

## بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریلوری و ذخایر آهن

حافظ تیرگر فاخري (M.D.) \* مهنوش کوثریان (M.D.) \*\* حمدرضا مهدوي (\*\*\*)  
 Eadale Behar (M.D.) \*\*\*\* Zeynab Kamali (M.Sc.) \*\*\*\*\* حمدرضا اسماعیلی (\*\*\*\*\*)  
 M.Sc.)  
 M.D.)

### چکیده

سابقه و هدف : هلیکوباکتریلوری از علل عمده زخم معده، اثنی عشر و سرطان معده می باشد. برخی از تحقیقات به نقش این عفونت در آئمی غیر قابل توجه فقر آهن اشاره کرده است. هدف این مطالعه، بررسی ارتباط سطح سرمی آهن، فریتین و TIBC با عفونت هلیکوباکتریلوری در اطفال می باشد.

مواد و روش ها : 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 سرولوژی به روش ELISA آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری شناسایی گردیدند. بر این مبنا، مطالعه ای به روش کوهورت طراحی گردید. ۷۴ نفر آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری به عنوان گروه مورد و ۷۴ نفر غیر آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری پس از همسان سازی از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی با گروه مورد به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سطح سرمی آهن، فریتین و TIBC بین دو گروه مقایسه شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون تی و کای دو استفاده شد.

یافته ها : ۴۷ درصد نمونه های دو گروه، دختر و میانگین سنی آنان  $2/5 \pm 14/3$  سال بود. بدون در نظر گرفتن جنسیت در گروه آلوده به عفونت هلیکوباکتر میانگین آهن سرم  $37 \pm 102$  mcg/dl، فریتین  $19 \pm 34$  ng/ml و TIBC  $51 \pm 320$  درصد و در گروه غیر آلوده میانگین آهن سرم  $33 \pm 120$  mcg/dl، فریتین  $26 \pm 45$  ng/ml و TIBC  $48 \pm 296$  درصد بود که نشانگر اختلاف معنادار بین دو گروه می باشد. سطح سرمی فریتین، 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 هلیکوباکتریلوری ممکن است ناشی از جذب آهن در دستگاه گوارش توسط میکروارگانیزم باشد. کاهش فریتین ناشی از هلیکوباکتریلوری، نیاز به تحقیقات وسیع تر دارد. پیشنهاد می شود مطالعه ای آینده نگر یا مداخله ای، جهت تأیید قوی تر نقش هلیکوباکتریلوری در مکانیسم جذب و مصرف آهن صورت گیرد.

واژه های کلیدی : هلیکوباکتریلوری، فریتین 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  
 \*\*\* متخصص داخلی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
 \*\*\*\* فوق تخصص گوارش اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بابل  
 ☒ ساری : امیر مازندران - مرکز آموزشی درمانی امام خمینی  
 \*\*\* دکتری علوم آزمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
 \*\*\*\* فوق لیسانس آمارحیاتی، مربی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
 \*\*\*\*\* فوق تخصص گوارش اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بابل  
 ☎ تاریخ دریافت: ۸۳/۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۳/۳۱ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۲۴

## مقدمه

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 مادران 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،۳) 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 شیرخوارگی، حاملگی و شیردهی است.

هلیکوباکتریپیلوری علت اصلی گاستریت مزمن و زخم‌های پپتیک در بزرگسالان (۴،۵) و اطفال (۶) است. این که زخم‌های پپتیک ممکن است به صورت آشکار یا نهفته دچار خونریزی گشته و نهایتاً منجر به آنمی فقر آهن گردند موضوعی کاملاً شناخته شده است. اما، آیا هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند بدون هیچ‌گونه 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 هلیکوباکتریپیلوری، ۱۷ درصد کاهش در سطح سرمی فریتین داشتند (۷). اما نتایج مطالعه Collett و همکاران (۱۹۹۹) اختلاف قابل

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

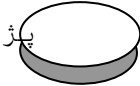
با در نظر گرفتن میزان بالای آلودگی به میکروب هلیکوباکتریپیلوری (۴۵/۴ درصد) در افراد زیر ۲۰ سال در ساری (۹) و شیوع حدود ۱۸ درصد آنمی فقر آهن در استان مازندران (۱۰) این تحقیق به منظور بررسی رابطه عفونت هلیکوباکتریپیلوری با سطح آهن، فریتین و TIBC (Total Iron Binding Capacity) سرم در کودکان و نوجوانان شهر ساری (۱۳۸۰) انجام شد.

