

بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریلوری و ذخایر آهن

حافظ تیرگر فاخري (M.D.) * مهنوش کوثریان (M.D.) ** حمدرضا مهدوي ***
 E-mail: h.tirgar@mu.ac.ir
 عادله بهار (M.D.) **** زینب کمالی (M.Sc.) ***** حمدرضا اسماعیلی (M.D.)

چکیده

سابقه و هدف : هلیکوباکتریلوری از علل عمده زخم معده، اثنی عشر و سرطان معده می باشد. برخی از تحقیقات به نقش این عفونت در آنمی غیرقابل توجه فقر آهن اشاره کرده است. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط سطح سرمی آهن، فریتین و TIBC با عفونت هلیکوباکتریلوری در اطفال می باشد.

مواد و روش ها : بر اساس بررسی به عمل آمده بر روی نمونه سرم ۴۰۰ کودک و نوجوان ۷-۱۸ ساله در شهر ساری (۱۳۸۰)، ۷۴ نفر بر اساس سرولوژی به روش ELISA آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری شناسایی گردیدند. بر این مبنا، مطالعه ای به روش کوهورت طراحی گردید. ۷۴ نفر آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری به عنوان گروه مورد و ۷۴ نفر غیر آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری پس از همسان سازی از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی با گروه مورد به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سطح سرمی آهن، فریتین و TIBC بین دو گروه مقایسه شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون تی و کای دو استفاده شد.

یافته ها : ۴۷ درصد نمونه های دو گروه، دختر و میانگین سنی آنان $2/5 \pm 14/3$ سال بود. بدون در نظر گرفتن جنسیت در گروه آلوده به عفونت هلیکوباکتر میانگین آهن سرم 37 ± 102 mcg/dl، فریتین 19 ± 34 ng/ml و TIBC 51 ± 320 درصد و در گروه غیر آلوده میانگین آهن سرم 33 ± 120 mcg/dl، فریتین 26 ± 45 ng/ml و TIBC 48 ± 296 درصد بود که نشانگر اختلاف معنادار بین دو گروه می باشد. سطح سرمی فریتین، تنها متغیری بود که در پسران دو گروه، اختلاف معناداری را نشان داد. اما تمامی متغیرها، در گروه دختران اختلاف معناداری را نشان داد.

استنتاج : کمبود ذخایر آهن در کودکان آلوده به هلیکوباکتریلوری ممکن است ناشی از جذب آهن در دستگاه گوارش توسط میکروارگانیسم باشد. کاهش فریتین ناشی از هلیکوباکتریلوری، نیاز به تحقیقات وسیع تر دارد. پیشنهاد می شود مطالعه ای آینده نگر یا مداخله ای، جهت تأیید قوی تر نقش هلیکوباکتریلوری در مکانیسم جذب و مصرف آهن صورت گیرد.

واژه های کلیدی : هلیکوباکتریلوری، فریتین سرم، آهن سرم، کودکان

* فوق تخصص گوارش، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ** فوق تخصص غدد اطفال، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 *** دکترای علوم آزمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 **** فوق تخصص داخلی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ***** فوق تخصص گوارش اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بابل
 ☞ تاریخ دریافت: ۸۳/۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۳/۳۱ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۲۴

مقدمه

کم‌خونی ناشی از فقر آهن شایع‌ترین کمبود تغذیه‌ای در اطفال است. بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی ۵۰۰ میلیون تا ۲ میلیارد نفر در جهان دچار کم‌خونی و عمدتاً کم‌خونی ناشی از فقر آهن هستند. در از کشورهای در حال توسعه بیش از ۵۰ درصد اطفال قبل از دبستان و مادران حامله دچار کم‌خونی هستند که اساساً ناشی از فقر آهن است (۱). کم‌خونی فقر آهن با عوارضی چون کاهش مقاومت بدن در برابر عفونت، قدرت یادگیری در کودکان و ظرفیت و توان کاری همراه است (۳،۲) و چنانچه اقدامات لازم به منظور پیشگیری و کنترل آن صورت نگیرد، پیامدهای نامطلوب اجتماعی و اقتصادی را به دنبال خواهد داشت.

