

## بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری با مولتیپل اسکروزیس

دکتر نفیسه محبی: دستیار تخصصی نورولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. nfs.mohebi@gmail.com

دکتر منصوره ممرآبادی: متخصص نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. mamarabadi@yahoo.com

\*دکتر مهدی مقدسی: دانشیار و متخصص نورولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\*مؤلف مسئول). moghaddasim@hotmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۱۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری مولتیپل اسکروزیس شایع‌ترین بیماری ناتوان‌کننده عصبی و همچنین شایع‌ترین بیماری دمیلیزان سیستم عصبی مرکزی بوده، با این وجود عوامل مرتبط با آن به طور کامل مشخص نمی‌باشد. از سوی دیگر به نظر می‌رسد عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در این بیماری نقش داشته. لذا، این مطالعه به بررسی ارتباط میان عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مولتیپل اسکروزیس پرداخته است.

**روش کار:** در طی یک مطالعه مقطعی-تحلیلی سن، جنس، فنوتیپ بیماری مولتیپل اسکروزیس و تعیین میزان ناتوانی (براساس عدد EDSS) مشخص شد. همچنین آنتی بادی ضد هلیکوباکتر (IgG و IgA) با تعیین تیتراژ آنتی بادی مشخص شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۶۳ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکروزیس وارد مطالعه شدند که دارای میانگین سنی ۳۲ سال با انحراف از معیار ۸ سال بودند. همچنین از مجموع ۱۶۳ بیمار، ۷۶ بیمار زن و ۸۷ بیمار مرد بودند. در گروه کنترل از مجموع ۱۵۰ فرد وارد مطالعه شده، در ۱۱۰ نفر (۷۳٪) تست هلیکوباکتر پیلوری مثبت و در ۴۰ نفر (۲۷٪) تست منفی بود. میان ۲ گروه بیماران و کنترل از نظر میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری اختلاف آماری معناداری دیده شد ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج مطالعه حاضر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در برابر بیماری مولتیپل اسکروزیس بوده و عفونت با آن موجب کاهش میزان ناتوانی و ضایعات مغزی ناشی از آن می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** مولتیپل اسکروزیس، هلیکوباکتر پیلوری، تاثیرات ایمنولوژیک، بیماران ایرانی.

### مقدمه

شیراز در ایران بر روی مبتلایان بیماری مولتیپل اسکروزیس در ایران انجام شد، شیوع این بیماری سیر رو به افزایشی را طی سال‌های اخیر نشان داده است (۳). همپنین در مطالعه دیگر که توسط Mohamad Abedini و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در مازندران انجام شد، شیوع بیماری مولتیپل اسکروزیس در ایران جزء مناطق با شیوع متوسط (Medium prevalence) برابر با ۲۰/۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۴).

گرچه مکانیسم اصلی شروع بیماری مولتیپل اسکروزیس و پیشرفت آن هنوز به روشنی مشخص نشده است (۱)، با این وجود بعضی فاکتورهای محیطی به عنوان عامل شروع‌کننده و یا عامل محافظت‌کننده در بیماری مولتیپل اسکروزیس مطرح شده است. یکی از این

بیماری مولتیپل اسکروزیس شایع‌ترین بیماری ناتوان‌کننده عصبی و همچنین شایع‌ترین بیماری دمیلیزان سیستم عصبی مرکزی (CNS) در سنین جوانی می‌باشد (۱). بررسی توزیع جغرافیایی بیماری مولتیپل اسکروزیس و بروز بیماری در بخش‌های مختلف دنیا متفاوت می‌باشد که به سه منطقه (۱) با شیوع کم (Low prevalence)، (۲) با شیوع متوسط (Medium prevalence)، و (۳) با شیوع بالا (High prevalence)، طبقه‌بندی شده است (۲ و ۳).

