

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۳، صفحات ۲۲۱ تا ۲۲۹، (۱۳۸۲)

توپوگرافی گاستریت مزمن در مبتلایان به عفونت هلیکوباکتر-پیلوری در یک منطقه پرشیوع آدنوکارسینوم کاردیای معده

دکتر جواد میکائیلی*، دکتر مسعود ستوده*، دکتر محمدحسین درخشان*، دکتر عباس یزدان‌بد*، دکتر بهنوش عابدی‌اردکانی*،
دکتر سیدمهدی نورایی*، دکتر محمدجعفر فره‌وش*، دکتر رضا ملک‌زاده*
* مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اردبیل

چکیده

مقدمه: اخیراً مطالعات زیادی جهت تعیین عوامل خطر گاستریت ناشی از عفونت هلیکوباکترپیلوری صورت گرفته است. این مطالعات برای فهم بهتر مراحل ابتدایی کارسینوز سرطان معده بسیار مفید هستند. در مقاله حاضر، ما وسعت و توپوگرافی گاستریت مزمن را در جمعیت ساکن در یک منطقه پرخطر از نظر میزان بروز سرطان کاردیای معده مورد بررسی قرار داده و نقش هلیکوباکترپیلوری، شاخص خطر سرطان معده و سن را در پاتورژن آن ارزیابی کردیم.

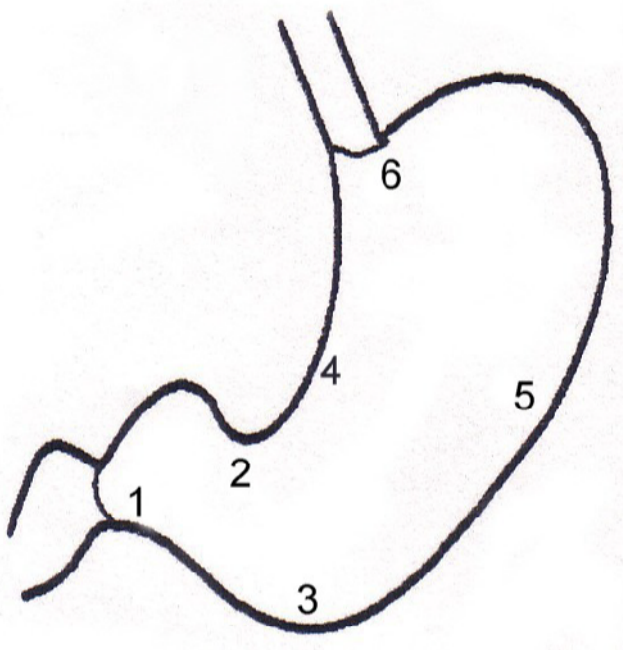
مواد و روشها: طی یک مطالعه اندوسکوپی مبتنی بر جمعیت، ۵۰۸ نفر از ساکنان بالای چهل سال شهری و روستایی شهرستان مشکین‌شهر از استان اردبیل وارد مطالعه شدند. تمامی افراد پس از تفهیم و توجیه کافی از اهداف مطالعه و امضای رضایتنامه کتبی تحت معاینه اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفتند. حداقل یک بیوپسی از مناطق استاندارد ششگانه معده افراد شرکت کننده در مطالعه برداشته شد [سه ناحیه از آنتر (ناحیه ۱، ۲ و ۳)، دو ناحیه از تنه (نواحی ۴ و ۵) و یک ناحیه از کاردیا (ناحیه ۶)]. شدت و فعالیت گاستریت، اسکور ترکیبی التهاب و وضعیت عفونت هلیکوباکترپیلوری در تمام نمونه‌های بیوپسی براساس آخرین ویرایش سیستم طبقه‌بندی گاستریت سیدنی اندازه‌گیری شدند و تأثیر هلیکوباکترپیلوری، سن، جنس و محل سکونت بر روی میانگین شدت، فعالیت و اسکور ترکیبی التهاب به تفکیک هر ناحیه بیوپسی مورد ارزیابی واقع گردید.

یافته‌ها: کلاً ۵۰۸ داوطلب با میانگین سنی $54/6 \pm 11/3$ سال وارد مطالعه شدند. ۲۳۴ نفر (۴۶/۱٪) مرد و ۲۷۴ (۵۳/۹٪) زن بودند. براساس معیارهای هیستولوژیک ۸۰/۵٪ افراد هلیکوباکترپیلوری مثبت بودند. میانگین اسکور فعالیت غیر از ناحیه ۵ در تمام نواحی، در افراد دارای هلیکوباکترپیلوری بیشتر از افراد بدون عفونت بود ($p < 0/01$). میانگین اسکور ترکیبی التهاب در تمام نواحی در افراد آلوده بیشتر از افراد غیرآلوده بود ($p < 0/01$). در ۴۴٪ افراد آلوده، میانگین اسکور ترکیبی التهاب تنه بیشتر و یا حداقل برابر آنتر معده ارزیابی شد. همچنین در ۵۴٪ افراد آلوده، میانگین اسکور ترکیبی التهاب ناحیه کاردیا بیشتر یا برابر آنتر معده بود. سن ارتباط معکوس و معنی‌داری ($p < 0/01$) با اسکور ترکیبی ناحیه آنتر نشان می‌داد. این ارتباط در کاردیا مثبت و قوی‌تر بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: هلیکوباکترپیلوری عامل اصلی فعالیت گاستریت در تمام نواحی معده می‌باشد. این تأثیر در آنتر و کاردیا بسیار قوی می‌باشد. به نظر می‌رسد التهاب مزمن و ممتد مخاط کاردیا در سنین بالا زمینه‌ساز پیدایش سرطان کاردیای معده در این منطقه باشد.

