

بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباترپیلوری و ذخایر آهن

حافظ تیرگر فاخری (M.D.)^{*(M.D.)}
مهرنوش کوثریان (M.Sc.)^{**(M.D.)}
محمد رضا مهدوی (M.Sc.)
عادله بهار (M.D.)^{*****(M.D.)}
زینب کمالی (M.Sc.)^{*****}
محمد رضا اسماعیلی (M.Sc.)^{*****}

چکیده

سابقه و هدف : هلیکوباترپیلوری از علل عمدۀ زخم معده، اثی عشر و سرطان معده می باشد. برخی از تحقیقات به نقش این عفونت در آنمی غیرقابل توجیه فقر آهن اشاره کرده است. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط سطح سرمی آهن، فربین و TIBC با عفونت هلیکوباترپیلوری در اطفال می باشد.

مواد و روش‌ها : 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 سروloژی به روش ELISA آلوده به عفونت هلیکوباترپیلوری شناسایی گردیدند. بر این مبنای مطالعه ای به روش کوهورت طراحی گردید. ۷۴ نفر آلوده به عفونت هلیکوباترپیلوری به عنوان گروه مورد دو ۷۴ نفر غیر آلوده به عفونت هلیکوباترپیلوری پس از همسان‌سازی از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی با گروه مورد به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سطح سرمی آهن، فربین و TIBC بین دو گروه مقایسه شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها : ۴۷ درصد نمونه‌های دو گروه، دختر و میانگین سنی آنان $2/5 \pm 14/3$ سال بود. بدون در نظر گرفتن جنسیت در گروه آلوده به عفونت هلیکوباتر میانگین آهن سرم 102 ± 37 mcg/dl، فربین 34 ± 19 ng/ml و TIBC 320 ± 51 درصد و در گروه غیر آلوده میانگین آهن سرم 120 ± 33 mcg/dl، فربین 45 ± 26 ng/ml و TIBC 296 ± 48 درصد بود که نشان گر اختلاف معنادار بین دو گروه می باشد. سطح سرمی فربین، 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 هلیکوباترپیلوری ممکن است ناشی از جذب آهن در دستگاه گوارش توسط میکرووارگانیسم باشد. کاهش فربین ناشی از هلیکوباترپیلوری، نیاز به تحقیقات وسیع تر دارد. پیشنهاد می شود مطالعه‌ای آینده نگر یا مداخله‌ای، جهت تائید قوی تر نقش هلیکوباترپیلوری در مکانیسم جذب و مصرف آهن صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی : هلیکوباترپیلوری، فربین 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

*** دکتری علوم آزمایشگاهی، مریمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** متخصص داخلي، عضو هیأت علمي (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

***** فوق لیسانس آمارجاتی، مریمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***** فوق تخصص گوارش اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ دریافت: ۸۳/۵/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۶/۲۱ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۲۴

مقدمه

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

با در نظر گرفتن میزان بالای آلودگی به میکروب هیلیکوباکترپیلوری (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 هیلیکوباکترپیلوری با سطح آهن، فریتین و سرم در کودکان TIBC (Total Iron Binding Capacity) 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 هیلیکوباکترپیلوری هستند(۱۱). سرم افراد مورد مطالعه در آزمایشگاه انتقال خون استان مازندران در حالت انجام (۱۸- درجه سانتی گراد) 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 هیلیکوباکترپیلوری بوده و ۷۴ دانشآموز سالم که از نظر سن، جنس و وضیت اقتصادی- اجتماعی مشابه با گروه مورد بوده ولی آلوده به هیلیکوباکترپیلوری TIBC نبودند وارد مطالعه شدند و سطح سرمی آهن، و فریتین در دو گروه آلوده و غیرآلوده به عفونت هیلیکوباکترپیلوری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. این مطالعه از خرداد ۱۳۸۰ شروع و در فروردین ۸۱ به اتمام رسیده است.

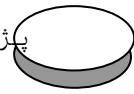
وضعيت اجتماعی- اقتصادي براساس ۹ متغیر نحوه اداره مدرسه، تعداد اعضاء خانواده، محل اقامت، نوع آب مصرفی، تحصیلات پدر و مادر، شغل پدر، مالکیت

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 مداران 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(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 شیر خوارگی، حاملگی و شیردهی است.