بر اساس این طبقه‌بندی کشور ایران جزء مناطق با شیوع کم (Low prevalence) قرار می‌گیرد (۲). با این وجود در مطالعه‌ای که توسط Gholam-Ali Yousefi و همکارانش در دانشگاه

شد. سپس از ایشان رضایت نامه آگاهانه و کتبی اخذ شده و هر دو گروه توسط دستیار و یا متخصص داخلی اعصاب شرح حال، معاینه و بررسی شدند و فرم پرسش نامه‌ای توسط ایشان تکمیل گردید. بدین ترتیب و نیز از طریق بررسی پرونده‌های قبلی بیمار سن شروع بیماری، شکل بیماری، بررسی MRI مغزی- نخاعی بیماران، تعداد حملات، میزان ناتوانی و میزان ناتوانی (براساس عدد EDSS) محاسبه گردید. سپس نمونه گیری خون وریدی انجام شد و به آزمایشگاه ارسال گردید.

پس از کسب رضایت نامه‌ی کتبی آگاهانه، بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرسش نامه تنها افرادی جزء مطالعه باقی ماندند که درمان ۴ دارویی ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری دریافت نکرده بودند (Exclusion criteria) و از بین گروه بیمار نیز روی درمان سیتوتوکسیک نبودند (Exclusion criteria). بنابراین بعد از در نظر گرفتن معیارهای خروج از مطالعه، ۵ سی سی نمونه سرم جهت بررسی آنتی بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری به آزمایشگاه بیمارستان حضرت رسول ارسال گردید که ابتدا نمونه‌های خون سانتریفیوژ شده تا سرم جدا شود و در دمای ۲۰ درجه نگهداری شده و سپس با روش ELISA آنتی بادی چک شده است.

داده‌های مطالعه در نرم افزار SPSS V.16 وارد شد و تحلیل داده‌ها با استفاده از این نرم افزار صورت گرفت. جهت مقایسه دو گروه آزمون  $\chi^2$  و square T-test استفاده شد.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در انتهای مطالعه تعداد ۱۶۳ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس وارد مطالعه شدند که دارای میانگین سنی  $32 \pm 8$  سال بودند. ۷۶ بیمار (۴۶٪) زن و ۸۷ بیمار (۵۴٪) نیز مرد بودند. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران و گروه کنترل در جدول ۱ مقایسه شده است.

در ۷۶ بیمار (۴۶/۶٪) مولتیپل اسکلروزیس Conventional و در ۸۷ بیمار دیگر (۵۳/۴٪)

فاکتورهای محیطی مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری می باشد که نقش آن در بیماری مولتیپل اسکلروزیس در چند مطالعه بررسی شده است (۹-۵).

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری میکروآئروفیلیک گرم منفی است که در معده بیش از ۵۰٪ افراد وجود دارد (۵) و با بالا رفتن سن، شیوع آن نیز افزایش می‌یابد به طوری که در سنین ۴۶-۵۵ سالگی، شیوع آن به ۷۹/۲٪ می‌رسد (۶).

از سوی دیگر عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران شیوع بالاتری نسبت به کشورهای توسعه یافته و سایر کشورهای قرار گرفته در یک عرض جغرافیایی دارد (۶) که می‌تواند مرتبط با وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین‌تر، شاخص‌های ضعیف‌تر ثروت و خانواده‌های پر جمعیت در دوران کودکی در ایران باشد (۷۶).

با توجه به افزایش شیوع بیماری مولتیپل اسکلروزیس در ایران طبق مطالعات اخیر، گرفتاری طیف سنی جوان به این بیماری ناتوان کننده سیستم عصبی مرکزی (۱)، و متحمل شدن بار اقتصادی و روانی زیاد بر بیماران مبتلا (با توجه به سیر پیشرونده و ناتوان کننده بیماری) و همچنین صرف هزینه‌های بالا جهت اقدامات درمانی و بازتوانی در این بیماران، بررسی عوامل خطر قابل پیشگیری حائز اهمیت می‌باشد. بنابراین این مطالعه سعی دارد نقش این عفونت را به عنوان یکی از عوامل محیطی در بیماری مولتیپل اسکلروزیس مورد بررسی و ارزیابی قرار دهد.