## مواد و روش‌ها

نتایج مطالعه قبلی در شهر ساری بر روی ۴۰۰ دانش‌آموز ۱۸-۷ ساله نشان داد که ۱۹/۲ درصد آنها آلوده به هلیکوباکتریپیلوری هستند (۱۱). سرم افراد مورد مطالعه در آزمایشگاه انتقال خون استان مازندران در حالت انجماد (۱۸- درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. در این مطالعه که به روش کوهورت گذشته‌نگر<sup>۱</sup> انجام شد ۷۴ دانش‌آموز سالم (بر مبنای شرح حال و معاینه) ۱۸-۷ ساله که آلوده به هلیکوباکتریپیلوری بوده و ۷۴ دانش‌آموز سالم که از نظر سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی مشابه با گروه مورد بوده ولی آلوده به هلیکوباکتریپیلوری نبودند وارد مطالعه شدند و سطح سرمی آهن، TIBC و فریتین در دو گروه آلوده و غیرآلوده به عفونت هلیکوباکتریپیلوری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. این مطالعه از خرداد ۱۳۸۰ شروع و در فروردین ۸۱ به اتمام رسیده است.

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

1- Historical cohort



بدون در نظر گرفتن جنس، افراد گروه آلوده به هلیکوباکتریپیلوری نسبت به گروه غیر آلوده 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	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری	
			مشخصات	میانگین سن (سال)
< ۰/۰۰۴	۱۲۰ ± ۳۳	۱۰۳ ± ۳۷	آهن (میکروگرم/دسی لیتر)	۱۴/۳ ± ۲/۵
< ۰/۰۰۴	۲۹۸ ± ۴۸	۳۴ ± ۱۹	TIBC (درصد)	۳۸
< ۰/۰۰۷	۴۵ ± ۲۶	۳۲۱ ± ۵۲	فریتین (نانوگرم/ میلی لیتر)	۳۶

با در نظر گرفتن جنس، سطح سرمی فریتین تنها متغیری است که در پسران گروه آلوده به هلیکوباکتریپیلوری به طور معناداری پایین تر از پسران گروه غیر آلوده است. در حالی که در دختران گروه آلوده به هلیکوباکتریپیلوری سطح سرمی آهن و فریتین به طور معناداری پایین تر و سطح TIBC به طور معناداری بالاتر از دختران گروه غیر آلوده 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	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری	
			مشخصات	میانگین سن (سال)
< ۰/۴	۱۲۵ ± ۳۴	۱۱۸ ± ۳۲	آهن	۱۴/۳ ± ۲/۵
< ۰/۰۰۱	۱۱۶ ± ۳۲	۸۹ ± ۳۶	(میکروگرم/دسی لیتر)	۳۸
< ۰/۳	۲۹۴ ± ۴۳	۳۰۵ ± ۵۲	پسر	۳۶
< ۰/۰۰۷	۳۰۲ ± ۵۴	۳۳۵ ± ۴۷	دختر	۱۲
< ۰/۰۰۴	۵۲ ± ۳۲	۳۷ ± ۱۹	فریتین	۶۹
< ۰/۰۰۴	۴۰ ± ۱۹	۳۱ ± ۱۹	دختر	۱۷

خانه و سطح زیر بنا به ازاء هر نفر بود. به هر یک از متغیرها ۴-۰ امتیاز داده شد. افرادی که ۸-۱ امتیاز کسب نمودند دارای وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین، ۱۷-۹ امتیاز دارای وضعیت متوسط و ۲۴-۱۸ امتیاز دارای وضعیت بالای اقتصادی در نظر گرفته شدند.

آنتی بادی IgG بر علیه هلیکوباکتریپیلوری 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 بینابین ۶/۲۵-۷ U/ml نیز منفی در نظر گرفته شد.

فریتین سرم به روش ELISA توسط کیت کاشیوار 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 آزمونهای 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

P value	غیر آلوده	آلوده	آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری	
			مشخصات	میانگین سن (سال)
< ۰/۴	۱۲۵ ± ۳۴	۱۱۸ ± ۳۲	آهن	۱۴/۳ ± ۲/۵
< ۰/۰۰۱	۱۱۶ ± ۳۲	۸۹ ± ۳۶	(میکروگرم/دسی لیتر)	۳۸
< ۰/۳	۲۹۴ ± ۴۳	۳۰۵ ± ۵۲	پسر	۳۶
< ۰/۰۰۷	۳۰۲ ± ۵۴	۳۳۵ ± ۴۷	دختر	۱۲
< ۰/۰۰۴	۵۲ ± ۳۲	۳۷ ± ۱۹	فریتین	۶۹
< ۰/۰۰۴	۴۰ ± ۱۹	۳۱ ± ۱۹	دختر	۱۷

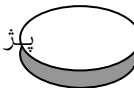
## بحث

Collett (۱۹۹۹) در استرالیا بر روی ۱۰۶۰ فرد بالغ انجام داد، ۲۴ درصد آلوده به هلیکوباکتریپیلوری بودند. هم‌چنین در این مطالعه سطح سرمی آهن در مردان آلوده نسبت به افراد غیرآلوده پایین‌تر بود ولی سطح سرمی فریتین در زنان و مردان آلوده نسبت به افراد غیرآلوده تفاوت معنی‌داری نداشت (۸).

