شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری ، علایم بالینی ، آندوسکوپیک و آزمایشگاهی آن در کودکان بیمارستان قائم مشهد سالهای ۷۶-۱۳۷۵

دکتر مهرانگیز خواجه کرم الدینی * ، دکتر سیمین پرتوی **

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع هلیکوباکترپیلوری در بیماریهای دستگاه گوارش فوقانی در افراد بالغ و عوارض شناخته شده آن و عدم آگاهی از وضعیت آن در کودکان و به منظور تعیین شیوع خصوصیات بالینی ، آندوسکوپیک و آزمایشگاهی عفونت هلیکوباکترپیلوری ، این تحقیق بر روی کودکانی که در سال‌های ۷۶-۱۳۷۵ در بیمارستان قائم مشهد به دلایل مختلف آندوسکوپی شدند ، انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوش حاضر به روش توصیفی (Descriptive) بر روی کودکان کمتر از ۱۶ سال که به علل گوارشی مراجعه نمودند ، صورت پذیرفت. خصوصیات فردی ، علایم بالینی و شکایات ، یافته‌های آندوسکوپی و آزمایشگاهی ثبت گردید. نمونه‌های بیوپسی در کمتر از ۶ ساعت و در محیط استورات به آزمایشگاه منتقل و در محیط کلمبیا آگار کشت داده شد. تشخیص عفونت براساس مرفولوژی پرگنه‌ها و آزمایش‌های اوره‌آز، اکسیداز و کاتالاز انجام و شیوع عفونت در نمونه‌ها تعیین و در جامعه برآورد گردید.

یافته‌ها: از ۵۹ بیمار واجد شرایط در سنین ۳±۹/۲ سال که ۲۶ نفر پسر بودند ، عفونت هلیکوباکتر در ۴۱ درصد دیده شد. شایع‌ترین شکایت بیماران ، درد شکم (۸۳ درصد) و مهم‌ترین یافته آندوسکوپی ، التهاب معده در ۷۶ درصد و التهاب اثنی عشر در ۶۸ درصد بود. نسبت ابتلای دختر و پسر مساوی و شایع‌ترین شکایت بیماران دارای کشت مثبت، ترش کردن یا سوزش سردل می‌باشد.

نتیجه‌گیری: عفونت هلیکوباکتر در تظاهرات گوارشی کودکان نیز مطرح است. شیوع آن ۲ تا ۳ برابر بیشتر از منابع کتاب‌های مرجع می‌باشد. تحقیقات بیشتر برای تعیین شیوع، نقش با علایم بالینی ، شکایات و سرانجام آن در بیماران مبتلا را توصیه می‌نماید.

واژگان کلیدی : هلیکوباکترپیلوری ، آندوسکوپی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی مشهد ، گروه میکروب شناسی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی مشهد ، گروه کودکان

