

ارتباط پیچیده میان هموستاز آهن و عفونت هلیکوباکتریلوری در جمعیت کودکان: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۶/۰۱

حشمت شاهی^{۱*}، فاطمه کیایی^۲

۱- گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران،
ایران.

۲- مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی
آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران،
ایران.

هلیکوباکتریلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی مزمن در سراسر جهان است که ابتلا به آن غالباً در دوران کودکی رخ می‌دهد. درحالی‌که نقش این باکتری در پاتولوژی بیماری‌های معده و دوازدهم در بزرگسالان به خوبی شناخته شده است، تأثیر آن بر جمعیت کودکان مجموعه‌ای منحصربه‌فرد از چالش‌های بالینی و پاتوفیزیولوژیک را مطرح می‌سازد. این مقاله مروری جامع، به بررسی ارتباط پیچیده و دوسویه میان آلودگی به باکتری هلیکوباکتریلوری و متابولیسم آهن میزبان در جمعیت کودکان و اطفال می‌پردازد. از فرمت MESH کلمات کلیدی "هلیکوباکتریلوری" و "آهن" و "فریتین" در پایگاه داده PubMed جهت جستجوی مطالعات انگلیسی زبان، برای این مطالعه مروری استفاده شد. مقالات اصلی که در این بررسی مورد ارجاع قرار گرفتند در بازه زمانی سال‌های ۱۳۵۸ تا ۱۴۰۳ چاپ شده بودند. مقالاتی که در قالب مروری، گزارش موردی و یا نامه به سردبیر بودند حذف شدند. محور اصلی این بحث، نقش حیاتی آهن به عنوان یک ریزمغذی و فاکتور ضروری برای میزبان و پاتوژن است. یافته‌ها حاکی از یک رابطه چندوجهی است: سوبه‌های ویروالانت هلیکوباکتریلوری ارتباط معکوس و معناداری با ذخایر واقعی آهن بدن دارند و به آنمی فقر آهن (IDA) منجر می‌شوند. با این حال، وضعیت التهابی مزمن می‌تواند به‌طور متناقضی سطح فریتین را افزایش داده و کمبود آهن زمینه‌ای را در عین بالا بودن فریتین، پنهان سازد. این تعامل پیچیده میان ویروالانس باکتری، التهاب میزبان و اختلال در تنظیم آهن، یک عامل تعیین‌کننده کلیدی در شدت و مزمن شدن بیماری ناشی از هلیکوباکتریلوری در کودکان است.

کلمات کلیدی: کم‌خونی، پروتئین CagA، فریتین، هلیکوباکتریلوری، آهن، پروتئین VacA.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی پزشکی.
تلفن: ۰۲۱-۲۲۹۰۱۴۷۵
E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

مقدمه

(Mucosa-associated lymphoid tissue) و آدنوکارسینوم معده را شامل شود.^{۱،۲} در جمعیت کودکان، این عفونت یک چالش متمایز ایجاد می‌کند. کودکان اغلب الگوی متفاوتی از التهاب معده را نشان می‌دهند که با شیوع بالاتر گاستریت ندولار با درگیری غالب آنتروم و نرخ پایین‌تر بیماری زخم پپتیک در مقایسه با بزرگسالان مشخص می‌شود.^۳ با این حال، پیامدهای بلندمدت این التهاب مزمن که در سنین پایین پایه‌ریزی می‌شود، از نگرانی‌های قابل‌توجه به شمار می‌رود. فراتر از اثرات مستقیم آن بر مخاط معده، عفونت هلیکوباکتریلوری به‌طور فزاینده‌ای با انواع تظاهرات خارج معدی، به

هلیکوباکتریلوری در دوران کودکی: هلیکوباکتریلوری، یک باکتری گرم منفی و مارپیچی شکل است که برای سال‌هاست که با موفقیت در معده انسان کلونیزه شده و خود را به‌عنوان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های مزمن در سراسر جهان تثبیت کرده است.^۴ اگرچه ابتلا به این عفونت اغلب در دوران کودکی رخ می‌دهد، تظاهرات بالینی آن می‌تواند تمام طول عمر فرد را در بر گرفته و طیفی از گاستریت بدون علامت تا بیماری زخم پپتیک، لنفوم مالت

