



Original Paper

Helicobacter pylori Infection in Multiple Sclerosis PatientsNegar Asgari¹ , Mohamad Hasan Naeimi (M.D)² , Alireza Tahamtan (Ph.D)³ , Samin Zamani (Ph.D)*^{3,4}

¹ M.Sc student of Medical Microbiology, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ² Assistant Professor, Department of Neurology, Sayyad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³ Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴ Assistant Professor, Infectious Disease Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that targets the central nervous system. Various studies have shown that several factors influence this disease's occurrence and prevent its progress. Multiple studies have shown that several factors affect this disease's occurrence and prevent its progress. *Helicobacter pylori* can be mentioned among these factors. This study was conducted to determine *Helicobacter pylori* infection in MS patients and healthy individuals.

Methods: This case-control study was conducted on 100 patients with MS (mean age: 36.99±9.87 years) and 100 healthy subjects (mean age: 38.05±11.38 years) in Golestan province, north of Iran during 2021. The case group included eighty relapsing-remitting cases and twenty secondary progressive cases. Blood samples were taken from both groups, and after separating the serum using the ELISA test, anti-*Helicobacter pylori* antibody (IgG) was detected by determining the antibody titer.

Results: *Helicobacter pylori* IgG in the MS and control groups was 21% and 44%, respectively (P<0.05). The mean concentration of IgG in the case group was significantly lower than the control group (13.48±10.83 versus 19.78±16.14 AU/ml). The percentage of positive cases of IgG antibody against *Helicobacter pylori* in the relapsing-remitting and secondary progressive group of patients with MS was determined as 21.2% and 20%, respectively, and the difference between these two groups was not statistically significant.

Conclusion: The history of *Helicobacter pylori* infection is less than two times in patients with MS compared to healthy people probably indicate the protective role of this bacterium against this disease.

Keywords: Multiple Sclerosis, *Helicobacter pylori*, Immunoglobulin G

*Corresponding Author: Samin Zamani (Ph.D), E-mail: samin.zamanii@gmail.com

Received 8 Nov 2022

Final Revised 12 Mar 2023

Accepted 13 Mar 2023

Published Online 28 Aug 2023

Cite this article as: Asgari N, Naeimi MH, Tahamtan A, Zamani S. [*Helicobacter pylori* Infection in Multiple Sclerosis Patients]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(2): 38-44. [Article in Persian]





تحقیقی

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

نگار عسگری^۱، دکتر محمدحسن نیمی^۲، دکتر علیرضا تهمتن^۳، دکتر ثمین زمانی^{۳*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی پزشکی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۲ استادیار، گروه نورولوژی، مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۳ استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ^۴ استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی است که سیستم اعصاب مرکزی را مورد هدف قرار می‌دهد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند عوامل متعددی در بروز این بیماری و همچنین در جهت جلوگیری از پیشرفت آن موثر است. از جمله این عوامل می‌توان به هلیکوباکتر پیلوری اشاره کرد. این مطالعه به منظور تعیین عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و افراد سالم انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد - شاهده روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به MS (میانگین سنی ۳۶/۹۹±۹/۸۷ سال) و ۱۰۰ فرد سالم (میانگین سنی ۳۸/۱۱±۱۱/۲۸ سال) در استان گلستان طی سال ۱۴۰۰ انجام شد. گروه مورد شامل ۸۰ مورد عود کننده-فروکش یابنده و ۲۰ مورد پیشرونده ثانویه بودند. از هر دو گروه نمونه خون گرفته شد و پس از جدا کردن سرم با استفاده از تست الایزا، آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری (IgG) با تعیین تیتراژ آنتی‌بادی مشخص شد.

یافته‌ها: حضور IgG هلیکوباکتر پیلوری در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲۱ درصد و ۴۴ درصد بود ($P < ۰/۰۰۵$). میانگین غلظت IgG در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد ($۱۳/۴۸±۱۰/۸۳$ در مقابل $۱۹/۷۸±۱۶/۱۴$ AU/ml) اندازه‌گیری شد. درصد موارد مثبت آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتر پیلوری در گروه عود شونده-فروکش یابنده و پیشرونده ثانویه بیماران مبتلا به MS به ترتیب ۲۱/۲ درصد و ۲۰ درصد تعیین شد که اختلاف این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: احتمالاً کمتر بودن حدود دو برابری سابقه عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به MS در مقایسه با افراد سالم می‌تواند نشان‌دهنده نقش محافظتی این باکتری در برابر این بیماری باشد.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، هلیکوباکتر پیلوری، ایمونوگلوبولین جی

