

## بررسی سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در بیماران دیس‌پپتیک

حسین خدمت<sup>✉</sup> M.D.، محسن امینی\* M.D.، اقدس آقائی\* M.D.

M.D. مسعود احمدزاد اصل\*

### چکیده

**هدف:** بررسی ارتباط هلیکوباکتریلوری با افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران دیس‌پپتیک است. **روش بررسی:** در یک مطالعه cross-sectional تحلیلی در طول یکسال از بیماران دیس‌پپتیک مراجعه کننده به بیمارستان بقیه... الاعظم (عج) نمونه خون جهت بررسی آنزیم‌های کبدی گرفته شد و سپس آندوسکوپی انجام و دو نمونه آنتروم جهت تست اوره از سریع گرفته شد و نتیجه ظرف ۲۴ ساعت قرائت شد. **یافته‌ها:** در مجموع ۴۷۵ بیمار شامل ۲۷۲ مرد و ۲۰۳ زن وارد مطالعه شدند. از این عده ۷۲ نفر اوره از منفی و ۴۰۳ نفر اوره از مثبت بودند. میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در دو گروه اوره از منفی و مثبت یکسان بود. میانگین ALT, AST و آلکالن فسفاتاز (ALP) در گروه اوره از مثبت ( $\pm 2SE$ ) به ترتیب  $25/8 \pm 2/08$ ،  $28/75 \pm 3/6$  و  $192/2 \pm 81$  و در گروه اوره از منفی به ترتیب  $23/76 \pm 2/8$ ،  $32/11 \pm 9/8$  و  $197/1 \pm 85$  بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** اگر چه رابطه موثر عفونت هلیکوباکتریلوری با بیماری مزمن کبدی تاکنون گزارش شده است، مکانیسم ارتباط و سیر پیدایش آسیب کبدی مشخص نیست. این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران دیس‌پپتیک ارتباطی بین وجود عفونت هلیکوباکتریلوری و سطح آنزیم‌های کبدی به عنوان نشانه آسیب کبدی وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** هلیکوباکتریلوری، آنزیم‌های کبدی، تست اوره از سریع

### مقدمه

تکثیر در قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش در انسان، نظیر کلدوک، کیسه صفرا، مجرای صفراوی داخل کبدی و کبد را دارند. (۱) مطالعات کمتری در مورد ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و سایر اختلالات گوارشی (به غیر از زخم پپتیک، گاستریت و سرطان معده) انجام شده است. در یک مطالعه cross-sectional گذشته‌نگر که به منظور کشف ارتباط بین گونه‌های هلیکوباکتر و بیماری‌های کبدی ناشی از هپاتیت و بیروسی C در سال ۲۰۰۵ طراحی شده نشان داده شده است که بین گونه‌های هلیکوباکتر در کبد و سیروز ناشی از هپاتیت C ارتباط وجود دارد. (۲) سایر

چندین مطالعه در مورد ارتباط بین عفونت مزمن هلیکوباکتریلوری (HP) و تظاهرات خارج معدی آن گزارش شده است. این موارد شامل بیماری ایسکمی قلب (IHD)، بیماری‌های کبدی، بیماری‌های پوستی، اختلالات خونی و سایر فرضیه‌هایی است که وجود این ارتباط را هنوز به طور کامل به اثبات نرسانده است. مطالعات غیر تصادفی، طولانی مدت و گسترده‌ای در مورد پیگیری ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماری‌های خارج معدی، مورد نیاز است. چندین گونه از هلیکوباکتر نظیر هلیکوباکتر بلیس توانایی

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۸، اصلاح مقاله: ۸۴/۱۲/۱۶، پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۱۲

<sup>✉</sup> نویسنده مسئول: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»، تهران - ایران  
\* آدرس مکاتبه: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»

آدرس پست الکترونیکی: dr.khedmat@gmail.com

تمامی بیماران قبل از آندوسکوپی نمونه خون جهت اندازه‌گیری ترانس آمینازهای کبدی (ALT, AST) و آلکالن فسفاتاز (ALP) گرفته می‌شد و سپس تحت آندوسکوپی فوقانی قرار می‌گرفتند. اطلاعات بدست آمده وارد بانک اطلاعاتی رایانه (برنامه SPSS version 11.5) گردید و دو گروه از جهت سطح سرمی آنزیم‌های کبدی مقایسه شدند. مقایسه بین دو گروه از نظر سطح آنزیم‌های کبدی با استفاده از آزمون Student t test و با در نظر گرفتن سطح اختلاف معنی‌دار  $P < 0.05$  صورت گرفت.

