



## مقاله اصلی

# ارزش تشخیصی تست آنتی ژن مدفوعی پلی کلونال جهت بررسی هلیکوباکتریلوری در کودکان

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۴ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۴

### خلاصه

#### مقدمه

عفونت باهلیکوباکتریلوری (HP) می تواند تظاهرات گوناگونی داشته باشد، یکی از تظاهرات معمول این نوع عفونت در کودکان درد قسمت فوقانی شکم است. غیر اختصاصی بودن تظاهرات بالینی از یک سو و همچنین عوارضی همچون گاستریت پایدار، زخم معده، کارسینوم معده و لنفوم بافت لنفوئید مخاطی (MALT LYMPHOMA)، و از سوی دیگر نیاز به بررسی ریشه کنی هلیکوباکتریلوری پس از درمان مناسب مسائلی است که نیاز به تشخیص زودهنگام با یک روش ترجیحاً غیرتهاجمی و کم هزینه را پس از درمان ایجاب می کند. هدف از این مطالعه ارزیابی آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتریلوری در تشخیص این نوع عفونت است.

#### روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی ۱۱۰ بیمار با سن ۱-۱۸ سال با ناراحتی یا درد قسمت فوقانی شکم در بیمارستان دکتر شیخ مشهد از سال ۱۳۸۴-۱۳۸۷ تحت آندوسکوپی فوقانی همراه با بیوپسی معده و ارزیابی نمونه مدفوع با کیت های محتوای آنتی بادی پلی کلونال ضد هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند. نتایج ارزیابی مدفوعی با نتایج حاصل تست اوره آز سریع (RUT) و بررسی بافت شناسی نمونه بافتی معده مقایسه شدند. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت.

#### نتایج

۱۱۰ بیمار (۵۷ مذکر و ۵۳ مونث) تحت ارزیابی قرار گرفتند. ۳۲ بیمار براساس تست اوره آز سریع و هیستولوژی از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت و ۷۸ بیمار منفی بودند. در بررسی آنتی ژن مدفوعی ۳۹ نفر مثبت شدند.

#### نتیجه گیری

تست آنتی ژن مدفوعی دارای حساسیت و ارزش پیشگویی کننده منفی مناسبی می باشد.

**کلمات کلیدی:** هلیکوباکتریلوری، تست آنتی ژن مدفوعی، حساسیت، ویژگی

<sup>۱</sup> سیدعلی جعفری

<sup>۲</sup> حمیدرضا کیانی فر\*

<sup>۳</sup> علی خاکشور

<sup>۴</sup> سیمین هیرادفر

<sup>۵</sup> نونا زابلی نژاد

<sup>۶</sup> عزت خدانشناس

۱-۲- استادیار گوارش دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، کودکان دانشگاه علوم پزشکی

بجنورد، بجنورد، ایران

۴- متخصص آسیب شناسی بیمارستان

دکتر شیخ، مشهد، ایران

۵- دانشیار آسیب شناسی دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- رزیدنت اطفال دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

\* مشهد- بیمارستان قائم- دفتر گروه اطفال

تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۱۲۴۶۹-۹۸+

فاکس: ۰۵۱۱-۸۴۱۷۴۵۱-۹۸+

email:kianifarhr@mums.ac.ir

## مقدمه

عفونت با هلیکوباکتریلوری باعث گاستریت پایدار، ایجاد زخم معده، کارسینوم معده و لنفوم بافت لنفوئید مخاطی<sup>۱</sup> می شود. در گذشته آزمون های تشخیص زیادی برای عفونت هلیکوباکتریلوری مورد توجه بوده است. عفونت هلیکوباکتریلوری می تواند توسط روشهای تهاجمی که نیاز به آندوسکوپی دارند (آزمون اوره آزرسیع، هیستولوژی و کشت) و روشهای غیر تهاجمی (تست تنفس اوره، سرولوژی و تست مدفوع) تشخیص داده شود (۱-۴).