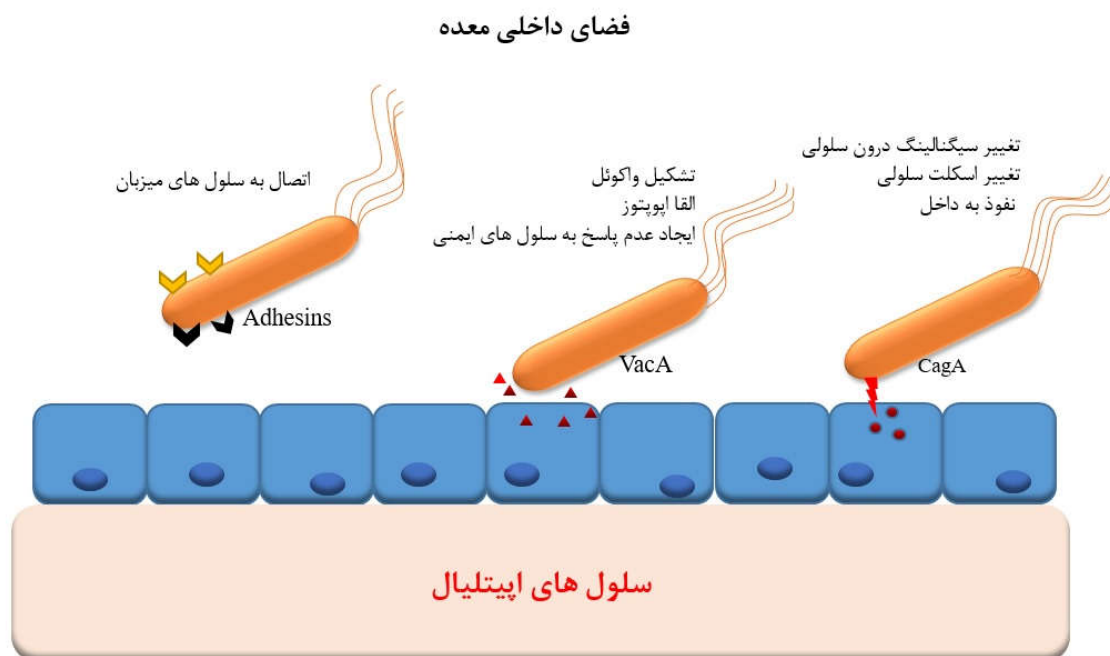
تاژک‌های قطبی متعدد، تحرک قدرتمندی به آن می‌بخشد و این باکتری را قادر می‌سازد تا با تخریب لایه موکوسی، خود را به محیطی با pH خشی‌تر در سطح سلول‌های اپیتلیال برساند.^{۱۳،۱۴} با این حال، مهمترین فاکتور بقای آن، تولید آنزیم اوره‌آز با فعالیت بسیار بالا است. اوره‌آز، که می‌تواند تا ۱۵٪ از کل پروتئین باکتری را تشکیل دهد، اوره موجود در معده را به آمونیاک و دی‌اکسید کربن هیدرولیز می‌کند.^{۱۵} آمونیاک حاصل، اسید معده را در مجاورت باکتری خشی کرده و ضمن محافظت از آن در برابر تخریب اسیدی، با آسیب رساندن به سلول‌های اپیتلیال، در سمیت مخاطی و التهاب نیز نقش دارد.^{۱۶،۱۷}

فاکتورهای کلیدی ویروالانس و نقش آنها در پاتوژن: پیامد بالینی عفونت هلیکوباکتریلوری به شدت به حضور فاکتورهای ویروالانس باکتریایی آن بستگی دارد که در بین سویه‌های مختلف، متفاوت هستند.^{۱۸} این فاکتورها نه تنها باعث آسیب مستقیم سلولی می‌شوند، بلکه یک پاسخ التهابی مزمن را نیز سازماندهی می‌کنند که اساس پیشرفت بیماری است.

ژن A مرتبط با سیتوتوکسین (CagA): پروتئین CagA به عنوان مهمترین فاکتور ویروالانس هلیکوباکتریلوری و یک نشانگر کلیدی برای سویه‌های مرتبط با پیامدهای بالینی شدیدتر در نظر گرفته می‌شود (شکل ۱).^{۱۸} این پروتئین توسط ژن cagA کدگذاری می‌شود که در انتهای یک ناحیه ژنومی تقریباً ۴۰ کیلوبازی به نام جزیره بیماری‌زایی (Pathogenicity island) قرار دارد.^{۱۹} این ژن یک سیستم ترشحی نوع چهار (Type IV secretion system) را کد می‌کند که به مثابه یک سرنگ مولکولی عمل کرده و پروتئین CagA را مستقیماً به سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیال معده تزریق می‌کند.^{۲۰} پس از ورود، CagA توسط کینازهای سلول میزبان مانند (Src و Abl) در موتیف‌های خاص EPIYA دچار فسفریلاسیون تیروزینی می‌شود.^{۲۱} CagA فسفریله شده به یک مولکول سیگنالینگ چندکاره تبدیل شده و مسیرهای سلولی متعددی را در میزبان دچار اختلال می‌کند. به طور مشخص، این پروتئین به SHP-2 تیروزین فسفاتاز پروتئینی حاوی دومین SH2، که یک پروتو-انگوزن قدرتمند است، متصل شده و آن را فعال می‌کند.^{۲۲} این تعامل، آنبشاری از وقایع را به راه می‌اندازد که منجر به بازآرایی اسکلت سلولی، افزایش تحرک سلولی و تکثیر سلولی تشدید شده می‌گردد.^{۲۳} علاوه بر این، کمپلکس

