

سرواپیدمیولوژی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در افراد مبتلا به سندرم حاد کرونری شهر گرگان

هادی بزازی

مری، عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

محمد علی رمضانی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی گلستان

مسعود بازوری

کارشناس میکروبی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

سید ابوالقاسم محمدی بندار خلیلی

مری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

مریم عرب احمدی

کارشناس زیست شناسی

عزت الله قائمی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گلستان

نویسنده مسئول: هادی بزازی

تلفن: ۰۱۷۱ ۲۳۵۵۱۸۴

پست الکترونیک: hbazzazi@msn.com

آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

صندوق پستی ۷۱۷، کد پستی ۳۹۹۷۵ - ۴۹۱۴۷

وصول مقاله: ۸۵/۱۲/۲۶

اصلاح نهایی: ۸۶/۳/۲۲

پذیرش مقاله: ۸۶/۴/۲

چکیده:

زمینه و هدف: بیماری‌های کرونری قلب بسیار شایع هستند. مطالعات متعدد نشان داده اند که بین عفونت با بروز بیماریهای کرونری قلب ارتباط وجود دارد، که منجر به ارایه فرضیه عامل عفونی بیماریهای قلبی و عروقی شده است. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط سندروم حاد کرونری با عفونت هلیکوباکتر پیلوری در شهرستان گرگان اجرا شده است.

روش بررسی: این بررسی از نوع موردی - شاهدی بود و به صورت مقطعی روی سرم ۱۰۹ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۸۵ فرد سالم انجام یافت. دو گروه از نظر سن با هم همسان شده بودند. میزان آنتی بادی های سرمی از کلاسهای IgG و Iga در هر دو گروه علیه آنتی ژنهای هلیکوباکتر پیلوری به طور مجزا با روش الیزا اندازه گیری شد.

یافته ها: فراوانی آنتی بادی از کلاس IgG و Iga در سرم بیماران به ترتیب ۵۳/۲٪ و ۵۱/۴٪ و در افراد گروه کنترل ۶۲/۴٪ و ۳۲/۹٪ بود. فراوانی آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس Iga در بیماران بالاتر از گروه شاهد بود ($P < 0.007$). همچنین مشخص گردید که فراوانی مواردی که هر دو کلاس Iga و IgG بطور همزمان در سرم افراد یافت می شود، در بیماران مبتلا به سندروم حاد کرونری بیشتر از افراد گروه شاهد می باشد. ($P < 0.003$)

نتیجه گیری: بین حضور همزمان آنتی بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری از هر دو کلاس Iga و IgG در سرم فرد با بیماریهای عروق کرونر ارتباط وجود دارد و جستجوی آن در افراد مشکوک می تواند کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: سندرم حاد کرونری، هلیکوباکتر پیلوری، آنتی بادی

روش بررسی

مقدمه

این بررسی از نوع موردی - شاهدی بود که به صورت مقطعی در دو گروه بیماران و شاهد بین سالهای ۱۳۸۴ - ۸۵ اجرا شد. نمونه گیری به صورت غیر احتمالی بود و جمعیت مربوط به گروه مورد، از بین بیماران بستری در بخش CCU بیمارستان پنجم آذر شهر گرگان، انتخاب شدند.

معیارهای ورود برای بیماران زن و مرد مبتلا به سندرم حاد کرونری عبارت بودند از: الف) ابتلا به انفارکتوس میوکارد (MI) و یا آئزین صدری ناپایدار (UA) که بیشتر پزشک متخصص بر مبنای شرح حال، معاینه، الکتروکاردیوگرافی سریال و اندازه گیری آنزیم-های قلبی، تشخیص داده بود. ب) تمایل به شرکت در مطالعه. معیارهای خروج عبارت بودند از: الف) ابتلا به بیماری های عفونی حاد، بیماری شدید کلیوی و کبدی، سرطان، بیماری های هماتولوژیک، سابقه ابتلا به زخم معده و دریافت داروهای مربوطه. ب) عدم رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه. معیارهای ورود برای گروه شاهد عبارت بودند از: الف) عدم ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی، که بر مبنای شرح حال، معاینه بالینی، الکتروکاردیوگرام و در برخی موارد تست ورزشی در آنها ثابت شده بود، ب) جور بودن از نظر سن با بیماران، ج) تمایل افراد به شرکت در مطالعه. خون بیماران در مرحله بیماری و در زمان بستری تهیه شد و سرم تا زمان اجرای آزمایشها در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. آزمایشات سرولوژیک برای تعیین آنتی بادی های ضد هلیکو باکتر پیلوری از کلاسهای IgG و IgA بروش ELISA، و با استفاده از کیت DIA. PRO محصول ایتالیا و طبق روش کار سازنده انجام داده شد. پس از جمع آوری داده ها و ورود آنها به نرم افزار آماری EPINFO (CDC) جدولهای لازم برای توصیف اولیه داده ها ترسیم، و برای مقایسه بین برخی متغیرها از آزمون دقیق فیشر با $\alpha < 0.05$ استفاده شد.