مقدمه

توجهی از موارد بیماری را تشکیل می‌دهد (۱۳). هدف از انجام این مطالعه بررسی وسعت و شدت درگیری مخاط معده با آماس حاصل از عفونت *H.pylori* در داوطلبان بالای ۴۰ سال، از جمعیت یک منطقه پرخطر از نظر بروز سرطان معده در استان اردبیل می‌باشد.



- 1- Prepyloric, 2 cm of pylorus
- 2- Antrum, Incisura angularis
- 3- Mid antrum, greater curvature
- 4- Mid body, lesser curvature
- 5- Mid body, greater curvature
- 6- Cardia, just below z line

شکل ۱- پروتکل نمونه‌برداری از مخاط معده

گاستریت مزمن ناشی از عفونت هلیکوباکتری پیلوری، یکی از مهمترین ضایعات پیش‌سرطانی در معده می‌باشد (۲،۱). اهمیت این ضایعه بعنوان نقطه شروع تغییرات مخاط معده که در نهایت می‌تواند به آدنوکارسینومای تیپ روده‌ای منجر شود، اولین بار و در حدود ۲۷ سال پیش توسط *Correa* مطرح شد (۳). عفونت مزمن هلیکوباکتری پیلوری با تحریک واکنش ایمنی میزبان، موجب آماس مزمن فعال، صدمات مخاطی و در نتیجه گاستریت آتروفیک مولتی فوکال و متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی گلاندولار و آدنوکارسینوم می‌شود (۴، ۵، ۶، ۷). با توجه به اینکه سیر این مراحل در کلیه افراد آلوده به این باکتری مشاهده نمی‌شود، احتمال تأثیر سایر عوامل محیطی و ژنتیکی در تکمیل این مسیر باید در نظر گرفته شود.

بیشترین بررسی‌های موجود در زمینه کارسینوژنیز سرطان معده و گاستریت مزمن با توجه به شیوع نسبتاً بالای تومورهای ناحیه دیستال و میانی معده در کشورهای خاور دور، آمریکای مرکزی و جنوبی، بر روی تومورهای آنتر و تنه معده متمرکز بوده و توپوگرافی گاستریت در این مطالعات نیز نشان‌دهنده شدت و وسعت بیشتر گاستریت در قسمت آنتر و تنه می‌باشد (۸، ۹، ۱۰). به نظر می‌رسد که شدت و پایایی آماس در اثر وجود باکتری *H.pylori* در بعضی از نواحی مخاط معده عامل خطر و زمینه‌ساز برای پیدایش آدنوکارسینوم معده می‌باشد. بعضی از مؤلفین شدت بیشتر و یا حداقل مساوی گاستریت در تنه نسبت به آنتر را بعنوان یکی از شاخص‌های خطر در پیدایش آدنوکارسینوم معده می‌دانند (۱۱). با افزایش روزافزون سرطانهای ناحیه کاردیای معده (۱۲)، صحت و سقم این شاخص مورد سؤال بوده و بررسی بیشتر توپوگرافی شدت (Grade) و میزان فعالیت (Activity) گاستریت مزمن در نواحی مختلف معده مورد نیاز است.

اطلاعات حاضر نشان می‌دهد که استان اردبیل از نظر میزان بروز سرطان معده یکی از مناطق پرخطر در ایران بوده و بروز این سرطان در ناحیه پروگزیمال معده (کاردیا) درصد قابل

بررسی اندوسکوپیک و نمونه برداری:

تمام افراد وارد شده در مطالعه پس از انجام بی‌حسی موضعی با اسپری لیدوکائین ۱٪ و نیز انفوزیون وریدی ۵-۷/۵ میلی‌گرم میدازولام مورد بررسی اندوسکوپیک قرار گرفتند. اندوسکوپ‌ها بوسیله ۵ گاستروانترولوژیست مجرب که قبلاً در مورد تعاریف و روش‌ها با هم هماهنگ شده بودند، با استفاده از ویدئو اندوسکوپ PENTAX مدل EG2940 انجام شد. اندوسکوپ‌یست علاوه بر گزارش و ثبت کلیه ضایعات قابل شناسایی در قالب Minimal Standard Terminology از تمام افراد بوسیله فورسپس استاندارد بیوپسی بعمل آوردند. محل بیوپسی‌ها طبق پروتکل تنظیم شده از جانب DDRC الگوی اصلاح شده‌ای از روش پیشنهادی Yokohama بود. طبق شکل (۱) حداقل از ۶ محل بیوپسی بعمل آمد. ۳ بیوپسی از نقاط مختلف آنتر، ۲ بیوپسی از تنه معده و یک بیوپسی از کاردیا.