ویژه آنمی فقر آهن (Iron deficiency anemia)، مرتبط دانسته شده است.^{۲۴} آهن یک عنصر ضروری و حیاتی برای فرآیندهای فیزیولوژیک بنیادین در میزبان، از جمله انتقال اکسیژن، سنتز DNA و تنفس سلولی است.^۹ با این حال، این عنصر یک ماده مغذی حیاتی برای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا نیز محسوب می‌شود و همین امر، کنترل دسترسی به آهن را به آوردگاه اصلی نبرد میان میزبان و پاتوژن تبدیل می‌کند.^{۱۰} بنابراین، رابطه پیچیده بین هلیکوباکتریلوری و متابولیسم آهن میزبان، صرفاً یک پیامد ثانویه عفونت نیست، بلکه جنبه‌ای محوری در پاتوژن و پایداری آن است. این مقاله مروری قصد دارد تا این رابطه را در بستر ویژه جمعیت کودکان تشریح کند. ما به بررسی استراتژی‌های پیچیده‌ای که هلیکوباکتریلوری برای بقا و ایجاد بیماری به کار می‌گیرد، نقش‌های اساسی آهن، فریتین و ظرفیت کلی اتصال به آهن (Total Iron-binding capacity) در فیزیولوژی انسان و تلفیق شواهد موجود برای درک این موضوع که چگونه تعامل این عوامل با یکدیگر شدت و مزمن شدن بیماری معده مرتبط با هلیکوباکتریلوری را در کودکان و نوجوانان تعیین می‌کند، خواهیم پرداخت. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین تقابل میزبان با عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری بر سر استفاده از آهن و متابولیسم آن می‌باشد. از فرمت MESH کلمات کلیدی "هلیکوباکتریلوری" و "آهن" و "فریتین" در پایگاه داده PubMed از آوریل ۱۹۷۹ تا دسامبر ۲۰۲۴ جهت جستجوی مطالعات انگلیسی زبان استفاده شد. مقالاتی که مروری، گزارش موردی و یا نامه به سردبیر بودند حذف شدند. محور اصلی این بحث، نقش حیاتی آهن به عنوان یک ریزمغذی ضروری برای میزبان و پاتوژن است. آگاهی در مورد رابطه باکتری با متابولیسم آهن برای درک عمیق‌تر پاتوژن باکتری و بیماری‌های مربوطه می‌تواند مفید باشد.

هلیکوباکتریلوری و زرادخانه ویروالانسی آن: برای درک ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و اختلال در تنظیم آهن، ابتدا باید توانایی‌های سازگاری و بیماری‌زایی چشمگیر این باکتری را شناخت. این ارگانیسم میکروآثروفیل که در سال ۱۹۸۴ توسط Barry james marshall و John robin warren کشف شد، به طور منحصربه‌فردی برای رشد در محیط خشن و اسیدی معده انسان مجهز شده است.^{۱۱} پروفایل میکروبیولوژیک و بقا در معده: هلیکوباکتریلوری دارای ویژگی‌های کلیدی برای کلونیزاسیون در معده است. شکل ماریپیچی و



شکل ۱: نمای شماتیک بکتری با انواع فاکتورهای ویروالانس و نحوه تاثیرگذاری آن بر روی سلول های معده

سلول های اپیتلیال است که ترافیک درون سلولی را مختل کرده و یکپارچگی سلولی را به خطر می اندازد.^{۳۱} فراتر از واکوئل زایی، VacA میتوکندری ها را هدف قرار داده و باعث آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) می شود و همچنین در فعال سازی و تکثیر سلول های T اختلال ایجاد می کند و از این طریق به باکتری کمک می کند تا از پاسخ ایمنی میزبان فرار کرده و عفونت مزمن را تثبیت نماید.^{۳۲،۳۳}