یافته ها

این مطالعه در مجموع بر روی ۱۹۴ شرکت کننده، شامل ۱۰۹ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۸۵ فرد سالم اجرا شد. در بین بیماران، ۲۷ زن (۲۴/۸٪)، و ۸۲ نفر مرد (۷۵/۲٪) و در بین افراد سالم ۳۷ زن و ۴۸ مرد حضور داشتند. میانگین سنی کل افراد شرکت کننده در طرح ۵۴/۶ بود که از ۳۳ تا ۹۰ سالگی را در بر می گرفت. در گروه بیماران ۵۶/۲ بود که شامل ۳۳ تا ۸۳ سالگی می شد و در گروه سالم ۵۲/۶ بود که شامل ۳۸ تا ۹۰ سالگی می شد و

بیماری های کرونری قلب مهمترین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی و رو به رشد شناخته می شوند. در ایالات متحده به طور تقریبی سالیانه دو میلیون مورد انفارکتوس میوکارد حاد و آئزین ناپایدار روی می دهد که منجر به ۵۱۵۰۰۰ مورد مرگ می شود. این بیماری بر روی دیواره رگها اثر گذاشته و منجر به بیماری های شریان کرونری قلب می شود (۱). در دهه اخیر مطالعات متعدد نشان داده اند که بین وجود عفونت با بیماری های کرونری قلب ارتباط وجود دارد (۲). از جمله عوامل مورد توجه در این زمینه هلیکو باکتریپیلوری می باشد. هلیکو باکتر پیلوری شایع ترین عامل عفونت باکتریال مزمن در جهان است. شواهد سرواپیدمیولوژیکی نشان می دهند که به طور تقریبی نیمی از جمعیت افراد بالغ به این باکتری آلوده اند (۳). علاوه بر عوارض معدی - گوارشی که بیشتر با این عفونت مزمن همراه است، این میکروارگانیسم می تواند پوست، کبد و قلب را نیز آلوده کند و بیماری های خاص را در جایگاه های مختلف ایجاد نماید (۴). در زمینه ارتباط بین هلیکو باکتر پیلوری و بیماری های کرونری قلب سه نکته دارای اهمیت است: نخست آنکه هر دو در جامعه شایع هستند، دوم، شیوع هر دو با افزایش سن بالا می رود و سوم، از نظر شرایط اقتصادی - اجتماعی با یکدیگر رابطه نزدیک دارند (۵). برای نخستین بار Longman و Cook در سال ۱۹۷۶ احتمال ارتباط بین زخم معده و روده را با بیماری های کرونری قلب مورد توجه قرار دادند (۶). مکانیسم احتمالی بیماریزایی عوامل عفونی از جمله هلیکو باکتر پیلوری در آترواسکلروزیس هنوز به طور دقیق ثابت نشده است، اما در اغلب مطالعات، بر نقش واکنش های ایمنی و اثرات آنها بر دیواره عروق کرونر تاکید شده است (۷). با توجه به شیوع بالا و بروز رو به افزایش بیماری های کرونری قلب و نقش عوامل احتمالی از جمله عفونت ها و از طرفی کافی نبودن مطالعات در این زمینه در شهر گرگان، بر آن شدیم تا در این مطالعه، سطح سرمی آنتی بادی را علیه هلیکو باکتر پیلوری در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان تعیین و با یکدیگر مقایسه کنیم.

