

بررسی رابطه عفونت گوارشی هلیکوباکتر پیلوری با کانسر حنجره

منوچهر خوش باطن^۱، مسعود نادر پور^۲، نجمه دوست محمدیان^{۳*}

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد، دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
۲. متخصص گوش و حلق و بینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳. دستیار گوش و حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* نشانی برای مکاتبه: تبریز، گلباد، کوی ماندانا، کوچه نرگس، پلاک ۸۹ طبقه ۲، تلفن: ۳۳۶۵۷۶۳ - ۰۴۱۱، همراه: ۰۹۱۲۵۱۱۶۹۱۳، نمابر: ۰۴۱۱ - ۳۳۵۲۰۷۶، n_dostmohammadian@yahoo.com

دریافت مقاله: اردیبهشت هشتاد و هفت پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و هفت

چکیده

سا بقه و هدف: راههای تنفسی - گوارشی فوقانی اتیولوژی های مشترک زیادی مانند سیگار و الکل دارند. چون حنجره قسمتی از راه تنفسی - گوارشی فوقانی است بنابراین می توان فرض کرد که هلیکوباکتر پیلوری نقشی در پاتوژنز کانسر حنجره همانند معده ایفا می کند. هدف این مطالعه تعیین ارتباط بین هلیکوباکتر پیلوری (HP) معده و HP سطح بافتی حنجره با کانسر حنجره است. روش کار: مطالعه ما یک مطالعه مورد - شاهدهی در بخش گوش و حلق و بینی در یک بیمارستان آکادمیک بود. ۶۵ بیمار با کانسر حنجره با ۶۵ مورد گروه کنترل بدون کانسر، تحت ازوفاگوستروئودنوسکوپی و بیوپسی از معده قرار گرفتند. بیوپسی های ناحیه انتر و تنه معده برای وجود HP با تست اوره آز سریع تحت ارزیابی قرار گرفتند. برای بررسی نقش HP در سطح بافتی حنجره، قطعات بافتی از اسکواموس سل کارسینوم و ضایعات خوش خیم حنجره برای وجود HP تحت ارزیابی بافت شناسی و تست اوره آز سریع قرار گرفت. داده ها با برنامه SPSS تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: در دو گروه موارد مثبت تست اوره آز سریع برای HP معده مشابه بود. ۴۹/۲ درصد در گروه مورد در مقابل ۴۰ درصد در گروه کنترل ($P = ۰/۲۹۰$). اما در گروه کانسر حنجره موارد مثبت تست اوره آز سریع برای HP فقط تنه معده پائین تر و موارد مثبت تست اوره آز سریع برای HP انتر به تنهایی یا همراه تنه به طور قابل ملاحظه نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. ($P = ۰/۰۴۸$). در نمونه های بافتی در ۴۴ مورد کانسر حنجره و ۳۰ مورد ضایعات خوش خیم حنجره با ارزیابی هیستوپاتولوژیک و همچنین تست اوره آز سریع، HP یافت نشد.

نتیجه گیری: مطالعه ما نتوانست HP را به عنوان یکی از اتیولوژی های بروز کانسر حنجره نشان دهد. اما از این فرضیه حمایت می کند که وجود کلونیزاسیون HP فقط در ناحیه تنه با کاهش اسیدیته معده اثر محافظتی و وجود آن در ناحیه انتر با افزایش اسیدیته معده اثر محرک در بروز کانسر حنجره ایفا می کند و به نظر می رسد که ریفلاکس اسید اتیولوژی زمینه ای برای بروز کانسر حنجره باشد.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری - کانسر حنجره - تست اوره آز سریع

مقدمه

سیگار همراه با الکل خطر را تا ۳۴ برابر افزایش می دهد، وجود کانسر سرگردن در افراد فامیل، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، رادیوتراپی قبلی، کانسر سرگردن قبلی، ژنتیک، نوع چای، مواد شیمیایی و سابقه فامیلی مثبت می شود. ریفلاکس گاستروازوفازیا (GER) به عنوان یک عامل خطر برای کارسینوم لارنژیال مطرح شده اگر چه ارتباط ثابت شده نیست (۱).

کانسر حنجره از کانسره های شایع است که اغلب در مردان ۵۰ تا ۶۰ ساله دیده می شود. اپیدمیولوژی کانسر حنجره در ۴۰ سال گذشته تغییر یافته است. نسبت مردان به زنان از ۱۵ به ۱ به حد ۵ به ۱ کاهش یافته است. زنان جایگاه مساوی با مردان از نظر قرار گرفتن در محیط سمی و کشیدن سیگار پیدا کرده اند. عوامل دخیل در کانسر حنجره شامل استفاده از تنباکو (با سیگار افزایش ۱۳ برابری در خطر ابتلا به کانسر حنجره وجود دارد و

روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی و به منظور دستیابی به هدف اختصاصی اول (تعیین رابطه HPV با کانسر حنجره)، حجم نمونه برای هر گروه ۶۵ نفر (طبق جدول کوهن با توان آزمون ۹۹ درصد، ضریب اثر ۵۰ درصد و خطای ۰/۰۵) تعیین شد. جمعیت مورد مطالعه در گروه بیماران شامل افرادی که در طی فاصله زمانی ۲۰ ماه (از تیرماه ۱۳۸۵ تا بهمن ماه ۱۳۸۶) در دپارتمان گوش و حلق و بینی بیمارستان امام خمینی تبریز تحت لارنگوسکوپی مستقیم و بیوپسی قرار گرفته و تشخیص SCC حنجره برای آنها داده شده بود یا افرادی که با تشخیص SCC حنجره تحت لارنژکتومی قرار می گرفتند می شد. این افراد با پاتولوژی SCC حنجره تحت اندوسکوپی و بیوپسی از ناحیه انترو تنه معده قرار گرفتند. ابتدا از محدوده ۲-۳ سانتی متر بالای پیلور بعد ۲-۳ سانتی متر زیر کاردیا به تفکیک با دو فور سپس جداگانه بیوپسی انجام شده و نمونه بیوپسی بافتی معده جهت بررسی عفونت هلیکوباکتریپیلوری تحت آزمون اوره آز سریع قرار می گرفت. نتیجه مثبت آزمون از نظر عفونت هلیکوباکتریپیلوری با مشاهده تغییر رنگ محلول در اوره که در ساعت اول و ۲۴ ساعت بعد مشاهده می شد بود. گروه کنترل (۶۵ نفر) کلیه افرادی بودند که به دلایل دیگر که مرتبط با عفونت هلیکوباکتریپیلوری نبوده تحت اندوسکوپی قرار گرفتند و نیز افراد بستری که به دلیل سن بالا داوطلبانه حاضر به اندوسکوپی شدند نیز وارد مطالعه ما شدند. از این بیماران نیز بیوپسی از ناحیه انترو تنه معده بعمل آمد و آزمون اوره آز سریع انجام شد. این افراد از نظر محدوده سنی و جنسی شبیه گروه بیماران بوده و نیز از نظر سابقه مصرف سیگار و الکل و سایر عوامل خطر مشابه بودند و مانند گروه بیماران سابقه مصرف آنتی بیوتیک در دو هفته اخیر و مصرف داروهای مهار کننده پمپ پروتون و بیسموت در چهار هفته اخیر که موجب منفی کاذب تست اوره آز سریع می شد را نمی دادند. گروه کنترل در شرح حال و معاینه لارنگوسکوپی علامتی به نفع کانسر حنجره نداشتند. رضایت نامه کتبی آگاهانه از گروه بیماران، جهت عمل جراحی بیوپسی حنجره و لارنژکتومی و رضایت نامه کتبی آگاهانه از گروه بیماران و گروه کنترل، جهت اندوسکوپی معده و بیوپسی گرفته شد.

در هدف دوم بررسی ارتباط هلیکوباکتریپیلوری با کانسر حنجره در سطح بافت حنجره، نمونه های تهیه شده از بیوپسی حنجره چه SCC و چه ضایعه خوش خیم (پولیپ ندول، گرانولوم) براساس جواب پاتولوژی تحت آزمون اوره آز سریع در خود اتاق عمل قرار گرفته و تغییر رنگ در ساعت اول یادداشت شد و نیز نمونه پاتولوژی جهت مطالعه بافت شناسی بعد از فیکس شدن در فرمالین ۱۰ درصد بارنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین جهت وجود HPV توسط پاتولوژیست ارزیابی گردید. در این مطالعه فرعی، گروه مورد، بیماران دارای SCC حنجره (۴۴ مورد) بودند و چون بیوپسی از حنجره سالم از نظر اخلاقی صحیح نمی باشد ما از افراد با ضایعات خوش خیم (پولیپ، ندول، گرانولوم) به عنوان گروه کنترل در هدف دوم استفاده کردیم که ۳۰ مورد بودند که نتیجه تست اوره آز سریع و بافت شناسی از نظر HPV در دو گروه در نمونه نسجی حنجره ارزیابی گردید. داده های به دست آمده از مطالعه به وسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی - درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمونهای تفاوت میانگین برای گروههای مستقل (Independent Sample T-test) و آزمون رابطه مجذور کای (X^2) و آزمون دقیق فیشر (Fisher's Exact test) و با استفاده از نرم افزار آماری Spss، مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در این مطالعه Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