علل زمینه‌ساز فقر آهن؛ دریافت ناکافی آهن (تغذیه ناکافی، اختلال جذب آهن)، افزایش از دست دادن (خونریزی از دستگاه گوارش، خونریزی بیش از حد در عادات ماهیانه و...) و یا افزایش نیاز به آهن در شیرخوارگی، حاملگی و شیردهی است.

هلیکوباکتریلوری علت اصلی گاستریت مزمن و زخم‌های پپتیک در بزرگسالان (۵،۴) و اطفال (۶) است. این که زخم‌های پپتیک ممکن است به صورت آشکار یا نهفته دچار خونریزی گشته و نهایتاً منجر به آنمی فقر آهن گردند موضوعی کاملاً شناخته شده است. اما، آیا هلیکوباکتریلوری می‌تواند بدون هیچ‌گونه شواهدی از خونریزی در دستگاه گوارش فوقانی، موجب آنمی فقر آهن گردد؟ گزارش‌های متناقضی در این رابطه وجود دارد. در مطالعه‌ای بر روی ۱۸۰۶ بزرگسال آلمانی، افراد مبتلا به هلیکوباکتریلوری، ۱۷ درصد کاهش در سطح سرمی فریتین داشتند (۷). اما نتایج مطالعه Collett و همکاران (۱۹۹۹) اختلاف قابل

توجهی در سطح سرمی فریتین بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به هلیکوباکتریلوری نشان نداد (۸).

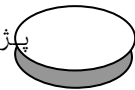
با در نظر گرفتن میزان بالای آلودگی به میکروب هلیکوباکتریلوری (۴۵/۴ درصد) در افراد زیر ۲۰ سال در ساری (۹) و شیوع حدود ۱۸ درصد آنمی فقر آهن در استان مازندران (۱۰) این تحقیق به منظور بررسی رابطه عفونت هلیکوباکتریلوری با سطح آهن، فریتین و TIBC (Total Iron Binding Capacity) سرم در کودکان و نوجوانان شهر ساری (۱۳۸۰) انجام شد.

مواد و روش‌ها

نتایج مطالعه قبلی در شهر ساری بر روی ۴۰۰ دانش‌آموز ۷-۱۸ ساله نشان داد که ۱۹/۲ درصد آنها آلوده به هلیکوباکتریلوری هستند (۱۱). سرم افراد مورد مطالعه در آزمایشگاه انتقال خون استان مازندران در حالت انجماد (۱۸- درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. در این مطالعه که به روش کوهورت گذشته‌نگر^۱ انجام شد ۷۴ دانش‌آموز سالم (بر مبنای شرح حال و معاینه) ۷-۱۸ ساله که آلوده به هلیکوباکتریلوری بوده ۷۴ دانش‌آموز سالم که از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی مشابه با گروه مورد بوده ولی آلوده به هلیکوباکتریلوری نبودند وارد مطالعه شدند و سطح سرمی آهن، TIBC و فریتین در دو گروه آلوده و غیرآلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. این مطالعه از خرداد ۱۳۸۰ شروع و در فروردین ۸۱ به اتمام رسیده است.

وضعیت اجتماعی-اقتصادی براساس ۹ متغیر نحوه اداره مدرسه، تعداد اعضای خانواده، محل اقامت، نوع آب مصرفی، تحصیلات پدر و مادر، شغل پدر، مالکیت

1- Historical cohort



بدون در نظر گرفتن جنس، افراد گروه آلوده به هلیکوباکتریلوری نسبت به گروه غیر آلوده دارای سطح سرمی آهن و فریتین پایین تر و سطح TIBC بالاتر بودند. تفاوت متغیرهای دو گروه معنادار بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه آهن، TIBC و فریتین در دانش آموزان شهر ساری بدون در نظر گرفتن جنسیت، سال ۱۳۸۰