نمونه‌های گرفته شده از ۶ محل بیوپسی در ۶ ظرف جداگانه حاوی فرمالین بافر شده ۱۰ درصد که از قبل علامتگذاری شده بود، قرار گرفته و به آزمایشگاه پاتولوژی مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد ارسال شدند. علاوه بر مناطق بیوپسی از قبل تعیین شده حداقل یک نمونه بیوپسی از آنتر جهت انجام تست اوره‌آز سریع (RUT) گرفته شد. علاوه بر این از کلیه ضایعات قابل مشاهده دیگر نیز بیوپسی انجام شد.

مطالعه هیستوپاتولوژیک نمونه‌ها:

تمام نمونه‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه به روش استاندارد فرآوری شده و در پارافین قالب‌گیری شدند و برش‌های ۵ میکرونی از قالب‌ها تهیه گردید و با روش هماتوکسیلین - اتوزین رنگ‌آمیزی و از نظر ۱۷ متغیر مختلف هیستوپاتولوژیک مورد مطالعه پاتولوژیست قرار گرفتند. تمام لام‌های دارای یافته مهم مانند سرطان، دیس‌پلازی و متاپلازی توسط پاتولوژیست دوم تیم مورد بررسی قرار گرفت. و در صورت بروز اختلاف نظر تشخیصی مجدداً با مشارکت هر دو پاتولوژیست بررسی شدند. از هر ۱۰ لام مطالعه شده نیز بصورت تصادفی یک لام جهت بررسی مجدد انتخاب و توسط پاتولوژیست دوم مورد

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه:

روش و چگونگی نمونه‌گیری جهت بررسی اندوسکوپیک و هیستوپاتولوژیک ضایعات مخاطی در مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد (DDRC) دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه و پس از تأیید مفاد آن در کمیته اخلاق پزشکی با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به مورد اجرا گذاشته شد. با استفاده از اطلاعات سرشماری بهداشتی سال ۱۳۸۰ ابتدا فهرستی از کلیه خانوارهای ساکن در شهرستان مشکین‌شهر تهیه و توزیع جمعیت در مناطق شهری و روستایی آن مورد نظر قرار گرفت. مجموعاً ۶۵۰ خانواده دارای اعضای ۴۰ ساله یا بالاتر به روش تصادفی ساده، متناسب با جمعیت شهری و روستایی انتخاب و توسط مصاحبه‌گران بومی آموزش دیده از ایشان جهت شرکت در مطالعه دعوت بعمل آمد. در خانواده‌هایی که بیش از یک عضو بالای ۴۰ سال و واجد شرایط وجود داشت به روش تصادفی فقط یکی از ایشان انتخاب شدند. ۵۳۷ نفر (۸۲/۶ درصد) موافقت خود را جهت شرکت در مطالعه اعلام نمودند. مطالعه در محل کلینیک خاصی که برای این منظور تجهیز شده بود بین اول مرداد تا ۱۵ شهریور سال ۱۳۸۰ انجام شد. از تمامی افراد قبل از مطالعه، مصاحبه و معاینه بالینی بعمل آمد. و در نتیجه ۲۹ نفر از ایشان به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند:

(الف) ابتلاء به هرگونه اختلال قلبی - تنفسی یا گوارشی که مانع از انجام اندوسکوپیک و نمونه‌برداری شود (۱۸ نفر).

(ب) حاملگی (یک نفر)

(ج) هرگونه عدم همکاری کامل بیمار در حین اندوسکوپیک (۴ نفر)

(د) مصرف داروهای مؤثر در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری

(۶ نفر). بدین ترتیب مجموعاً ۵۰۸ نفر پس از امضای رضایت‌نامه کتبی در مطالعه شرکت کردند.

یافته‌ها

۵۰۸ نفر در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این افراد ۵۴/۶ با انحراف معیار ۱۱/۳ سال بود. حداقل سن ۴۰ و حداکثر آن ۹۲ سال بود. از این تعداد ۲۳۴ نفر مرد (۴۶/۱٪) و ۲۷۴ نفر (۵۳/۹٪) زن بودند. اختلاف آماری قابل توجهی نداشتند. محل سکونت افراد براساس محل زندگی در ۱۰ ساله اخیر تعریف شد و بر این مبنا ۱۷۰ نفر (۳۳/۶٪) ساکن شهر و ۳۳۶ نفر (۶۶/۴٪) ساکن مناطق روستایی بودند. این نسبت با نسبت شهری به روستایی در جامعه هدف (۳۵٪ شهری و ۶۵٪ روستایی) تفاوتی نداشت.

براساس یافته‌های بافت‌شناسی ۴۰۹ نفر (۸۰/۵٪) از کل افراد مورد مطالعه دچار عفونت هلیکوباکتریلوری بودند. تست اوره‌آز سریع (RUT) نیز که فقط در ۴۸۲ نفر انجام شده بود در زمان ۲۰ دقیقه در ۳۳۷ مورد مثبت شد (۶۹/۹٪). با توجه به اینکه مشاهده هیستولوژیک *H.pylori* در بافت بعنوان استاندارد طلائی فرض شده بود، میزان حساسیت RUT نسبت به آن، ۷۹/۴ درصد و میزان اختصاصی بودن آن ۷۱/۹ درصد محاسبه شد.

