Archive of SID

بررسی مقایسه‌ای روش‌های سیتولوژی براشینگ و تماسی با روش بیوپسی معده و تست اوره‌آز سریع در تشخیص هلیکوباکترپیلوری

دکتر فرشته انسانی[1*]، دکتر زهره ملکی[1]، دکترناصر ابراهیمی‌دریانی[2]

1- دانشگاه علوم پزشکی تهران 2- بخش گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Title: *Comparative study of touch cytology and brush cytology with gastic biopsy and urease test for diagnosis of Helicobacter pylori*

Author(s): *Ensani F, (MD, AP, CP); Maleki Z, (MD, AP, CP); Ebrahimi Daryani N, (MD).*

Introduction: *Detection of H. pylori, the widely distributed etiologic agent of gastro-duodenal inflammation, peptic ulcer and gastric cancer, is easy and available.*

Methods: *In this study, 100 patients who visited endoscopy section of Imam Khomeini Hospital or private clinic in 2001 were studied for gastric cytology (brushing and touch preparation) and biopsy.*

Results: *Of 100 studied patients, 31 patients (31%) had abnormal endoscopy, including gastritis in 78%. Brushing was positive in 43 (43%) patients, touch preparation in 52 (52%), rapid urease test (RUT) in 53% and biopsy in 54(54%) of patients. Sensitivity of brush and touch cytology were 79.6% and 96.3%, respectively.*

Conclusion: *Agreement between brush and touch cytology was 78.1%. According to of Mc-Nemar test they had no concordance. Sensitivity of RUT was 98.1%. Agreement between touch cytology and biopsy was 96% and according to Mc-Nemar test they showed concordance*.

Keywords: *Helicobacter pylori, gastric cytology touch cytology, brush cytology, biopsy.*

Hakim 2006 ;9(2): 45- 49.

* نویسنده مسؤول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، آزمایشگاه ولیعصر. تلفن:61192337 نمابر: 66434020
پست الکترونیک: fensani@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده

مقدمه: *شناسایی هلیکوباکترپیلوری به‌عنوان یک عامل منتشر جهانی در ایجاد التهاب معده و اثنی‌عشر، زخم معده و سرطان معده آسان و قابل انجام است.*

روش کار: *درسال 1380، بر روی 100 بیمار مراجعه کننده به بخش اندوسکوپی بیمارستان امام خمینی و کلینیک خصوصی، مطالعه‌ای جهت مقایسه روش سیتولوژی (براشینگ و تماسی) و بیوپسی معده صورت گرفت.*

یافته‌ها: *از 100 بیمار مورد مطالعه، 31 بیمار (31٪) اندوسکپی غیرطبیعی داشتندکه در 78٪ آنها التهاب معده گزارش شد. از نظر هلیکوباکترپیلوری 43 بیمار (43٪) در روش سیتولوژی براشینگ، 52 بیمار (52٪) در روش سیتولوژی تماسی و 54 بیمار (54٪) در روش بیوپسی مثبت بودند و تست اوره‌آز سریع در 53 بیمار (53٪) مثبت بود.*

نتیجه‌گیری: *حساسیت روش سیتولوژی براشینگ 79/6٪، روش سیتولوژی تماسی 96/3٪ و تست اوره‌آز سریع 98/1٪ بود. توافق بین دو روش سیتولوژی مذکور 78/1٪ بود و مجذور کای بر اساس تست مک‌نمار، هم‌خوانی بین این دو روش را نشان نداد. توافق بین دو روش سیتولوژی تماسی و بیوپسی 96٪ بود و بر اساس مجذور کای در تست مک‌نمار هم‌خوانی وجود داشت.*

گل‌واژگان: *هلیکوباکترپیلوری، سیتولوژی معده (براشینگ و تماسی)، بیوپسی معده.*

مقدمه

هلیکوباکترپیلوری، باکتری گرم منفی S شکل، با انتشار جهانی و عامل شناخته شده التهاب معده[1]، زخم معده و سرطان معده (آدنوکارسینوم و لنفوم بدخیم برخاسته از بافت لنفوئید مرتبط با مخاط، مالت) است. روش‌های شناسایی غیرتهاجمی ساده‌ای از قبیل تست سرولوژی، تست اوره تنفسی، بررسی آنتی‌ژن در مدفوع و روش‌های اندوسکوپی جهت سیتولوژی، بیوپسی جهت هیستوپاتولوژی، کشت و تست اوره‌آز سریع[2] برای تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* در مدت زمان کوتاه وجود دارد (5-1).