مقدمه

بیماری‌های معده و اثنی عشر یکی از مشکلات مهم جوامع بشری امروز است که روز به روز بر تعداد مبتلایان به آن افزوده می‌شود. علی رغم این که در گذشته تصور می‌گردید که این گونه بیماری‌ها اغلب افراد بالغ را گرفتار می‌کند، با دست‌یابی به روش‌های تشخیصی بهتر نظیر آندوسکوپی با فیبر نوری ارتجاع پذیر مشخص شده که اطفال نیز به همان میزان به این نوع امراض مبتلا می‌گردند. تحقیق در رابطه با علل این گونه بیماری‌ها، همانند سایر بیماری‌های شایع ، سالها وقت پژوهشگران را به خود اختصاص داده است. با وجود این، هنوز به نتیجه قطعی نرسیده و کشف ارتباط یک عامل عفونی یعنی هلیکوباکترپیلوری با این دسته از بیماریها در دو دهه اخیر، گام بسیار مهمی در جهت پیشرفت این تحقیقات محسوب می‌شد و بخش زیادی از مطالعه‌های به عمل آمده در این زمینه را به خود اختصاص داد. نتیجه این تحقیقات در افراد بالغ ارتباط بین وجود این باکتری و بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش فوقانی را به خوبی به اثبات رساند به گونه‌ای که امروزه بررسی این باکتری در نمونه‌های بافتی حاصل از آندوسکوپی به طور معمول در اکثر آزمایشگاهها انجام گرفته و اغلب درمان بیماری نیز در جهت ریشه‌کن ساختن این عامل عفونی می‌باشد. متأسفانه ، این ارتباط سببی در اطفال در حدّ افراد بالغ مورد بررسی قرار نگرفته و تحقیقات در این گروه سنی هنوز هم باید ادامه پیدا کند. از آنجا که تاکنون در مرکز پزشکی قائم در این زمینه تحقیقی صورت نپذیرفته است . با وجود این ، به منظور تعیین خصوصیات بالینی ، آندوسکوپیک و آزمایشگاهی مبتلایان به عفونت هلیکوباکترپیلوری در کودکانی که طی آبان ماه ۱۳۷۵ لغایت دی ماه ۱۳۷۶ در بیمارستان قائم مشهد به دلایل مختلف آندوسکوپی شده بودند ، این تحقیق انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش توصیفی (Descriptive) صورت پذیرفت. علل گوارشی مراجعه به بیمارستان و طول مدت علایم آن ، خصوصیات سن و جنس این کودکان کمتر از ۱۶ سال بررسی و ثبت گردید. بیماران توسط متخصص اطفال تحت آندوسکوپی ارتجاع پذیر فیبر نوری قرار گرفتند. نمونه‌برداری از مخاط معده یا اثنی عشر با کمک پنس در شرایط معمول انجام شده و نتایج آندوسکوپی بلافاصله ثبت گردید. نمونه‌های حاصل به محیط کشت استاندارد (استوارت) منتقل گردید و حداکثر ظرف مدت ۶ ساعت ضمن رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه کلینیک ویژه بیمارستان قائم انتقال یافت.

در آزمایشگاه ، نمونه‌ها با یک تیغ بیستوری استریل و چند قطره نرمال سالین استریل به صورت سوسپانسیون درآمده و یک قطره از آن بر روی محیط کشت جامد تلقیح و با روش Streaking (خطوط موازی در چند جهت) بر روی محیط پخش می‌شد. کشت در محیط استریل به عمل آمد و سپس محیط کشت به مدت ۵-۳ روز در شرایط میکروآیروفیلیک و دمای ۳۷ درجه نگه‌داری می‌گردید. به دلیل عدم دسترسی به محیط کشت اختصاصی Skirrow ، جهت کشت محیط‌های جامد پایه شامل Colombia Agar یا Brain Heart Infusion Agar که به آنها ۱ درصد نشاسته (Merck 1253) ، ۵ درصد خون گوسفند ، ۱۰mg/l تری متوپریم (Roche) ، ۵۰۰mg/l آمفوتریسین B (Bristol) ، ۲۵۰۰ IU/l پلی میکسین B (Welcome) و ۱۰ mg/l وانکومایسین (Lilly) اضافه شده بود، به کار رفت. نشاسته پس از افزودن به محیط کشت پایه توسط اتوکلاو استریل می‌گردید و خون و

آنتی‌بیوتیک‌ها بعد از رسیدن دما به ۵۰ درجه سانتی‌گراد به محیط کشت اضافه می‌شد. افزودن این‌مکمل‌ها ضمن تامین بهترین شرایط رشد هلیکوباکترپیلوری ، از رشد سایر میکروارگانیسم‌های آلوده کننده جلوگیری می‌کرد (۱،۲،۳،۴).

