله اصلی

ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با سطح فریتین سرم و کم خونی فقر آهن بیمارستان امام رضا (ع) مشهد

* محمد رضا کرامتی^۱ MD، محمود محمودی^۲ MD، فرهاد سمیعی منش^۳ BS

استادیار گروه خون شناسی و بانک خون،^۲ دانشیار گروه ایمونولوژی،^۳ کارشناس آزمایشگاه ایمونولوژی

تاریخ دریافت: ۸۵/۲/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۲/۲۸

خلاصه

مقدمه: کم خونی فقر آهن شایعترین علت کم خونی در دنیا است؛ اما علت آن در درصد قابل توجهی از بیماران ناشناخته باقی می ماند. شواهد ارائه شده در این مقاله، ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کم خونی فقر آهن را نشان می دهد. با توجه به شایع بودن کم خونی فقر آهن و کاهش ذخایر آهن بدن و همچنین عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری با کمبود ذخائر آهن و کم خونی فقر آهن انجام شده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۴ در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شده است. بررسی سربولوژی از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری و اندازه گیری سطح IgG و IgA اختصاصی این عفونت و همزمان شمارش کامل سلولهای خونی (CBC) و اندازه گیری سطح فریتین سرم در ۱۸۴ بیمار، انجام گرفت. مشخصات فردی، نتایج شمارش سلولی و سطح فریتین سرم در پرسشنامه جمع آوری گردید. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آمار توصیفی و آزمون های آماری تی پردازش شد.

نتایج: در ۷۷/۸٪ افراد مورد بررسی، حداقل یکی از آنتی بادیهای اختصاصی IgG یا IgA علیه هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود. میزان وجود این عفونت با افزایش سن، به صورت معنی داری افزایش داشت؛ زنان و مردان اختلاف معنی داری از نظر ابتلاء نداشتند. سطح فریتین سرم بین افراد مبتلا به عفونت با افراد غیر مبتلا اختلاف معنی داری نداشت همچنین کم خونی فقر آهن در افراد مبتلا به این عفونت در قیاس با گروه غیر مبتلا شایعتر نبود.

نتیجه گیری: شواهد بسیاری در مورد ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کاهش سطح فریتین سرم و کم خونی فقر آهن وجود دارد؛ اما برخی مطالعات این ارتباط را تایید ننموده اند. در مطالعه حاضر نیز این ارتباط مشهود نبود. اما با توجه به شیوع بالای کم خونی فقر آهن و عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران، نیاز به مطالعه ی وسیعتر احساس می شود.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، آنمی فقر آهن، فریتین

* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - متخصص پاتولوژی بالینی و تشریحی، استادیار گروه خون شناسی و بانک خون، آزمایشگاه

خون شناسی. تلفن: ۸۵۲۱۴۰۰، Email: drkeramati@Gmail.com - نویسنده رابط

مقدمه

کم خونی فقر آهن شایعترین علت کم خونی در دنیا است که حدود ۵۰۰-۶۰۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند (۲،۱). این کم خونی همچنین شایعترین کم خونی تغذیه ای در کشورهای توسعه یافته و غیر توسعه یافته است (۳).

علل ثابت شده کم خونی فقر آهن شامل جذب نامناسب، از دست دادن مزمن خون، سوء جذب، همولیز یا ترکیبی از این موارد می باشد. کم خونی فقر آهن یکی از موارد کاربرد بررسی دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی جهت رد از دست دادن مزمن خون ثانویه به مواردی مانند سرطانها، زخمها، آنژیودیسپلاری، سوء جذب و بیماری سیلیاک است. اما به طور شایعی مطالعات آندوسکوپیکی نمی تواند علت واضحی برای آن پیدا نموده و در درصد قابل توجهی از موارد علت کم خونی ناشناخته باقی می ماند.

شکست در تشخیص علت کم خونی فقر آهن در درصد قابل توجهی از بیماران این سوال را مطرح می نماید که آیا علت ناشناخته دیگری در ایجاد کاهش ذخایر آهن و کم خونی دخیل می باشد؟ (۱).

برخی شواهد در این مقاله ارتباط بین گاستریت هلیکوباکتریپلوری و کم خونی فقر آهن را نشان می دهد. هر چند برخی نیز این ارتباط را بینابین می دانند یا ارتباطی بین این دو قائل نیستند (۹-۱).