در مطالعات قبلی، روش سیتولوژی براشینگ و بیوپسی مخاط معده با هم مقایسه شده که توافق[3] 100٪ را نشان داده است (1). در مطالعات دیگر، روش سیتولوژی براشینگ و تماسی مقایسه شدند که حساسیت یکسان و توافق 100٪ داشتند (2). پس از مقایسه نتایج بدست آمده از روش سیتولوژی تماسی و بیوپسی معده در مراکز بهداشتی بین‌المللی، دقت تشخیصی بیشتر سیتولوژی نسبت به بیوپسی محرز شد که به علت نمونه‌گیری از سطح وسیع‌تری از معده در روش سیتولوژی است. البته در صورتی که طرز نمونه‌گیری در سیتولوژی و تهیه اسمیرهای مربوط صحیح باشد و دقت سیتولوژیست در ارزیابی اسمیرها نیز مناسب باشد.

از آنجا که روش سیتولوژی براشینگ متداول نیست، برای به‌دست آوردن نتایج صحیح‌تر، نیاز به نمونه‌گیری در تعداد بیشتری از بیماران است. همچنین تست‌های تکمیلی دیگر مانند RUT می‌توان انجام داد و حساسیت، سرعت و توافق این روش‌ها را در تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* مورد بررسی قرار داد.

با توجه به نقش *هلیکوباکترپیلوری* در بوجود آوردن ضایعات معده‌ای، روده‌ای به‌خصوص بدخیمی‌های معده، شناسایی سریع و زودهنگام این باکتری و درمان مناسب آن بااهمیت بوده و باید به عنوان یک هدف بالینی در نظر گرفته شود. بدین‌وسیله بسیاری از این ضایعات را می‌توان برطرف نمود یا جلوی آنها را در پیشرفت به سمت وضعیت‌های شدیدتر و دارای عوارض وخیم‌تر گرفت. برای دسترسی به این منظور، سعی در ارایه روش‌های تشخیصی با حساسیت بیشتر و قابل اطمینان با اتلاف زمان کمتر می‌باشد و به دلیل آن‌که در بعضی مطالعات، روش سیتولوژی به عنوان روشی حساس و سریع ذکر شده است می‌توان با بررسی و مطالعات بیشتر در مورد حساسیت و سرعت روش سیتولوژی، آن را به‌عنوان روش تکمیلی تشخیص و حتی روش تشخیص جایگزین روش بیوپسی که در تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* زمان بیشتری نیاز دارد، معرفی نمود. به همین منظور تصمیم گرفته شد مطالعه‌ای بر روی 100 بیمار با علایم دستگاه گوارش فوقانی با استفاده از دو روش سیتولوژی و بیوپسی انجام گیرد و حساسیت، میزان توافق و سرعت هر روش مورد ارزیابی قرار گیرد.

[1] Gastritis
[2] Rapid Urease Test (RUT)
[3] Agreement

www.SID.ir

Archive of SID

روش کار

تعداد 100 بیمار مراجعه نموده با علایم دستگاه گوارش فوقانی به بخش اندوسکپی بیمارستان امام خمینی یا کلینیک خصوصی گوارش درسال 1380 مورد بررسی قرار گرفتند.

در تشخیص *هلیکوباکترپیلوری*، روش استاندارد طلایی[1]، هیستولوژی به عنوان جانشین کشت میکروبی است زیرا کشت میکروبی زمان طولانی نیاز دارد (7-4 روز) و حساسیت آن نسبت به روش هیستولوژی بیشتر نیست (10-7). برای افزایش میزان حساسیت و صحت نتایج می‌توان، از تست اوره‌آز سریع نیز استفاده نمود (11-9).

بیماران تحت اندوسکپی معده و اثنی‌عشر قرار گرفتند. از مخاط ناحیه انتروم اسمیر سیتولوژی براش تهیه شد و سپس بیوپسی معده از انتروم گرفته شد. برای تهیه اسمیر تماسی، نمونه بیوپسی را به آرامی بر روی سطح اسلاید شیشه‌ای تمیز به روش غلتاندن تماس داده سپس نمونه بیوپسی را در ظرف حاوی فرمالین گذاشته تا جهت تهیه نمونه بافت‌شناسی ارسال شود و با رنگ‌های هماتوکسیلین ائوزین و گیمسا رنگ‌آمیزی شود.