نتایج کشت ثبت گردید و مواردی که ارسال نمونه‌های آنها بیش از ۶ ساعت به تعویق افتاده بود و یا به هر دلیل نتیجه کشت و بررسی میکروب شناسی به عمل آمده در روی نمونه آنها مشکوک گزارش شده و یا آنهایی که جهت کشت ارسال نگردیده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

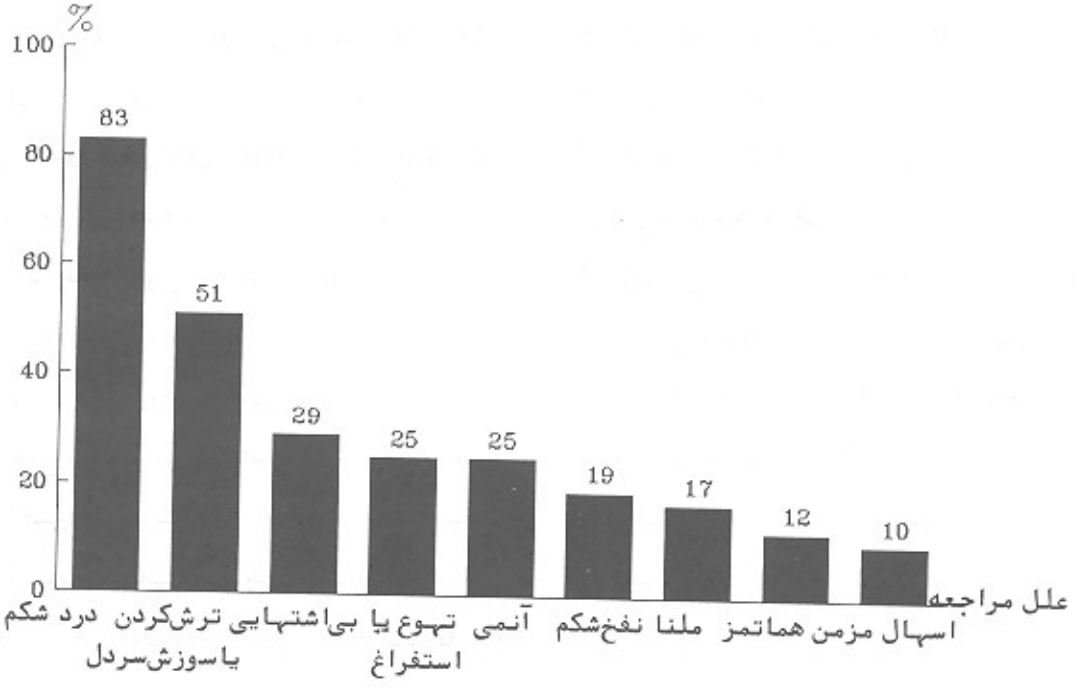
داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی ، استخراج و با آمار توصیفی ارایه گردید . شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری در نمونه‌ها تعیین و فاصله اطمینان (Confidence Interval) عارضه در جامعه با احتمال ۹۵ درصد برآورد شد.

یافته‌ها

تعداد کل افراد مورد مطالعه ۶۷ نفر بود که ۸ نفر از آنها به دلیل مخدوش بودن نتایج کشت و یا عدم دسترسی به نتیجه آندوسکوپی ، از محدوده مطالعه خارج شدند و بقیه محاسبات بر روی ۵۹ نفر باقیمانده صورت گرفت. سن افراد مورد بررسی ۳±۹/۲ سال بود که ۷۳ درصد آنها در گروه سنی ۷ تا ۱۲ سال قرار داشتند. محدوده سنی بیماران بین ۱۶-۳ سال بود و از بین آنها ۲۶ نفر (۴۴/۱ درصد) مذکر و ۳۳ نفر (۵۵/۹ درصد) مونث بودند. بنابراین، نسبت جنسی مذکر به مونث در کل افراد موردمطالعه صرف‌نظراز نتیجه کشت برابر ۱ به ۱/۲۷ بود.

شایع‌ترین شکایت اصلی بیماران در زمان آندوسکوپی درد شکم (۸۳/۱ درصد) و اغلب به صورت درد اپی‌گاستر مقاوم به درمان‌های معمول بود و ترش کردن و یا سوزش سردل ، بی اشتهایی ، تهوع و یا استفراغ و آنمی در مراحل بعدی قرار داشتند (نمودار ۱).