HPV به علت افزایش پرولیفراسیون در سلولهای اپی تلیال حنجره از نظر اپیدمیولوژیک به عنوان یک عامل اتیولوژیک کانسر حنجره در نظر گرفته شده است (۲). عوامل عفونی دیگر از جمله هلیکوباکتریپیلوری (HP) نیز با پرولیفراسیون سلول اپی تلیال ممکن است خطر ابتلا به کانسر حنجره را افزایش دهند. پرولیفراسیون افزایش یافته اپی تلیوم معده به علت عفونت HP مزمن یکی از HP یک باسیل تاژک دار ماریچی است در موکوس معده و یا محللای با متلاپلازی معده زندگی می کند و چندین مکانیسم مقاومت به اسید معده دارد. این باکتری موادی از قبیل اوره آز، کاتالاز و لیپاز را تولید می کند که تکثیر آن را در مخاط معده تسهیل کرده و موجب آزار مخاطی می شود. میزان شیوع هلیکوباکتریپیلوری در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و تا حد زیادی به سطح بهداشت عمومی بستگی دارد. شیوع هلیکوباکتریپیلوری تقریباً ۳۰ درصد در آمریکا و کشورهای توسعه یافته است و این میزان در کشورهای در حال توسعه به بالای ۸۰ درصد می رسد و شیوع با افزایش سن افزایش می یابد. HP می تواند ایجاد عفونت حاد یا مزمن کند و هم اکنون، این باکتری به عنوان عامل اتیولوژیک گاستریت مزمن، اغلب زخم های پپتیک و آدنوکارسینوم و لنفوم بافت لنفوئید مرتبط با مخاط (MALT) معده شناخته شده است. شایعترین شکل گاستریت ایجاد شده توسط HP، گاستریت غالب در ناحیه انترو معده است و خود را به صورت زخم اثنی عشر نشان می دهد. درجه فعال بودن گاستریت، آسیب اپی تلیال سطحی، متاپلازی رودهای و آتروفی در کسانی که $Caga^+$ هستند بیشتر است (۴). بیمارانی که گاستریت غالب در تنه معده دارند، در نهایت دچار زخم معده، متاپلازی رودهای و بالاخره کارسینوم معده می گردند (۹-۴).

آزمونهای تشخیصی عفونت HP به دو دسته تهاجمی و غیر تهاجمی تقسیم می شوند. آزمونهای غیر تهاجمی شامل سرولوژی، آزمون تنفسی اوره و آنتی ژن مدفوع است. سرولوژی برای ارزیابی میزان تاثیر درمان و پاکسازی عفونت مفید نیست. آزمونهای تهاجمی اندوسکوپی و بیوپسی است که شامل تست اوره آز سریع، بافت شناسی و کشت است. بیماران با سن بالای ۵۰ سال بهتر است برای تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری اندوسکوپی شوند و بیوپسی از مخاط معده به عمل آید. وقتی از نظر بالینی اندوسکوپی ضرورت پیدا می کند، آزمایش اوره آز سریع اولین انتخاب خواهد بود که توسط یک بیوپسی مخاطی که درون محلول دارای اوره انداخته می شود انجام می گیرد. تغییر رنگ نشان دهنده تجزیه اوره توسط باکتری و قلیائی شدن محیط است که در ساعت اول تا ۲۴ ساعت اول مشاهده می شود. این آزمون حساسیت ۹۵-۸۰ درصد و اختصاصیت ۱۰۰-۹۵ درصد دارد. این روش ارزان و ساده است. آزمون بافت شناسی نیز حساسیت ۹۰-۸۰ درصد و اختصاصیت بالای ۹۵ درصد دارد (۴). با توجه به اینکه کانسر حنجره از کانسرهای شایع است که مورتالیتی و موربیدیتی زیاد دارد، تشخیص عوامل خطر و پیشگیری و درمان آنها در کاهش کانسر و کاهش مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از آن نقش بسزائی دارد. مطالعاتی که در زمینه رابطه کانسر حنجره با HP انجام شده بیشتر بر اساس سرولوژی و یافتن آنتی بادی بوده است (۱۰ و ۱۱). نشان داده شده که هلیکوباکتریپیلوری پرولیفراسیون سلولی و آپوپتوز را در طول فاز اولیه التهاب مزمن مخاط معده ایجاد می کند. در حالیکه در ترانسفورماسیون بدخیمی مخاط معده، آپوپتوز متوقف می شود، میزان پرولیفراسیون سلولی به طور پیشرونده افزایش می یابد. پرولیفراسیون افزایش یافته اپی تلیال معده به علت التهاب هلیکوباکتریپیلوری مزمن یکی از پیش زمینه های فرایند کارسینوز است. HP در سطح بافتی حنجره نیز ممکن است با پرولیفراسیون افزایش یافته اپی تلیال هما نند HPV سبب کانسر حنجره شود (۳ و ۱۲). مطالعه حاضر با هدف تعیین رابطه هلیکوباکتر با کانسر حنجره انجام گرفته است.