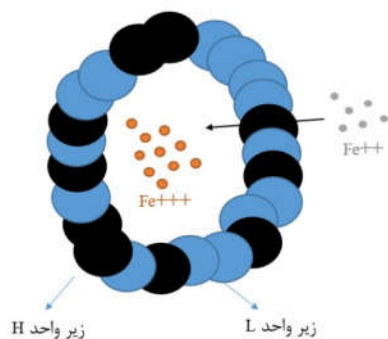
ساختار VacA در سه ناحیه اصلی متغیر است: ناحیه سیگنال (s) ناحیه میانی (m) و ناحیه واسطه (i).^{۳۴} سویه های دارای ترکیب آللی s1/m1/i1 با بالاترین سطح فعالیت توکسین همراه بوده و بیشتر از سویه های دارای آلل های s2/m2/i2 با گاستریت شدید، بیماری زخم پپتیک و سرطان معده مرتبط هستند.^{۳۵،۳۶} در مطالعات انجام شده بر روی کودکان، ژنوتیپ s1 توکسین VacA با التهاب شدیدتر معده و خطر بالاتر ابتلا به آنمی فقر آهن (IDA) مرتبط بوده است.^{۳۷،۳۸} مولکول های چسبندگی (Adhesion molecules): کلونیزاسیون مزمن

CagA-SHP-2 اتصالات بین سلول های اپیتلیال را مختل کرده و یک پاسخ پیش التهابی قوی را تقویت می کند که مشخصه آن ترشح شدید اینترلوکین-۸ (IL-8)، یک کموکاین قدرتمند برای نوتروفیل ها، است.^{۲۵،۲۶} در کودکان، عفونت با سویه های CagA مثبت به طور مداوم با درجات بالاتر التهاب معده، تراکم بیشتر کلونیزاسیون باکتری و خطر بالاتر ابتلا به زخم های پپتیک و گاستریت آتروفیک، که ضایعه پیش ساز سرطان معده است، همراه بوده است.^{۲۸-۲۶}

سیتوتوکسین واکوئل کننده (VacA) برخلاف CagA، ژن vacA تقریباً در تمام سویه های هلیکوباکتری پیلوری وجود دارد، اما بیان و ساختار آن بسیار متغیر است که این امر فعالیت سیتوتوکسیک آن را تعیین می کند (شکل ۱).^{۲۹} VacA یک توکسین تشکیل دهنده منفذ (Pore-forming) است که پس از ترشح توسط باکتری، خود را در غشای سلول های میزبان (هم سلول های اپیتلیال و هم سلول های ایمنی) جای می دهد.^{۳۰} این توکسین عملکردهای بیماری زای متعددی دارد. شناخته شده ترین اثر آن، القای واکوئل های بزرگ در سیتوپلاسم

پروتئین یک کمپلکس پروتئینی کروی و بزرگ است که از ۲۴ زیرواحد از دو نوع زنجیره H (سنگین) و L (سبک) تشکیل شده است (شکل ۲).^{۴۷} این کمپلکس یک پوسته توخالی (آپوفرتین) را تشکیل می‌دهد (شکل ...) که می‌تواند تا ۴۵۰۰ اتم آهن را به شکل یک ماده معدنی غیرسمی و قابل دسترس (فری‌هیدریت) در خود حبس کند.^{۴۸} زنجیره H دارای فعالیت فروکسیدازی است و آهن فرو (Fe^{2+}) بالقوه سمی را برای ذخیره‌سازی به شکل فریک (Fe^{3+}) تبدیل می‌کند، در حالی که زنجیره L هسته‌زایی و معدنی شدن آهن را در هسته مرکزی تسهیل می‌نماید.^{۴۹}

اگرچه مقادیر کمی از فریتین به داخل سرم ترشح می‌شود، غلظت آن در سرم به‌طور کلی منعکس‌کننده کل ذخایر آهن بدن است و این امر فریتین سرم را به یک آزمایش مهم برای تشخیص کمبود آهن تبدیل کرده است.^{۵۰} با این حال، این رابطه در هنگام التهاب پیچیده می‌شود. ژن فریتین یک واکنش‌دهنده فاز حاد (Acute-phase reactant) است، به این معنا که سنتز آن توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1، IL-6 و $TNF-\alpha$ به شدت افزایش می‌یابد.^{۵۱} در بستر یک عفونت مزمن مانند هلیکوباکتریلوری، حالت التهابی پایدار می‌تواند منجر به افزایش سطح فریتین سرم شود، حتی اگر بیمار از نظر عملکردی دچار کمبود آهن باشد. این ویژگی، فریتین را به یک نشانگر دوگانه تبدیل می‌کند: شاخصی از ذخایر آهن در حالت سلامت، اما نشانگری از التهاب در حالت بیماری.^{۵۲}