* نویسنده مسؤول: دکتر ثمین زمانی، پست الکترونیکی samin.zamanii@gmail.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده قدیم گرگان به کردکوی، مجموعه آموزش عالی (شادروان فلسفی) دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، تلفن ۰۱۷-۲۲۴۵۲۶۵۱

وصول ۱۴۰۱/۸/۱۷ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۱۲/۲۱ پذیرش ۱۴۰۱/۱۲/۲۲ انتشار ۱۴۰۲/۶/۱۴

مقدمه

در سنین بالاتر، مانند دهه پنجم زندگی شروع شود.^۱ امروزه بروز و شیوع MS در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه رو به افزایش است.^۲ شیوع MS در شهر تهران از ۷۹/۳ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۶ به ۱۵۱/۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۸ افزایش یافته است.^۳ تعداد مبتلایان به MS از ۲/۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳، به ۲/۸ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ افزایش یافته است.^۴ متأسفانه هیچ درمان قطعی برای MS یافت نشده است و درمان‌های موجود فقط بیماری را کنترل و از پیشرفت آن جلوگیری می‌کنند؛ اما برخی از عوامل محیطی مانند رژیم غذایی متنوع در مناطق مختلف و فرهنگ‌های مختلف می‌تواند نقش محافظتی در برابر ایجاد MS داشته باشد.^۵ علت اصلی ایجاد MS هنوز به خوبی شناخته نشده است

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis: MS) یک بیماری تخریب‌کننده سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System: CNS) با واسطه ایمنی است که با ضایعات التهابی، پلاک‌های دمی‌لینه‌کننده و آسیب غیرقابل بازگشت آکسون‌ها مشخص می‌شود.^۱ به‌طور معمول MS در بزرگسالی خود را با یک دوره بالینی عود کننده (Relapsing Remitting: RR) در دهه دوم، سوم یا چهارم زندگی نشان می‌دهد و زنان به میزان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند.^۲ RR بعد از ۱۰ تا ۱۵ سال به یک دوره پیشرونده ثانویه (Secondary Progressive: SP) تبدیل می‌شود. علاوه بر این MS می‌تواند به‌عنوان یک دوره پیشرونده اولیه (Primary Progressive: PP)

دهنده پلاسمینوزن هلیکوباکتریلوری و پروتئین لیگاز یوبیکوئیتین- پروتئین انسانی E3 جزء 2 n-recognin موجود در سلول‌های مجرای پانکراس و آسینار ممکن است باعث ایجاد خودایمنی شوند.^{۲۰} از طرفی نقش محافظتی این باکتری در ابتلا به بیماری التهابی روده، اگرما و رینیت آلرژیک نیز بررسی شده است.^{۲۱-۲۳} برخی مطالعات مختلف نیز نشان دادند باکتری هلیکوباکتریلوری هم می‌تواند نقش محافظتی در برابر MS داشته باشد و هم می‌تواند نقش محرک در ایجاد و بروز بیماری MS داشته باشد. احتمالاً نقش محافظتی عفونت به مهار پاسخ‌های Th1 و Th17 مربوط می‌شود.^{۲۴-۲۶} به طور کلی بر اساس نتایج مطالعات مختلف در خصوص نقش هلیکوباکتریلوری در بیماری MS، به نظر می‌رسد که عفونت با هلیکوباکتریلوری چالش برانگیز بوده و مانند شمشیر دو لبه می‌تواند نقش محافظتی و یا در بروز MS موثر باشد.^{۲۷-۲۹} این مطالعه به منظور تعیین عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و افراد سالم انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به MS و ۱۰۰ فرد سالم در استان گلستان طی سال ۱۴۰۰ انجام شد. این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1401.238) قرار گرفت. از کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت نامه اخذ گردید. حجم نمونه با استفاده از مطالعه Cook و همکاران^{۳۰} و با سطح اطمینان ۹۵ درصد، سطح خطا ۵ درصد و توان ۸۰ درصد تعیین گردید. بیماران از بین مراجعین استان گلستان بودند که توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب تایید و معرفی شدند.