میانگین شدت گاستریت مزمن در بیوپسی نواحی ۱ و ۲ و ۳ (آنتروم) و ناحیه ۴ (تنه) و ناحیه ۶ (کاردیا) در گروه دارای عفونت *H.pylori* و گروه غیرآلوده هیچ تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد و فقط در بیوپسی ناحیه ۵ (انحنای بزرگ تنه) میانگین اسکور در افراد آلوده به *H.pylori* بطور چشمگیری بیشتر از افراد غیرآلوده بود (جدول ۱).

طبق جدول ۲ میانگین Activity گاستریت مزمن وضعیت کاملاً متفاوتی را نشان می‌دهد. میانگین اسکور Activity در تمام نواحی معده در افراد آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری بیشتر از افراد غیرآلوده می‌باشد. این تفاوت در ناحیه ۱ (آنتروم) از نظر آماری چشمگیرتر بود (۱/۴۹ در مقابل ۰/۷۱، $p < 0.001$). در نواحی ۲ و ۳ و ۴ و ۶ نیز این تفاوت بارز است ($p < 0.01$) ولی در ناحیه ۵ انحنای بزرگ (تنه) تفاوت معنی‌داری از نظر آماری وجود ندارد.

بررسی قرار گرفت. شاخص‌های تشخیصی جهت ارزیابی گاستریت برگرفته از Updated Sydney Classification of Gastritis (۴،۱۴) بود بطور خلاصه متغیرهای مورد بررسی در این مقاله بشکل زیر تعریف شده‌اند:

گاستریت به وجود سلولهای التهابی از هر نوع در لامیناپروپریای مخاط معده اطلاق می‌شد. وجود چند لنفوسیت و پلازما سل در مخاط نرمال قسمت آنترال و کاردیا به مثابه وجود گاستریت تلقی نشد. میزان انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها و پلازما سل‌ها بعنوان شدت (Grade) و میزان انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها بعنوان فعالیت (Activity) گاستریت در نظر گرفته شد.

میزان شدت و فعالیت طبق تعریف از صفر تا ۳ طبقه‌بندی شده و در تمام محاسبات میانگین آنها منظور شد. از مجموع اسکورهای Grade و Activity شاخص دیگری به نام Combined Inflammatory Score (CIS) تعریف شد که این شاخص در هر بیمار شدت و فعالیت گاستریت را بصورت یکجا نشان می‌دهد (۱۵). برای ارزیابی وجود یا عدم وجود عفونت هلیکوباکتریلوری مشاهده و یا عدم مشاهده میکروارگانیزم در هر یک از مقاطع مربوط به هر بیوپسی بصورت جداگانه ثبت گردید. مشاهده باکتری، حداقل در یکی از محل‌های استاندارد بیوپسی بعنوان عفونت گلوبال معده تلقی شده و میزان ارتباط هر یک از ضایعات با توجه به این فرض محاسبه شد.

روش‌های آماری مورد استفاده:

برای نشان دادن وضعیت توزیع متغیرهای مربوط به شدت (Grade)، فعالیت (Activity)، و آماس (CIS) و سن از میانگین و انحراف معیار آن استفاده شد جهت مقایسه میانگین‌ها در دو گروه آلوده به *H.pylori* و غیرآلوده از Independent T. Test بهره گرفته شده است. برای ارزیابی و مقایسه نقش فاکتورهای مؤثر بر میانگین CIS، مدل رگرسیون خطی Step wise با استفاده از متغیرهای سن، محل اقامت ۱۰ ساله اخیر و عفونت *H.pylori* بکارگرفته شد. نرم‌افزار آماری SPSS 10.0 برای ایجاد بانک اطلاعاتی و آنالیز داده‌ها استفاده شد.

جدول شماره ۱- میانگین اسکور شدت گاستریت (grade) در بیوپسی های مختلف معده به تفکیک عفونت *H.pylori*

Statistical difference	- <i>H.pylori</i>		<i>H.pylori</i> ⁺		Total		Biopsy site
	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	
NS	۰/۵۱ (±۰/۷۱)	۹۸	۰/۴۱ (±۰/۷۵)	۴۰۲	۰/۴۳ (±۰/۷۴)	۵۰۰	Bx1
NS	۰/۴۷ (±۰/۷۲)	۹۶	۰/۳۸ (±۰/۷۱)	۴۰۷	۰/۴۰ (±۰/۷۲)	۵۰۳	Bx2
NS	۰/۴۲ (±۰/۶۷)	۹۸	۰/۴۴ (±۰/۷۱)	۴۰۱	۰/۴۳ (±۰/۷۰)	۴۹۹	Bx3
NS	۰/۴۳ (±۰/۶۱)	۹۷	۰/۴۴ (±۰/۶۵)	۴۰۰	۰/۴۳ (±۰/۶۴)	۴۹۷	Bx4
P<0.01	۰/۲۹ (±۰/۴۶)	۹۵	۰/۵۲ (±۰/۶۶)	۴۰۷	۰/۴۸ (±۰/۶۴)	۵۰۲	Bx5
NS	۰/۳۱ (±۰/۵۳)	۹۵	۰/۳۹ (±۰/۵۹)	۳۹۷	۰/۳۷ (±۰/۵۸)	۴۹۲	Bx6