شکل ۲: نمای شماتیک یک مولکول فریتین و زیر واحدهای سنگین و سبک و یو نه‌ای فریک ذخیره شده

نیازمند اتصال پایدار به اپیتلیوم معده است که باکتری برای این کار از مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشای خارجی واده‌سین‌ها استفاده می‌کند (شکل ۱). اده‌سین متصل‌شونده به آنتی‌ژن گروه خونی (Blood group antigen binding adhesin) یا همان babA به آنتی‌ژن گروه خونی لوئیس b (Lewis b) در سطح سلول‌های اپیتلیال معده متصل می‌شود.^{۳۹} اده‌سین متصل‌شونده به سیالیک اسید (SabA) به آنتی‌ژن‌های سیالیل-لوئیس x، که اغلب در بافت ملتهب معده بیش از حد بیان می‌شوند، متصل می‌گردد.^{۴۰} این چسبندگی محکم، تحویل توکسین‌هایی مانند CagA را تسهیل کرده و به باکتری اجازه می‌دهد تا در برابر ریزش ناشی از جایگزینی سلولی و حرکات دودی معده مقاومت کند و بقای طولانی‌مدت خود را تضمین نماید.^{۴۱} حضور همزمان BabA و CagA اغلب با شدیدترین اشکال بیماری مرتبط است.^{۴۲} رقابت بین هلیکوباکتریلوری و سلول‌های میزبان به شدت تحت تأثیر دسترسی به آهن قرار دارد. پی بردن و بررسی نقش آهن و پروتئین‌های تنظیم‌کننده کلیدی آن برای رمزگشایی پاتولوژی این عفونت ضروری است.

اهمیت سیستمیک آهن: آهن یک فلز واسطه است که توانایی آن در پذیرش و اهدای آسان الکترون، آن را به یک کوفاکتور حیاتی برای صدها آنزیم و پروتئین تبدیل می‌کند. عملکردهای آن برای حیات اساسی هستند: انتقال اکسیژن: به‌عنوان جزء مرکزی "هم" در هموگلوبین و میوگلوبین، مسئول حمل اکسیژن از ریه‌ها به تمام بافت‌های بدن است.^۹ متابولیسم انرژی: جزء کلیدی سیتوکروم‌ها و خوشه‌های آهن-گوگرد در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری است که برای تولید ATP ضروری است.^{۴۳}

تکثیر و ترمیم سلولی: آهن برای آنزیم ریبونوکلوئوتید ردوکتاز، که آنزیم محدودکننده سرعت در سنتز DNA است، مورد نیاز است.^{۴۴} عملکرد ایمنی: برای تکثیر و بلوغ سلول‌های ایمنی، از جمله لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌ها، ضروری است.^{۴۵} باتوجه به اهمیت آن، هموستاز آهن به شدت تنظیم می‌شود. با این حال، آهن آزاد به دلیل توانایی در کاتالیز کردن و تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) از طریق واکنش فنتون، بسیار سمی است و منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می‌شود.^{۴۶} بنابراین، بدن سیستم‌های پیچیده‌ای را برای اتصال، انتقال و ذخیره ایمن آهن تکامل داده است. فریتین پروتئین اصلی ذخیره‌کننده آهن در داخل سلول است. این

کنند.^{۶۱،۶۲} این رقابت مستقیم، آهن را از مسیرهای متابولیک میزبان حذف می‌کند.

سیستم‌های جذب آهن: این باکتری دارای ناقل‌های آهن با میل ترکیبی بالا، از جمله ناقل آهن فرو (Ferrous iron transport protein) و سیستم‌های مشابه گیرنده‌های سیترات فریک است که به‌طور فعال آهن را به داخل سلول باکتری پمپ می‌کنند.^{۶۳،۶۴}