در مطالعات بالینی مجموع آزمون های اوره آزرسیع، هیستولوژی و کشت غالباً باهم به عنوان استاندارد طلایی شناخته می شوند. کشت روش معتبر و دقیقی است و حساسیت آنتی بیوتیک ها را جهت درمان نیز می سنجد (۵). اما نیاز به آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش دارد، سخت و گران است و نتیجه منفی کاذب زیادی را به دنبال دارد. ضمن اینکه بعد از دریافت آنتی بیوتیک یا H<sub>2</sub> بلوکر ویا مهارکننده های پمپ پروتون، نتیجه کشت هلیکوباکتریلوری مخدوش می گردد. علاوه براین، نتایج کشت به تعداد نمونه ها و نیز کیفیت شرایط کشت نیز وابسته است. برای جلوگیری از آندوسکوپی، آزمون های غیرتهاجمی مثل تست تنفسی اوره یا سرولوژی توسعه یافته است. امروزه تست تنفسی اوره مهمترین آزمون پی گیری بعد از ریشه کنی هلیکوباکتریلوری می باشد. انجام آن آسان و غیر تهاجمی است و در هر مکانی قابل انجام می باشد. جهت انجام تست تنفسی اوره زمان زیادی صرف می شود و نیاز به تجهیزات خاصی برای اندازه گیری <sup>13</sup>C یا <sup>14</sup>C دارد، با اینکه دارای حساسیت بالایی است ولی انجام آن برای بچه ها ناخوشایند است (۶). سرولوژی نیز به طور وسیعی برای غربالگری بیماران با عفونت هلیکوباکتریلوری مورد استفاده قرار گرفته است. آزمون های سرولوژیکی سریع و نسبتاً ارزان هستند ولی محدودیت های زیادی دارند. از آزمون های سرولوژیکی نمی توان برای پی گیری بعدی ریشه کنی هلیکوباکتریلوری استفاده کرد و در مقایسه با تست تنفسی اوره به دلیل واکنش متقابل با باکتری های دیگر از ویژگی پایین تری برخوردار است.

از طرفی این آزمون ها در کودکان خردسال غیر قابل اعتماد و اجرای آنها مشکل است. همچنین آزمون های سرولوژیکی در کودکان خردسال از حساسیت پایینی نیز برخوردار است. آزمون غیر تهاجمی دیگری که برای کودکان توصیه شده است، آزمون مدفوع است. تلاش برای جداسازی هلیکوباکتریلوری از نمونه های مدفوع انسان نشان داده است که ارگانسیم زنده فقط در درصد کمی از موارد در مدفوع وجود دارد ولی شواهد غیر مستقیم پیشنهاد کرده است که ارگانسیم یا بخشی از آن می تواند در مدفوع یافت شود. امروزه آزمون ها و کیت های متعددی جهت بررسی آنتی ژن این ارگانسیم در مدفوع وجود دارد.

با توجه به نتایج متناقض در یافته ها و تحقیقات اخیر هدف از این مطالعه، انجام این آزمون در بیماران مراجعه کننده است (۷).

## روش کار

در این مطالعه که به صورت توصیفی مقطعی انجام شد تعداد ۱۱۰ بیمار (۵۷ مذکر و ۵۳ مونث) با سن ۱-۱۸ ساله که به دلیل مشکلات گوارشی نیاز به انجام آندوسکوپی فوقانی داشتند و جهت انجام اقدام تشخیصی فوق به بیمارستان دکتر شیخ مشهد از سال ۸۴ تا ۸۷ ارجاع شده بودند، وارد مطالعه شدند. از تمام شرکت کنندگان یا والدین آنها رضایت جهت ورود به طرح گرفته شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: استفاده از مهار کننده های پمپ پروتون، H<sub>2</sub> بلوکرها، یا آنتی بیوتیکها در طی ۴ هفته قبل از آندوسکوپی، بیماری کبدی جدی، بدی حال عمومی، وجود دریچه های قلبی مصنوعی.

در تمام بیماران آزمایش برای آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتریلوری انجام شد. به این صورت که نمونه مدفوع بیماران در معرض کیت های حاوی آنتی بادی پلی کلونال ضد هلیکوباکتریلوری جهت یافتن آنتی ژن باکتری قرار گرفت. از سوی دیگر آندوسکوپی فوقانی همراه با بیوپسی از آنتروم معده در بیماران فوق انجام شد. نمونه های بیوپسی تحت آزمایش اوره آزرسیع (RUT) و ارزیابی بافت شناسی از نظر هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند. در این مطالعه افرادی از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت در نظر گرفته شدند (استاندارد طلایی) که در آنها هم آزمایش اوره آزرسیع و هم شواهد بافت شناسی مثبت بود. سپس اطلاعات

<sup>1</sup> Malt Lymphoma

### بحث

تست آنتی ژن مدفوعی در سالهای اخیر گسترش یافته است. بعضی مطالعات معتقدند این تست برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری مفید است. در بعضی مطالعات دیگر دقت پائین برای این تست ذکر گردیده است در مطالعه حاضر حساسیت و ویژگی برای H پیلوری به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۱٪ و ارزش اخباری مثبت ۸۲٪ و ارزش اخباری منفی ۱۰۰٪ ارزیابی شد.

بورشیانگ<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۲) در تحقیقی به بررسی آنتی ژن مدفوع برای غربالگری عفونت و ارزیابی موفقیت ریشه کنی ۳ روزه و ۷ روزه در بیماران گاسترکتومی پارشیل پرداختند و به این نتیجه رسیدند که آنتی ژن مدفوع هلیکوباکترپیلوری ابزار بسیاری معتبری برای غربالگری هلیکوباکترپیلوری قبل از درمان و ارزیابی موفقیت در ریشه کنی می باشد (۸).