نمونه بیوپسی دیگری از انتروم برای تست اوره‌آز سریع گرفته شد و در محیط حاوی بروت اوره‌دار به رنگ کرم قرار داده شد. این محیط حاوی اندیکاتور حساس به pH است و حداکثر تا 5 دقیقه پس از حضور باکتری *هلیکوباکترپیلوری* که دارای آنزیم اوره‌آز می‌باشد و پس از اسیدی شدن محیط اوره‌دار، تغییر رنگ از کرم به صورتی مشاهده می‌شود (10-8).

اسمیرهای سیتولوژی جهت جلوگیری از خشک شدن در هوا فوراً در الکل 96٪ قرار داده شد تا فیکس گردند، سپس با رنگ گیمسا به‌مدت 15 دقیقه رنگ‌آمیزی شدند.

اسمیر سیتولوژی براشینگ از نظر حضور کلاستر سلول اپی‌تلیال غددی معده[2] و حضور *هلیکوباکترپیلوری* بررسی شدند و اسمیرها از نظر GEC به 4 گروه تقسیم شدند. گروه فاقد GEC با نمره صفر، گروه اسمیرهای با تعداد 3-1 GEC به عنوان نمره یک، اسمیرهای با GEC به تعداد 6-4 به عنوان نمره دو و اسمیرهای با تعداد بیش از 6 GEC، به عنوان نمره 3 در نظر گرفته شدند (6).

اسمیرهای‌تماسی نیز از نظر حضور *هلیکوباکترپیلوری* بررسی شدند. همه اسلایدهای بیوپسی معده از نظر التهاب معده، زخم معده و وجود *هلیکوباکترپیلوری* بررسی شدند.

نتیجه RUT و بقیه نتایج در برگه چک لیست ثبت شدند سپس نتایج با استفاده از آزمون مجذور کای[3] با توجه به ارزش p کمتر از 0/05 و توافق بر اساس آزمون کاپا، در برنامه نرم‌افزاری SPSS، مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

بیماران مراجعه کننده در سنین 14 تا 76 سال (میانگین 41/5 سال و SD 2 معادل 30/6) و شامل 56 زن و 44 مرد بودند. از این بیماران، 65 نفر با درد قسمت فوقانی معده، 33 نفر با نفخ شکم و 24 نفر سوزش سردل شایع‌ترین علایم بالینی را نشان می‌دادند. در 31 بیمار یافته‌های اندوسکپی به نفع ضایعات معده‌ای- دوازده‌ای اثبات شد (زخم معده- دوازدهه، التهاب معده و التهاب اثنی‌عشر) در 21 بیمار سایر یافته‌های غیرمعده‌ای- دوازدهه‌ای در اندوسکپی مشاهده شد (ازوفاژیت و سایر موارد) و 48 نفردر اندوسکپی طبیعی بودند.

هلیکوباکترپیلوری در 23 نفر از 48 نفر با اندوسکپی طبیعی، در 22 نفر از 31 بیمار با تغییرات معده‌ای- دوازدهه‌ای و در 9 نفر از 21 بیمار با اندوسکپی غیرطبیعی غیرمعده‌ای- روده‌ای تشخیص داده شد. تست آزمون مجذور کای بین یافته‌های اندوسکپی و حضور *هلیکوباکترپیلوری* در نمونه‌های حاصل از اندوسکپی معده، توافقی نشان نداد (p= 0/069). در 78 نمونه بیوپسی التهاب معده (58 نمونه با گاستریت مزمن، 15 نمونه با گاستریت لنفوسیتی و 5 نمونه با گاستریت مزمن فعال) تشخیص داده شد ولی در 22 نمونه، تغییرات بافت‌شناسی در نمونه بیوپسی معده دیده نشد.

هلیکوباکترپیلوری در 54 نمونه از 78 نمونه، تشخیص داده شد. به این صورت که در 37 نمونه از 58 مورد گاستریت مزمن، در 12 نمونه از 15 مورد گاستریت فولیکولی و در تمامی 5 نمونه از گاستریت مزمن فعال، *هلیکوباکترپیلوری* تشخیص داده شد.

در هیچ یک از 22 نفر با نمونه بیوپسی معده طبیعی، *هلیکوباکترپیلوری* وجود نداشت. در آزمون مجذور کای از ادغام ستون‌های اطلاعات مربوط به گاستریت مزمن فولیکولی و گاستریت مزمن فعال (X^2= 35/8)، بین یافته‌های پاتولوژی در بیوپسی معده- دوازدهه و حضور *هلیکوباکترپیلوری* هم‌خوانی وجود داشت (جدول 1).