### روش کار

در طی یک مطالعه‌ی مورد - شاهد که بین سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) به انجام رسید، از کلیه بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس که به بخش نورولوژی مراجعه و بستری شده بودند به صورت تصادفی نمونه‌گیری شدند و نیز به تعداد مساوی افراد هم سن و هم جنس غیر مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس جهت نمونه‌گیری استفاده شد.

ابتدا توضیحاتی در مورد لزوم اجرای طرح داده

جدول ۱- مقایسه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک بیماران و گروه کنترل

p	کنترل (نفر ۱۵۰)	بیماران (نفر ۱۶۳)	
۰/۳۰۶	۲۹±۶	۳۲±۸	سن
۰/۲۴۱	۶۹/۸۱	۷۶/۸۷	جنس (مرد/زن)

جدول ۲- داروهای در حال مصرف در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

داروی مصرفی	تعداد بیماران در حال مصرف	درصد کل بیماران
اینترفرون	۷۲	۴۴/۲
نو آنترون	۱۳	۸
استروئید خوراکی	۴	۲/۵
IVIg	۲	۱۲

پرداخته شد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر میان ۲ گروه بیماران و کنترل از نظر میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری اختلاف آماری معناداری دیده شد و در گروه بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس میان ابتلا به این بیماری و عفونت هلیکوباکتر پیلوری ارتباط معکوس مشاهده شد.

همان‌طور که گفته شد بیماری MS، بیماری سیستم عصبی مرکزی و از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک در انسان و شایع‌ترین بیماری منجر به ناتوانی در جوانان است (۱۰). علت این بیماری دمیالینیزان مشخص نبوده، هرچند مکانیسم‌های خود ایمنی را در ایجاد آن موثر می‌دانند (۱۱). از طرف دیگر به علت شیوع نسبتاً بالای این بیماری در مملکت ما، شناخت عوامل موثر بر آن مفید بوده است.

در مطالعه‌ی حاضر نسبت ابتلا زن به مرد به بیماری مولتیپل اسکلروزیس ۱ به ۱/۳ بوده است، اما در مطالعات صورت گرفته‌ی مشابه این نسبت متفاوت بوده است، به گونه‌ای که شیوع بیماری در جنس مونث بیشتر بوده است. علت این امر نیز نقش هورمون‌ها در ایجاد پروسه‌ی بیماری و نیز عوامل ژنتیکی بیان شده است (۱۲ و ۱۳). به نظر می‌رسد وجود این اختلاف بین مطالعه‌ی حاضر و مطالعات مشابه از این رو بوده است که نمونه‌ی انتخاب شده در مطالعه‌ی حاضر دارای سن کمتری نسبت به مطالعات مشابه بوده است.

همان‌گونه که در بالا نیز اشاره شد در بیماران مبتلا به MS شیوع هلیکوباکتر پیلوری پایین‌تر از

مولتیپل اسکلروزیس Opticospinal دیده شد. از مجموع ۱۶۳ بیمار وارد مطالعه شده، ۱۳۷ بیمار (۸۴٪) مولتیپل اسکلروزیس نوع Relapsing-remitting و ۲۶ بیمار (۱۶٪) نوع Secondary progressive داشتند. میانگین درجه‌ی ناتوانی بیماران وارد مطالعه شده ۲/۳ با انحراف از معیار ۱/۵ بوده است. در جدول ۲ سابقه‌ی مصرف داروهای مرتبط با مولتیپل اسکلروزیس نمایش داده شده است.