گیسبرت<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۴) بررسی جامعی بر دقت تست آنتی ژن مدفوع برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری انجام دادند. آنها ۸۹ تحقیق (۱۰۸۵۸ بیمار) را مورد بررسی قرار دارند و میانگین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۱٪، ۹۳٪، ۹۲٪ و ۸۷٪ به دست آوردند (۹).

بهوا<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۷) با بررسی ۹۰ بیمار حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این تست را ۹۷٪ با اطمینان ۹۵٪ بین ۹۲٪-۹۹٪ ذکر نمودند. دقت تشخیص ۹۷٪ با اطمینان ۹۵٪ بین ۹۲٪-۹۹٪ بود. آنها به این نتیجه رسیدند که تست آنتی ژن مدفوع منوکلونال برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری از دقت بسیار بالایی برخوردار است (۱۰).

ارزین<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۴) در مقایسه دو روش متفاوت آنتی ژن مدفوع (منوکلونال و پلی کلونال) حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و دقت تشخیصی ۹۳٪، ۹۰٪، ۹۸٪، ۶۸٪، ۹۳٪ برای تست منوکلونال و ۸۴٪، ۶۷٪، ۹۴٪، ۴۰٪ و ۸۱٪ برای تست پلی کلونال را به دست آوردند که این معیارها برای تست منوکلونال به طور معنی دار بیشتر از تست پلی کلونال بود (۱۱).

جمع آوری شده با نرم افزار آماری SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و دقت تست با متد استاندارد بررسی شد. CI ۹۵٪ برای هر تست انجام شد. انجام این تحقیق به تائید معاونت پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسید.

### نتایج

در بین ۱۱۰ بیمار مورد بررسی، ۵۷ نفر مذکر و ۵۳ نفر مونث بودند. سن بیماران ۱ تا ۱۸ سال بود (متوسط ۷/۸ سال). طبق تعریف انجام شده با توجه به تست طلایی این مطالعه شیوع هلیکوباکتر پیلوری در جمعیت مورد مطالعه ۲۹٪ بود. در ۳۲ بیمار بافت شناسی و تست اوره آزر سریع از نظر هلیکوباکترپیلوری مثبت بود. ۳۹ بیمار دارای آزمایش مدفوعی مثبت بودند، ۷ بیمار از ۳۹ بیمار که دارای آزمایش مدفوع مثبت بودند، بافت شناسی و اوره آزر آنها منفی بود. از این میان ۵ مورد زیر ۵ سال، ۱ نفر ۵ تا ۱۲ سال و ۱ مورد بالای ۱۲ سال بودند. ارتباط معنی داری بین سن و تست مدفوعی مثبت کاذب وجود داشت (p=۰/۰۲).

در ۷۱ بیمار هیچ تستی مثبت نبود که در جدول ۱ مشخصات مربوط به حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی تست مدفوعی آمده است.

جدول ۱- مشخصات مربوط به حساسیت و ویژگی و... تست مدفوعی

	فاصله اطمینان		
	مقدار تخمینی	حد پایینی	حد بالایی
شیوع	۰/۲۹	۰/۲۱	۰/۳۸
حساسیت	۱	۰/۸۶	۱
ویژگی	۰/۹۱	۰/۸۱	۰/۹۶
ارزش اخباری مثبت	۰/۸۲	۰/۶۶	۰/۹۲
ارزش اخباری منفی	۱	۰/۹۳	۱

<sup>1</sup> Borshyang

<sup>2</sup> Gisbert

<sup>3</sup> Bhewa

<sup>4</sup> Erzín

### نتیجه گیری

تست آنتی ژن مدفوع غیر تهاجمی است و به راحتی قابل انجام بوده و سریع است، هزینه کمتری نسبت به آندوسکوپی و روشهای تهاجمی دارد و چون در کودکان تست سرولوژی و تنفسی قابل اعتماد نیست، روش مناسبی می باشد. در مطالعه حاضر حساسیت بالای این تست به اثبات رسید که با توجه به این مسئله می توان به نتایج منفی تست فوق اعتماد کرد و لذا برای غربالگری تست مناسبی است و ارزش اخباری منفی بالا این نکته را تایید می نماید. البته ارزش اخباری مثبت در این تحقیق نسبت به تحقیقات قبلی بخصوص در مطالعه گیسبرت و چرز کمتر است و احتمالاً تعدادی از این موارد مثبت کاذب به خطای آزمایشگاهی مربوط باشد، در نتیجه توصیه می شود که موارد مثبت این تست با سایر روش ها تایید شود. با توجه به اینکه در تحقیقات مختلف، حساسیت و اختصاصی بودن این آزمون قبل و بعد از درمان متفاوت بوده است، پیشنهاد می شود که در تحقیقی دیگر، نتایج به دست آمده از این تست قبل و بعد از درمان با هم مقایسه شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند از کلیه همکاران بخش آندوسکوپی و اتاق عمل و نیز آزمایشگاه بیمارستان دکتر شیخ که در انجام این طرح همکاری داشتند تشکر نمایند.