با توجه به شایع بودن کم خونی فقر آهن در ایران و از طرفی افزایش ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریپلوری در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای صنعتی (۱۳-۱۰)، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریپلوری و وضعیت ذخیره ای آهن بدن و کم خونی فقر آهن انجام شده است.

روش کار

این مطالعه ی توصیفی در بیمارانی که دچار اختلالات گوارشی بوده اند و به بیمارستان امام رضا (ع) در سال ۱۳۸۴ مراجعه کرده اند؛ انجام شده است. از میان ۱۸۴ نفر از بیماران

مورد مطالعه، ۱۶۱ نفر از اختلالات گوارشی از جمله درد معده، ترشح، نفخ و مشکلات خارج دستگاه گوارش به ویژه مشکلات پوستی در ارتباط با هلیکوباکتریپلوری شکایت داشتند. ۲۳ بیمار هم از نظر وجود مشکلات پوستی مرتبط با هلیکوباکتریپلوری مورد بررسی قرار گرفتند.

از کلیه بیماران بررسی سرولوژی و اندازه گیری سطح سرمی آنتی بادیهای ضد هلیکوباکتریپلوری از نوع IgG و IgA و شمارش کامل سلولهای خون (CBC)، اندازه گیری میزان هموگلوبین و هماتوکریت و اندازه گیری سطح فریتین سرم به عمل آمد. ۱۴۰ نفر از این بیماران دارای هلیکوباکتریپلوری مثبت بودند. که به عنوان حجم نمونه در نظر گرفته شدند. ۴ نفر از بیماران به علت نتایج بینابینی در انجام آزمایش از مطالعه حذف شدند.

سطح سرمی آنتی بادی های IgG و IgA علیه هلیکوباکتریپلوری توسط روش الایزا^۱ با استفاده از کیت کمپانی ترینتی بیوتکت^۲ کشور ایرلند مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از این کیت نسبت وضعیت ایمنی^۳ $\geq 1/1$ برای هر یک از این آنتی بادیها مثبت تلقی گردید.

فرمول شمارش بیماران و میزان هموگلوبین و هماتوکریت آنها با استفاده از دستگاه شمارشگر سلولی سیسمکس K-21 که با استفاده از روشهای استاندارد کالیبره شده و تحت کنترل کیفی منظم بود اندازه گیری شد.

میزان فریتین سرم به روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت شرکت کاوشیار ایران اندازه گیری گردید. سطح فریتین کمتر از $15 \mu\text{g/L}$ کاهش یافته تلقی گردید (۱۲).

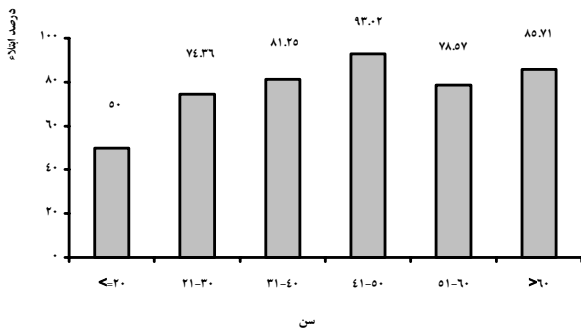
میزان هموگلوبین کمتر از 14 gr/dl برای آقایان و کمتر از 12 gr/dl برای خانمهای کم خونی تلقی گردید. مواردی که میزان هموگلوبین کمتر از این مقدار بوده و همزمان فریتین سرم کمتر از $15 \mu\text{g/L}$ بود و گلبولهای قرمز هیپو کروم میکروسیت $(\text{MCV} < 80 \text{ fl}, \text{MCH} < 27 \text{ pg}, \text{MCHC} < 30)$

¹ Enzyme linked immunosorbent assay

² Trinity Biotech

³ Immune status ratio=ISR

سن ابتلاء به عفونت از ۴ تا ۸۳ سال با متوسط سنی ۴۳/۳ سال بوده و با اختلاف معنی داری ($p < 0/05$) میزان مثبت شدن این عفونت با بالا رفتن سن افزایش داشت. متوسط سنی افراد مبتلا به این عفونت به طور معنی داری بیشتر از متوسط سنی افراد غیر مبتلا می باشد (نمودار ۱).



نمودار ۱ - میزان ابتلاء به عفونت هلیکو باکتر پیلوری در دهه های مختلف سنی مشهد، بیمارستان امام رضا (ع) «۱۳۸۴»

زن و مرد از نظر ابتلاء، اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند ($p > 0/05$) (جدول ۱).