[1] Gold Standard
[2] GEC
[3] Chi-Square

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 1- بررسی ارتباط یافته‌های میکروسکوپی بیوپسی معده و وجود *هلیکوباکترپیلوری* درآن

	یافته‌های میکروسکوپی در نمونه بیوپسی معده و بررسی از نظر *هلیکوباکترپیلوری*		
	طبیعی	گاستریت مزمن	گاستریت مزمن فولیکولی و گاستریت مزمن فعال
عدم حضور *هلیکوباکترپیلوری* در بیوپسی معده	٪47/8	٪45/7	٪6/5
حضور *هلیکوباکترپیلوری* در بیوپسی معده	٪0	٪68/3	٪31/5

در 43 بیمار با روش سیتولوژی براش، 52 بیمار با روش سیتولوژی تماسی و در 54 بیمار با روش بیوپسی معده، هلیکوباکترپیلوری تشخیص داده شد (جدول2).

جدول2- مقایسه وجود *هلیکوباکترپیلوری* در نمونه مخاط معده در سه روش سیتولوژی براشینگ، سیتولوژی تماسی و بیوپسی

روش تشخیصی	هلیکوباکترپیلوری
سیتولوژی براش	٪43
سیتولوژی تماسی	٪52
بیوپسی	٪54

در 18 اسلاید از سیتولوژی براشینگ، نمره GEC صفر، 40 اسلاید با نمره یک، 20 اسلاید با نمره دو و 22 اسلاید با نمره 3 بودند. در 10 مورد از 18 اسلاید با نمره صفر، *هلیکوباکترپیلوری* در نمونه‌های بیوپسی معده دیده شد. همچنین در 16 اسمیر براشینگ و 17 مورد بیوپسی معده از 40 اسلاید با نمره یک، در 11 مورد اسمیر براشینگ و نمونه بیوپسی از 20 اسلاید با نمره دو و در 16 اسمیر براشینگ بیوپسی معده از 22 اسلاید با نمره 3، *هلیکوباکترپیلوری* وجود داشت.

میزان توافق سیتولوژی براشینگ و بیوپسی بر اساس آزمون مک‌نمار مجذور کای با p= 0/001، ٪78/2 بود (جدول3). در مقایسه دو روش سیتولوژی، توافق ٪78/1 براساس آزمون مک‌نمار با p=0/012 دیده شد (جدول3). حساسیت روش‌های سیتولوژی براشینگ و تماسی به ترتیب ٪79/6 و ٪96/3 بود.

جدول3- مقایسه توافق سه روش سیتولوژی براشینگ، سیتولوژی تماسی و بیوپسی در تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* در نمونه مخاط معده

روش تشخیصی	توافق روش‌ها
سیتولوژی براش و تماسی	٪78/1
سیتولوژی براش و بیوپسی	٪78/2
سیتولوژی تماسی و بیوپسی	٪96

سرعت روش سیتولوژی در شناسایی *هلیکوباکترپیلوری* حدود 30 دقیقه بود که به عنوان روشی سریع و سرعت روش بیوپسی تا 24 ساعت بود که به عنوان روشی آهسته شناخته می‌شود. (جدول4). RUT در 53 مورد از 100 بیمار مثبت شد که در مقایسه با بیوپسی (54 مورد مثبت) حساسیت ٪98/1 داشت.

جدول4- مقایسه سرعت سه روش سیتولوژی براشینگ، سیتولوژی تماسی و بیوپسی در تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* در نمونه مخاط معده

روش تشخیصی	سرعت روش
سیتولوژی براش	30 دقیقه
سیتولوژی تماسی	30 دقیقه
بیوپسی	24 ساعت

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، علایم غیرطبیعی اندوسکپی و یافته‌های هیستوپاتولوژی بیماران نسبت به مطالعات قبلی کمتر بود. در یکی از مطالعات قبلی، در 99 بیمار از 117 بیمار در نمونه بیوپسی معده و در 115 نفر از 117 نفر بیمار مذکور در اسمیر سیتولوژی، هلیکوباکترپیلوری دیده شد (1).

درمطالعه دکتر ادموند[1] در 12 سیتولوژی براشینگ از 27 بیمار و در 13 بیوپسی از 27 بیمار مذکور *هلیکوباکترپیلوری* دیده شد (7) که تقریباً مشابه نتایج مطالعه ما بود.