هیلیکوباکترپیلوری علت اصلی گاستریت مزمن و زخم‌های پیتیک در بزرگسالان (۵,۶) و اطفال (۶) است. این که زخم‌های پیتیک ممکن است به صورت آشکار یا نهفته دچار خونریزی گشته و نهایتاً منجر به آنمی فقر آهن گرددند موضوعی کاملاً شناخته شده است. اما، آیا هیلیکوباکترپیلوری می‌تواند بدون هیچ گونه 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 هیلیکوباکترپیلوری، ۱۷ درصد کاهش در سطح سرمی فریتین داشتند(۷). اما نتایج مطالعه Collett و همکاران (۱۹۹۹) اختلاف قابل

1- Historical cohort



بدون در نظر گرفتن جنس، افراد گروه آلوده به هلیکو باکتریلوری نسبت به گروه غیرآلوده 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	آلودگی به هلیکو باکتریلوری	آلوده	غیرآلوده	مشخصات
< 0.004	۱۰۳ ± ۳۷	۱۲۰ ± ۳۳	۱۲۰ ± ۴۸	آهن (میکرو گرم/ دسی لیتر)
< 0.004	۳۴ ± ۱۹	۴۹۸ ± ۴۸	۴۵ ± ۲۶	TIBC (درصد)
< 0.007	۳۲۱ ± ۵۲	۴۵ ± ۲۶	۴۵ ± ۲۶	فریتین (نانو گرم/ میلی لیتر)

با در نظر گرفتن جنس، سطح سرمی فریتین تنها متغیری است که در پسران گروه آلوده به هلیکو باکتریلوری به طور معناداری پایین تر از پسران گروه غیرآلوده است. در حالی که در دختران گروه آلوده به هلیکو باکتریلوری سطح سرمی آهن و فریتین به طور معناداری پایین تر و سطح TIBC به طور معناداری بالاتر از دختران گروه غیرآلوده 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	آلودگی به هلیکو باکتریلوری	آلوده	غیرآلوده	متغیر
< 0.4	۱۱۸ ± ۳۲	۱۲۵ ± ۳۴	۱۱۸ ± ۳۲	آهن (میکرو گرم/ دسی لیتر)
< 0.001	۸۹ ± ۳۶	۱۱۶ ± ۳۲	۸۹ ± ۳۶	(درصد) TIBC
< 0.3	۳۰.۵ ± ۵۲	۲۹۴ ± ۴۳	۳۰.۵ ± ۵۲	پسر
< 0.007	۳۳۵ ± ۴۷	۳۰.۲ ± ۵۴	۳۰.۲ ± ۵۴	دختر
< 0.4	۳۷ ± ۱۹	۵۲ ± ۳۲	۳۷ ± ۱۹	فریتین (نانو گرم/ میلی لیتر)
< 0.4	۳۱ ± ۱۹	۴۰ ± ۱۹	۳۱ ± ۱۹	دختر

خانه و سطح زیر بنا به ازاء هر نفر بود. به هر یک از متغیرها ۰-۴ امتیاز داده شد. افرادی که ۱-۸ 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.

آنچه بادی IgG بر علیه هلیکو باکتریلوری 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 بینایین ۷-۶/۲۵ U/ml نیز منفی در نظر گرفته شد.

فریتین سرم به روش ELISA توسط کیت کاوشاپ 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 آزمون های 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

مشخصات	آلودگی به هلیکو باکتریلوری	آلوده	غیرآلوده	میانگین سن (سال)
جنس (تعداد)	۳۸	۳۸	۳۸	۱۴.۳ ± ۲.۵
پسر	۳۶	۳۶	۳۶	۱۴.۳ ± ۲.۶
دختر				
خوب	۱۲	۱۲	۱۲	۶۹
متوسط				
بد	۱۷	۱۷	۱۷	۱۹
وضعیت اقتصادی (درصد)				

بحث

كه Collett (۱۹۹۹) در استراليا بر روی ۱۰۶۰ فرد بالغ انجام داد، ۲۴ درصد آلوده به هليکوباكترپيلوري بودند. همچنين در اين مطالعه سطح سرمي آهن در مردان آلوده نسبت به افراد غيرآلوده پايان تر بود ولی سطح سرمي فريتين در زنان و مردان آلوده نسبت به افراد غيرآلوده تفاوت معنی داری نداشت.(۸).

هليکوباكترپيلوري که يك باكتري تاژک دار ماريچي شکل گرم منفی است، علت عمدہ بيماري های دستگاه گوارش نظير بيماري های پپتيک و کانسر معدہ است. اين ميكروب چگونه در بروز آنمی فقر آهن نقش بازي می کند؟ در اين مورد نظرات متفاوتی مطرح شده است. yip و همكاران (۱۹۹۸) وقوع گاستريت هموراژيک را به عنوان يك منشاء احتمالي خون مخفی در مدفوع و در نتيجه آنمی گزارش كرده‌اند(۱۴) در ساير مطالعات وقوع گاستريت آتروفيک، هيپو اسيديتی معدہ و آكليریدری را دخیل می دانند که هيپو اسيديتی معدہ ممکن است جذب آهن غير (Hem) را به تاخیر اندازد(۱۵). در مطالعه ديگر ذکر گردیده ميكروب هليکوباكترپيلوري جهت رشد در محيط اسيدي معدہ نياز به آهن دارد. پروتئين خاصی در سطح اين ميكروب شناسايی شده که با تمايل زياد به فريتين می چسبد(۱۶). برخی از پروتئين ها در غشاء خارجي ميكروب هليکوباكترپيلوري شناسايی شده‌اند که موجب جذب آهن (Hem) از ميزبان می گردد(۱۷). در مطالعه‌اي که توسيط choe yh (۲۰۰۳) بر روی نوجوانان انجام شده به حضور لاكتوفرين بيش تر در مخاط معدہ بيماران مبتلا به آنمی فقر آهن آلوده به هليکوباكترپيلوري اشاره شده است که آهن بيش تری را در اختيار هليکوباكترپيلوري قرار می دهد(۱۸).