متوسط میزان هموگلوبین در افراد مثبت از نظر این عفونت $14/7 \text{ gr/dl}$ و در افراد منفی، $14/6 \text{ gr/dl}$ بود که اختلاف بین این دو از نظر آماری معنی دار نیست. میانگین میزان هموگلوبین به تفکیک جنس در خانمهای مثبت از نظر این عفونت $13/86 \text{ gr/dl}$ و در خانمهای منفی از نظر این عفونت $13/83 \text{ gr/dl}$ بود. همچنین میزان متوسط هموگلوبین در آقایان مثبت و منفی از نظر این عفونت به ترتیب $15/69$ و $15/86 \text{ gr/dl}$ بوده، که این اختلافها از نظر آماری معنی دار نمی باشند (جدول ۱).

متوسط سطح فریتین سرم در افرادی که از نظر سرولوژی از نظر این عفونت مثبت بودند $49 (\pm 38) \mu\text{g/L}$ و در افرادی که بررسی سرولوژی منفی بود $54 (\pm 47) \mu\text{g/L}$ می باشد که بر اساس آزمون تی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست ($p = 0/582$). در $17/6\%$ افراد مورد بررسی (15% خانمها $2/6\%$ آقایان) سطح فریتین کمتر از $15 \mu\text{g/L}$ بود. از بین افرادی که فریتین کمتر از $15 \mu\text{g/L}$ داشتند؛ $76/9\%$ از نظر عفونت

(gr/dl) بودند کم خونی فقر آهن تشخیص داده شد (15). مشخصات فردی و نتایج آزمایشات خون در پرسشنامه جمع آوری گردید اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS، و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد. مقایسه بیماران با استفاده از آزمون های آماری به ویژه تی و کای اسکور انجام شد و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج

بیمارانی که دارای سرولوژی از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند حداقل $1 \geq \text{ISR}$ از یکی از انواع آنتی بادیهای IgG یا IgA داشتند. از بین این افراد در $62/7\%$ افراد ISR افزایش یافته از نوع IgG و در $19/3\%$ از نوع IgA و در 18% موارد افزایش هر دو آنتی بادی مشهود بود. از بین افرادی که با شکایات اصلی گوارشی مختلف شامل درد معده، ترش، تهوع و نفخ مراجعه نمودند؛ در $79/7\%$ بررسی سرولوژی از نظر این عفونت مثبت بود. در افرادی که به علت مشکلات غیر گوارشی بررسی از نظر هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفت در 70% از نظر این عفونت مثبت بودند که اختلاف بین این دو از نظر آماری معنی دار نیست ($p > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱ - مشخصات بیماران مورد بررسی مثبت و منفی از

نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری HP+ بیمارستان

امام رضا (ع)، ۱۳۸۴

فریتین ($\mu\text{g/L}$)	هموگلوبین (gr/dl)	جنس	سن (سال)	شروع	گروه
49 ± 38	$14/7 \pm 1/5$	M=F	۴۳/۳	$77/8\%$	HP+
47 ± 54	$14/6 \pm 1/4$	M=F	۲۸/۳	$22/2\%$	HP-

از بین افرادی که با مشکلات گوارشی در آنها بررسی سرولوژی از نظر هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفت شایعترین شکایت گوارشی درد معده (در 69% موارد) بود.

بیماران شامل از دست دادن مخفی خون، ثانویه به گاستریت‌های اروزیو و کاهش جذب آهن ثانوی به هیپوکلریدی می‌باشد (۱، ۵، ۶، ۱۸).

همان‌طور که ذکر گردید جهت بررسی عفونت هلیکوباکتریلوری در این مطالعه از آزمایش‌های سرولوژی استفاده شده است. آزمایش‌های سرولوژی روش‌های غیر مهاجم ارزشمندی جهت بررسی بیماران از نظر ابتلاء به این عفونت بوده و حساسیت ۹۶/۸٪ و اختصاصیت ۷۳/۱٪ دارند (۱۹).

در بیشتر بیماران مبتلا به این عفونت افزایش تیتراژ IgG اختصاصی علیه این میکروب دیده می‌شود اما فقط در دو سوم موارد تیتراژ IgA افزایش می‌یابد.