در گروه کنترل از مجموع ۱۵۰ فرد وارد مطالعه شده، در ۱۱۰ نفر (۷۳٪) تست هلیکوباکتر پیلوری مثبت و در ۴۰ نفر (۲۷٪) تست منفی بود. میان ۲ گروه بیماران و کنترل از نظر میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری اختلاف آماری معناداری دیده شد ( $p < 0.001$ ). شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در اشکال مختلف بیماری مولتیپل اسکلروزیس در گروه Conventional در ۳۹ بیمار (۵۱٪) و در گروه Opticospinal در ۴۹ بیمار (۵۶٪) دیده شد، میان دو گروه از نظر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری اختلاف آماری معنادار دیده نشد ( $p = 0.522$ ). میان عفونت هلیکوباکتر پیلوری با میزان ناتوانی (براساس عدد EDSS) در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس ارتباط آماری معناداری دیده شد ( $p = 0.017$ ).

### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه‌ی حاضر به بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری با مولتیپل اسکلروزیس

عبارت دیگر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری موجب کاهش ضایعات مغزی ناشی از MS شده که آن نیز به نوبه خود موجب کاهش میزان ناتوانی بیماران می‌باشد. این نتیجه مشابه با مطالعه‌ی Wei Li و همکارانش می‌باشد که در سال ۲۰۰۷ به انجام رسید (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در برابر بیماری مولتیپل اسکلروزیس بوده و عفونت با آن موجب کاهش میزان ناتوانی و ضایعات مغزی ناشی از آن می‌شود. علاوه بر این به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بالاتر و اطلاعات کمی حاصل از MRI بیماران می‌تواند کمک کننده باشد.

### منابع

1. Ale-Yasin H, Sarai A, Alaeddinni F, Ansarian E, Lotfi J, Sanati MH. Multiple sclerosis: a study of 318 cases. Arch Iranian Med 2002;5(1):24-7.
2. Kurtzke JF. Epidemiology and multiple sclerosis. Arch Neuroscien. 2006.11(2):90-9.
3. Yousefi Pour GhA, Rasekhi AR. Multiple sclerosis: a risk factor analysis in Iran. Arch Iranian Med 2002;5(3):191-3.
4. Abedini M, Habibi Saravi R, Zarvani A, Farahmand M. Epidemiologic study of multiple sclerosis. Journal of Mazandaran University of Medical Science. 2008;18(66):82-6.
5. WeiLi LW, Minohara M, Jen SW, Matsuoka T, Osoegawa M. Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2007;184(1-2):227-31.
6. Nouraie M, Latifi N, Rezvan H, Radmehr AR, Maghsudlu M, Zaer Rezai H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2009;14(1):40-6.
7. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pederson NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of helicobacter pylori infection. Am. J. Epidemiol. 1998;148(8):793-7.
8. Zarkesh H, Mostajeran M, Etemadifar M, Maghzi AH. The relationship between multiple sclerosis and helicobacter pylori infection. Int Rev Neurobiol. 2007;79:357-9.
9. Wender M. Prevalence of helicobacter pylori

جامعه‌ی عادی بوده است. به عبارت دیگر عفونت هلیکوباکتر پیلوری موجب شده است در افراد کمتری MS دیده شود.

عفونت با هلیکوباکتر پیلوری شایع‌ترین عفونت میکروبی مزمن در انسان است که در سراسر دنیا و در تمام سنین مشاهده می‌شود. این عفونت در کشورهای در حال توسعه در مقایسه با کشورهای صنعتی شایع‌تر بوده و در سنین پایین‌تری مشاهده می‌شود، به طوری که در کشورهای در حال توسعه شیوع عفونت در بالغین بیش از ۸۰ درصد است.

در مطالعه‌ای که توسط McCune و همکارانش در سال ۲۰۰۳ به انجام رسید به بررسی نقش محافظتی و مکانیسم این محافظت در بیماران مبتلا به آلرژی صورت گرفت (۱۴). بر اساس فرضیه این محققین عفونت هلیکوباکتر پیلوری موجب تحت تاثیر قرار دادن تعادل میان سلول‌های ایمنی Thelper1 و Thelper2 شده و بر این اساس عفونت موجب افزایش واکنش ایمنی توسط سلول‌های Thelper1 شده است. از سوی دیگر واکنش سلول‌های ایمنی Thelper2 را کاهش داده است و در نتیجه عفونت موجب کاهش واکنش‌های ایمنی در بدن می‌شود که آن نیز به نوبه خود باعث کاهش بیماری‌های آلرژیک می‌شود.