از جمله در مطالعات دکتر بهار (۸)، De Backer (۹)، Koenig (۱۰)، Roivainen (۲) و Rathbone (۵) ارتباط معنی داری یافت نشد. در مطالعات سرواپیدمیولوژی و بررسی های انجام یافته درباره نقش هلیکوباکتر پیلوری در توسعه آرترواسکلروزیس کرونری، نتایج متضادی به دست آمده است. برخی از محققین بین سابقه عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بیماری های کرونری قلب، ارتباط معنی داری را گزارش کرده اند (۱۱). برای مثال در برخی مطالعات از Pieniazek جمله در مطالعات دکتر بدرالسادات رهنما (۱۲)، Pellicano (۱۴) Miyazakia (۱۵) شیوع بیشتر آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری، از کلاس IgG در سرم افراد مبتلا به سندرم حاد کرونری نسبت به گروه شاهد، شرح داده شده است. در توجیه این نتایج متضاد برخی نظر داده اند که سویه های هلیکوباکتر پیلوری مولد ژن CagA ارتباط قویتری با CHD دارند (۱۶). در حالیکه یافته های مطالعه Whincup و همکارانش که بر روی مردان میانسال اجرا شد حاکی از آن بود که، سویه های CagA مثبت هلیکوباکتر پیلوری، ارتباط قویتری با CHD نسبت به سایر سویه ها ندارند. (۱۷) بررسی های پیشین نشان داده بود که، سطح اجتماعی- اقتصادی بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری پایین تر از افراد غیر آلوده می باشد (۱۸). بنابراین برخی از محققین نتیجه گرفته اند که وجود ارتباط بین بیماری های کرونری قلب و عفونت هلیکوباکتر پیلوری تا اندازه ای ناشی از رابطه نزدیک این دو بیماری از نظر سطح اجتماعی- اقتصادی است. در بررسی ای که Ridker و همکارانش، در یک مطالعه آینده نگر، در طی ۸-۹ سال بر روی گروهی از پزشکان مرد آمریکایی، با شرایط اقتصادی- اجتماعی همسان انجام گرفت، نشان داده شد که میزان سرم مثبت بودن از نظر IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در افرادی که در طی آن مطالعه دچار MI شدند، ۴۳/۴ درصد و در افراد کنترلی که دچار سکت قلبی نشده بودند، ۴۴/۳ درصد بود، که از نظر آماری ارتباط معنی داری نداشت ($P > 0.2$). بنابراین با کنترل تفاوت های اجتماعی- اقتصادی در این مطالعه کوهورت، آنها به این نتیجه رسیدند که شواهد محدودی در زمینه ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با خطر ابتلا به سکت قلبی در آینده وجود دارد (۱۹).

از سوی دیگر، همان طور که در جدول شماره یک نشان داده شده است، تفاوت معنی داری در سطح سرمی آنتی بادی علیه هلیکوباکتر

($P=0.55$) محاسبه شد و تفاوت سنی بین دو گروه معنی دار نبود. از ۱۰۹ بیمار، ۹۷ فرد به MI (۸۹/۰٪) و ۱۲ فرد به UA (۱۱/۰٪) مبتلا بودند. ۵۳/۲ درصد از بیماران و ۶۲/۴ درصد از گروه شاهد آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری از کلاس IgG داشتند ($p=0.12$) و فراوانی آنتی بادی از کلاس IgA در دو گروه به ترتیب ۵۱/۴ درصد و ۳۲/۹ درصد بود که در گروه بیمار بالاتر از گروه شاهد است ($p < 0.007$). فراوانی سطح سرمی آنتی بادیها علیه هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان در جدول شماره یک نشان داده شده است.

آنالیز بیشتر داده ها در زمینه حضور دو کلاس از آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری، در سرم گروه های مورد مطالعه در جدول شماره دو آورده شده است.

در سرم ۳۷/۶ درصد از بیماران و ۲۰/۰ درصد گروه کنترل هر دو کلاس آنتی بادی به طور همزمان وجود داشت.

($P < 0.003$) ولی فراوانی مواردی که در سرم، فقط آنتی بادی از کلاس IgG یافت می شود، در افراد سالم به مراتب بیش از افراد مبتلا به بیماری های عروق کرونری می باشد ($P < 0.0001$) (جدول ۲).