جدول شماره ۲- میانگین اسکور فعالیت گاستریت (activity) در بیوپسی های مختلف معده به تفکیک عفونت *H.pylori*

Statistical difference	- <i>H.pylori</i>		<i>H.pylori</i> ⁺		Total		Biopsy site
	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	
P<0.001	۱/۷۱ (±۰/۹۹)	۹۸	۱/۴۹ (±۱/۰۸)	۴۰۲	۱/۳۴ (±۱/۱۱)	۵۰۰	Bx1
P<0.001	۱/۸۵ (±۱/۰۱)	۹۶	۱/۵۳ (±۱/۰۸)	۴۰۷	۱/۴۰ (±۱/۱۰)	۵۰۳	Bx2
P<0.001	۱/۷۹ (±۱/۰۳)	۹۸	۱/۲۳ (±۱/۰۷)	۴۰۱	۱/۱۴ (±۱/۰۷)	۴۹۹	Bx3
P<0.01	۱/۸۰ (±۱/۰۹)	۹۷	۱/۱۶ (±۱/۱۳)	۴۰۰	۱/۰۹ (±۱/۱۳)	۴۹۷	Bx4
NS	۱/۷۴ (±۰/۹۶)	۹۵	۱/۷۹ (±۱/۰۱)	۴۰۷	۱/۷۸ (±۱/۰۰)	۵۰۲	Bx5
P<0.01	۱/۷۴ (±۰/۹۸)	۹۵	۱/۰۶ (±۱/۰۹)	۳۹۷	۱/۹۹ (±۱/۰۸)	۴۹۲	Bx6

جنس بعنوان یکی از فاکتورهای احتمالی مؤثر بر میانگین اسکور گاستریت، هیچ تفاوتی در میانگین CIS در زنان و مردان مشاهده نگردید.

همچنین محل زندگی ۱۰ سال اخیر افراد نیز به تفکیک شهری و روستایی در میانگین CIS نواحی مختلف معده تأثیری ندارد.

جهت نشان دادن اثر سن بر میانگین CIS، طبق نتایج مدل رگرسیون خطی، این اسکور با ضریب $-۰/۰۰۶$ در بیوپسی شماره ۱ (آنتر) ارتباط معکوس با سن دارد یعنی این اسکور با افزایش سن کاهش می یابد ($R^2=0.122$). فاکتور سن در میانگین CIS نواحی ۲، ۳ و ۴ هیچ تأثیری نشان نمی دهد ولی در بیوپسی ناحیه ۵ (تنه) ضریب $۰/۰۰۸$ نشان دهنده تأثیر مثبت ولی نسبتاً ضعیف سن در افزایش این اسکور است ($R^2=0.031$). این ضریب در ناحیه کاردیا بیشتر شده و در حدود $۰/۰۱$ می باشد و نشان می دهد بیشترین تأثیر سن در افزایش میانگین CIS فقط مربوط به ناحیه کاردیا است ($R^2=0.052$).

همان طور که در جدول شماره ۳ و شکل ۲ مشاهده می شود میانگین (CIS) Combined Inflammatory Score که ترکیبی از دو اسکور قبلی می باشد در بیوپسی تمام نواحی ششگانه در داوطلبان آلوده به *H.pylori* بیشتر از افراد غیرآلوده بوده و این تفاوت در همه قسمت ها تفاوت از نظر آماری قابل ملاحظه می باشد ($p<0.001$). بیشترین اسکور در بیوپسی ناحیه یک ($۱/۹۰$ در افراد آلوده و $۱/۲۲$ در افراد غیرآلوده) دیده می شود. این مقادیر در بیوپسی های قسمت های پروگزیمال بتدریج کاهش یافته و در بیوپسی شماره ۵ کورپوس به کمترین میزان ($۱/۳۱$ در افراد آلوده و $۱/۰۳$ در افراد غیرآلوده) می رسد. میانگین CIS در کاردیا مجدداً افزایش نشان می دهد ($۱/۴۴$ و $۱/۰۴$ به ترتیب در افراد آلوده و غیرآلوده). در ۴۴ درصد افراد آلوده به هلیکوباکتریلوری، CIS در بیوپسی ناحیه ۵ (تنه) بیشتر یا مساوی بیوپسی ناحیه ۲ (آنتر) است. همچنین مقایسه CIS ناحیه کاردیا (بیوپسی ۶) با ناحیه آنتر (بیوپسی ۲) نشان دهنده CIS بیشتر یا مساوی با آنتر در ۵۴٪ افراد آلوده به *H.pylori* می باشد. با در نظر گرفتن

جدول شماره ۳- میانگین اسکور ترکیبی آماس (CIS) در بیوپسی های مختلف معده به تفکیک عفونت *H.pylori*

