Archive of SID

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تأسیس ۱۳۳۸ ، شماره ۵۳ (۱۳۸۱) ، صفحه۱۹

مقایسه دو روش تشخیصی اوره آز سریع و تست الیزا جهت تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری در بیماران مبتلا به ناراحتیهای گوارشی فوقانی

دکتر بدرالسادات رهنما [۱] ***دکتر ابراهیم فتاحی*** [۲]

خلاصه

زمینه و اهداف: عفونت هلیکوباکترپیلوری در انسان مسبب چندین بیماری است، این بیماریها شامل التهاب مزمن معدی که فاقد علامت بوده تا سوء هاضمه مرتبط با هلیکوباکترپیلوری ، بیماری زخم معده ، آدنوکارسینومای گاستریک و لنفوم MALT می باشد.
اهداف : مطالعه حاضر به منظور ارزیابی عفونت هلیکوباکترپیلوری و بررسی حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی مثبت و منفی دو تست تشخیصی رایج هلیکوباکترپیلوری (الیزا و تست اوره آز سریع) بر روی ۱۲۰ بیمار با علایم سوء هاضمه مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی مرکز آموزشی درمانی امام (ره) در این بخش و نیز بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی تبریز صورت گرفته است.

روش بررسی: جهت انجام تست اوره‌آز سریع نمونه‌های بیوپسی از آنتر معده بیماران تهیه شد وآنتی‌بادیهای ضد هلیکوباکترپیلوری (IgG) نیز به روش سرولوژیکی (ELISA) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: در این مطالعه بیمارانی که هر دو تست انجام شده در آنها مثبت بود به عنوان افراد آلوده به هلیکوباکترپیلوری در نظر گرفته شدند. بدین ترتیب ۸٦ نفر (۷۱/٦٪) آلوده به هلیکوباکترپیلوری و ۳٤ نفر (۲۸/٤٪) با دو تست منفی غیرآلوده به هلیکوباکترپیلوری بودند.
حساسیت ، ویژگی و ارزش پیشگویی مثبت و منفی به ترتیب (از راست به چپ) جهت تست اوره آز سریع:
(۸۹٪ ، ۹۲/٦٪ ، ۹۷٪ ، ۷۵/۸٪) و در تست الیزا : (۹۷٪ ، ۷۵/۸٪ ، ۸۹٪ ، ۹۲/٦٪) می‌باشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت به علت غیرتهاجمی بودن و حساسیت بالای تست الیزا ، بهتر است این تست ابتدا در افراد مشکوک به هلیکوباکترپیلوری مورد استفاده قرار گرفته ، سپس در صورت مثبت بودن تست و با توجه به علایم بالینی ، آندوسکوپی انجام گیرد.

کلید واژه ها: هلیکوباکترپیلوری ، زخم پپتیک ، تست اوره‌آز سریع ، تست سرولوژیکی (الیزا).

۱- مربی بخش ایمونولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
۲- دانشیار گروه داخلی بیمارستان امام خمینی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

عفونت هلیکوباکترپیلوری در انسان عامل چندین بیماری از جمله : التهاب مزمن معدی بدون علامت ، سوء هاضمه مرتبط با هلیکوباکترپیلوری، بیماری اولسرپپتیک، آدنوکارسینومای گاستریک و لنفوم است (۱).

در بیماران مبتلا به زخمهای مرتبط با این باکتری ، تعیین وضعیت وجود هلیکوباکترپیلوری و تعهد در درمان ریشه‌کنی توصیه می‌شود(۲). جهت تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری تستهای متعددی در دسترس می‌باشد.برخی از این تستها با روشهای تهاجمی قابل وصول است. این گونه آزمایشها گرانبها بوده و نیاز به حضور در بیمارستان ، انجام آندوسکوپی و تهیه بیوپسی از معده دارند و انجام برخی از آنها پرزحمت بوده و به چندین روز وقت نیاز دارد. تستهای تهاجمی که به نام روشهای مستقیم نیز معروفند عبارتند از : کشت ، مشاهده میکروسکوپی ، تست اوره‌آز سریع ،PCR ، هیستولوژی و ... (۳-۶،۵).