میزان توافق دو روش سیتولوژی براشینگ و بیوپسی بر اساس آزمون مک‌نمار ٪78/2 با p=0/001 بود که کمتر از میزان توافق ٪100 درمطالعات قبلی بود که می‌توان آن را با اسمیرهای سیتولوژی براشینگ با GEC نمره صفر مرتبط دانست؛ در حالی که در نمونه‌های بیوپسی این بیماران *هلیکوباکترپیلوری* دیده شده بود و با صرف نظرکردن از این اسمیرهای سیتولوژی میزان توافق دو روش سیتولوژی براش و بیوپسی معده به ٪100 می‌رسد (جدول3).

درمقایسه میزان توافق دو روش سیتولوژی براشینگ و تماسی برای تشخیص *هلیکوباکترپیلوری*، ٪78/1 بود که بر اساس آزمون مجذور کای با p=0/012 کمتر از ٪100 در مطالعات قبلی بود و این عدم توافق مربوط به 10 مورد اسمیر سیتولوژی براشینگ با GEC با نمره صفر است که با صرف نظرکردن از این اسمیرها، میزان توافق به حدود ٪100 می‌رسد (جدول3) .

[1]Edmond

www.SID.ir

Archive of SID

بر اساس آزمون مجذور کای بین میزان نمره GEC در اسلایدهای سیتولوژی براشینگ و حضور *هلیکوباکترپیلوری* همخوانی وجود داشت که مشابه مطالعات قبلی بود (1و6).

حساسیت روش‌های سیتولوژی براشینگ و تماسی به ترتیب 79/6٪ و 96/3٪ بود و میزان توافق آن‌ها 78/1٪ بر اساس آزمون مجذور کای با p=0/012 گزارش شد که عدم همخوانی وجود داشت ولی در آزمون کاپا، میزان توافق 96٪ بین روش سیتولوژی تماسی و بیوپسی با p=0/05 گزارش شد (جدول3).

در مقایسه سرعت تفسیر نتایج و همچنین نتایج RUT در روش‌های مختلف، نتایج مطالعه حاضر همانند مطالعات قبلی بود (1و7).

با صرف نظر نمودن از اسمیرهای دارای GEC با نمره صفر در سیتولوژی براشینگ که به دلیل مهارت ناکافی در تهیه نمونه براشینگ در اندوسکپی بود، بین دو روش سیتولوژی و بیوپسی همخوانی وجود دارد (جدول3) و همانند مطالعات قبلی روش سیتولوژی دارای حساسیت مشابه بیوپسی است.

روش سیتولوژی، روشی سریع و کم‌هزینه‌تر از بیوپسی است، به راحتی درکلینیک اندوسکپی قابل انجام می‌باشد و تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* قبل از خروج بیمار ازکلینیک در نمونه سیتولوژی میسرخواهد بود؛ به این ترتیب شاید روش سیتولوژی جانشینی برای بیوپسی معده از نظر تشخیص *هلیکوباکترپیلوری* باشد.

References

1. Narvaez Rodriguez I, Saez de Santamaria J, Alcalde Rubio MM, et al. Cytologic brushing as a simple and rapid method in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Acta Cytol 1995; (39): 916-919.
2. Rey E, Carrion I, Mendoza M, et al. Imprint cytology in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Acta Cytol 1997; 41: 1144-1146.
3. Moss S, Calam J. Helicobacter pylori and peptic ulcers, the present position. Gut 1992; 33: 289-292.
4. Walter LP. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. NEJM 1991; 324: 1043-1048.
5. Crawford JM. Gastrointestinal tract. In: Ramzi, Cotran S, Kumar V, Collins T. Robbin's Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia:W.B. Saunders. 1999; pp: 788-790, 799-837.
6. Rola AD, Ghoussob Lachman MF. A triple stain for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric brushing cytology. Acta Cytol 1997; 41: 1178-1182.
7. Edmonds PR, Carroza MJ, Ruggiero FM, et al. Helicobacter (Campylobacter) pylori in gastric brushing cytology. Diagn Cytopathol 1992; 8: 563-566.
8. Fenoglio-Preiser, C. M. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1999. pp:170-177.
9. Deltenre M, Glupczynski Y, Piez DE, et al. The reliability of urease test, histology and culture in the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. Scan J Gastroenter 1989; 24 (suppl.160): 19-24.
10. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld S, et al. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 10th ed. Philadelphia :Mosby; 1998; pp:172 and 575-6.
11. Carnahan AM, Andrews G. *Campylobacter* species. In: Mahon CR, Manuselis G. Diagnostic Microbiology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000; pp: 533-534.

www.SID.ir