طول مدت علایم بیماران از کمتر از ۱ ماه تا حداکثر ۶۰ ماه (به طور متوسط ۱۳ ماه) متفاوت بود.



نمودار ۱ـ توزیع علل مراجعه در ۵۹ کودک مراجعه کننده به بیمارستان قائم مشهد طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

در جدول (۱) توزیع یافته‌های آندوسکوپیک ارایه گردید و نشان می‌دهد که پرخونی یا التهاب معده در ۷۶ درصد موارد ، پرخونی یا التهاب اثنی عشر در ۶۸ درصد و پرخونی یا التهاب مری در ۵۹ درصد موارد وجود داشت و در بیشتر موارد پرخونی‌ها در معده ، اثنی عشر و مری مشاهده گردید.

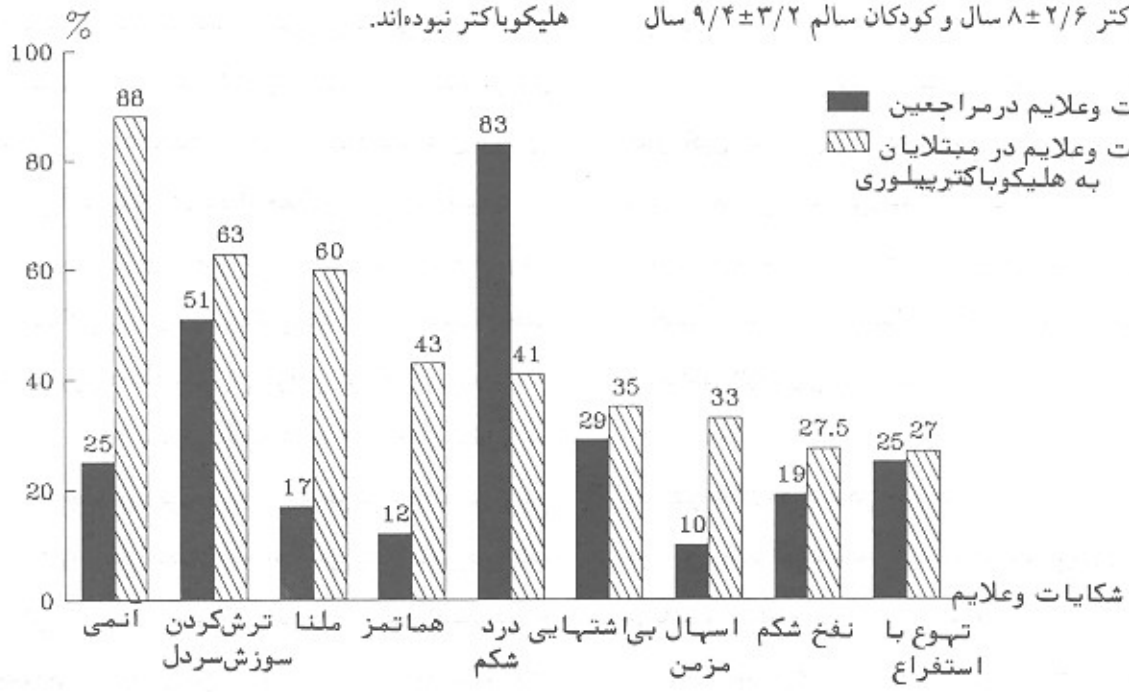
جدول ۱ـ توزیع علایم اندوسکوپیک کودکان مراجعه کننده به بیمارستان قائم مشهد طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

تشخیص اندوسکوپیک / فراوانی	پرخونی یا التهاب معده	پرخونی یا التهاب اثنی عشر	پرخونی یا التهاب مری	هیپرپلازی ندولی	اولسر اثنی عشر	طبیعی	گاستریت اروزیو	اولسر معده
تعداد	۴۵	۴۰	۳۵	۸	۷	۷	۵	۳
درصد	۷۶/۳	۶۷/۸	۵۹/۳	۱۳/۶	۱۱/۹	۱۱/۹	۸/۵	۵/۱

در کشت نمونه‌های بیوپسی ، تعداد ۲۴ مورد (۴۰/۷ درصد) هلیکوباکترپیلوری دیده شد و در ۳۵ مورد بقیه (۵۹/۳ درصد) منفی بود. نتیجه تشخیص باکتریولوژیک در تمام موارد با آزمایش‌های اوره آز، کاتالاز و اکسیداز تاییدگردید. شیوع هلیکوباکترپیلوری در مبتلایان به شکایات گوارشی با احتمال ۹۵ درصد در جامعه از حداقل ۲۸ و حداکثر ۵۳ درصد برآورد شد.