معیار ورود به مطالعه در گروه مورد ابتلا به بیماری MS بر اساس تست‌های تشخیصی و علائم بالینی بود. از طرفی مبتلا نبودن به سایر بیماری‌های خود ایمنی و انواع سرطان برای این گروه در نظر گرفته شد. بیماران مبتلا به MS در این مطالعه شامل دو گروه عود شونده- فروکش یابنده و پیشرونده ثانویه بودند که بر اساس نظر پزشک متخصص نورولوژی تشخیص داده شدند. نوع عود کننده-فروکش یابنده شامل افرادی بودند که توسط حمله‌های مشخص که به آن عود یا تشدید بیماری نیز اطلاق می‌شود؛ با نشانه‌های تازه یا قوی‌تر از نشانه‌های قبلی، مشخص شده بودند که پس از آن دوره‌هایی از بهبود یا فروکش جزئی یا کامل در آنها پدیدار شده بود. نوع پیشرونده ثانویه شامل افرادی بود که پس از یک دوره اولیه عودکننده- فروکش یابنده به تدریج وارد یک دوره پیش رونده ثانویه شده بودند که در آن بدتر شدن عملکردهای عصبی در طول زمان رخ داده بود.^{۳۱} معیارهای ورود به مطالعه در گروه شاهد شامل عدم ابتلا به هرگونه بیماری خود ایمنی و سرطان‌های شناخته شده بود که با

و این بیماری دارای علل متعددی بوده که عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن نقش به سزایی دارند. مطالعات روی دوقلوهای همسان نشان داده که اثر ژنتیک بر خطر ایجاد بیماری تنها حدود ۳۰ درصد است. ژن‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) از مهم‌ترین عوامل ژنتیکی ایجاد کننده هستند. عوامل محیطی شامل کمبود ویتامین D، آب و هوای سرد، اشعه ماوراء بنفش، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، چاقی و سیگار کشیدن، حساسیت به بیماری را افزایش می‌دهند.^{۹-۱۲} انواع ویروس‌ها و باکتری‌ها که در MS نقش دارند؛ شامل هرپس ویروس ۶ انسانی، اپشتین بار ویروس، JC ویروس، رترو ویروس‌ها، پاروو ویروس B19 انسانی، کرونا ویروس‌ها، کلامیدیا پنومونیه، اسیتوباکتر، بولیا برگدوفری و هلیکوباکتریلوری هستند.^{۱۳}

هلیکوباکتریلوری (*Helicobacter pylori*) یک باکتری گرم منفی و ماریچی است که پوشش اپیتلیال معده را آلوده می‌کند و زمینه‌ساز یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در انسان است. عفونت با این باکتری معمولاً در دوران کودکی ایجاد می‌شود.^{۱۴} گاستریت مزمن یا آتروفیک، زخم معده، لنفوم معده و سرطان معده جزء بیماری‌هایی هستند که هلیکوباکتریلوری در ایجاد آنها نقش دارند.^{۱۵} از عوامل خطر ابتلا به این عفونت می‌توان به سن، وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین یا آسیب اجتماعی و جنسیت اشاره کرد.^{۱۶} شیوع تقریبی جهانی عفونت هلیکوباکتریلوری ۵۰ درصد است و هلیکوباکتریلوری حدود ۴/۴ میلیارد نفر را در سراسر جهان آلوده می‌کند؛ اما نرخ عفونت بین کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه متفاوت است که اغلب بین ۲۰ تا ۸۰ درصد است و کشورهای در حال توسعه نرخ عفونت بالاتری دارند.^{۱۷ و ۱۸}

علاوه بر تظاهرات گوارشی، برخی گزارش‌ها ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریلوری و اختلالات خارج گوارشی مانند سیروز، سرطان پانکراس، بیماری عروق کرونر قلب، سکنه، میگرن، اختلال شناختی خفیف، آلزایمر و بیماری‌های خودایمنی را نشان داده‌اند. از جمله بیماری خودایمنی شامل لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، واسکولیت، اسکلروز سیستمیک، سندرم شوگرن و مالتیپل اسکلروزیس است. مکانیسم بیماری‌زایی مرتبط با هلیکوباکتریلوری را می‌توان به دلیل تحریک مداوم توسط آنتی‌ژن توضیح داد که از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله فعال‌سازی پلی‌کلونال (Polyclonal activation)، تقلید مولکولی (Molecular mimicry)، گسترش اپی توپ (Epitope spread)، سوپرآنتی‌ژن‌ها و فعال‌سازی اطرافیان (Bystander activation)، پاسخ التهابی و خودایمنی را تحریک می‌کند.^{۱۹} تقلید مولکولی از طریق شباهت توالی بین هلیکوباکتریلوری α-CA و آنتی‌ژن CA نوع II انسانی واقع در اپیتلیوم مجرای پانکراس و بین پروتئین پیوند

شاهد ۸۵ زن و ۱۵ مرد بودند (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن و نمایه توده بدنی بیماران مبتلا به مولتیبل اسکلروزیس و گروه سالم			
p-value	میانگین و انحراف معیار		متغیرها
	گروه شاهد	گروه مورد	
۰/۵۱۵	۳۸/۰۵±۱۱/۳۸	۳۶/۹۹±۹/۸۷	سن
۰/۲۳۳	۲۵/۵۵±۲/۹۳	۲۶/۳۷±۵/۶۴	نمایه توده بدنی