پاسخ التهابی میزبان: آنمی بیماری مزمن (ACD) در حالی‌که اکتساب آهن توسط باکتری و از دست دادن خون، ایجاد IDA را توجیه می‌کند، مکانیسم حیاتی دیگری نیز در کار است: آنمی بیماری مزمن شایع‌ترین نوع آنمی در بیماران بستری یا مبتلا به بیماری‌های مزمن است و توسط التهاب تشدید می‌شود.^{۶۵} تنظیم‌کننده مرکزی این فرآیند، هپسیدین (Hepcidin) است، یک هورمون پپتیدی که توسط کبد در پاسخ به سیگنال‌های التهابی، به‌ویژه IL-6 که به‌شدت توسط هلیکوباکتریلوری القا می‌شود، سنتز می‌گردد.^{۶۶،۶۷} هپسیدین به‌عنوان کنترل‌کننده اصلی دسترسی به آهن سیستمیک عمل می‌کند. عملکرد آن از طریق اتصال به فروپورتین (Ferroportin)، تنها پروتئین شناخته‌شده صادرکننده آهن از سلول و القای تخریب آن است.^{۶۸} فروپورتین در سطح سه نوع سلول کلیدی یافت می‌شود:

انتروسیت‌های دوازدهه: آهن رژیم غذایی را به جریان خون منتقل می‌کند.

ماکروفاژها: آهن را از گلبول‌های قرمز فرسوده بازیافت می‌کند.

هپاتوسیت‌ها: آهن ذخیره‌شده را به گردش خون آزاد می‌کند.

در طول عفونت مزمن هلیکوباکتریلوری، التهاب مداوم منجر به افزایش مزمن سطح هپسیدین می‌شود. این اتفاق سه پیامد عمده دارد: جذب آهن رژیم غذایی از روده را مسدود می‌کند. آهن بازیافتی را در داخل ماکروفاژها به دام می‌اندازد. از آزادسازی آهن ذخیره‌شده از کبد جلوگیری می‌کند.

اثر خالص این فرآیند، کاهش شدید سطح آهن سرم و جداسازی عملکردی آهن از گردش خون است که آن را برای فرآیند خون‌سازی (اریتروپوئز) غیرقابل دسترس می‌سازد.^{۶۹} این وضعیت، پروفایل بیوشیمیایی کلاسیک ACD را ایجاد می‌کند: آهن سرم پایین، TIBC پایین (زیرا بدن تلاشی برای به‌دست آوردن آهن بیشتر نمی‌کند) و فریتین سرم نرمال یا بالا (زیرا فریتین هم یک واکنش‌دهنده فاز حاد است و هم آهن در حال حبس شدن در ذخایر است).^{۷۰}

آهن در جریان خون به‌صورت متصل به پروتئین ترانسفرین می‌باشد. هر مولکول ترانسفرین می‌تواند به دو اتم آهن فریک (Fe^{3+}) متصل شود.^{۷۱} ظرفیت کلی اتصال به آهن (Total iron-binding capacity, TIBC) یا یک معیار غیرمستقیم برای سنجش مقدار ترانسفرین در خون است. در حالت کمبود آهن، کبد در تلاش برای جذب بیشتر آهن از رژیم غذایی، ترانسفرین بیشتری تولید می‌کند که منجر به افزایش TIBC می‌شود.^{۷۲} برعکس، در حالت‌های افزایش بار آهن یا در آنمی بیماری مزمن (Anemia of chronic disease)، سنتز ترانسفرین کاهش یافته و منجر به TIBC پایین می‌شود.^{۷۳}

تعامل متقابل: عفونت هلیکوباکتریلوری و اختلال در تنظیم آهن در کودکان: ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و آنمی فقر آهن (Iron deficiency anemia) در کودکان اکنون به‌طور گسترده پذیرفته شده است، به‌طوری‌که ریشه‌کنی باکتری اغلب منجر به بهبودی آنمی، حتی بدون مصرف مکمل آهن، می‌شود.^{۷۴،۷۵} مکانیسم‌های زمینه‌ای این رابطه چندعاملی بوده و شامل تهاجم مستقیم باکتری به منابع آهن و یک پاسخ قدرتمند اما ناکارآمد از سوی میزبان است.

عطش باکتری برای آهن: هلیکوباکتریلوری نیز مانند میزبان خود برای آنزیم‌های متابولیک و بقای خود به آهن نیاز دارد. این باکتری چندین استراتژی هوشمندانه برای به دست آوردن آهن از محیط معده تکامل داده است.