نتایج مطالعه نشان داد آهن و فريتين سرم افرادي که سرولوزی هليکوباكترپيلوري آنها مثبت بود سطح کم تر و TIBC بيش تری در مقایسه با افراد غيرآلوده دارد. اختلاف سه فاکتور مذکور در دختران و فريتين سرم در پسран بین دو گروه معنadar بود. در مطالعه‌اي که توسيط Seo و همكاران (۲۰۰۲) در كره بر روی ۷۵۳ کودک ۶ تا ۱۲ ساله انجام شد نيز در ۳۶ کودکی که دارای سرولوزی مثبت بودند، ميزان فريتين سرم، کم تر و شيوع فقر آهن، بيش تر بود [نسبت به ۷۲ کودک غيرآلوده (گروه شاهد)]. در اين مطالعه ميزان فقر آهن در گروه آلوده به هليکوباكترپيلوري ۱۳/۹ درصد و در گروه غيرآلوده ۲/۸ درصد بود(۱۲). در مطالعه‌اي ديگر در كره که توسيط Choe و همكاران (۲۰۰۳) بر روی افراد ۱۸ - ۱۰ ساله انجام شد، مشاهده شد که موارد آلودگی به هليکوباكترپيلوري در افراد دچار آنمی فقر آهن و هيپوفريتنمي، بيش تر از گروه بدون آنمی فقر آهن بود (۴۴/۸ درصد در مقابل ۲۰ درصد) و اين اختلاف در دختران معنی دارتر می باشد(۱۳). اين دو مطالعه که در افراد تقریباً هم سن با نمونه های مطالعه حاضر انجام شد، نشان گر آن است که هليکوباكترپيلوري با بروز فقر آهن خصوصاً در دختران به دليل وضعیت خاص فيزيولوزیک ارتباط دارد؛ به طوری که میانگین سنی افراد مورد مطالعه حدود ۱۴ سالگی است، همان سنی که تقریباً قاعده‌گی در جنس مونث شروع می شود.

در مطالعه‌اي که توسيط Milman در دانمارک بر روی ۲۷۹۴ فرد بالغ انجام شد سطح فريتين سرم در افراد آلوده به هليکوباكترپيلوري به طور بارزی پايان تر بود. در اين مطالعه ميزان فريتين سرم در مردان، ۱۲۰ کيلو گرم / ليتر و در زنان ۷۷ پيكو گرم / ليتر بود، به عبارت ديگر تفاوت دو گروه در ميزان ذخیره آهن بود(۷). در مطالعه‌اي

لذا با توجه به شیوع فقر آهن در جامعه و فراوانی آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری باید ارتباط بین این دو بیماری مورد توجه خاص قرار گیرد و با رعایت شرایط بهداشتی از بروز آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری 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 برخلاف مطالعات انجام شده در سنین بالاتر (۸، ۷) نشان گرفتار باشد. این موضوع می‌تواند به دلایل سرعت زیاد رشد جسمی و فعالیت‌های فیزیکی بیشتر (خصوصاً ورزشی) که نیاز به آهن را افزایش می‌دهد، کمبود ذخیره آهن و نوع تغذیه این افراد نسبت به گروه‌های سنی بالغین باشد.

فهرست منابع

1. Galloway R, Mc Guire J. Determinants of Compliance with iron Supplementation: Supplies, Side effects or Psychology? *Soc Sci Med* 1994; 39: 381.
2. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK. Randomised study of Cognitive effects of Iron Supplementation in non-anemic Iron deficient adolescent. *Lancet* 1996; 348: 992.
3. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 2000; 130: 440S.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
5. Blaser MJ. Gastric campylobacter-Like organisms gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 371-83.
6. Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 169-82.
7. 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.
8. 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.
9. بابامحمدی فرنگ، عجمی ابوالقاسم، کاهه محسن، شفیعی علیرضا، خلیلیان علیرضا. بررسی سرو اپیدمیولوژیک آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری در سنین و وضعیت‌های مختلف اقتصادی اجتماعی در شهرستان ساری در سال ۱۳۷۹. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران. سال چهارم، شماره ۴۳ صفحات ۴۸-۳۹.
10. اداره تغذیه معاونت امور بهداشتی- انسیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی- دانشکده بهداشت و انسیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مجموعه آموزشی پیشگیری و کنترل کمبود آهن و آنمی ناشی از آن- سال ۷۶- ۱۳۷۵ صفحات ۱۰-۱۲.
11. فرهادی اشکان، بهار عادله، کوثریان مهرنوش. بررسی سرو اپیدمیولوژیک عفونت

هیلیکوباکترپیلوری در دانش آموزان ۱۸-۷ 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, Vandebroucke 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.