جدول ۲: فراوانی جنسیت در بیماران مبتلا به مولتیبل اسکلروزیس و گروه سالم			
p-value	تعداد (درصد)		جنسیت
	گروه شاهد	گروه مورد	
۰/۲۶۹	۸۵ (۸۵)	۷۹ (۷۹)	زن
	۱۵ (۱۵)	۲۱ (۲۱)	مرد

IgG علیه هلیکوباکتریلوری در گروه مورد ۲۱ درصد و در گروه شاهد ۴۴ درصد شناسایی شد که در گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر از بیماران مبتلا به MS بود ($P < 0/001$). همچنین درصد موارد مثبت آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری در گروه عود شونده - فروکش یابنده و پیشرونده ثانویه بیماران مبتلا به MS به ترتیب ۲۱/۲ درصد و ۲۰ درصد تعیین شد که اختلاف این دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (جدول های ۳ و ۴).

جدول ۳: مقایسه نتایج شناسایی آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به مولتیبل اسکلروزیس و گروه سالم			
p-value	آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری		گروه ها
	منفی	مثبت	
	تعداد (درصد)		
	۰/۰۰۱	۷۹ (۷۹)	
۵۶ (۵۶)		۴۴ (۴۴)	گروه شاهد

جدول ۴: مقایسه نتایج شناسایی آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به مولتیبل اسکلروزیس در وضعیت های عود شونده - فروکش یابنده و پیشرونده ثانویه			
p-value	آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری		بیماران مبتلا به مولتیبل اسکلروزیس
	منفی	مثبت	
	تعداد (درصد)		
	۰/۹۰۲	۶۳ (۷۸/۸)	
۱۶ (۸۰)		۴ (۲۰)	پیشرونده ثانویه

میانگین غلظت IgG علیه هلیکوباکتریلوری در گروه بیماران مبتلا به MS $10/83 \pm 13/48$ AU/ml و در گروه شاهد $19/78 \pm 16/14$ AU/ml اندازه گیری شد که میانگین غلظت IgG در افراد کنترل در مقایسه با بیماران مبتلا به MS بالاتر بود. همچنین دامنه تغییرات غلظت در گروه بیماران بین ۲ تا $48/7$ (AU/ml) و در افراد کنترل بین ۰ تا ۵۰ (AU/ml) شناسایی گردید (جدول ۵).

آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری بیماران مبتلا به MS در ۱۶ زن (۲۰/۳ درصد) و ۵ مرد (۲۳/۸ درصد) و گروه کنترل در ۳۶ زن

استفاده از تست های تشخیصی و نظر پزشک متخصص نمونه های گروه کنترل انتخاب شدند.

افراد دو گروه مورد و شاهد برحسب سن و جنس همسان سازی شدند. نمونه خون از تمامی افراد شرکت کننده جمع آوری و بعد از سانتریفیوژ نمونه های سرمی جدا و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

روش اندازه گیری تست سرولوژی ELISA با اندازه گیری آنتی بادی IgG (شرکت دیازیست) بود. وجود آنتی بادی از نوع IgG علیه هلیکوباکتریلوری در نمونه خون نشان دهنده آلودگی قبلی فرد با این باکتری بود؛ اما لزوماً نشان دهنده وجود بیماری گوارشی نیست و ممکن است در حال حاضر فرد به طور فعال این باکتری را در سیستم گوارشی خود نداشته باشد. همین طور، نتیجه منفی نشان دهنده آن است که آنتی بادی IgG برای هلیکوباکتریلوری ناشی از مواجهه قبلی با باکتری وجود ندارد یا در سطحی است که توسط آزمایش قابل تشخیص نیست. حساسیت تست مذکور بین ۹۰ تا ۱۰۰ درصد است. بر اساس دستورالعمل کیت، ۵۰ میکرولیتر از استاندارد، کنترل و نمونه های سرم درون چاهک ها افزوده شد و ۱۰۰ میکرولیتر بافر واکنش اضافه گردید و سپس پلیت ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. در ادامه با استفاده از بافر شست و شو پلیت ها چهار دفعه مورد شست و شو قرار گرفتند. سپس ۵۰ میکرولیتر از محلول آنزیم کونژوگه به هر چاهک اضافه گردید و در ادامه پس از ۱۵ دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق پلیت ها شسته شدند. در نهایت ۱۰۰ میکرولیتر محلول رنگ زا به هر یک از چاهک ها اضافه گردید و پس از ۱۵ دقیقه محلول متوقف کننده واکنش به چاهک ها اضافه شد و جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد.

آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS-16 انجام شد. برای توصیف متغیرهای مورد بررسی در گروه کنترل و بیمار از شاخص های آمار توصیفی نظیر میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد استفاده شد. برای آنالیز داده های کیفی از Chi Square و برای داده های کمی پس از بررسی نرمال بودن داده ها با آزمون Shapiro Wilk برای داده های نرمال از independent t test و برای داده های غیر نرمال از Mann Whitney استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی گروه مورد و شاهد به ترتیب $36/99 \pm 9/87$ سال و $38/05 \pm 11/38$ سال بود. گروه مورد شامل ۸۰ مورد عود کننده - فروکش یابنده و ۲۰ مورد پیشرونده ثانویه بودند.

نمایه توده بدنی (Body Mass Index: BMI) در گروه مورد و شاهد به ترتیب $26/37 \pm 5/64$ و $25/55 \pm 2/93$ کیلوگرم بر مترمربع بود (جدول یک). جنسیت گروه مورد ۷۹ زن و ۲۱ مرد و در گروه

۴۲/۴ درصد) و ۷ مرد (۴۶/۷ درصد) دیده شد و این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند (جدول ۶).

جدول ۵: دامنه و میانگین غلظت آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به مالتیل اسکلروزیس و گروه سالم		
گروه‌ها	میانگین غلظت IgG (AU/ml)	دامنه غلظت IgG (AU/ml)
گروه مورد	۱۰/۸۳±۱۳/۴۸	۲-۴۸/۷
گروه شاهد	۱۹/۷۸±۱۶/۱۴	۰-۵۰
p-value	<۰/۰۰۰۱	-

جدول ۶: مقایسه نتایج شناسایی آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری بر اساس جنسیت در گروه‌های مورد و شاهد				
گروه‌ها	جنسیت	آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری		p-value
		مثبت تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	
مورد	زن	۱۶ (۲۰/۳)	۶۳ (۷۹/۷)	۰/۷۲۲
	مرد	۵ (۲۳/۸)	۱۶ (۷۶/۲)	
شاهد	زن	۳۶ (۴۲/۴)	۴۹ (۵۷/۶)	۰/۷۵۶
	مرد	۷ (۴۶/۷)	۸ (۵۳/۳)	

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، سابقه عفونت هلیکوباکتریلوری در مبتلایان به MS در مقایسه با افراد سالم حدود دوبرابر کمتر بود. در گروه مورد جمعیت زنان، ۵/۶۶ برابر بیشتر از جمعیت مردان بود. این یافته حاکی از اهمیت و نقش جنسیت زن در ابتلا به بیماری MS است که احتمالاً به دلیل نقش هورمون‌های جنسی است.^{۳۳} در این مطالعه تفاوتی بین BMI در دو گروه مورد و شاهد یافت نشد. یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ نشان داد که BMI بیش از ۳۰ معیاری برای دسته‌بندی افراد چاق بوده و منجر به افزایش ۴۱ درصدی خطر ابتلا به MS می‌شود. یکی از نظریه‌ها علت این ارتباط را وجود بافت چربی اضافی در افراد چاق می‌داند که این بافت چربی اضافی التهاب را تحریک نموده و احتمال ابتلا به MS را افزایش می‌دهد.^{۳۳}

در این مطالعه با استفاده از تست الیزا برای شناسایی تعیین آنتی‌بادی (IgG) علیه هلیکوباکتریلوری در دو گروه بیمار مبتلا به MS و افراد سالم نشان داده شد که عفونت هلیکوباکتریلوری در جمعیت مورد مطالعه در استان گلستان در بیماران مبتلا به MS به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است. به علاوه میانگین غلظت IgG نیز در مبتلایان به MS به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد کنترل اندازه‌گیری شد که احتمالاً این مشاهدات نشان‌دهنده اثر محافظتی عفونت با هلیکوباکتریلوری در برابر خطر MS باشد. همچنین در یک مطالعه در ژاپن نیز که به بررسی ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و MS پرداخته شد؛ نتایج نشان‌دهنده کمتر بودن موارد مثبت هلیکوباکتریلوری در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بود.^{۳۴} این مطالعه نشان داد که سابقه برخورد هلیکوباکتریلوری می‌تواند