یافته‌ها

در گروه کانسر حنجره از ۶۵ بیمار، ۶۳ نفر مرد و ۲ نفر زن بودند. متوسط سنی این گروه $61/75 \pm 7/70$ سال بود. گروه کنترل نیز از ۶۵ نفر ۶۳ نفر مرد و ۲ نفر زن بودند. متوسط سنی این گروه $61/66 \pm 7/62$ سال بود. گروه بیماران و کنترل از نظر سنی با هم همخوانی داشتند. در گروه کانسر حنجره از ۶۵ بیمار ۵۱ نفر ($78/5\%$) سیگاری و ۱۹ نفر ($29/2\%$) سابقه مصرف الکل را داشتند. این مورد در گروه کنترل به ترتیب ۴۸ نفر ($73/8\%$) و ۱۷ نفر ($26/2\%$) بود. بقیه عوامل خطر در دو گروه وجود نداشت. گروه کنترل از نظر جنس و سیگاری بودن و سابقه مصرف الکل با گروه کانسر حنجره هم‌خوانی داشتند. در آندوسکوپی انجام شده بیوپسی از انترو و تنه معده و بررسی هلیکوباکتریلوری با تست اوره‌آز سریع در ساعت اول و ۲۴ ساعت بعد از آندوسکوپی، موارد تغییر رنگ محلول اوره و تست مثبت در گروه کانسر حنجره ۳۲ مورد ($49/2\%$) و در گروه کنترل ۲۶ مورد (40%) بود که بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌دار به دست نیامد. در گروه کانسر حنجره از ۳۲ مورد، ۵ مورد تنه به تنهائی و صفر مورد انترو به تنهائی و موارد تنه و انترو هر دو با هم در ۲۷ مورد از نظر HP مثبت بودند. در گروه کنترل از ۲۶ نمونه این موارد به ترتیب ۱۰، ۶ و ۱۰ مورد بودند. در گروه کانسر حنجره از ۳۲ موردی که HP مثبت داشتند، ۵ مورد فقط در ناحیه تنه معده این تست مثبت بود و این در گروه کنترل از ۲۶ مورد شامل ۱۰ مورد بود که فقط در تنه معده تست اوره‌آز سریع مثبت و در انترو منفی بود ($P=0/048$). در گروه کانسر حنجره از ۳۲ موردی که HP مثبت داشتند ۲۷ مورد تست اوره‌آز سریع در انترو مثبت بود که ممکن بود تنه نیز مثبت یا منفی باشد و این در ۲۶ مورد گروه کنترل ۱۶ مورد را شامل می‌شد ($P=0/048$). شایعترین یافته آندوسکوپی در هر دو گروه گاستریت اروزیو بود. در گروه کانسر حنجره از ۶۵ مورد ۵۷ بیمار ($87/7\%$) یافته آندوسکوپی مثبت از نظر التهاب واروزیون و زخم داشتند (این در حالی بود که هیچکدام علائم گوارشی نداشتند) که این امر در گروه کنترل ۳۸ مورد ($58/5\%$) بود ($P=0/001$). در دو گروه کانسر حنجره و گروه کنترل مواردی که ازوفاژیت اروزیو و گاستریت اروزیو به تنهائی یا همراه موارد دیگر داشتند به ترتیب ۴۸ و ۲۹ مورد بودند ($P=0/001$). در گروه کانسر حنجره از ۶ مورد ($10/5\%$) اولسر معده وجود داشت که در گروه کنترل وجود نداشت ($P=0/012$).

در هدف دوم از گروه بیوپسی کانسر حنجره از ۴۴ بیمار ۴۲ مرد و ۲ زن بودند با متوسط سنی $63/12 \pm 7/60$ سال و در گروه بیوپسی از ضایعات خوش خیم که شامل پولیپ، ندول و گرانولوم بودند، از ۳۰ بیمار ۲۴ مرد و ۶ زن با متوسط سنی $39/83 \pm 6/70$ سال بودند. قطعات بافتی به دست آمده از گروه کانسر حنجره و گروه ضایعات خوش خیم با تست اوره‌آز سریع از نظر هلیکوباکتریلوری در ساعت اول ارزیابی گردید که در هیچکدام تغییر رنگ محلول (تست مثبت) در ساعت اول مشاهده نگردید. همچنین قطعات بافتی در دو گروه بعد از فیکس شدن با فرمالین ۱۰ درصد بارنگامیزی همتوکسیلین - انوزین و توسط یک متخصص پاتولوژی بررسی گردید که در هیچ یک هلیکوباکتریلوری یافت نشد.