P value	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریلوری
			مشخصات
< ۰/۰۰۴	۱۲۰ ± ۳۳	۱۰۳ ± ۲۷	آهن (میکروگرم/دسی لیتر)
< ۰/۰۰۴	۲۹۸ ± ۴۸	۳۴ ± ۱۹	TIBC (درصد)
< ۰/۰۰۷	۴۵ ± ۲۶	۳۲۱ ± ۵۲	فریتین (نانوگرم/میلی لیتر)

با در نظر گرفتن جنس، سطح سرمی فریتین تنها متغیری است که در پسران گروه آلوده به هلیکوباکتریلوری به طور معناداری پایین تر از پسران گروه غیر آلوده است. در حالی که در دختران گروه آلوده به هلیکوباکتریلوری سطح سرمی آهن و فریتین به طور معناداری پایین تر و سطح TIBC به طور معناداری بالاتر از دختران گروه غیر آلوده است. جدول شماره ۳ نشانگر این تفاوت است.

جدول شماره ۳: آهن، TIBC و فریتین در دانش آموزان شهر ساری بر حسب جنسیت، سال ۱۳۸۰

P value	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریلوری	متغیر
			مشخصات	
< ۰/۴	۱۲۵ ± ۳۴	۱۱۸ ± ۳۲	پسر	آهن
< ۰/۰۰۱	۱۱۶ ± ۳۲	۸۹ ± ۳۶	دختر	(میکروگرم/دسی لیتر)
< ۰/۳	۲۹۴ ± ۴۳	۳۰۵ ± ۵۲	پسر	TIBC (درصد)
< ۰/۰۰۷	۳۰۲ ± ۵۴	۳۳۵ ± ۴۷	دختر	
< ۰/۰۴	۵۲ ± ۳۲	۳۷ ± ۱۹	پسر	فریتین
< ۰/۰۴	۴۰ ± ۱۹	۳۱ ± ۱۹	دختر	(نانوگرم/میلی لیتر)

خانه و سطح زیر بنا به ازاء هر نفر بود. به هر یک از متغیرها ۰-۴ امتیاز داده شد. افرادی که ۸-۱ امتیاز کسب نمودند دارای وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین، ۹-۱۷ امتیاز دارای وضعیت متوسط و ۱۸-۲۴ امتیاز دارای وضعیت بالای اقتصادی در نظر گرفته شدند.

آنتی بادی IgG بر علیه هلیکوباکتریلوری به روش ELISA با استفاده از کیت Genesis انگلستان بررسی گردید. سطح پایین تر از ۶/۲۵ U/ml منفی، سطح بالاتر از ۷ U/ml مثبت و سطح بینابین ۶/۲۵-۷ U/ml نیز منفی در نظر گرفته شد.

فریتین سرم به روش ELISA توسط کیت کاوشیار و دستگاه گاما کانتر از کارخانه دلشید، آهن سرم و TIBC با کیت زیست شیمی با دستگاه اسپکتروفتومتر APLE مورد بررسی قرار گرفت. پس از تکمیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمونهای T-test و کای دو داده ها تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

سن، جنس و وضعیت اجتماعی اقتصادی دو گروه مورد و شاهد در جدول شماره یک نشان داده شده است. که اختلاف معنی داری بین مشخصات دو گروه وجود ندارد.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش بر حسب مشخصه های دموگرافیک در دانش آموزان شهر ساری، سال ۱۳۸۰

P value	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریلوری	مشخصات
			مشخصات	
	۱۴/۳ ± ۲/۵	۱۴/۳ ± ۲/۶	میانگین سن (سال)	
	۳۸	۳۸	دختر	
	۳۶	۳۶	پسر	جنس (تعداد)
	۱۲	۱۲	خوب	
	۶۹	۷۱	متوسط	وضعیت اقتصادی
	۱۹	۱۷	بد	اجتماعی (درصد)