Statistical difference	<i>-H.pylori</i>		<i>H.pylori</i> ⁺		Total		Biopsy site
	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	
P< 0.0001	۱/۲۲ (±۰/۸۸)	۹۸	۱/۹۰ (±۰/۷۱)	۴۰۲	۱/۷۷ (±۰/۷۹)	۵۰۰	Bx1
P< 0.0001	۱/۳۲ (±۰/۸۵)	۹۶	۱/۹۱ (±۰/۷۲)	۴۰۷	۱/۸۰ (±۰/۷۸)	۵۰۳	Bx2
P< 0.0001	۱/۲۰ (±۰/۹۲)	۹۸	۱/۶۷ (±۰/۷۵)	۴۰۱	۱/۵۸ (±۰/۸۱)	۴۹۹	Bx3
P< 0.0001	۱/۲۴ (±۰/۹۲)	۹۷	۱/۵۹ (±۰/۸۳)	۴۰۰	۱/۵۲ (±۰/۸۶)	۴۹۷	Bx4
P< 0.01	۱/۰۳ (±۰/۸۳)	۹۵	۱/۳۱ (±۰/۷۹)	۴۰۷	۱/۲۶ (±۰/۸۱)	۵۰۲	Bx5
P<0.0001	۱/۰۴ (±۰/۸۹)	۹۵	۱/۴۴ (±۰/۸۵)	۳۹۷	۱/۳۶ (±۰/۸۷)	۴۹۲	Bx6

بحث

دوازدهه و کانسر معده با گاستریت نشان داده شده بود (۲۷-۲۲). الگو و شدت گاستریت تفاوت های واضحی را در این دو بیماری نشان می دهند. گاستریت در بیماری اولسر دوازدهه ابتدا آنتر را درگیر کرده و سپس به سمت تنه پیشرفت می نماید (۲۹، ۲۸، ۲۲). ولی ظاهراً این الگو در بیماران سرطانی متفاوت است. مطالعات نشان می دهند که هیچیک از قسمت های مختلف مخاط معده از درگیری با *H.pylori* مصون نیست با این وجود در بیماران زخم دوازدهه معمولاً درگیری به آنتر محدود است. دلیل این امر شاید در وجود اختلاف در عوامل دیگری در میزبان و یا محیط باشد (۳۲-۳۰). همان طور که در قسمت نتایج مشخص شد، میانگین CIS در هر دو گروه از قسمت دیستال به پروگزیمال معده کاهش می یابد. بدین شکل که بیشترین شدت و فعالیت گاستریت در آنتر مخصوصاً ناحیه *Incisura Angularis* دیده می شود. میانگین CIS در بیوپسی های ۳، ۴ و ۵ این بیماران روند نزولی داشته مخصوصاً در ناحیه ۵ که مربوط به قوس بزرگ تنه معده می باشد، به حداقل خود می رسد. این روند در کاردیا معکوس شده و سیر صعودی می یابد. این روند در هر دو گروه آلوده و غیرآلوده به *H.pylori* دیده می شود. این نتایج با مشاهدات دقیق Genta و همکارانش مطابقت دارد (۳۳، ۳۰). شدت گاستریت (Grade) در بیوپسی های آنتر افراد آلوده کمتر از افراد غیرآلوده به *H.pylori* می باشد ولی هر دو جدول مربوط به اسکور (Activity) گاستریت مزمن و CIS، اختلاف قابل توجهی را در افراد آلوده و غیرآلوده نشان می دهند. با نگاهی عمیق به هر دو جدول مشخص می شود که نقش عفونت *H.pylori* در ایجاد این اختلاف در ناحیه آنتر و کاردیا بسیار

شناخت بهتر توزیع و شدت گاستریت که نقطه شروع تغییرات هیستوپاتولوژیک منجر به بدخیمی در معده می باشد، در درک بهتر پاتوژنز این بیماری مؤثر خواهد بود. با توجه به این نکته، مطالعه حاضر از چند جنبه حائز اهمیت می باشد: اول آنکه حجم نمونه بالای این مطالعه، قضاوت آماری در مورد ارتباط یافته ها را آسان و قابل اعتماد می نماید. دومین نقطه قوت این تحقیق، قدرت تعمیم نتایج آن به یک جمعیت بزرگ به علت انتخاب روش نمونه گیری تصادفی از جمعیت عادی ساکن در یک منطقه می باشد. این دو ویژگی خاص این مطالعه بوده و در مطالعات هیستولوژی مخاط معده کم نظیر می باشد.