در مقابل تستهای غیرتهاجمی وجود دارند که به نام روشهای غیرمستقیم نامیده می‌شوند. این روشها نیاز به نمونه‌برداری و آندوسکوپی نداشته و از مقبولیت عمومی برخوردار هستند و عبارتند از : روشهای سرولوژیک تجسس باکتری در مدفوع ، تستهای بزاقی ، تستهای تنفسی اوره و ...(٦،٥،٤).

هدف از مطالعه حاضر ، مقایسه یک روش نسبتا" غیرتهاجمی ، ارزان ، قابل انجام و ساده به جای روش متداول تهاجمی و جایگزینی روش غیرتهاجمی می‌باشد. بدین منظور در این بررسی دو تست سرولوژیک الیزا و تست اوره‌آز سریع از نظر شاخصهای اعتباری مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

روشهای مستقیم یا تهاجمی (نمونه‌برداری بیوپسی) :

با توجه به اینکه جایگاه اصلی هلیکوباکترپیلوری معده می‌باشد لذا در صورت وجود باکتری ، تقریبا" همیشه آن را در ناحیه آنترمعده، جایی که ایجاد التهاب می‌کند ، می‌توان یافت. در تهیه نمونه‌های بیوپسی معده باید دقت شود و نباید نمونه‌های بیوپسی را متعاقب درمان اخیر با آنتی‌بیوتیک و یا مصرف بیسموت یا مهار کننده‌های پمپ پروتون اخذ نمود. به هنگام آندوسکوپی نمونه‌های بافتی را باید از ناحیه آنتر تقریبا" در ۲ سانتی‌متری پیلور تهیه نمود. برداشت بیش از یک نمونه بیوپسی میزان حساسیت را افزایش می‌دهد (۷).

روشهای غیرمستقیم یا غیرتهاجمی (روشهای سرولوژیکی) :

اگر چه H.P یک باکتری مهاجم نیست اما به صورت فعال سیستم ایمنی میزبان خود را از طریق آزاد کردن لیپوپلی سارکارید و پروتئینهای ایمونوژنیک ، تحریک می‌کند. در ۹۸ درصد موارد ، پاسخ ایمنی متعاقب باکتری حاصل می‌گردد (٦). پاسخ ایمنی عمدتا" از طریق تولید آنتی‌بادیهای قابل تشخیص در گردش خون با تیترهای بالا برای مدت طولانی صورت گرفته و حتی بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری همچنان تا مدتی باقی می‌ماند. عفونت مزمن ناشی از H.P پاسخهای ایمونوژنیک سیستمیک و موضعی را تحریک به تولید IgA و IgG می‌کند (۸). تستهای تشخیصی به دو صورت کمی و کیفی به جستجوی آنتی‌بادی می‌پردازند.

مواد و روش تحقیق

پژوهش حاضر برروی ۱۲۰ نفر از بیماران با علایم سوء هاضمه که در طی سالهای ۱۳۷٦ تا ۱۳۷۷ به بخش آندوسکوپی مراجعه نموده بودند و نیز بر روی بیماران بستری در بخش داخلی (گوارش) بیمارستان امام خمینی (ره) که بنا به دلایل مختلف تحت آندوسکوپی (ازفاگوگاستروسکوپی) قرار می‌گرفتند ، انجام گرفته است. در بین بیماران تحت مطالعه ، بیمارانی که اخیرا" داروهای حاوی بیسموت ، آنتی‌بیوتیک و مهارکننده‌های پمپ پروتون دریافت کرده بودند از بررسی حذف گردیدند (۹). در نهایت پس از حذف موارد مذکور ۱۱۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی پس از اخذ بیوپسی از بیماران در بخش آندوسکوپی ، تست اوره‌آز سریع ژلی (محصول شرکت ایران B.I.R.D) در مورد نمونه‌ها به عمل آمد. همچنین به منظور بررسی آنتی‌بادیهای IgG ضد هلیکوباکترپیلوری در سرم بیماران ، از روش سرولوژیک الیزا استفاده شد. کیت مورد استفاده ما در روش الیزا (mcro Detect , Inc. USA) می‌باشد.

بررسی آماری داده‌های این پژوهش با استفاده از اطلاعات توصیفی و استنباطی به وسیله نرم‌افزارهایspssw وMINITAB انجام گرفته است.