بحث

در مطالعه ما اکثر بیماران کانسر حنجره در دهه ۶ و ۷ قرار داشتند از بیماران ۶۳ نفر مرد و ۲ مورد زن بودند که این با نسبت مردان به زنان که در گزارشات ۱۵ به ۱ اواخر ۵۰ به ۱ ذکر شده تفاوت دارد. علت تفاوت در مطالعه ما نسبت به جوامع غربی می‌تواند به علت مواجهه کمتر زنان در جامعه ما با عوامل خطر اصلی (سیگار و الکل) و نیز محیط توکسیک باشد. احتمال مراجعه کمتر زنان

نیز مطرح است. در آندوسکوپی و بیوپسی از انترو و تنه معده، موارد مثبت تست اوره‌آز سریع HP در ساعت اول و ۲۴ ساعت بعد و کلونیزاسیون HP در معده در گروه کانسر و گروه کنترل مشابه بود. اکثر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده روی یافته‌های سرولوژیک بوده است. در مطالعه Aygenc و همکارانش نقش هلیکوباکتریلوری را در SCC حنجره بررسی کردند. آنها آنتی بادی IgG را در مقابل HP با تکنیک Elisa در ۲۶ بیمار با SCC حنجره و ۳۲ مورد گروه کنترل بدون کانسر که با بیماران هم خوانی داشتند ارزیابی کردند. انسیدانس سرولوژی مثبت در گروه بیمار ۷۳/۰۷ درصد و در گروه کنترل ۴۰/۶۲ درصد بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. آنها به این نتیجه رسیدند که HP می‌تواند یک نقش اتیولوژیک در SCC حنجره داشته باشد (۱۰). این مطالعه به علت کم بودن تعداد بیماران چندان قابل اعتماد نیست و نیز اینکه در کشورهای در حال توسعه و از جمله در کشور ما سرولوژی در اکثر افراد مسن مثبت است. در مطالعه‌ای که در جنوب شرقی ایران انجام شده است میزان مثبت بودن آنتی‌بادی بر علیه هلیکوباکتریلوری با روش Elisa در سن ۵۰-۴۱ سالگی حدود ۷۳/۴۶ درصد و در سن ۶۰-۵۱ سالگی ۷۵/۷۵ درصد بوده است (۱۳). در یک مطالعه انجام شده در شهر سمنان در سال ۷۸ در میان ۷۰۰ نفر که به روش نمونه گیری خوشه‌ای تصادفی با روش Elisa انجام شد میزان شیوع کلی آنتی بادی بر علیه HP ۴۸٪ به دست آمد که در دهه هفتم زندگی ۶۵ درصد بود (۱۴). بنابراین سرولوژی در جوامع ما چندان کمک کننده نیست.

در مطالعه‌ای که در مشهد صورت گرفته در ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر حنجره و هیپوفارنکس، ۶۳٪ آنتی بادی مثبت داشتند که این میزان در گروه شاهد ۲۶٪ بوده است (۱۵). همانطور که گفته شد سرولوژی در کشور ما چندان کمک کننده نیست. در مطالعه Grandis و همکاران و نیز مطالعه Rubin و همکارانش در سال ۲۰۰۳ که حضور آنتی بادهای ضد هلیکوباکتریلوری را در بیماران با کانسر سر و گردن و گروه شاهد ارزیابی کردند ارتباط آماری معنی‌داری به دست نیامد (۱۱ و ۱۶). البته مطالعه Grandis به علت کم بودن تعداد بیماران (۲۱ مورد) و ارزیابی سرولوژی ناقص چندان مورد اعتماد نیست. در مطالعه‌ای Jaspersen و همکاران ارتباط هلیکوباکتریلوری و لارنژیت مزمن را ارزیابی کردند که از گاستروسکوپی و بیوپسی مری و معده جهت برداشت نمونه و بررسی HP استفاده کردند. وجود HP با تست اوره‌آز سریع و بافت شناسی بررسی شد. در این مطالعه آنها به این نتیجه رسیدند که لارنژیت مزمن ارتباطی با هلیکوباکتریلوری ندارد و احتمالاً ریفلاکس اسید اتیولوژی زمینه‌ای است (۱۷). البته اشکال این مطالعه عدم وجود گروه کنترل و تعداد کم بیماران است.

در مطالعه ما در موارد HP مثبت، در گروه کنترل تست مثبت HP در فقط تنه معده نسبت به گروه کانسر حنجره افزایش داشت و این اختلاف معنی‌دار بود. این می‌تواند حمایت کننده از این فرضیه باشد که احتمالاً هلیکوباکتریلوری در ناحیه تنه معده با کاهش ترشح اسید نقش محافظتی در برابر کانسر حنجره دارد. تنها مطالعه‌ای که در این زمینه انجام شده مطالعه‌ای است که در سال ۲۰۰۵ توسط Nurglieva و همکارانش جهت ارزیابی اثر محافظتی هلیکوباکتریلوری تنه روی کانسر لارنژوفارنکس انجام شد. ۱۱۹ نفر گروه کانسر و ۱۱۱ نفر گروه کنترل تحت ارزیابی سرولوژی Elisa هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند که موارد مثبت در دو گروه به ترتیب ۳۲/۸ و ۲۷ درصد بودند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است (۱۸). البته این مطالعه با توجه به اینکه از آزمون سرولوژیک استفاده کرده و هلیکوباکتریلوری در ناحیه انترو و تنه معده را جداگانه بررسی نکرده است، در این مورد چندان قابل قضاوت نیست.