سومین و مهم ترین ویژگی این مطالعه، انجام آن در جمعیتی است که قبلاً بروز بالای آدنوکارسینوم معده در آن به اثبات رسیده و نشان داده شده است که بیشترین محل درگیری معده ناحیه کاردیا سپس آنتر بوده است (۱۳). علاوه بر این عفونت هلیکوباکتریلوری بعنوان شایع ترین عفونت انسانی (۱۸-۱۶) که ارتباط آن با تغییرات آماسی نقاط مختلف معده مشخص شده (۲۱-۱۹)، در این مطالعه مفصلاً مورد بررسی قرار گرفته است. تشخیص هیستولوژیک عفونت *H.pylori* در حداقل ۸۰٪ جمعیت بالای ۴۰ سال، آنهم در یک نمونه جمعیتی غیرانتخابی که خود بواسطه وجود علائم گوارشی مراجعه نموده اند، قابل توجه است. با اینکه عفونت *H.pylori* بعنوان مهم ترین عامل در ایجاد گاستریت مزمن، زخم دوازدهه و سرطان معده در ۲ دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است اما قبل از کشف *H.pylori* هم، ارتباط بسیار نزدیک اولسر

آدنوکارسینوم معده (نوع روده‌ای و منتشر) خواهند داشت (۳۷) ، (۱۱) مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در ۴۴٪ افراد آلوده به *H.pylori* CIS در تنه معده بیشتر یا مساوی آنتر است. همچنین در ۵۴٪ این افراد این تساوی یا افزایش در کاردیا نسبت به آنتر مشاهده می‌شود. این یافته در مطالعات قبلی مورد نظر قرار نگرفته است. هرچند این شاخص هنوز بعنوان یک ریسک فاکتور برای پیدایش سرطان کاردیا شناخته نشده است ولی افزایش آن به موازات افزایش خطر پیدایش این نوع تومورها قابل توجه می‌باشد.

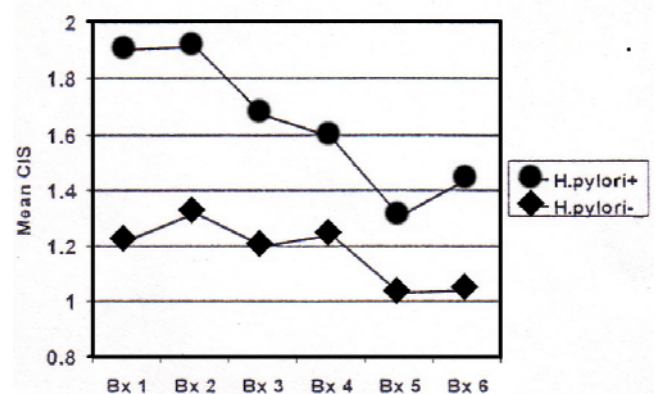
اطلاعات مطالعه حاضر نشان می‌دهد که شدت و فعالیت گاستریت در ناحیه آنتر با افزایش سن کاهش می‌یابد. برعکس آنتر، CIS در قسمت‌های پروگزیمال مخصوصاً کاردیا با افزایش سن شروع به افزایش می‌نماید. این افزایش با یک سیر صعودی و ثابت، تا سنین بالاتر همچنان ادامه می‌یابد. ظاهراً تمام یا بخشی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد گاستریت در ناحیه آنتر با افزایش سن اصلاح و یا حذف می‌شوند ولی این روند مخرب در کاردیا همچنان ادامه می‌یابد. شاید تداوم همین روند که التهاب ناشی از عفونت هلیکوباکتری پیلوری بخشی از آن می‌باشد در ناحیه کاردیا آن هم در سنی که سیستم ایمنی از نظر کشف و نابودی سلول‌های نئوپلاستیک دچار نقصان نسبی است، توجیه دیگری برای بالا بودن نسبی میزان بروز کانسره‌های کاردیا در جمعیت مورد مطالعه باشد.

تشکر و قدردانی

در خاتمه از زحمات جناب آقای دکتر علی مجیدپور و آقای دکتر شهنام عرشی ریاست و معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و آقایان دکتر رضا پورفری، دکتر جعفرزاده، دکتر علی‌علی‌عسگری، دکتر مسعود بابائی، دکتر وحید سپهرام، دکتر اکبر گنجی به خاطر کمک‌های بی‌دریغ در اجرای طرح در استان اردبیل، و از آقایان دکتر سیدعلیرضا سجادی، دکتر علی یونسی، خانم مهری صفری، آقای علی محمدی و آقای امیر ملائی به خاطر مساعدت‌های ویژه در امور آزمایشگاه پاتولوژی، پردازش اطلاعات، و از آقایان دکتر شاهین مرآت، دکتر مهدی بابایی، دکتر رسول ستوده‌منش، دکتر سیامک خالقی و خانم دکتر حقایلی به جهت انجام آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی کمال تشکر را داریم.

چشمگیر بوده و در بیوپسی شماره ۵ یعنی خم بزرگ تنه معده به حداقل میزان خود می‌رسد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کمترین صدمات آماسی در اثر عفونت *H.pylori* در تنه معده مشاهده می‌شود. اطلاعات بدست آمده از مطالعات قبلی روی بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده در این منطقه نیز نشان‌دهنده آن است که تنه معده کمترین احتمال ابتلاء به آدنوکارسینوم را دارد. این دو یافته مؤید این نظریه است که پاتوژن آدنوکارسینوم‌های تنه معده ارتباط واضحی با *H.pylori* ندارد.