جهت تجزیه وتحلیل آماراستنباطی ازآزمون استقلالTest (Test of independence) یا تست Chi-square استفاده گردید.

www.SID.ir

Archive of SID

یـ

در این مطالعه افرادی که دو تست تشخیصی اوره‌آز و سرولوژیکی (ELISA) مثبت داشتند به عنوان افراد آلوده به هلیکوباکترپیلوری و افرادی که هر دو تست در آنها منفی بود به عنوان افراد غیرآلوده به H.P در نظر گرفته شدند(۹). در کل ۱۲۰ نفر مورد مطالعه آماری قرار گرفتند که ۸٦ نفر (۷۱/٦٪) آنها آلوده به H.p و ۳٤ نفر (۲۸/٤٪) غیرآلوده بودند. مطالعه ما به منظور ارزیابی عفونت هلیکوباکترپیلوری ، بررسی و مقایسه شاخصهای اعتباری دو تست تشخیصی اوره‌آز سریع (تهاجمی) و تست سرولوژی الیزا (غیرتهاجمی) انجام گرفته است. نتایج حاصل سرولوژیکی الیزا دارای حساسیت ۹۷٪ و درجه ویژگی ۷۵/۸٪ می‌باشد. قابلیت برای تشخیص بیماران واقعی یعنی قدرت پیش‌بینی کنندگی مثبت (pv^+) برای تست اوره‌آز ۹۷٪ و برای تست الیزا ۸۹٪ می‌باشد.همچنین قابلیت برای تشخیص افراد سالم واقعی برای تست اوره‌آز۹۷٪ و الیزا ۷۵/۸٪ می‌باشد.مقایسه شاخصهای اعتباری بین دو تست تشخیصی اوره‌آز سریع و الیزا در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱ ، مقایسه شاخصهای اعتباری بین دو تست تشخیصی اوره‌آز سریع و ELISA

تست/شاخص	حساسیت (٪)	ویژگی (٪)	ارزش پیشگویی مثبت (٪)	ارزش پیشگویی منفی (٪)
اوره‌آز سریع	۸۹	۹۲/٦	۹۷	۷۵/۸
ELISA	۹۷	۷۵/۸	۸۹	۹۲/٦

بحث

اهمیت تشخیص و درمان عفونت ناشی از هلیکوباکترپیلوری محرز است ، نکته مهم در این زمینه انتخاب تست مناسب می‌باشد که تهاجمی نبوده ، انجام آن برای بیمار مشکل نباشد ، سریع ، ارزان ، قابل اجرا در اغلب مراکز درمانی بوده و از حساسیت و ویژگی بالایی نیز برخوردار باشد (۵). در مطالعات انجام شده در زمینه‌های تشخیصی ، بررسی عفونت بر اساس روشهای مختلف صورت گرفته است که اغلب موارد هم روشهای مبتنی بر بررسی بیوپسی معده (آنتر) به عنوان استاندارد در نظر گرفته شده‌اند(۱۰و۱۱). در این پژوهش دو تست تشخیصی سرولوژیکی (الیزا) و تست اوره‌آز سریع مورد آزمایش قرار گرفته و از نظر شاخصهای اعتباری مورد بررسی قرار می‌گیرند. بسیاری از مقالات بر حساسیت بالای تست سرولوژیک و متغیر بودن ویژگی آن از ۵۸ تا ۹٦٪ اشاره نموده‌اند (۱۲،۷،٤).

Wilcox و همکاران در مقایسه‌ای که بین کیتهای مختلف سرولوژیکی (کمی و کیفی) انجام دادند ، برای تستهای سرولوژیکی حساسیت حدود ۹۰ الی ۱۰۰٪ و ویژگی ۷٦ الی ۹٦٪ را مطرح نمودند (۱۱).