۲۴/۷ درصد از افراد گروه شاهد و ۳۳ درصد از گروه بیماران و در کل ۵۷ نفر (۲۹/۴٪) از کل افراد جامعه مورد مطالعه، صرف نظر از ابتلا یا عدم ابتلا به بیماری قلبی و عروقی، هیچ کدام از آنتی بادی های IgA و IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری را در سرم فرد نداشتند.

بحث

هدف اصلی ما در این بررسی، تعیین و مقایسه سطح سرمی آنتی بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان بود. همان گونه که در جدول شماره یک نشان داده شده است، در کل تفاوت معنی داری بین سطح سرمی آنتی بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری، از کلاس IgG بین افراد بیمار با شاهد وجود ندارد. این عدم ارتباط معنی دار، مطابق با یافته های متعدد از سایر بررسی ها می باشد.

پیلوری از کلاس IgA، بین بیماران با افراد شاهد وجود دارد. به نظر می رسد که این تفاوت به وضعیتی که فقط IgA در سرم وجود دارد، مربوط نباشد، زیرا همان طور که در جدول شماره دو نشان داده شده است، در این حالت تفاوت بین گروه بیمار و گروه شاهد معنی دار نیست ($P < 0.51$).

نتیجه گیری

این تفاوت به طور عمده مربوط به حالتی است که هر دو آنتی-بادی های کلاس IgA و IgG در سرم افراد تحت مطالعه، به طور همزمان حضور دارند ($P < 0.003$).

فراوانی حضور IgG بدون حضور IgA، در افراد گروه شاهد بسیار بیشتر از افراد گروه بیمار بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار است. ۱۵/۶ درصد از کل بیمارانی که در سرم خود IgG دارند، فاقد IgA ضد هلیکو باکتریلوری در سرم هستند، ولی اکثریت بیماران (۳۷/۶٪) به طور همزمان دارای هر دوی

آنتی بادی کلاسهای IgA و IgG در سرم خود می باشند. در عین حال براساس جدول شماره یک، در سطح سرمی مجموع کل آنتی بادی IgG ضد هلیکو باکتریلوری بین گروه شاهد و گروه بیمار اختلاف معنی داری وجود ندارد.

بدین ترتیب از این یافته ها می توان این فرضیه را مطرح نمود که حضور آنتی بادی از کلاس IgG ضد هلیکو باکتریلوری در بیماران به تنهایی ممکن است دارای اهمیت زیادی نباشد، اما حضور همزمان هر دو نوع آنتی بادی IgA و IgG با سندرم حاد کرونری دارای ارتباط معنی داری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی گرگان فراهم شده است. نویسندگان این مقاله از همکاری صمیمانه کارکنان بخش مراقبتهای قلب و آزمایشگاه مرکز آموزشی - درمانی ۵ آذر گرگان و همه افرادی که به عنوان شاهد در این بررسی شرکت کردند، بسیار سپاسگزارند.

جدول ۱: درصد فراوانی آنتی بادی های ضد هلیکو باکتریلوریز کلاسهای IgA و IgG در سرم افراد بیمار و شاهد شهر گرگان

P value	گروه شاهد	بیماران			گروه مورد مطالعه
		کل	بیماران UA	بیماران MI	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
$P > 0.05$	۵۳ (۶۲/۴٪)	۵۸ (۵۳/۲٪)	۵ (۴۱/۷٪)	۵۳ (۵۴/۶٪)	نوع آنتی بادی IgG ضد هلیکو باکتر
$P < 0.007$	۲۸ (۳۲/۹٪)	۵۶ (۵۱/۴٪)	۵ (۴۱/۷٪)	۵۱ (۵۲/۶٪)	

جدول ۲: در صد فراوانی آنتی بادی های ضد هلیکو باکتریلوری در سرم مبتلایان به سندروم حاد کرونری و افراد سالم در سال ۸۵-۱۳۸۴

P value	در صد	در صد	حضور IgA در سرم	حضور IgG در سرم
	فراوانی در گروه شاهد	فراوانی در گروه بیمار		
$P < 0.003$	۲۰/۰	۳۷/۶	+	+
$P < 0.0001$	۴۲/۴	۱۵/۶	-	+
$P > 0.05$	۱۲/۹	۱۳/۸	+	-
$P > 0.05$	۲۴/۷	۳۳/۰	-	-