لهمان<sup>۱</sup> و همکار (۲۰۰۳) در بیماران درمان نشده حساسیت ۹۶٪، ویژگی ۹۳٪ را برای تست HPSA پلی کلونال در مقایسه با هستهای رفرنس استاندارد (تست اوره آز سریع و هیستولوژی و کشت) به دست آورد (۱۲).

دگوچی<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه برای تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری بعد از درمان با استفاده از مقایسه آنتی بادی منوکلونال و پلی کلونال بر مدفوع بیماران به این نتیجه رسیدند که حساسیت و ویژگی آنتی بادی منوکلونال ۹۱/۶٪ و ۹۸/۴٪ و برای پلی کلونال ۸۷٪ و ۹۷/۵٪ می باشد (۱۳).

کیندرمن<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه ای با عنوان عفونت هلیکوباکتریلوری در اطفال، ذکر کرده است که تست منوکلونال آنتی ژن مدفوع به طور وسیعی استفاده می شود و دقیق است اما دقت آن در کودکان خردسال کمتر است (۱۴). در مطالعه حاضر نیز دقت این تست در کودکان زیر ۵ سال کمتر از کودکان بزرگ بود. رفیعی و همکاران در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۲ در تبریز انجام شد، حساسیت، ویژگی، ارزش پیش بینی کمتر مثبت و منفی تست آنتی ژن مدفوع به ترتیب ۵۴/۸، ۴/۷۹، ۸۲/۹، ۴۹/۹٪ ذکر کردند و نتیجه گرفتند که تست آنتی ژن مدفوع هلیکوباکتریلوری از حساسیت و ویژگی کمتری نسبت به روشهای استاندارد طلایی برخوردار است (۱۵). رایچی<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۹) با استفاده از تست آنتی ژن مدفوعی در بیماران با هلیکوباکتریلوری به این نتیجه رسیدند که این تست برای تشخیص اولیه ضعیف است (۱۶).

<sup>1</sup> Lehmann

<sup>2</sup> Deguchi

<sup>3</sup> Kindermann

<sup>4</sup> Ritchie

**References:**

- 1- Graham DY, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y, *et al.* Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53:1235-1243.
- 2- Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-1048.
- 3- Suerboun S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1170-1186.
- 4- IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes liver flukes and Helicobacter pylori. IARC monograph evaluation carcinogenic risks human 1994; 61:1-241
- 5- Najafi M, Kianifar H, Khodadad A, Ahmadi A, Falsa FJ. Endoscopic nodular gastritis: an indicator of helicobacter infection. *Med J Islam Repub Iran (MJIRI)* 2005; 19:195-199.
- 6- Enroth H, Krooz W, Rohan T, Nyrén O, Engstrand. Does the method of Helicobacter pylori detection influence the association with gastric cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:884-890.
- 7- Rowland M, Bourke B, Drumm B. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. In: Kleinman RE, Sanderson LR, Goulet O. Walker's pediatric gastrointestinal disease. 5<sup>th</sup> ed. 2008. p.144-148.
- 8- Sheu BS, Yang HB, Wang YL, H. Pylori stool antigen assay to screen H. pylori infection and to monitor the outcome of 3-day and 7-day triple therapy for patients with partial gastrectomy. *Helicobacter* 2002;7:199-204
- 9- Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9:347-368.
- 10- Yusuf B, Ida H, Phaik-Leng C, Parasakthi N, Khean-Lee G. Evaluation of the monoclonal stool antigen test for Helicobacter pylori in an Asian population with dyspepsia. *J Dig Dis* 2007; 8:207-210.
- 11- Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Kocazeybek B. Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of Helicobacter pylori infection in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2004; 9:657-662.
- 12- Lehmann FS, Beglinger C. Current Role of Helicobacter pylori Stool Tests. *Digestion* 2003; 68:2-3. ProQuest Health and Medical Complete pg. 119
- 13- Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Fukuda R, Nishina M, *et al.* Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing Helicobacter pylori infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44:713-716.
- 14- Kindermann A, Lopes AI. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2009; 1:52-57.
- 15- Rafeey M, Nikvash S. Detection of Helicobacter pylori antigen in stool samples for diagnosis of infection in children. *East Mediterr Health J* 2007; 13:1067-1072.
- 16- Ritchie B, Brewster D, Tran C, Betty Y, Davidson G, Butler R. Lack of diagnostic accuracy of the monoclonal stool antigen test for detection of helicobacter pylori infection in young Australian aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 287-289.