Fraser و همکاران نیز حساسیت تست سرولوژی را ۹٦٪ و ویژگی آن را ٦٦/۲٪ الی ۸۲٪ گزارش نمودند (۱۳). در مطالعه ما نیز حساسیت ۹۷٪ و ویژگی ۷۵/۸٪ بود که نتایج موجود نشانگر آن است که هر دو گزارش فوق با مطالعه ما هماهنگی دارد . همچنین برای تست اوره‌آز حساسیت حدود ۸۰ الی ۸۵٪ و ویژگی بالایی را مطرح کرده‌اند(۵). در برخی مقالات دیگر حساسیت ۸۹٪ و ویژگی بالا تا حد ۹۸٪ نیز گزارش شده است (۷ و ۱۰). در مطالعه ما حساسیت تست ۸۹٪ و ویژگی آن ۹۲/٦٪ بود که با نتایج مطالعات ذکر شده هماهنگی دارد. برای مطالعه فوق حساسیت تست اوره‌آز کمتر از حساسیت تست الیزا بوده (۹۲٪ در مقابل ۹۷٪) و این نشان می‌دهد که تست الیزا موارد منفی کاذب کمتری را نشان می‌دهد همچنین تست اوره‌آز سریع با ویژگی (۹۲/٦٪) در مقابل ویژگی تست الیزا (۷۵/۸٪) دارای موارد مثبت کاذب کمتری است. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه ، تست اوره‌آز سریع به عنوان تست مناسب جهت تشخیص عفونت H.P به ویژه در بیمارانی که انجام آندوسکوپی تشخیصی در آنها ضروری است مطرح می‌باشد ، مزایای عمده این تست عبارتند از : ویژگی بالا ،

www.SID.ir

Archive of SID

راحت بودن روش آزمایش ، قابل اجرا بودن در مطب یا محل آندوسکوپی.به طوریکه بیمار قبل از ترک محل در صورت مثبت بودن داروی ریشه‌کنی را نیز دریافت می‌نماید(۹ و ۱۰).

لیکن متأسفانه شرایطی وجود دارد که کاربرد آن را محدود می‌سازد، از جمله اینکه منفی بودن این تست را نمی‌توان قبل از ۲٤ ساعت از اخذ نمونه ارزیابی نمود و دیگر اینکه مصرف داروهای آنتی‌بیوتیک و مهارکننده پروتون که به طور موقت سبب کاهش تعداد باکتریها و اختلال در پاسخ‌دهی تست می‌گردند (١٤). موارد منفی کاذب مشاهده شده در این تست که سبب کاهش حساسیت (۸۹٪ در پژوهش حاضر) می‌گردد ، به علت ایراد در نمونه‌گیری می‌باشد یعنی علی رغم وجود عفونت، بیوپسی ممکن است از محلی تهیه گردد که باکتری در آن ناحیه حضور ندارد. به عبارت دیگر چنین روشهایی محدود به مطالعه چند میلیمتر مربع از مخاط برداشت شده از معده می‌باشد (٦ و ۹). لذا علی رغم وجود ویژگی بسیار بالا حساسیت این تست محدود می‌گردد. نیاز به آندوسکوپی جهت انجام این تست (به علت تهاجمی بودن و هزینه گران)، استفاده از آن را به ویژه در کودکان محدود کرده است، از طرفی برای هر بیماریکه با علایم سوء هاضمه به مطب مراجعه می نماید، در مراحل اولیه و در سنین پایین درخواست آندوسکوپی ضروری به نظر نمی‌رسد و خود بیمار نیز به راحتی انجام آندوسکوپی را قبول نمی‌کند. لذا پزشکان در ارزیابی عفونت و غربالگری بیماران توسط این تست دچار مشکل می‌گردند به همین دلیل نیاز به یک تست غیرتهاجمی جهت جایگزینی ، منطقی به نظر می‌رسد. استفاده از تستهای سرولوژیکی پاسخگوی این نیاز می‌باشد. با بررسی که بر روی حساسیت و ویژگی این تست در پژوهش حاضر صورت گرفته است، این تست از حساسیت خوب و ویژگی نسبتا" پایینی (۷۵/۸٪ در مطالعه حاضر) برخوردار است. از جمله مشکلات انجام این تست مواردمنفی‌کاذب می‌باشد که اشاره بر مراحل اولیه عفونت دارد و همچنین عدم توانایی تست جهت افتراق بین عفونت اخذ شده در حال یا گذشته می‌باشد و از موارد مثبت کاذب که سبب کاهش ویژگی می‌گردد می‌توان به بیمارانی اشاره نمود که درمان ضد هلیکوباکترپیلوری و یا آنتی‌بیوتیکهای قوی را بنا به دلایل دیگر ، دریافت کرده باشند. در این موارد با وجود ریشه‌کن شدن باکتری و منفی شدن تست اوره‌آز ، تست سرولوژیک مثبت باقی‌مانده و جواب مثبت کاذب حاصل می‌گردد. متغیر بودن و نیز پایین بودن ویژگی تست سرولوژی بعلت نوع آنتی‌ژن بکار رفته در کیت بوده و واکنش متقاطع با فلاژلین کمپیلوباکترها می‌تواند رخ دهد که سبب کاهش ویژگی این تست می گردد (۷). با توجه به اینکه میزبان به تمام آنتی‌ژنها پاسخ یکسانی نمی‌دهد بهترین نتیجه هنگامی به دست می‌آید که مخلوطی از آنتی‌ژنها مورد استفاده قرار گیرد (٥).