### یافته‌ها

۴۷۵ بیمار در این تحقیق بررسی شدند. از این تعداد ۴۰۳ نفر (۸۴/۱٪) در گروه مورد (دارای دیس‌پپسی و HP مثبت) و ۷۲ نفر (۱۵/۲٪) در گروه شاهد (دارای دیس‌پپسی و HP منفی) قرار داشتند. از کل ۴۷۵ بیمار، ۲۷۲ مرد (۵۷/۳٪) و ۲۰۳ زن (۴۲/۷٪) بودند. میانگین سنی ( $\pm 2SE$ ) کل بیماران  $37.9 \pm 1/2$  سال و دامنه سنی ۱۳ تا ۸۰ سال بود. میانگین وزن ( $\pm 2SE$ ) بیماران مورد مطالعه  $70.3 \pm 1/3$  کیلوگرم با حداقل ۳۳ و حداکثر ۱۰۶ کیلوگرم بود. از ۴۰۳ بیمار اوره آز مثبت ۲۴۱ نفر مرد (۵۹/۸٪) و ۱۶۲ نفر زن (۴۰/۲٪) بودند. همچنین از ۷۲ بیمار شاهد (وره آز منفی)، ۳۱ نفر مرد (۴۳/۱٪) و ۴۱ نفر زن (۵۶/۹٪) بودند. مقایسه جنسیت در دو گروه اوره‌آز مثبت و اوره‌آز منفی نشاندهنده اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بود. ( $P=0.008$ ) میانگین سن در گروه اوره آز مثبت ( $\pm 2SE$ )  $38 \pm 1/2$  سال و در گروه اوره آز منفی  $37.4 \pm 3/4$  سال بود که میانگین سنی در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. در کل بیماران مورد مطالعه میانگین AST ( $\pm 2SE$ ) در حد  $25.51 \pm 1/8$  واحد در لیتر، میانگین ALT در حد  $29.26 \pm 4/3$  واحد در لیتر و میانگین ALP در حد  $63.201 \pm 4/11$  واحد در لیتر بود. میانگین AST در گروه اوره‌آز مثبت ( $\pm 2SE$ ) برابر  $25.8 \pm 2/0.8$  در گروه اوره آز منفی برابر  $23.76 \pm 2/8$  واحد در لیتر بود که این اختلاف معنی‌دار نبود ( $P=0.182$ ). میانگین ALT در گروه اوره آز مثبت برابر  $28.75 \pm 3/6$  و در گروه اوره‌آز منفی برابر  $32.11 \pm 9/8$  واحد در لیتر بود که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود ( $P=0.120$ ).

مطالعات ارتباط بین هلیکوباکتریلوری را با بیماری‌های مزمن کبدی ناشی از هپاتیت B و C، سیروز، هپاتوسلولار کارسینوما، بیماری‌های هپاتوبیلیاری، هپاتیت اتوایمیون و انسفالوپاتی کبدی مورد بررسی و تحقیق قرار داده است. (۳-۱۵) بنظر می‌رسد مطالعات بیشتری نیاز است تا نقش هلیکوباکتریلوری را در بیماری‌های کبدی مشخص کند. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و افزایش آنزیم‌های کبدی به عنوان معیاری جهت بررسی آسیب کبدی است. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند به عنوان گامی در جهت شناسایی وجود یا عدم وجود ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و آسیب کبدی تلقی شود تا در صورت اثبات وجود ارتباط، درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بتواند از آسیب‌های احتمالی کبدی جلوگیری کند.

### روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مقطعی تحلیلی (cross sectional) است. جمعیت هدف ما تمامی افراد مبتلا به دیس‌پپسی بودند که جهت ارزیابی تشخیصی از درمانگاه گوارش به بخش آندوسکوپی بیمارستان بقیه... (الاعظم عج) در سال ۸۰-۷۹ ارجاع داده شده‌اند. افرادی که سابقه درمان ریشه‌کنی علیه هلیکوباکتریلوری، سابقه مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک در ۲ هفته اخیر، سابقه بیماری کبدی، عضلانی، دیابت و یا اختلال چربی داشتند، از مطالعه حذف شدند. وجود دیس‌پپسی در بیماران با توجه به علائمی چون درد اپیگاستر، تهوع، استفراغ، نفخ شکم و سوزش سردل به صورت مداوم یا متناوب در حداقل ۱۲ هفته اخیر تایید و در پرسشنامه ثبت می‌شد.

از کل ۴۷۵ بیمار مراجعه کننده در دوره زمانی انجام مطالعه، بررسی از نظر وجود هلیکوباکتریلوری با انجام آندوسکوپی و گرفتن بیوپسی و سپس انجام تست اوره آز سریع (RUT) به عمل می‌آمد، که در نهایت مشخص شد ۴۰۳ نفر (۸۴/۱٪) دارای نتیجه تست اوره آز مثبت و ۷۲ نفر (۱۵/۲٪) دارای نتیجه تست اوره آز منفی بودند. در این مطالعه افراد بررسی شده برحسب مثبت یا منفی بودن نتیجه تست اوره آز به دو گروه تقسیم شدند و بین دو گروه مقایسه از نظر متغیرهای مورد نظر طرح صورت گرفت. از

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و یافته‌های اصلی مطالعه در افراد دارای تست اوره‌آز مثبت و منفی

P.value	کل تعداد=۴۷۵	نتایج تست اوره‌آز			
		مثبت تعداد=۴۰۴	منفی تعداد=۷۲		
۰/۰۰۸	۲۰۳ به ۲۷۲	۱۶۲ به ۲۴۱	۴۱ به ۳۱	مرد به زن	جنس
*	۳۷/۹±۱/۱	۳۸±۱/۲	۳۷/۴۶±۳/۴	±2SE; years	سن
*	۲۰/۳±۰/۲۷	۲۸/۷۵±۳/۶	۲۰/۷۶±۰/۷	±2SE; Kg/m <sup>2</sup>	BMI
۰/۱۲۰	۲۹/۲۶±۳/۴	۲۸/۷۵±۳/۶	۳۲/۱۱±۹/۸	±2SE; U/L	ALT
۰/۸۶۲	۲۵/۵۱±۱/۸	۲۵/۸۲±۲/۰۸	۲۳/۷۶±۲/۸	±2SE; U/L	AST
۰/۰۶	۲۰/۱۶±۱۱/۴	۱۹۳/۵۲±۸/۸	۲۴۹/۴±۵۸/۱	±2SE; U/L	ALP

\* : قابل چشم‌پوشی

بین گونه‌های هلیکوباکتر و بیماری‌های کبدی ناشی از هپاتیت ویروسی C طراحی شده نشان می‌دهد که گونه‌های هلیکوباکتر می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور همزمان در بیماری‌های مزمن کبدی ناشی از ویروس هپاتیت C مطرح باشد. (۲)

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط Chen NL و همکاران طراحی شد ۷۲ بیمار شامل ۲۸ فرد مبتلا به هپاتیت مزمن B و ۴۴ بیمار با سیروز کبدی ناشی از هپاتیت B وارد مطالعه شدند. همچنین ۳۰ بیمار مبتلا به گاستریت اما بدون بیماری کبدی به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. برای تمام بیماران آندوسکوپی انجام و ۳ نمونه بیوپسی از آنتروم در سه سانتی‌متری حلقه پیلور گرفته شد. سپس تست اوره‌آز و آنالیز ایمنوهیستوکمیکال آنتی‌ژن IgG مربوط به هلیکوباکتریلوری و هپاتیت ویروسی B انجام شد. نتیجه‌ای که از این مطالعه بدست آمد نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه (افراد سیروزی و افراد مبتلا به هپاتیت مزمن) از نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری وجود ندارد. (۳) همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط Nam YJ و همکاران انجام شد هدف، مقایسه ترشح اسید معده، شدت عفونت هلیکوباکتریلوری و تولید NH<sub>3</sub> بین بیماران سیروتیک و افراد سالم گروه کنترل بود. نتیجه‌ای که از این مطالعه گرفته شد نشان می‌داد که شیوع هلیکوباکتریلوری