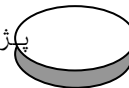
بحث

نتایج مطالعه نشان داد آهن و فریتین سرم افرادی که سرولوژی هلیکوباکتریپیلوری آنها مثبت بود سطح کم تر و TIBC بیش تری در مقایسه با افراد غیر آلوده دارد. اختلاف سه فاکتور مذکور در دختران و فریتین سرم در پسران بین دو گروه معنادار بود. در مطالعه ای که توسط Seo و همکاران (۲۰۰۲) در کره بر روی ۷۵۳ کودک ۶ تا ۱۲ ساله انجام شد نیز در ۳۶ کودکی که دارای سرولوژی مثبت بودند، میزان فریتین سرم، کم تر و شیوع فقر آهن، بیش تر بود [نسبت به ۷۲ کودک غیر آلوده (گروه شاهد)]. در این مطالعه میزان فقر آهن در گروه آلوده به هلیکوباکتریپیلوری ۱۳/۹ درصد و در گروه غیر آلوده ۲/۸ درصد بود (۱۲). در مطالعه ای دیگر در کره که توسط Choe و همکاران (۲۰۰۳) بر روی افراد ۱۸-۱۰ ساله انجام شد، مشاهده شد که موارد آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری در افراد دچار آنمی فقر آهن و هیپوفریتیمی، بیش تر از گروه بدون آنمی فقر آهن بود (۴۴/۸ درصد در مقابل ۲۰ درصد) و این اختلاف در دختران معنی دار تر می باشد (۱۳). این دو مطالعه که در افراد تقریباً هم سن با نمونه های مطالعه حاضر انجام شد، نشان گر آن است که هلیکوباکتریپیلوری با بروز فقر آهن خصوصاً در دختران به دلیل وضعیت خاص فیزیولوژیک ارتباط دارد؛ به طوری که میانگین سنی افراد مورد مطالعه حدود ۱۴ سالگی است، همان سنی که تقریباً قاعدگی در جنس مونث شروع می شود.

در مطالعه ای که توسط Milman در دانمارک بر روی ۲۷۹۴ فرد بالغ انجام شد سطح فریتین سرم در افراد آلوده به هلیکوباکتریپیلوری به طور بارزی پایین تر بود. در این مطالعه میزان فریتین سرم در مردان، ۱۲۰ کیلوگرم/لیتر و در زنان ۷۷ پیکوگرم/لیتر بود، به عبارت دیگر تفاوت دو گروه در میزان ذخیره آهن بود (۷). در مطالعه ای

که Collett (۱۹۹۹) در استرالیا بر روی ۱۰۶۰ فرد بالغ انجام داد، ۲۴ درصد آلوده به هلیکوباکتریپیلوری بودند. همچنین در این مطالعه سطح سرمی آهن در مردان آلوده نسبت به افراد غیر آلوده پایین تر بود ولی سطح سرمی فریتین در زنان و مردان آلوده نسبت به افراد غیر آلوده تفاوت معنی داری نداشت (۸).

هلیکوباکتریپیلوری که یک باکتری تاژک دار ماریچی شکل گرم منفی است، علت عمده بیماری های دستگاه گوارش نظیر بیماری های پپتیک و کانسر معده است. این میکروب چگونه در بروز آنمی فقر آهن نقش بازی می کند؟ در این مورد نظرات متفاوتی مطرح شده است. yip و همکاران (۱۹۹۸) وقوع گاستریت هموراژیک را به عنوان یک منشاء احتمالی خون مخفی در مدفوع و در نتیجه آنمی گزارش کرده اند (۱۴) در سایر مطالعات وقوع گاستریت آتروفیک، هیپو اسیدیتی معده و آکلریدری را دخیل می دانند که هیپو اسیدیتی معده ممکن است جذب آهن غیر (Hem) را به تاخیر اندازد (۱۵). در مطالعه دیگر ذکر گردیده میکروب هلیکوباکتریپیلوری جهت رشد در محیط اسیدی معده نیاز به آهن دارد. پروتئین خاصی در سطح این میکروب شناسایی شده که با تمایل زیاد به فریتین می چسبد (۱۶). برخی از پروتئین ها در غشاء خارجی میکروب هلیکوباکتریپیلوری شناسایی شده اند که موجب جذب آهن (Hem) از میزبان می گردد (۱۷). در مطالعه ای که توسط choe yh (۲۰۰۳) بر روی نوجوانان انجام شده به حضور لاکتوفرین بیش تر در مخاط معده بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن آلوده به هلیکوباکتریپیلوری اشاره شده است که آهن بیش تری را در اختیار هلیکوباکتریپیلوری قرار می دهد (۱۸).