احتمال بروز MS را کم کند که در این یافته با نتایج Pedrini و همکاران مطابقت دارد.^{۲۹} همچنین در یک مطالعه بر روی مدل آزمایشگاهی نیز نتایج نشان داد که در مدل حیوانی MS عفونت هلیکوباکتریلوری شدت بیماری را کم می‌کند.^{۳۰} این یافته‌ها می‌تواند تایید کننده این فرضیه باشد که عفونت‌های گذشته اثر محافظتی بر بیماری خودایمنی دارند. به نظر می‌رسد احتمالاً نقش محافظتی عفونت باکتریایی در مقابل MS به مهار پاسخ‌های Th1 و Th17 مربوط می‌شود.^{۳۵}

همچنین نقش محافظتی عفونت هلیکوباکتریلوری با «فرضیه بهداشت» مطابقت دارد. به طوری که به نظر می‌رسد عفونت‌ها و مواجهه با برخی میکروارگانیسم‌ها در اوایل زندگی ممکن است سیستم ایمنی را تقویت کنند و شرایط ابتلا به حساسیت و خودایمنی را سرکوب کنند.^{۳۶} همچنین این یافته که عفونت با هلیکوباکتریلوری می‌تواند شیوع اختلالات آلرژیک را در مقایسه با افراد غیرآلوده تا ۳۰ درصد کاهش دهد؛ خود تایید کننده اثر محافظتی است.^{۳۷} در یک مطالعه نتایج نشان داد که میزان آسم در کودکانی با هلیکوباکتریلوری مثبت در مقایسه با کودکان با هلیکوباکتریلوری منفی، کمتر است.^{۳۸}

در مقابل هلیکوباکتریلوری، با تحریک پاسخ‌های ایمنی قادر به القای التهاب مزمن است. کشف سطوح بالاتر آنتی‌بادی علیه پروتئین شوک حرارتی هلیکوباکتریلوری ۶۰ (HSP60) در بیماران مبتلا به MS ممکن است از فرضیه نقش پاتوژنتیک عفونت این باکتری در MS حمایت کند. Kira و Isobe وجود هلیکوباکتریلوری را در اثنی عشر بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به MS شناسایی کردند که در مقایسه با گروه کنترل، این نتایج از نظر آماری بالاتر بود.^{۳۹} همچنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند اتوآنتی‌بادی‌هایی مانند فاکتور روماتوئید IgM، آنتی‌بادی ضد DNA تک رشته‌ای و آنتی‌بادی‌های ضد فسفوتیدیل کولین پس از فعال‌سازی توسط اجزای هلیکوباکتریلوری به‌ویژه اوره‌آز، توسط سلول‌های B تولید می‌شوند.^{۳۳} نقش احتمالی پروتئین‌های شوک حرارتی میکروبی (HSP) در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی به دلیل سطح بالایی از همسانی توالی با HSP انسانی فرض شده است. همچنین پروتئین شوک حرارتی مایکوباکتریایی ۶۵ (HSP65) به عنوان محرک خودایمنی دیگر از جمله سندرم شوگرن پیشنهاد شده است.^{۴۰} از طرفی بررسی‌ها نشان داده‌اند؛ عفونت با سویه‌های خطرناک‌تر هلیکوباکتریلوری مانند هلیکوباکتریلوری cagA مثبت می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های خودایمنی را افزایش دهد.^{۴۱}

همچنین در مطالعه حاضر درصد موارد مثبت آنتی‌بادی IgG علیه باکتری در گروه عود شونده - فروکش یابنده و پیش‌رونده ثانویه بیماران به هم نزدیک و از نظر آماری معنی‌دار نبود. به‌طور کلی

باشد.^{۲۹}

با توجه به ماهیت چند عاملی این بیماری به نظر می‌رسد عوامل محیطی همچون عفونت‌های باکتریایی و یا ویروسی به تنهایی حائز اهمیت نبوده و عوامل مختلف ژنتیکی و اپی ژنتیک در کنار یکدیگر می‌توانند در ایجاد نقش حفاظتی و یا بیماری‌زایی موثر باشند. این نتیجه نشان می‌دهد ممکن است برخی عفونت‌ها یک عامل پیشگیری کننده در بروز بیماری‌های خود ایمنی باشند. با این حال اثبات نقش هلیکوباکتریلوری در بروز و یا پیشگیری از MS و مکانیسم دقیق آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد. انجام مطالعات کوهورت با حجم نمونه بالاتر و جمعیت‌های متفاوت و همچنین بررسی سوبه‌های Cag مثبت این باکتری پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان و درصد حضور آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری از نظر آماری به مراتب در بیماران مبتلا نسبت به گروه شاهد در جمعیت مورد مطالعه استان گلستان کمتر است که می‌توان عفونت قبلی با این باکتری را به عنوان یک عامل محافظت کننده در برابر بیماری MS در نظر گرفت و پیشنهاد داد که عفونت با آن احتمالاً موجب کاهش میزان ابتلا و یا احتمالاً بروز بیماری MS شده است. اگرچه اثبات این ادعا نیاز به طراحی مطالعات دقیق‌تر کوهورت دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (کد ۱۱۲۹۸۳) مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را اعلام می‌دارند. بین نویسندگان تضاد منافی وجود ندارد.