از نظر مثبت بودن نتیجه کشت ، در پسران حدود ۱۰ درصد بیشتر از دختران و سن کودکان مبتلا کمتر از کودکان سالم بود. بدین ترتیب که سن کودکان مبتلا به هلیکوباکتر ۲/۶±۸ سال و کودکان سالم ۳/۲±۹/۴ سال (P<). در ضمن ۸۰ درصد کودکان مبتلا در سنین ۷ تا ۱۲ سال بودند.

در نمودار (۲) شکایات و علایم بیماران مراجعه کننده و نیز جواب کشت باکتری هلیکوباکتر در آنها ارایه گردید و نشان می‌دهد که آنهایی که با علایم و شکایت آنمی مراجعه کرده‌اند ۸۷/۵ درصد دارای کشت مثبت هلیکوباکتر بودند و سپس شکایت ترش کردن و یا سوزش سردل علامتی مبتنی بر مثبت بودن کشت باکتری خواهد بود. تهوع و یا استفراغ نفخ شکم ، اسهال مزمن و بی‌اشتهایی علامت های احتمالی برای مثبت بودن کشت هلیکوباکتر نبوده‌اند.



نمودار ۲ـ توزیع شکایات وعلایم در ۲۴ کودک مبتلا به هلیکوباکتر مراجعه کننده به بیمارستان قائم مشهد طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

در مقایسه یافته‌های آندوسکوپیک و کشت نمونه‌ها مشاهده گردید که بیشترین موارد مثبت شدن نتیجه کشت مربوط به هیپرپلازی ندولی (۷۵ درصد) ، گاستریت اروزیو (۶۰ درصد) و اولسر اثنی عشر (۵۷ درصد) می‌باشد، پرخونی یا التهاب معده (۴۲ درصد) ، پرخونی یا التهاب مری (۴۰ درصد) و پرخونی یا التهاب اثنی عشر (۴۰ درصد) در رده‌های بعدی قرار داشتند. در هیچ‌کدام از موارد اولسر معده نتیجه کشت مثبت گزارش نشده بود و در ۵۷ درصد موارد اولسر اثنی عشر، کشت نمونه بیوپسی از نظر هلیکوباکترپیلوری مثبت می‌باشد. در ۷ مورد یافته آندوسکوپی طبیعی بود و در کشت ۳ مورد (حدود ۴۳ درصد) وجود باکتری تایید گردید.

طول مدت علایم در بیماران کشت مثبت از کمتر از یک ماه تا حداکثر ۳۶ ماه (به طور متوسط ۱۲ ماه) متغیر بود.

بحث

تحقیق نشان داد که شیوع هلیکوباکتر در کودکانی که به دلایل مختلف دستگاه گوارش فوقانی اندیکاسیون آندوسکوپی داشته‌اند ، ۴۱ درصد بود. یک مطالعه مروری که از ترکیب ۸ تحقیق مشابه در سطح کشورهای اروپایی به عمل آمده بیانگر آن بود که حداکثر شیوع این عفونت ۱۸ درصد بود (۱) و در مراجع دیگر نیز شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری در کودکانی که به هر علت تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار می‌گیرند حداکثر بین ۱۰ تا ۲۰ درصد گزارش شده است (۵). تقریباً در تمام مراجع مورد بررسی ، یکی از عوامل مهم تعیین شیوع عفونت را سطح اقتصادی - اجتماعی بیماران مورد مطالعه یاد کرده‌اند به گونه‌ای که هر چه سطح اقتصادی - اجتماعی بیماران پایین‌تر باشد، بر شیوع عفونت افزوده می‌گردد و عواملی هم چون تجمع بیش از حد افراد در یک محل ، افزایش تعداد افراد خانواده و برخوردهای نزدیک ، استفاده از غذای مشترک و عدم رعایت سایر نکات بهداشتی در این امر موثر شناخته شده‌اند. شاید علت بالاتر بودن شیوع عفونت در بیماران ما نیز همین موضوع باشد (۶،۷).