References

- 1) Cannon C. P., *The next step in cardiovascular protection* Atherosclerosis Supplements, 2003; 4: 3-9
- 2) Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, et al *Infections, Inflammation , and the Risk of Coronary Heart Disease* , Circulation 2000 ; 101 : 252 – 257
- 3) Brown L. *Helicobacter Pylori: epidemiology and routes of transmission*. Epidemiol. Rev. 2000; 22: 283 – 297
- 4) Woodward M. Morrison C. McCool K. *An investigation into factors associate with Helicobacter Pylori infection*, J. Clin Epidemiol 2000; 53: 175 – 181 .
- 5) Franceschi F., Leo D., Fini L., Santoliquido A., Flore R., Tondi P., Roccarina D., Nista E.C., Cazzato A.I., Lupascu A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G., Gasbarrini A., *Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease: An overview of the general literature, Digestive and Liver Disease*, 2005; 37: 301–308
- 6) Longman M. & Cook A.: *Gastric and duodenal ulcer and their associated disease*. Lancet 1976: I: 680-683
- 7) Lamb D.J., Ferns G.A.A., *Infection, immunisation and atherosclerosis: is there a link?* Vaccine, 1999; 17: 559-564.
۸) محمد علی بهار ، امیر حسین فقیهی کاشانی ، پرویز حقیقت ، علی کبیر ، محمد پور اسلامی ، تعیین ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با بیماریهای عروق کرونر ، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ، دوره ۱۱ ، شماره ۳۹ ، صفحات ۲۲-۱۳ ، بهار ۱۳۸۳
- 9) De Backer J., Mak R., De Bacquer D., Van Renterghem L., Verbraekel E., Kornitzer M., De Backer G., *Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease*, Atherosclerosis, 2002; 160: 457–463
- 10) Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A., Miller M., Bode G., Adler G., Hombach V., März W., Pepys M. B., Brenner H., *Infection With Helicobacter pylori Is Not a Major Independent Risk Factor for Stable Coronary Heart Disease*, Circulation.1999; 100:2326-2331.
- 11) Stöllberger C., & Finsterer J., *Role of Infectious and Immune Factors in Coronary and Cerebrovascular Arteriosclerosis*, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2002; 9(2): 207–215
- ۱۲) بدرالسادات رهنما ، نادره زادگان ، ابراهیم فتاحی و جهانبخش صمدیخواه ، بررسی وجود آنتی بادی کلاس IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در انفارکتوس حاد قلبی، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان ، دوره هشتم ، شماره ۲ ، صفحه ۷۳-۶۶ ، ۱۳۸۰ .
- 13) Pieniazek P., Karczewska E., Duda A., Tracz W., Pasowicz M., Konrurek SJ. *Association of Helicobacter pylori infection with coronary heart disease*, J Physiol Pharmacol, 1999, 50(5): 743-51.
- 14) Pellicano R., Mazzarello MG., Morelloni S., Allegri M., Arena V., Ferrari M., et al. *Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity*, Int J Clin Lab Res, 1999, 29(4): 141-4.
- 15) Miyazakia M., Babazonob A., Kadowakic K., Katod M., Takatae T., Unea H., *Is Helicobacter pylori infection a risk factor for acute coronary syndromes?* Journal of Infection, 2006; 52: 86–91.
- 16) Aceti A., Areb R., Sabino G., Fenu L., Pasquazzi C., Quaranta G., Zechini B., Terrosu P., *Helicobacter pylori active infection in patients with acute coronary heart disease* , J Infect. 2004; 49: 8-12
- 17) Whincup P., Danesh J., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Hawkey C., Atherton J., *Prospective study of potentially virulent strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease in middle-aged men*. Circulation, 2000; 101:1647–1652.
- 18) Saraf-zadegan N., Amiri M., Maghsoudloo S., *Helicobacter pylori relation to Acute Myocardial Infarction in an Iranian sample*, Coronary Health Care, 2001; 5: 202-207.
- 19) Ridker P. M., Danesh J., Youngman L., Collins R., Stampfer M. J., Peto R., Hennekens C. H., *A Prospective Study of Helicobacter pylori Seropositivity and the Risk for Future Myocardial Infarction among Socioeconomically Similar U.S. Men* Ann Intern Med. 2001;135:184-188.