که آنتی بادی‌ها بر علیه هلیکوباکترپیلوری معده هستند یا HP در سطح بافت حنجره، در این مورد قابل قضاوت نیست.

مطالعاتی که نتایج مغایر با نتیجه مطالعه ما داشتند. مطالعه Fang و همکارانش در سال ۲۰۰۸ بود که قطعات بافتی در ۵۳ بیمار (۲۰ ندول، ۳۳ پولیپ حنجره) را با تست اوره آز سریع جهت HP مورد ارزیابی قرار دادند که در ۱۳ بیمار (۲۴/۵٪) که همه پولیپ بودند تست اوره آز سریع HP مثبت بود (۲۴). اشکال این مطالعه اینست که تنها از یک آزمون برای تشخیص HP استفاده کرده و ارگانسیم های دیگر دارای آنزیم اوره آز نیز ممکن است این تست را مثبت کنند و یک تفاوت این مطالعه با مطالعه ما می‌تواند به این علت باشد که نتیجه مثبت تست را حدود ۲۴ ساعت در نظر گرفته، در مطالعه ما در نمونه نسجی حنجره نتیجه مثبت را فقط تا یک ساعت ارزیابی کردیم که باز این نتیجه مثبت را در مطالعه Fang بالا می‌برد و از اختصاصیت تست می‌کاهد. آلودگی با بزاق نیز ممکن است وجود داشته باشد اثبات شده که هلیکوباکترپیلوری در پلاکهای دندانی و بزاق وجود دارد و کلونیزه می‌شود (۲۵) و یکی از دلایل مثبت شدن در مطالعه Fang می‌تواند به این دلیل نیز باشد. البته آلودگی با بزاق می‌تواند علت مثبت شدن تست در مطالعات دیگر نیز باشد. در مطالعه دیگری، Burduk نیز با تست اوره آز سریع در بیماران کانسر حنجره و ضایعات خوش خیم به ترتیب نتایج مثبت ۶۲/۵٪ و ۴۷/۳٪ به دست آورده است (۲۶). در مطالعه‌ای که توسط Titiz و همکارانش در سال ۲۰۰۸ انجام شده نمونه بافتی ۲۱ بیمار SCC حنجره و ۱۹ بیمار با ضایعات خوش خیم حنجره مانند پولیپ و ندول با تکنیک PCR تحت ارزیابی HP قرار گرفتند. در گروه کانسر حنجره در ۱۷ مورد (۸۰/۹٪) PCR از نظر HP مثبت بود که از این ۱۷ مورد ۸ مورد فقط قطعه نرمال بافتی و ۸ مورد هم قطعه نرمال و هم بیوپسی تومورال و یک مورد تنها قطعه تومورال بافتی از نظر HP مثبت بودند. PCR در تمام ضایعات خوش خیم حنجره از نظر HP منفی بود (۲۷). عدم وجود HP در قطعات بافتی تومورال می‌تواند نشان دهنده از بین رفتن باکتری از بافت تومورال با گذشت زمان باشد همانطوریکه در بیماران با کارسینوم معده اتفاق می‌افتد. بنابراین بهتر بود که در مطالعه ما نیز نمونه بافتی هم از بافت کانسر و هم از بافت نرمال حنجره برداشته می‌شد.

نتیجه‌گیری

هلیکوباکترپیلوری در دو ناحیه انتر و تنه معده با دو اثر متفاوت روی اسید معده می‌تواند اثر متفاوت روی کانسر حنجره داشته باشد. در بیماران ما HP در ناحیه تنه کمتر و در ناحیه انتر معده بیشتر از گروه شاهد بود و می‌توان نتیجه گرفت که کانسر حنجره بیشتر با ترشح اسید ارتباط دارد تا هلیکوباکتر پیلوری. هم‌چنین دریافته‌های اندوسکوپی بیماران ما، حدود ۸۸٪ از بیماران کانسری التهاب و آروزیون شدید در مری، معده و دئودنوم وجود داشت که با گروه کنترل تفاوت داشت که این باز تأکیدی بیشتر بر احتمال افزایش ترشح اسید در این بیماران است و از فوآگوستروئودنوسکوپی روتین، در این بیماران جهت بررسی اختلالات گوارشی پیشنهاد می‌شود.

در نمونه بافتی حنجره، ما هلیکوباکترپیلوری را با دو آزمون نیافتیم می‌توان گفت حنجره محیط مناسبی برای زندگی این باکتری نیست و به عنوان مخزن HP مطرح نمی‌باشد. البته مطالعات اختصاصی تر و کامل تر در این زمینه لازم است.