القاء از دست دادن خون: گاستریت مزمن ناشی از هلیکوباکتریلوری، به‌ویژه توسط سویه‌های CagA مثبت، باعث التهاب مخاط زخم می‌شود. این امر منجر به از دست دادن خون مزمن و با حجم کم از مخاط معده می‌گردد.^{۷۶} اگرچه این خونریزی اغلب مخفی (Occult) است، این کاهش مداوم خون و در نتیجه آهنِ هموگلوبین، یکی از عوامل اصلی در ایجاد IDA است.^{۷۷} مطالعات در کودکان ارتباط واضحی بین شدت گاستریت و سطوح پایین‌تر هموگلوبین و آهن سرم را نشان داده‌اند.^{۷۸}

رقابت بر سر پروتئین‌های متصل‌شونده به آهن: هلیکوباکتریلوری می‌تواند مستقیماً با میزبان برای آهن رقابت کند. این باکتری گیرنده‌هایی را در سطح خود بیان می‌کند که می‌تواند آهن را از ترانسفرین و لاکتوفرین میزبان (یک پروتئین متصل‌شونده به آهن که در ترشحات معده و نوتروفیل‌ها یافت می‌شود) جدا کرده و استخراج

وضعیت با آهن سرم پایین، فریتین پایین (در غیاب التهاب شدید) و TIBC بالا منعکس می‌شود.

نقش التهاب: یک رابطه مستقیم بین شدت التهاب و نشانگرهای حبس آهن دیده می‌شود. التهاب مزمن باعث ایجاد یک سد در دسترسی به آهن با واسطه هپسیدین شده که منجر به آهن سرم پایین و TIBC پایین، اما به‌طور متناقضی، فریتین بالا می‌شود. بنابراین، در کودکی با گاستریت شدید و مزمن ناشی از هلیکوباکتریلوری، فریتین اعتبار خود را به‌عنوان نشانگر ذخایر آهن از دست داده و به شاخصی از شدت التهاب تبدیل می‌شود.

شدت و مزمن شدن: این نبرد بر سر آهن، یک عامل تعیین‌کننده کلیدی در شدت و مزمن شدن بیماری است. توانایی باکتری در به‌دست آوردن آهن به پایداری آن کمک می‌کند، در حالی که کمبود آهن ناشی از آن در میزبان می‌تواند عملکرد ایمنی را مختل کرده و به‌طور بالقوه توانایی میزبان برای کنترل عفونت را تضعیف نماید.^{۷۵} التهاب مزمن که توسط عفونت تغذیه می‌شود، حبس آهن را تداوم بخشیده و یک چرخه معیوب ایجاد می‌کند که عفونت را ریشه‌دارتر کرده و آنمی را تشدید می‌کند. نتیجه نهایی این است که اختلال در تنظیم آهن، هم علت و هم معلول بیماری شدید و مزمن هلیکوباکتریلوری در کودکان است.

در عفونت هلیکوباکتریلوری در کودکان، بسیاری از آنها ممکن است با تصویری ترکیبی از IDA (ناشی از خونریزی) و ACD (ناشی از التهاب) مراجعه کنند.^{۷۶} این موضوع، یافته‌های آزمایشگاهی اغلب پیچیده‌ای را نشان می‌دهد. یک کودک ممکن است آهن سرم پایینی داشته باشد، اما سطح فریتین او به‌دلیل التهاب همزمان، به‌طور گمراه‌کننده‌ای نرمال یا بالا باشد و شدت واقعی کمبود آهن را پنهان کند. چندین مطالعه در کودکان، سطوح بالای هپسیدین را در کودکان مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری همراه با آنمی تأیید کرده‌اند که این سطوح پس از درمان موفق کاهش می‌یابد.^{۷۳،۷۴} ویرولانس سویه در اینجا نیز اهمیت دارد، سویه‌های CagA مثبت با القای پاسخ IL-6 و التهابی قوی‌تر، ارتباط محکم‌تری با فنوتیپ ACD و آنمی شدیدتر دارند.^{۷۵}

یک رابطه پویا و چندوجهی: رابطه بین سطوح سرمی آهن، فریتین، TIBC و عفونت هلیکوباکتریلوری در افراد زیر ۱۸ سال، یک همبستگی خطی ساده نیست، بلکه یک تعامل پویا و پیچیده است که توسط فاکتورهای ویرولانس باکتری و پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌شود. یک رابطه معکوس واضح بین حضور هلیکوباکتریلوری و ویرولانت به‌ویژه سویه‌های CagA مثبت و ذخایر آهن میزبان وجود دارد. باکتری به‌طور فعال از طریق القای خونریزی و رقابت مستقیم، ذخایر آهن میزبان را تخلیه کرده و باعث ایجاد IDA می‌شود. این