میزان مبتلایان به التهاب معده در مطالعه‌ای در حدود ۳۴ درصد بود که ۶۷ درصد آنها مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌باشند (۱). در حالی که در مطالعه حاضر میزان مبتلایان به التهاب معده بالاتر (۷۶ درصد) و در مقابل میزان عفونت هلیکوباکترپیلوری در آنها پایین‌تر (۴۵ درصد) است. عوامل مختلفی می‌تواند در بروز این تفاوت موثر باشد. در مطالعه ما بیمارانی که دچار گاستریت‌های اولیه بودند از سایر بیماران به خاطر عوامل شناخته شده دیگر نظیر مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروییدی دارای گاستریت ثانویه می‌باشند، جدا نشده است. جمعیت مورد بررسی تحقیق حاضر اغلب بیمارانی بودند که مدتها در مراکز غیردانشگاهی یا به طور سرپایی به دلیل علایم گوارشی تحت درمان‌های مختلف قرار گرفته و به دلیل عدم ظهور پاسخ مناسب جهت آندوسکوپی به بیمارستان قائم (عج) ارجاع شده‌اند و بنابراین طبیعی به نظر می‌رسد که میزان ابتلا این بیماران به التهاب معده بیشتر و از طرفی، به دلیل درمان‌های سرپایی و احتمالاً مصرف آنتی‌بیوتیک به دلایل دیگر ، میزان شیوع عفونت در آنها پایین تر باشد.

تعداد مبتلایان به اولسر معده در مطالعه مرجع حداکثر به ۰/۴ درصد کل افراد مورد بررسی محدود بود که در ۵۰ درصد آنها نتیجه کشت هلیکوباکترپیلوری مثبت می‌باشد (۱)، در حالی که در تحقیق ما ۵ درصد از کل افراد مراجعه کننده دارای اولسر معده بودند که نتیجه کشت هیچ

کدام مثبت نبودند. در مورد اولسر اثنی عشر نیز در حالی که در مطالعه مرجع ۳/۷ درصد بیماران به این عارضه مبتلا بودند و ۷۹ درصد آنها مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری تشخیص داده شدند (۱)، در بررسی حاضر میزان شیوع این عارضه ۱۱/۸ درصد و میزان مثبت شدن کشت ۵۷ درصد بود. در توجیه علت بالاتر بودن شیوع این دو عارضه می‌توان دوباره مساله جمعیت مورد مطالعه را پیش کشید و همان طور که ذکر گردید طبیعی است که چون بیماران مورد مطالعه ماکسانی هستند که در مراکز پزشکی کوچکتر نتیجه‌ای از درمان نگرفته‌اند، بنابراین بیماری شدیدتری نیز داشتند و بیمارانی که علایم آنها خفیف‌تر بوده ، به طور خود به خود از محدوده مطالعه خرج شدند. در مورد نتیجه کشت نیز به دلیل کمی افراد مورد بررسی ما نمی‌توان به طور دقیق اظهار نظر کرد، با این حال شاید این اختلاف به خاطر آن باشد که در مطالعه حاضر اولسرهای ثانویه به خاطر عوامل دیگر مثل مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروییدی نیز مد نظر قرار گرفته است. در مورد اولسر معده، باید بیان داشت که در افراد بالغ در ۸۰ درصد موارد اولسر معده ، شواهدی از عفونت هلیکوباکترپیلوری نیز یافته شده است ولی در اطفال، شیوع این عفونت در مبتلایان به اولسر معده بسیار کمتر از این میزان بوده به گونه‌ای که مطالعات دیگر تنها در ۲۰ درصد موارد اولسر معده به شواهد عفونت هلیکوباکترپیلوری اشاره کرده‌اند (۲) و نمی‌توان فقط مطالعه مرجع را ملاک قرار داد (۱)، زیرا تنها ۴ بیمار مبتلا به اولسر معده را شامل می‌شود.