در مطالعه ما در گروه کانسر حنجره موارد تست اوره آز سریع مثبت در ناحیه انتر که ممکن بود با موارد مثبت تنه نیز همراهی داشته باشد. بین گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی‌دار داشت و در گروه کانسر حنجره بالاتر بود که می‌تواند توجیه کننده این فرضیه باشد که HP در ناحیه انتر \pm تنه احتمالاً با افزایش ترشح اسید و ریفلاکس می‌تواند عامل خطری برای کانسر حنجره باشد. در یافته‌های اندوسکوپی بین گروه کانسر و گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌دار وجود داشت و در گروه کانسر حنجره التهاب و آروزیون شدیدتری وجود داشت که می‌تواند به علت افزایش ترشح اسید در این بیماران باشد و تأیید کننده این موضوع که اسید معده یک نقش اساسی در صدمه مخاطی بازی می‌کند. در مطالعات صورت گرفته در مورد ریفلاکس به عنوان ریسک فاکتور کارسینوم لارنژیال، مطالعه Marcante و همکارانش بوده که GER در ۲۷۴ بیمار با کانسر حنجره، لارنکس و فارنکس با گروه کنترل مقایسه شده که جهت بررسی از فوآگوستروئوسکوپی و بیوپسی کمک گرفته شد. در این مطالعه اختلاف آماری معنی‌دار از نظر GER بین گروه بیماران کانسری و گروه کنترل به دست آمد (۱۹). در مطالعه EI-serag و همکاران ۸۲۲۸ بیمار بستری با کانسر حنجره با ۳۲۹۱۲ بیمار گروه کنترل بستری بدون کانسر، مورد ارزیابی قرار گرفتند که شیوع بیماری GER در گروه اول ۸/۹٪ در مقابل ۴/۴٪ گروه کنترل بود که ارتباط آماری معنی‌دار به دست آمد ($p < 0.0001$)، در مجموع می‌توان چنین گفت که در مطالعه ما کلونیزاسیون هلیکوباکترپیلوری در معده در گروه کانسر حنجره با گروه کنترل مشابه بود، اما در گروه کانسر حنجره HP در ناحیه تنه معده کمتر و در ناحیه انتر معده بیشتر از گروه کنترل بود که حمایت کننده این موضوع است که احتمالاً ریفلاکس اسید اتیولوژی زمینه‌ای کانسر حنجره است نه هلیکوباکترپیلوری. در هدف دوم، نمونه نسجی حنجره با دو آزمون تست اوره آز سریع و بافت شناسی در دو گروه کانسر حنجره و ضایعات خوش خیم (پولیپ، ندول، گرانولوم) ارزیابی شد و هیچ مورد HP مثبت یافت نشد. این می‌تواند بیان کننده این موضوع باشد که کانسر حنجره با هلیکوباکترپیلوری در سطح بافتی حنجره ارتباطی ندارد و حنجره یک مخزن ثابت برای هلیکوباکترپیلوری نیست. البته برای اظهار نظر قطعی، مطالعات اختصاصی تر و تعداد نمونه بیشتر لازم است. مطالعات مختلف در حمایت و رد این موضوع انجام شده‌اند. در یک مطالعه توسط Borkowski، ۳۵ بیمار لارنژیال مزمن تحت بیوپسی لارنژیال و بررسی وجود HP با تست اوره آز سریع قرار گرفتند ۶ بیمار نتیجه مثبت را نشان دادند (۲۱). بافت لارنژیال می‌تواند توسط ارگانسیم‌های دیگر که دارای آنزیم اوره آز هستند کلونیزه شود. این ارگانسیم‌ها تست اوره آز را مثبت می‌کنند و در مورد نتیجه باید با احتیاط برخورد شود و بهتر بود که نتیجه توسط آزمون دیگر مانند کشت، واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR)، هیستولوژی و ایمونوهیستوکیماکال تأیید می‌شد. Kizilay و همکارانش در سال ۲۰۰۶ قطعات بافتی SCC ۶۹ لارنژیال توتال را با ۳۰ نمونه حنجره غیر نئوپلاستیک (پولیپ، ندول) جهت HP ارزیابی کردند اما هیچ یک HP را نشان نداد (۲۲). اشکال این مطالعه این بود که بررسی وجود HP فقط براساس بافت شناسی بود. AKBayir و همکارانش در سال ۲۰۰۵ بیوپسی ۵۰ بیمار با کانسر حنجره را با ۵۰ بیمار با ضایعات خوش خیم و با تکنیک‌های هیستوپاتولوژیکیال و ایمونوهیستوکیماکال ارزیابی کردند و هیچ عفونت هلیکوباکترپیلوری را نیافتند (۲۳). مطالعات سرولوژیک متعددی نیز در این زمینه انجام شده اما با توجه به اینکه مشخص نیست