شکل ۲- نمودار تغییرات CIS در نواحی مختلف معده به تفکیک آلودگی



با اینکه مطالعات قبلی وجود درجات شدیدتر آماس را در آنتر و کاردیا نشان داده‌اند (۳۳،۳۰)، ولی اختلاف نظر در مورد پاتوژن گاستریت منطقه کاردیا (Carditis) هنوز وجود دارد. عده‌ای *H.pylori* را مهمترین عامل معرفی می‌کنند (۳۵،۳۴) و برخی مؤلفین، نقش ریفلاکس گاستروازوفازیال (GERD) را بسیار پررنگ‌تر می‌دانند (۳۶). این مقاله قصد بحث در مورد GERD و نقش آن در ایجاد کاردیت را ندارد ولی اطلاعات فعلی این مطالعه نشان می‌دهد که *H.pylori* باعث افزایش CIS از ۱/۰۴ به ۱/۴۴ در بیوپسی ناحیه کاردیا شده است. این اختلاف از نظر آماری بسیار قوی ($P < 0.0001$) می‌باشد.

Meining و همکارانشان در مطالعات خود نشان داده‌اند که در مبتلایان به گاستریت ناشی از هلیکوباکتری پیلوری در صورتی که انفیلتراسیون لنفوسیت، پلاسماسل و همچنین نوتروفیل در ناحیه تنه معده ایشان بیشتر یا مساوی ناحیه آنتر باشد، این افراد شانس بیشتری برای ابتلا به هر دو نوع

منابع

1. Graham DY. Helicobacter pylori is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000; 35: 90-7.
2. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RM. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
3. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; ii: 58-9.
4. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
5. Sipponen P, Hyvarinen H, Seppala K, Blaser MJ. Review article: Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(suppl 1): 61-71.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
7. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1431-8.
8. Stolte M, Meining A. Helicobacter pylori gastritis of the gastric carcinoma phenotype: Is histology capable of identifying high-risk gastritis? *J Gastroenterol* 2000; 35: 98-101.
9. Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between Helicobacter pylori gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol* 2001 Feb; 2(2): 88-94.
10. Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002 Oct; 55(10): 770-3.
11. Meining A, Bayerdorffer E, Stolte M. Extent, topography and symptoms of Helicobacter pylori gastritis. Phenotyping for accurate diagnosis and therapy? *Pathologie* 2001 Jan; 22(1): 13-8.
12. Devesa SS, Fraumeni JF Jr. The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 May 5; 91(9): 747-9.
13. Yazdanbod A, Arshi Sh, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran: An endoscopy clinic experience. *Arch Iran Med* 2001; 4(2): 76-79.
14. Clouston AD, et al. Timely Topic: Premalignant lesions associated with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Pathology* 2001; 33: 271-277.
15. El-Omer E, Koien K, Muraay L, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer Patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology* 2000; 118: 22-30.
16. Castro Lde P, Coelho LG. Helicobacter pylori in South America. *Can J Gastroenterol* 1998 Oct; 12(7): 509-12.
17. Kelly DJ. The physiology and metabolism of the human gastric pathogen Helicobacter pylori. *Adv Microb Physiol* 1998; 40: 137-89.
18. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1999 Jan 14; 397(6715): 176-80.
19. Kimura K. Gastritis and gastric cancer. *Asia. Gastroenterol Clin North Am* 2000 Sep; 29(3): 609-21.
20. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol Clin North Am* 2000 Sep; 29 (3): 579-92, v-vi.
21. Asaka M, Kudo M, Kato M, Sugiyama T, Takeda H. Review article: Long-term Helicobacter pylori infection--from gastritis to gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Feb; 12 Suppl 1: 9-15.

22. Faber K. Chronic gastritis: its relation to achylia and ulcer. *Lancet* 1927; 2: 902–907.
23. Siurala M, Kekki M, Varis K, Isokoski M, Ihamaiki T. Gastritis and gastric cancer. *Br Med J* 1972; 3: 530–531.
24. Kekki M, Ihamaki T, Varis K, Isokoski M, Lehtola J, Hovinen E, Siurala M. Age of gastric cancer patients and susceptibility to chronic gastritis in their relatives. A mathematical approach using Poisson's process and scoring of gastritis state. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 673–679.
25. Siurala M, Lehtola J, Ihamaki T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19–23 years' follow-up examinations. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 441–446.
26. Siurala M. Atrophic gastritis: a possible precancerous condition. *Neoplasma* 1974; 21: 253.
27. Siurala M. Gastritis, its fate and sequelae. *Ann Clin Res* 1981; 13: 111–113.
28. Graham DY. Helicobacter pylori: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 105–113.
29. Graham DY. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615–625.
30. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of H. pylori density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342–345.
31. Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression of Helicobacter pylori gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 102: 1575–1582.
32. Stolte M, Eidt S, Ohnsmann A. Differences in Helicobacter pylori associated gastritis in the antrum and body of the stomach. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 229–233.
33. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in Helicobacter pylori infection. *Hum Pathol* 1994; 25: 915–919.
34. Golblum JR, Vicari JJ, Falk GW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and H.pylori infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 633–9.
35. Morini S, Zullo A, Hassan C, et al. Gastric cardia inflammation: role of Helicobacter pylori infection and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2337–2340.
36. Der R, Tsao-Wei D, Demeester T, et al. Carditis, a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(2): 245–252.
37. Meining A, Bayerdorffer E, Muller P, et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Helicobacter pylori. *Virchows Arch* 1998; 432(4): 311–4.