لذا با توجه به شیوع فقر آهن در جامعه و فراوانی آلودگی به هلیکوباکتریلوری باید ارتباط بین این دو بیماری مورد توجه خاص قرار گیرد و با رعایت شرایط بهداشتی از بروز آلودگی به هلیکوباکتریلوری و در نتیجه فقر آهن کاسته و نیز در افراد مبتلا به آنمی فقر آهن که علت مشخصی برای آن پیدا نشده است آلودگی به این میکروب بررسی شود.

مطالعات ابتدایی توسط محققینی که بر روی کودکان و نوجوانان انجام گرفته (۱۳، ۱۲) مشابه با این مطالعه و بر خلاف مطالعات انجام شده در سنین بالاتر (۸، ۷) نشانگر ارتباط معنادار بین حضور هلیکوباکتریلوری و فقر آهن می باشد. این موضوع می تواند به دلایل سرعت زیاد رشد جسمی و فعالیت های فیزیکی بیش تر (خصوصاً ورزشی) که نیاز به آهن را افزایش می دهد، کمبود ذخیره آهن و نوع تغذیه این افراد نسبت به گروه های سنی بالغین باشد.

فهرست منابع

- Galloway R, Mc Guire J. Determinants of Compliance with iron Supplementation: Supplies, Side effects or Psychology? *Soc Sci Med* 1994; 39: 381.
- Bruner AB, Joffe A, Duggan AK. Randomised study of Cognitive effects of Iron Supplementation in non- anemic Iron deficient adolescent. *Lancet* 1996; 348: 992.
- Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutv* 2000; 130: 440S.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- Blaser MJ. Gastric campylobacter-Like organisms gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 371-83.
- Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 169-82.
- Berg G, Bode G, Blettner M. Helicobacter pylori infection and serum ferritin: a population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1014-1018.
- Collett JA, Burt MJ, Frampton CM. 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: 292-295.
- بابامحمودی فرهنگ، عجمی ابوالقاسم، کلهر محسن، شفیع علیرضا، خلیلیان علیرضا. بررسی سروایدمیولوژیک آلودگی به هلیکو باکتر پیلوری در سنین و وضعیت های مختلف اقتصادی اجتماعی در شهرستان ساری در سال ۱۳۷۹. *مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران*. سال چهارم، شماره ۴۳ صفحات ۴۸-۳۹.
- اداره تغذیه معاونت امور بهداشتی - انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی - دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مجموعه آموزشی پیشگیری و کنترل کمبود آهن و آنمی ناشی از آن - سال ۷۶ - ۱۳۷۵. صفحات ۱۲-۱۰.
- فرهادی اشکان، بهار عادل، کوثریان مهنوش. بررسی سروایدمیولوژیک عفونت

- هلیکوباکتریپیلوری در دانش آموزان ۷-۱۸ ساله
شهرستان ساری در سال ۱۳۷۸ - *مجله دانشگاه علوم
پزشکی مازندران*، سال دهم شماره ۲۷ صفحات ۲۶-۱۹.
12. Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jul; 17(7): 754-7.
 13. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between Helicobacter pylori infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88: 178.
 14. Yip R, Limburg P, Ahlquist DA. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. *JAMA* 1998; 277: 1135-9.
 15. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter and gastric acid: Biological and therapeutic implication. *Gastroenterology* 1996; 110: 926-38.
 16. Doig P, Austin JW, Trust TJ. The Helicobacter pylori 19.6 Kilodalton protein is an iron containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol*. 1993; 175: 557-60.
 17. Worst DJ, Maaskant J, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Multiple haem utilization loci in Helicobacter pylori. *Microbiology* 1999; 145: 681-8.
 18. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Aug; 18(8): 98.