References

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan; 26(1): 27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
2. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019 Jan; 9: 3116. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116.
3. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler*. 2018 Apr; 24(5): 590-603. doi: 10.1177/1352458516686847.
4. Scalfari A, Lederer C, Daumer M, Nicholas R, Ebers GC, Muraro PA. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov; 22(13): 1750-58. doi: 10.1177/1352458516630396.
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep; 83(11): 1022-24. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
6. Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, Eskandarieh S. Evidence of an increased prevalence of multiple sclerosis: a population-based study of Tehran registry during 1999-2018. *BMC Neurol*. 2020 May; 20(1): 169. doi: 10.1186/s12883-020-01747-8.

همان‌طور که اشاره شد در مطالعات مختلف نقش هلیکوباکتریلوری در ایجاد و یا محافظت در برابر بیماری‌های خودایمنی به عنوان شمشیر دولبه نشان داده شده است. این تفاوت می‌تواند به دلیل تفاوت در اندازه گروه‌های نمونه، تفاوت در قومیت، زمان ابتلا و یا انواع مختلف MS باشد. اگرچه در مطالعه حاضر نوع بیماری عود شونده - فروکش یابنده و پیشرونده ثانویه MS با هلیکوباکتریلوری مرتبط نبود؛ ولی در این خصوص با توجه به حجم نمونه نمی‌توان اظهار نظر دقیق نمود.

با در نظر گرفتن همه این مشاهدات با هم، شیوع کمتر عفونت هلیکوباکتریلوری ممکن است بازتابی از بهداشت خوب باشد؛ اما به نظر می‌رسد که افراد را بیشتر مستعد ابتلاء به MS می‌کند. مکانیسم‌های مختلفی وجود دارد که به بحث فرضیه بهداشت و نقش آن در برخی بیماری‌ها اشاره دارد. فرضیه بهداشت پیشنهاد می‌کند که قرار گرفتن در معرض برخی میکروب‌ها و عفونت‌های خاص در دوران کودکی به توسعه سیستم ایمنی کمک می‌کند. به طوری که یک عفونت باکتریایی می‌تواند بر تعادل بین پاسخ‌های سلولی T helper 1 و T helper 2 اثر گذارد و پاسخ T کمکی نوع ۱ (Th1) را تقویت کند و تعادل را از سلول‌های T کمکی نوع ۲ (Th2) دور کند که با توجه به نقش Th2 در توسعه بیماری‌های آلرژیک می‌تواند حائز اهمیت باشد. از طرفی برخی عفونت‌ها ممکن است با افزایش تولید اینترلوکین ۱۰ همراه باشند که دارای خواص ضد حساسیت و تعدیل کننده ایمنی است. به علاوه شواهد جدیدی وجود دارد که نشان می‌دهد دسته‌ای از گیرنده‌های اجزای باکتری روی غشای سلول‌های تک هسته‌ای، ممکن است سیگنالی برای تولید سیتوکین‌های سرکوب کننده ایمنی توسط سلول‌های تک هسته‌ای

7. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec; 26(14): 1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841.
8. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015 Feb; 7(1): 1759091414568185. doi: 10.1177/1759091414568185.
9. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec; 13(12 Suppl): 3-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866.
10. Wang X, Wan J, Wang M, Zhang Y, Wu K, Yang F. Multiple sclerosis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Feb; 9(2): 132-40. doi: 10.1002/acn3.51495.
11. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*. 1993 Mar; 33(3): 281-85. doi: 10.1002/ana.410330309.
12. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov; 64: 13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010.
13. Zarkesh-Esfahani SH, Zahed Nasab H, Jabalameli MR, Babaei A, Bahrami E. [The Role of Infectious Agents in Etiology of