REFERENCES

1. Adams GL, Maial RH. Malignant Tumors of the Larynx and Hypopharynx. In: Cumming CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery, 4 th ed, Philadelphia, Mosby , 2005; 2222-2230.
 2. Jacob SE, Sreevidya S, Chacko E, Pilli MR. Cellular manifestations of human Papillomavirus infection in laryngeal tissue. J Surg Oncol , 2002; 76; 42-50.
 3. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis, Am J Surg Pathol, 1995; 19(1), 37-43.
 4. Del Valle J. Peptic ulcer Disease and Related Disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci As, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 th ed, Mc Graw- Hill companies, 2005; 1746-1762.
 5. Sandokji AM, Al-Karawi MA, Sanai FM. Transnasal upper gastrointestinal endoscopy in detection of gastroesophageal reflux disease induced vocal cord polyp. Saudi Med J, 2000; 21(8); 780-781.
 6. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and Living conditions in childhood : evidence for person to person transmission in early life. BMJ, 1994; 308; 750-753.
 7. Mc Col KEL, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non- invasive H-Pylori testing alone in the management of dyspepsia. BMJ, 2002; 324; 999-1002.
 8. Van De Bavenkamp JH, Korteland- Van AM, Buller HA, Einerhand AW, Dekker J. Metaplasia of the duodenum shows a Helicobacter pylori – correlated differentiation into gastric- type protein expression. Hum Pathol, 2003; 34(2); 156-165.
 9. Lundell L, Miettinen P, Myrrold HE, Pederson SA, Thor K, Andersson A et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Gastroenterology, 1999; 117, 319-326.
 10. Aygenc E, Selcuk A, Celikanat S, Ozbek C, Ozdem C. The role of Helicobacter pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001; 125(5), 520-251.
 11. Grandis JR, Perez- Perez GI, Yu VL, Johnson JT, Blaser MJ. Lack of serologic evidence for Helicobacter pylori in head and neck cancer. Head Neck, 1997; 19(3); 216-218.
 12. Ebert MP, Schandl L, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection and molecular changes in gastric carcinogenesis. J Gastroenterol, 2002; 37(13), 45-46. 13- Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M. Specific serum immunoglobulin G to H Pylori and Cag A in healthy children and adults (south- east of Iran). World J Gastroenterol, 2007; 13(22); 3117- 3121.
۱۴. مرادی افشین، رشیدی پور علی. مطالعه سروایمونیولوژی عفونت هلیکو باکتر پیلوری در شهر سمنان در سال ۷۸. مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سال اول: جلد اول، شماره چهار، ۴۹-۴۵.
۱۵. مختاری امیر مجدی ن، کرم الدین ج، رجعتی حقی م. بررسی رابطه کانسر حنجره و هیپوفارنکس با عفونت هلیکوباکتر پیلوری. مجله گوش، گلو بینی و حنجره ایران ۱۳۸۳، سال شانزدهم: شماره بیست و هفت، ۳۵-۳۲.

16. Rubin J S, Benjamin E, Prior A, Lavy J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J Laryngol Otol*,2003; 117(2), 118-121.
17. Jaspersen D, Weber R, Diehl KL, Kind M, Arps H, Draf W. Is chronic laryngitis associated with *Helicobacter pylori*, Results of a prospective study. *Z Gastroenterol* , 1998;36(5), 369-372.
18. Nurgalieva ZZ, Groham DY, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. A pilot study of *Helicobacter pylori* infection and risk of Laryngopharyngeal cancer. *Head Neck*,2005; 27(1), 22-27.
19. Mercante G, Bacciu A, Ferri T, Bacciu S. Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous cell carcinoma of the oral cavity, of the Larynx and of the pharynx. *Acta Otorhinolaryngol Belg*,2003; 57(2), 113-117.
20. EI-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*,2001; 96(7), 2013-2018.
21. Borkowski G, Sudhoff H, Koslowski F, Hackstedt G, Radu HJ, Luckhaupt H. A possible role of *Helicobacter pylori* infection in the etiology of chronic laryngitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1997;254, 481-482.
22. Kizilay A, Saydam L, Aydin A, Kalcioğlu MT, Öztü O, Aydin NE. Histopathologic examination for *Helicobacter pylori* as a possible etiopathogenic factor in laryngeal carcinoma. *Chemotherapy*,2006; 52(2), 80-82.
23. Albayir N, Basak T, Seven H, Surgan A, Erden L. Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in laryngeal neoplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2005; 262(3), 170-172.
24. Fang TJ, Lee LA, Li HY, Yang C, Huang CG. *Helicobacter pylori* colonization in the larynges of patients with hoarseness. *Laryngoscope*, 2008;118, 389-393.
25. Graham DY. Public health issues relating to *Helicobacter pylori* infection and global eradication. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF. *Gastritis*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins,1999; 241-247.
26. Burduk PK. The role of *Helicobacter pylori* infection in carcinoma of the Larynx. *Otolaryngol Pol*,2006; 60(4), 521-523.
27. Titiz A, Özcakir O, Ceyhan S, Yılmaz YF, Unal A, Akyon Y. The presence of *Helicobacter pylori* in the Larynx pathologies. *Auris Nasus Larynx*.2008; In press.