نتیجه‌گیری

به طور کلی با در دسترس بودن یک تست ELISA با حساسیت و ویژگی بالا ، این روش به عنوان یک متد معتبر ، قابل اعتماد ، سریع و غیرتهاجمی می‌تواند معرفی گردد. این تست جهت مطالعات اپیدمیولوژیک ، غربالگری بیماران ، ارزیابی اولیه عفونت در بیماران با علایم سوء هاضمه بویژه در سنین پایین ، جستجوی کلونیزاسیون معده توسط H.P و به طور خلاصه جهت تشخیص ، پیش‌بینی و پیگیری درمان توصیه می‌گردد. با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت به علت غیرتهاجمی بودن و حساسیت بالای تست الیزا بهتر است در افراد مشکوک به هلیکوباکترپیلوری ابتدا تست الیزا مورد استفاده قرار گرفته ، سپس در صورت مثبت بودن تست و با توجه به علایم بالینی آندوسکوپی انجام گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Tytgoat GN. Helicobacter infection in man: problems to be solved. Dig Dis 1998; 16(4): 192-7
2. Vamada, Tadataka, Ahnen, Dennis, Aipers, David H, Greendery, Harry B, et al. NIH consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9
3. Taha AS, Reid J, Boothmann P, Gemmell CG , Lee FD, Sturrock RD , Russell RI . Serological diagnosis of Helicobacter pylori : Evaluation of four tests in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1993; 34: 461-465
4. Culter A F. Testing for Helicobacter pylori in clinical practice. Am J Med 1996; 100: 3S- 41S
5. Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori. Clin Gastroenterol 1995; 9(3): 507-516
6. Plenbanl M, Basso D, Cassaro M, Brigato L, Scrigner M, Toma A, Di Marrio F, Rugge M. Helicobacter pylori serology in patients with chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1996; 91(5): 954-958
7. Axon A. A guide to Helicobacter pylori Science Press Limited , Londen , 1996; P: 1- 40
8. Mendall MA , Goggin PM , Molineaux N, Levy J, Toosy T , Strachan D , Camm AJ, Northfield. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71(5): 437-439
9. Thijs J C, Yanzwet AA, Thijs WJ, Oey H B, Karrenbeld A , Stellaard F , Luijt DS , Meyer B.C, Kleibeuker J H. Diagnostic tests for Helicobacter pylori: a prospective evaluation of their accuracy , without selection a single test as the gold standard. Am J Gastroenterol 1996; 91(10): 2125-2129
10. Malfertheiner P , Enrique Dominguez- Munoz J , Heckenmuller H , Neubrand M , Fischer HP , Sauerbruch T. Modified rapid urease test for detection of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8(1):53- 56
11. Wilcox MH , Dent TH , Hunter JO , Gray JJ , Brown DF ,Wight DG , Wraight EP. Accuracy of serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection : A Comparison of eight kits. J Clin Pathol 1996; 49(5):373-376
12. Allerberger F, Oberhuber G, Wrab F , Düspök A , Dejaco C, Dierich MP. Detection of Helicobacter pylori infection using single serum specimens: Comparison of five commercial serological tests. Hepato Gastroenterol 1996; 43(12):1656-1659
13. Fraser AG , Ali MR , McCullough S , Yeates NJ, Haystead A. Diagnostic tests for Helicobacter pylori: Can they help to select patients for endoscopy? NZ Med J 1996; 109(1018): 95-98
14. Mokuolu AO, Sigal SH, Lieber CS . Gastric juice urease activity as a diagnostic test for Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1997; 92 (4) : 644-8

www.SID.ir