از نظر شیوع جنسی در عفونت هلیکوباکترپیلوری، در بیماران ما نسبت ابتلای مذکر به مونث یک به یک است ولی در این تحقیق مرجع (۱) به این موضوع اشاره‌ای نگردیده و تنها در منابع دیگر بیان گردیده که با افزایش سن بیماران نسبت ابتلای افراد مذکر افزایش یافته و در نوجوانان به ۲ تا ۳ برابر افراد مونث بالغ می‌شود (۵).

به طور کلی با کشف هلیکوباکترپیلوری در مخاط معده انسان، درک ما از بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی دچار تغییر گردیده است و امروزه دیگر می‌توان بسیاری از تظاهرات گوارشی فوقانی در افراد بالغ را با این باکتری در ارتباط دانست. با این وجود، مطالعه بر روی عفونت هلیکوباکترپیلوری در کودکان هنوز ادامه دارد و در این گروه سنی علی رغم پایین‌تر بودن شیوع عفونت نسبت به افراد بالغ، باز هم عفونت با این باکتری را با بیماری‌های مختلفی نظیر اولسر اثنی عشر و گاستریت در ارتباط می‌دانند. در مطالعه حاضر سعی شده که علایم بالینی و آزمایشگاهی این عفونت با توجه به شرایط کشور بررسی گردد. این مطالعه نشان داد که میزان ابتلا بیماران ما به این گونه امراض از سایر کشورهای پیشرفته بالاتر بوده و در ضمن عفونت هلیکوباکترپیلوری نیز در ۴۱ درصد کودکانی که به علل مختلف تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته بودند ، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از آمار کشورهای پیشرفته می‌باشد. مهم‌ترین نتیجه تحقیق حاضر آن بود که بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی به همان اندازه که در افراد بالغ شایع هستند ، ممکن است در اطفال نیز دیده شوند. توصیه می‌شود پزشکان محترم و به خصوص پزشکان عمومی درد شکم کودکان را به سادگی به «بهانه‌جویی کودک» و یا «پرخوری» او نسبت ندهند و همیشه به خاطر داشته باشند که این گونه بیماران نیز ممکن است هم‌چون افراد بالغ به بیماری‌های پپتیک دستگاه گوارش فوقانی و به خصوص عفونت هلیکوباکترپیلوری مبتلا باشند.

تشکر و قدردانی

در خاتمه نگارندگان لازم می‌دانند که از مساعدت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در اجرای طرح فوق سپاسگزاری نمایند.

References:

1. Arthus J. Barry J. Metronidazole susceptility test for Helicobacter pylori. Comparison of disk, broth and agar dilution methods and their clinical relevance. J Clin Microbiol. 1993; 31: 1971-1974.
2. Behrman R. Nelson Textbook of Pediatric. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 936-939.
3. Burns BP. Hazell SL. Mendz GL. Acetyl CoA carboxylase activity in helicobacter pylori and the requirement of increased CO2 for growth. Microbiology. 1995; 141: 3113-3118.
4. Ching CK. Prevalence of CagA- bearing helicobacter pylori strains detected by the anticagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 949-953.
5. Tannaest BG. Colony variation of Heicobacter pylori. pathogenic potential is correlated to cell wall lipid composition. Scan J Gastroenterol. 1997; 32: 445-454.
6. Anonymus: Oral vaccine could prevent stomach ulcer and cancer. Health Horizon. 1996; 27: 4-5.
7. Catheine C. Megowan B. Timothy L. Helicobacter pylori and gastric acid. biological and therapeutic implications. Gastroenterology. 1996; 110: 926-938.