از طرف دیگر از شواهدی که این فرضیه را تایید می‌کند این بوده است که در مطالعاتی که در سال‌های گذشته به انجام رسید مشاهده شد که میزان بیماری‌های خود ایمنی وابسته به Thelper1 مانند دیابت ملیتوس تیپ ۱ و کرون در بیمارانی که دارای آلرژی راه‌های هوایی بوده بیشتر می‌باشد (۱۵ و ۱۶). با در نظر گرفتن این امر که پاتوژن بیماری MS نامشخص بوده است، اما شواهدی وجود دارد که نقش سلول‌های ایمنی Thelper2 را در بیماری زایی MS نشان داده است، به نظر می‌رسد عفونت با هلیکوباکتر پیلوری نیز با همان مکانیسم شرح داده شده در بالا موجب کاهش ابتلا به MS در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌شود.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر میان عفونت به هلیکوباکتر پیلوری و میزان ناتوانی ناشی از MS بر اساس معیار EDSS ارتباط آماری وجود دارد. به

infection among patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37(1):45-8.

10. Werring DJ, Thompson AJ. Improving the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Drugs Today.* 1998;34:145-6.

11. Jolek M. Epidemiology, risk factor and clinical features of multiple sclerosis. Up to date; [computer program]. Version 13.2. 2005.

12. Cottrel Da, Kremenchutzky M, Rice GPA, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis. *Brain.* 1999;122:625-39.

13. Dujmovic I, Pekmezovic T, Jerbinski M. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999;5:171-8.

14. McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J, Harvey R. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15:637-40.

15. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with celiac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:781-3.

16. Stene, LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet.* 2001;357:607-8.

17. Li W, Minohara M, Su JJ, Matsuoka T, Osoegawa M, Ishizu T, et al. *Helicobacter pylori* infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol.* 2007;184:227-31.

## Evaluation of the relation between *Helicobacter pylori* and Multiple sclerosis

**Nafiseh Mohebi**, MD. Resident of Neurology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [nfs.mohebi@gmail.com](mailto:nfs.mohebi@gmail.com)

**Mansoureh Mamarabadi**, MD. Neurologist, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [mamarabadi@yahoo.com](mailto:mamarabadi@yahoo.com)

**\*Mehdi Moghaddasi**, MD. Associate Professor of Neurology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (\*Corresponding author). [moghaddasim@hotmail.com](mailto:moghaddasim@hotmail.com)

### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent central nervous system demyelinating disease. There are known risk factors for MS. However, there is uncertainty in its protective factors. Few studies have demonstrated that some chronic infections may have protective effects on this disease. We carried this study to investigate the relation between *Helicobacter pylori* (HP) infection and the prevalence and severity of MS.

**Methods:** In this case-control study, 163 MS patients and 150 sex- and age- matched controls were included. Blood samples for IgG and IgM anti HP antibodies were collected from all individuals. Also the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to evaluate the MS patients. Suitable statistical analysis was applied.

**Results:** A significant difference was observed in seropositivity between these two groups. ( $p < 0.001$ ), but no significant difference was seen in seropositivity between conventional and opticospinal MS ( $p = 0.522$ ). No significant difference was observed in seropositivity among ages ( $p = 0.075$ ) and between genders ( $p = 0.204$ ). A significant difference was seen in EDSS value between seropositive and seronegative patients ( $p = 0.017$ ).

**Conclusion:** We concluded that patients with HP infection had lower incidence of multiple sclerosis and MS patients with HP infection showed lower neurologic complications, which can demonstrate that HP infection may have a protective influence on MS pathogenesis.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, Multiple sclerosis, Immunological influences, Iranian patients.