افرادی که آنتی بادی اختصاص IgG علیه هلیکوباکتریلور دارند با تداوم عفونت میزان مثبت شدن IgA در آنها افزایش می‌یابد (۲۰).

در بیماران مورد مطالعه نیز همان‌طور که ذکر گردید غالباً سطح IgG افزایش داشت به طوری که در ۶۲/۷٪ فقط IgG و در ۳۷/۴٪ IgA یا IgG + IgA افزایش نشان می‌داد. از نظر سنی با افزایش سن میزان مثبت شدن عفونت هلیکوباکتریلوری افزایش می‌یابد که این حالت در بیماران مورد مطالعه نیز مشهود بود (۱۲، ۲۱) (نمودار ۱). از نظر جنسی نیز هر چند برخی این عفونت را در آقایان شایعتر می‌دانند (۱۲)؛ اما برخی معتقدند زن و مرد به یک نسبت مبتلا می‌گردند (۱۹، ۲۱). در بررسی حاضر نیز اختلاف معنی داری بین دو جنس از نظر ابتلاء وجود نداشت.

مطابق با برخی از مطالعات، متوسط سطح فریتین سرم به میزان معنی داری در افرادی که به صورت سرولوژی مثبت از نظر این عفونت هستند پائین تر از افراد گروه کنترل منفی می‌باشد ولی در مطالعه حاضر متوسط سطح فریتین سرم در این دو گروه، با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشت (۱۴).

هلیکوباکتریلوری مثبت بودند و در افرادی که فریتین بیشتر از ۱۵ μg/L داشتند؛ ۸۱/۶٪ از نظر این عفونت مثبت بودند که اختلاف بین این دو از نظر آماری معنی دار نیست (جدول ۱).

از میان این افراد، چهار نفر شامل ۳ نفر از خانمها و ۱ نفر از آقایان مبتلا به کم خونی فقر آهن بودند که تمامی این خانمها از نظر ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریلوری مثبت بودند ولی یک مورد مرد مبتلا به کم خونی، از نظر ابتلاء به این عفونت منفی بود. در کل اختلاف معنی داری در بین دو گروه مبتلا به کم خونی فقر آهن و گروه غیر مبتلا به کم خونی فقر آهن از نظر ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریلوری مشهود نبود.

از نظر آماری اختلاف معنی داری بین متوسط گلبولهای سفید (WBC) میزان هماتوکریت و شمارش پلاکتی در بین افرادی که مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری بودند و در افراد منفی از نظر این عفونت وجود نداشت.

بحث

کم خونی فقر آهن شایعترین علت کم خونی در دنیا است. در ایران نیز کم خونی فقر آهن و کمبود ذخایر آهن بدن از شیوع بالایی برخوردار است (۱۰، ۱۱) و این در حالی است که شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای صنعتی بیشتر است (۱۲، ۱۳).

هلیکوباکتریلوری به عنوان یک عامل اصلی گاستریت مزمن و زخم پتپیک است و برخی شواهد ارتباط بین گاستریت هلیکوباکتریلوری و کم خونی فقر آهن به ویژه کم خونی های مقاوم به درمان را نشان می‌دهد (۱۴، ۱۶، ۱۷). مکانیسم احتمالی کم خونی را در این بیماران بدین صورت بیان می‌نمایند که عفونت ناحیه آنترا با این باکتری می‌تواند منجر به تحریک تولید لاکتوفرین معده شده که لاکتوفرین آهن را از ترانسفرین گرفته و کمپلکس این دو سپس به رسپتور خاص غشاء خارجی باکتری چسبیده و با توجه به تکثیر و مرگ و میر بالای باکتری، آهن به همراه باکتری‌های مرده سریعاً از طریق مدفوع دفع می‌گردد مکانیسم های احتمالی دیگر در ایجاد کم خونی در این

مطالعات دیگر انجام شده نیز همین نتایج بدست آمده است (۲۲). اما بین ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون ارتباط وجود دارد (ITP)(۷).

نتیجه گیری

باید گفت هر چند مطابق بسیاری از شواهد بین ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کاهش سطح فریتین سرم و کم خونی فقر آهن ارتباطی وجود دارد، اما برخی نیز از این ارتباط را تأیید ننموده اند. در مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی داری بین موارد فوق مشهود نبود. پیشنهاد می گردد که با توجه به شیوع بالای کم خونی فقر آهن و عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران؛ مطالعه در مقیاس وسیعتری صورت گیرد.