هلیکوباکتریپیلوری که یک باکتری تاژک دار ماریچی شکل گرم منفی است، علت عمده بیماری‌های دستگاه گوارش نظیر بیماری‌های پپتیک و کانسر معده است. این میکروب چگونه در بروز آنمی فقر آهن نقش بازی می‌کند؟ در این مورد نظرات متفاوتی مطرح شده است. yip و همکاران (۱۹۹۸) وقوع گاستریت هموراژیک را به عنوان یک منشاء احتمالی خون مخفی در مدفوع و در نتیجه آنمی گزارش کرده‌اند (۱۴) در سایر مطالعات وقوع گاستریت آتروفیک، هیپو اسیدیتی معده و آکلریدری را دخیل می‌دانند که هیپو اسیدیتی معده ممکن است جذب آهن غیر (Hem) را به تاخیر اندازد (۱۵). در مطالعه دیگر ذکر گردیده میکروب هلیکوباکتریپیلوری جهت رشد در محیط اسیدی معده نیاز به آهن دارد. پروتئین خاصی در سطح این میکروب شناسایی شده که با تمایل زیاد به فریتین می‌چسبد (۱۶). برخی از پروتئین‌ها در غشاء خارجی میکروب هلیکوباکتریپیلوری شناسایی شده‌اند که موجب جذب آهن (Hem) از میزبان می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ای که توسط choe yh (۲۰۰۳) بر روی نوجوانان انجام شده به حضور لاکتوفرین بیش‌تر در مخاط معده بیماران مبتلا به آنمی فقر آهن آلوده به هلیکوباکتریپیلوری اشاره شده است که آهن بیش‌تری را در اختیار هلیکوباکتریپیلوری قرار می‌دهد (۱۸).

نتایج مطالعه نشان داد آهن و فریتین سرم افرادی که سرولوژی هلیکوباکتریپیلوری آنها مثبت بود سطح کم‌تر و TIBC بیش‌تری در مقایسه با افراد غیرآلوده دارد. اختلاف سه فاکتور مذکور در دختران و فریتین سرم در پسران بین دو گروه معنادار بود. در مطالعه‌ای که توسط Seo و همکاران (۲۰۰۲) در کره بر روی ۷۵۳ کودک ۶ تا ۱۲ ساله انجام شد نیز در ۳۶ کودکی که دارای سرولوژی مثبت بودند، میزان فریتین سرم، کم‌تر و شیوع فقر آهن، بیش‌تر بود [نسبت به ۷۲ کودک غیرآلوده (گروه شاهد)]. در این مطالعه میزان فقر آهن در گروه آلوده به هلیکوباکتریپیلوری ۱۳/۹ درصد و در گروه غیرآلوده ۲/۸ درصد بود (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر در کره که توسط Choe و همکاران (۲۰۰۳) بر روی افراد ۱۸-۱۰ ساله انجام شد، مشاهده شد که موارد آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری در افراد دچار آنمی فقر آهن و هیپوفریتیمی، بیش‌تر از گروه بدون آنمی فقر آهن بود (۴۴/۸ درصد در مقابل ۲۰ درصد) و این اختلاف در دختران معنی‌دارتر می‌باشد (۱۳). این دو مطالعه که در افراد تقریباً هم سن با نمونه‌های مطالعه حاضر انجام شد، نشان‌گر آن است که هلیکوباکتریپیلوری با بروز فقر آهن خصوصاً در دختران به دلیل وضعیت خاص فیزیولوژیک ارتباط دارد؛ به طوری که میانگین سنی افراد مورد مطالعه حدود ۱۴ سالگی است، همان سنی که تقریباً قاعدگی در جنس مونث شروع می‌شود.

در مطالعه‌ای که توسط Milman در دانمارک بر روی ۲۷۹۴ فرد بالغ انجام شد سطح فریتین سرم در افراد آلوده به هلیکوباکتریپیلوری به طور بارزی پایین‌تر بود. در این مطالعه میزان فریتین سرم در مردان، ۱۲۰ کیلوگرم/لیتر و در زنان ۷۷ پیکوگرم/لیتر بود، به عبارت دیگر تفاوت دو گروه در میزان ذخیره آهن بود (۷). در مطالعه‌ای



لذا با توجه به شیوع فقر آهن در جامعه و فراوانی آلودگی به هلیکوباکتریلوری باید ارتباط بین این دو بیماری مورد توجه خاص قرار گیرد و با رعایت شرایط بهداشتی از بروز آلودگی به هلیکوباکتریلوری 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 بر خلاف مطالعات انجام شده در سنین بالاتر (۸،۷) نشان گر ارتباط معنادار بین حضور هلیکوباکتریلوری و فقر آهن می باشد. این موضوع می تواند به دلایل سرعت زیاد رشد جسمی و فعالیت های فیزیکی بیش تر (خصوصاً ورزشی) که نیاز به آهن را افزایش می دهد، کمبود ذخیره آهن و نوع تغذیه این افراد نسبت به گروه های سنی بالغین باشد.

### فهرست منابع

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

- هلیکوباکتر پیلوری در دانش آموزان ۷-۱۸ 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, Vandenbroucke-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.