میانگین ALP در گروه اوره‌آز مثبت برابر ۱۹۲/۲±۸۱ و در گروه اوره‌آز منفی برابر ۱۹۷/۱±۸۵ واحد در لیتر بود که این اختلاف معنی‌دار نبود (P=۰/۰۶) (جدول ۱). با مقایسه میانگین آنزیم‌های کبدی (ALP, ALT, AST) در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری بدست نیامد. در آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیره برای بررسی ارتباط مستقل عوامل جنس و آنزیم‌های کبدی ALT, AST و ALP و نتیجه اوره‌آز مشخص شد که ALT و ALP ارتباط مستقلی با مثبت شدن تست اوره‌آز ندارند ولی داشتن جنسیت مرد احتمال ابتلا به هلیکوباکتریلوری را ۲/۲۷ برابر افزایش می‌دهد و به ازای هر واحد افزایش در میزان ALP احتمال مثبت شدن تست اوره‌آز ۰/۹۹۶ برابر می‌شود (OR=0.996, 95% CI=0.994-0.999, P=0.003) (کاهش می‌یابد).

## بحث

بررسی در مورد ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و اختلالات گوارشی غیر معدی کمتر انجام شده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ توسط Rocha M و همکاران به منظور کشف ارتباط

بدین منظور پرسشنامه‌ای مفصل با توجه به مطالعات قبلی روی بیماران دیس‌پپتیک طراحی شد. در این پرسشنامه بیماران با توجه به علائم درد اپیگاستر، تهوع، استفراغ، نفخ شکم و سوزش سردل از نظر وجود علائم، فرکانس، شدت و مدت هر کدام درجه‌بندی شدند. بدین ترتیب با استفاده از تست اوره‌آز سریع و انتخاب بیماران دیس‌پپتیک و بررسی آندوسکوپی دقت مطالعه از مطالعات قبلی اپیدمیولوژیک روی افراد سالم بیشتر شده است. بدین منظور از بیماران دیس‌پپتیک نمونه خون جهت بررسی آنزیم‌های کبدی گرفته شد و سپس آندوسکوپی انجام و نمونه آنتروم جهت تست اوره‌آز ظرف ۲۴ ساعت قرائت شد.

**نتیجه‌گیری :** نتایج بدست آمده از این مطالعه، همانند مطالعات قبلی، نشان می‌دهد که در بیماران دیس‌پپتیک ارتباطی بین وجود عفونت هلیکوباکتریلوری و سطح آنزیم‌های کبدی به عنوان نشانه آسیب مزمن کبد وجود ندارد. اگرچه رابطه موثر عفونت هلیکوباکتریلوری با بیماری مزمن کبدی تا کنون گزارش شده است، مکانیسم ارتباط و سیر پیدایش آسیب کبدی هنوز مشخص نیست. مطالعات گسترده‌تر بر روی بیماران بیشتر، اطلاعات و نتایج دقیق‌تری را در مورد ارتباط هلیکوباکتریلوری و بیماری مزمن کبدی آشکار می‌کند.

## References

1. Durazzo M, Rosina F, Premoli A, Morell E, Fagoonee Sh, Innarella R, Solerio E, Pellicano R. Lack of association between seroprevalence of Helicobacter pylori infection and Primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol 2004; 3179-81.
2. Rocha M, Avenaud P, Menard A, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-sage P, de Magalhaes Queiraz DM, Megraud F. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. Gut 2005; 396-401.

در بیماران مبتلا به سیروز کبدی شبیه گروه کنترل است و هیچ ارتباطی بین سطح  $\text{NH}_3$  خون و معده وجود ندارد. بنابراین بنظر نمی‌رسد عفونت هلیکوباکتریلوری نقش اصلی در تولید سطح بالای  $\text{NH}_3$  مرتبط با آنسفالوپاتی کبدی داشته باشد. (۴)

در مطالعه دیگری توسط Dore MP و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شد نشان داد که بیماران با سیروز جبران شده و عفونت هلیکوباکتریلوری ریسک بیشتری از نظر ابتلا به زخم پپتیک دارند. این نتیجه می‌تواند نشان دهد که بیماران دیس‌پپتیک مبتلا به سیروز کبدی ناشی از HCV ممکن است از غربالگری پیشگیری کننده و ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری سود ببرند، خصوصاً در مواردی که هموستاز ناکافی وجود دارد. (۵)