در این بررسی، در بیمارانی که آهن ذخیره ای کاهش یافته داشتند ($15 \mu\text{g/L}$ < فریتین) ولی کم خونی نداشتند و همچنین در بیمارانی که کم خونی فقر آهن نیز داشتند ارتباط معنی داری با ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دیده نشد.

همان طور که قبلاً ذکر گردید هر چند برخی شواهد به نفع ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کم خونی فقر آهن می باشد اما برخی نیز این ارتباط را تأیید نمی کنند (۹،۱) که در بررسی حاضر نیز این ارتباط تأیید نگردید.

در مطالعه حاضر همچنین ارتباط معنی داری بین شمارش گلبولهای سفید، میزان هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش پلاکت با ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری وجود نداشت.



References:

- 1- DuBois S, Kearney DJ. Iron-Deficiency Anemia and Helicobacter pylori Infection, Review of the Evidence. The American Journal of Gastroenterology. 2005; 100 (2): 453-459.
- 2- Annibale B, Capurso G, et al. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection, Int J Antimicrob Agents 2000; 16(4): 515-9.
- 3- Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, foerster J, et al. wintrobe's clinical Hematology, 11th ed. Philadelphia: Lippincott williams and wilkin 2004; 979-1007.
- 4- Barabino A. Helicobacter pylori- Related Iron Deficiency Anemia: a review. Helicobacter 2002; 7: 71-75.
- 5- Ciacci C, Sabbatini F et al: Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals, Dig Liver Dis 2004; 36(7): 455-60.
- 6- Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. Consequences of Helicobacter pylori infection on the absorption of micronutrients. Dig Liver Dis 2002; 34: 572-7.
- 7- Ando T, Tsuzuki T, et al. Characteristics of Helicobacter pylori-Induced Gastritis and the Effect of H. pylori Eradication in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Helicobacter 20004; 9 (5): 443-452.
- 8- Collett JA, Burt MJ, Frampton CM, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in the adult population of Christchurch: Risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. N Z Med J 1999; 112: 292-5.
- 9- Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini et al: Helicobacter pylori and Extragastric Diseases Other Helicobacters, Helicobacter 2004; 9: 57-66.
- ۱۰- شیخ الاسلامی علی اصغر، کبیری همایون «شیوع کم خونی فقر آهن در زنان مراجعه کننده به مراکز بهداشتی-درمانی شهر قزوین» مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین، بهار ۱۳۷۸؛ شماره ۹: ص: ۶۶-۶۲
- 11- Javadzadeh Shahshahani H, Attar M. Taher Yavari M. A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003, Transfus Med 2005; 15(4): 287-293.

- 12- Hveem K, Krüger Q. Epidemiology & transmission. *Helicobacter* 2003; 8 (4): 385-397.
- 13- Veijola L, Myllyluoma E, et al. Diagnosis. *Helicobacter* 2004; 9 (5): 557-567.
- 14- Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children: a Sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(7): 754-7.
- 15- Elghetany MT, Davey FR. Erythrocyte disorders. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed, Philadelphia: W.B Saunders company; 2001. 542-545
- 16- Nahon S, Lahmek P, et al. Helicobacter pylori-Associated Chronic Gastritis and Unexplained Iron Deficiency Anemia: a Reliable Association? *Helicobacter* 2003; 8 (6): 573-577.
- 17- Choe YH, Kim SK, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Helicobacter pylori Eradication for Iron-Deficiency Anemia in Preadolescent Children and Adolescents *Helicobacter* 1999; 4 (2): 135-139.
- 18- Sarker SA, Davidsson L. Helicobacter pylori infection, iron absorption, and gastric acid secretion in Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(1):149-53.
- 19- Mitchell H, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection, *Helicobacter* 2002; 7: 8-16.
- 20- Salomaa-Rasanen A, Kosunen TU, et al. IgA antibodies in persisting Helicobacter pylori infection in Finnish adults, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 236-40.
- 21- Jais M, Barua S. Seroprevalence of anti Helicobacter pylori IgG/IgA in asymptomatic population from Delhi, *J Commun Dis* 2004; 36(2):132-5.
- 22- Lip G.Y.H, Blann A.D, Beevers D G. Helicobacter pylori seropositivity, lipid concentrations and haemostatic factors, *Journal of Internal Medicine* 2000; 248: 354-355.