- Multiple Sclerosis]. Journal of Isfahan Medical School. 2010; 28(108): 364-76. [Article in Persian]
14. Addy S. A Review Paper on Helicobacter Pylori. International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET). 2022 Mar; 10(3): 384-87. doi: 10.22214/ijraset.2022.40649.
 15. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clinical Microbiology Reviews. 1997; 10(4): 720-41.
 16. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2017 Feb; 112(2): 212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
 17. Tran V, Saad T, Tesfaye M, Walelign S, Wordofa M, Abera D, et al. Helicobacter pylori (H. pylori) risk factor analysis and prevalence prediction: a machine learning-based approach. BMC Infect Dis. 2022 Jul; 22(1): 655. doi: 10.1186/s12879-022-07625-7.
 18. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug; 153(2): 420-29. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 19. Radić M. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune systemic rheumatic diseases. World J Gastroenterol. 2014 Sep; 20(36): 12839-46. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12839.
 20. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015 Sep; 20 Suppl 1: 40-6. doi: 10.1111/hel.12256.
 21. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. Inflamm Bowel Dis. 2010 Jun; 16(6): 1077-84. doi: 10.1002/ibd.21116.
 22. Surawut S, Panpetch W, Makjaroen J, Tangtanatakul P, Thim-Uam A, Wongphoom J, et al. Helicobacter pylori Infection Increased Anti-dsDNA and Enhanced Lupus Severity in Symptomatic FcγRIIb-Deficient Lupus Mice. Front Microbiol. 2018 Jul; 9: 1488. doi: 10.3389/fmicb.2018.01488.
 23. Hasni SA. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol. 2012 Jul; 24(4): 429-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283542d0b.
 24. Kiani S, Vakilian A, Kamiab Z, Shamsizadeh A. Correlation of Dietary Intake and Helicobacter pylori Infection with Multiple Sclerosis, a Case-Control Study in Rafsanjan, Iran, 2017-18. Qatar Med J. 2021 Feb; 2020(3): 45. doi: 10.5339/qmj.2020.45.
 25. Kountouras J, Papaefthymiou A, Gavalas E, Polyzos SA, Boziki M, Kyriakou P, et al. Helicobacter pylori infection as a potential risk factor for multiple sclerosis. Med Hypotheses. 2020 Oct; 143: 110135. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110135.
 26. Martins DJ, Matos GC, Loiola RS, D'Annibale V, Corvelo T. Relationship of vitamin D receptor gene polymorphisms in Helicobacter pylori gastric patients. Clin Exp Gastroenterol. 2018 Jan; 11: 19-27. doi: 10.2147/CEG.S143332.
 27. Malli C, Pandit L, D'Cunha A, Mustafa S. Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population. PLoS One. 2015 Apr; 10(4): e0124064. doi: 10.1371/journal.pone.0124064.
 28. Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients. Neurol Int. 2013 Jun; 5(2): 31-33. doi: 10.4081/ni.2013.e10.
 29. Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton J, et al. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jun; 86(6): 603-607. doi: 10.1136/jnnp-2014-309495.
 30. Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, et al. Helicobacter pylori infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. Front Microbiol. 2015 Feb; 6: 52. doi: 10.3389/fmicb.2015.00052.
 31. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb; 17(2): 162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
 32. Avila M, Bansal A, Culbertson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 2018; 80(1-2): 93-99. doi: 10.1159/000494262.
 33. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. PLoS Med. 2016 Jun; 13(6): e1002053. doi: 10.1371/journal.pmed.1002053.
 34. 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 Mar; 184(1-2): 227-31. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010.
 35. Katz Sand I, Zhu Y, Ntranos A, Clemente JC, Cekanaviciute E, Brandstadter R, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Oct; 6(1): e517. doi: 10.1212/NXI.0000000000000517.
 36. Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, Helicobacter pylori and the hygiene hypothesis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Jun; 15(6): 635-36. doi: 10.1097/00042737-200306000-00009.
 37. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2007 Feb; 61(2): 97-108. doi: 10.1002/ana.21067.
 38. Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, Karsh D, Niv Y, Shamir R. Inverse association between Helicobacter pylori and pediatric asthma in a high-prevalence population. Helicobacter. 2012; 17: 30-35. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00895.x.
 39. Kira JI, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system. J Neuroimmunol. 2019 Apr; 329: 14-19. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.017.
 40. Aragona P, Magazzù G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 1999 Jun; 26(6): 1306-11.
 41. Kalabay L, Fekete B, Czirják L, Horváth L, Daha MR, Veres A, et al. Helicobacter pylori infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. Helicobacter. 2002 Aug; 7(4): 250-56. doi: 10.1046/j.1523-5378.2002.00092.x.
 42. Youssefi M, Tafaghodi M, Farsiani H, Ghazvini K, Keikha M. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. J Microbiol Immunol Infect. 2021 Jun; 54(3): 359-69. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011.