ارتباط بین هلیکوباکتریلوری با آنزیم‌های کبدی در افراد سالم نیز بررسی شده است. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ توسط C. matin-de-Argila ۳۸۱ نفر فرد سالم بررسی شدند و موارد بیماری‌های کبدی و عضلانی، ابتلا به هپاتیت B و C و مصرف‌کنندگان داروهای هپاتوتوکسیک از مطالعه حذف شده بودند. در تمام این بیماران سطح سرمی ALT, AST بررسی گردید. در نمونه‌های سرم بیماران نیز سطح آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتریلوری به روش الیزا تعیین شد. نتیجه‌ای که از این تحقیق گرفته شد این بود که افزایش ترانس آمینازها به عنوان آسیب کبدی ارتباطی با شیوع هلیکوباکتریلوری ندارد. (۱۶)

هدف از مطالعه کنونی، بررسی ارتباط هلیکوباکتریلوری و افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران دیس‌پپتیک است. با توجه به اینکه سرولوژی مثبت هلیکوباکتریلوری وضعیت کنونی عفونت را نشان نمی‌دهد و فقط از نظر اپیدمیولوژیک و بررسی آماری میزان عفونت کمک کننده است، در این مطالعه تصمیم گرفته شد از روشهای دقیق‌تر ارزیابی عفونت که وضعیت کنونی بیمار را نیز نشان دهد، استفاده شود. لذا تست اوره‌آز سریع که هم پاسخ سریع می‌دهد و هم دقت و حساسیت بالایی دارد انتخاب شد. با توجه به نیاز به آندوسکوپی جهت انجام دادن این تست و محدودیت‌های اخلاقی آندوسکوپی افراد سالم و نیز با توجه به ارتباط دقیق‌تر هلیکوباکتریلوری بیماران دیس‌پپتیک با بیماریزایی آن، بیماران دیس‌پپتیک انتخاب شدند.

3. Chen NL, Bai L, Deng T, Zhang C, Kong QY, Chen H. Expression of hepatitis B virus antigen and Helicobacter Pylori: infection in gastric mucosa of patients with chronic liver disease. *Hepatobiliary pancreat Dis Int.* 2004; 223-5.
4. Nam YJ, Kim SJ, Shin WC, Lee JH, Choi WC, Kim KY, Han TH. Gastric PH and Helicobacter Pylori infection in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2004; 216-22.
5. Dore MP, Mura D, Deledda S, Maragkoudakis E, Pironi A, Realdi G. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus related cirrhosis: The role of Helicobacter pylori infection and portal hypertensive gastropathy. *Can J Gastroenterol* 2004; 521-4.
6. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, Cutufia MA, Fagoonee SH, Silengo L, Rizzetto M. Helicobacter species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 598-601.
7. Sanchez-Mete L, Zullo A, Hassan C, Rinaldi V, Magno MS, Festuccia F, Morini S, Attili AF. Helicobacter pylori diagnosis in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 566-70.
8. Messini F. Helicobacter pylori and hepatobiliary diseases. *Clin Ter* 2003; 55-6.
9. Zullo A, Hassan C, Morini S: Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis* 2003; 197-205.
10. Duseja A, Sachdev A, Dhiman RK, Chawla YK: Helicobacter pylori and hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003; 31-2.
11. Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, Rizzetto M, Roffi L. Helicobacter pylori infection in patients with Hepatitis C Virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol* 2003; 321-8.
12. Leone N, Pellicano R, Brunello F, Cutufia MA, Berrutti M, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer Detect Prev* 2003; 494-7.
13. Durazzo M, Pellicano R, Premoli M, Leone N, Ponzetto A, Rizzetto M: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dig Sci* 2002; 380-3.
14. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR: Helicobacter infection in patients with HCV- related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002; 1638-43.
15. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. Helicobacter pylori seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med* 2000; 206-10.
16. C.Matin-de-Argila: Serum transaminases and H.pylori infection. *Gastroenterology* 1998, 114 (4).