References

- Kiaee F, Bahani K, Shahi H. Relation between Helicobacter pylori Infection and gastrointestinal cancer by IL-21, and IL-23: a review article. *Tehran Univ Med. J* 2025; 82 (11): 817-823
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut*. 2022;71(9):1724-1762.
- Shahi H, Reisi S, Bahreini R, Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. Association Between Helicobacter pylori cagA, babA2 Virulence Factors and Gastric Mucosal Interleukin-33 mRNA Expression and Clinical Outcomes in Dyspeptic Patients. *Int J Mol Cell Med*. 2015 Fall;4(4):227-34.
- Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One*. 2013;8(4):e68833.
- Ashorn M, Ruuska T, Mäkipemaa A. Helicobacter pylori and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(7):701-705.
- Pacifico L, Anania C, Osborn JF, et al. Consequences of Helicobacter pylori infection in children. *World J Gastroenterol*. 2010;16(41):5181-5194.
- Shahi H, Bahreini R, & Reisi S. (2016). Helicobacter pylori and its virulence factors' effect on serum oxidative DNA damages in adults with dyspepsia. *Acta Medica Iranica*, 54(11), 704-708.
- Ska-Bocsa D, Bocsa R. The Vicious Circle of Helicobacter Pylori Infection, Iron Deficiency, and Inflammation. *J Pers Med*. 2022;12(10):1712.
- Montecucco C, Rappuoli R. Living dangerously: how Helicobacter pylori survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(6):457-466.
- Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. *J Med Microbiol*. 1992;37(2):123-127.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-490.
- Sadeghiani M, Bagheri N, Shahi H, Reisi S, Rahimian G, Rashidi R, Mahsa M, Shafigh M, Salimi E, Rafieian-Kopaei M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Shirzad H. cag Pathogenicity island-dependent upregulation of matrix metalloproteinase-7 in infected patients with Helicobacter pylori. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(6):595-607.
- Bury-Mone S, Skouloubris S, Labigne A, et al. The Helicobacter pylori UreI protein: role in adaptation to acidity and identification of a new family of urea permeases. *Mol Microbiol*. 2004;53(1):287-298.
- Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 1998;279(5349):373-377.

15. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002;297(5581):573-578.
16. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori. *J Biol Chem*. 1992;267(15):10570-10575.
17. Rassow J, Meinecke M. The multiple functions of the Helicobacter pylori vacuolating toxin, VacA. *Biol Chem*. 2012;393(12):1421-1430.
18. Torres VJ, VanCompernelle SE, Cover TL. The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. In: Parsonnet J, editor. *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington, DC: ASM Press. 2001: 145-56.
19. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270(30):17771-17777.
20. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis: genetic instability and moral hazard. *Helicobacter*. 2002;7(4):225-231.
21. Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into gastric epithelial cells by a type IV secretion system. *Science*. 2000;287(5457):1497-1500.
22. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. *Science*. 2002;295(5555):683-686.
23. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):306-316.
24. Saadat I, Higashi H, Obuse C, et al. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330-333.
25. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ Helicobacter pylori strains. *Lab Invest*. 1995;71(5):760-770.
26. Crabtree JE, Farmer MR, Lindley IJ, et al. CagA/cytotoxic strains of Helicobacter pylori and interleukin-8 in gastric mucosa. *Lancet*. 1994;343(8909):1367.
27. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-6740.
28. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res*. 1995;55(10):2111-2115.
29. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014;19(2):164-174.
30. Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification of a new iron-regulated Cbr (Campylobacter-like, iron-repressible) protein in Helicobacter pylori. *FEMS Microbiol Lett*. 1997;150(2):235-239.
31. Senkovich O, Ceaser S, McGee DJ, et al. Unique host iron utilization mechanisms of Helicobacter pylori revealed. *Biometals*. 2009;22(1):45-55.
32. Barabino A, Dufour C, Marino CE, et al. Unexplained refractory iron-deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(2):215-217.
33. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion in patients with Helicobacter pylori infection. *Gut*. 2001;48(4):462-468.
34. Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev*. 1996;54(10):295-317.
35. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-4433.
36. Valiyaveetil AN, Varghese T, Rauf A, et al. Helicobacter pylori infection and iron deficiency in children: A review of the evidence. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):255-260.
37. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, detoxification and recycling. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(1):45-60.
38. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-332.
39. Konijn AM, Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation and iron overload. *Br J Haematol*. 1977;37(1):7-16.
40. Ozturk O, Taspinar B, Isik AT. Ferritin, inflammation, and neurodegeneration: a focus on Alzheimer's Disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(9):1327-1335.
41. Seo JK. Helicobacter pylori and Iron-Deficiency Anemia in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(3):144-149.
42. Sarkis C, Boustany RM, El-Amine G, et al. Helicobacter pylori infection in children: an overview of the literature. *J Med Liban*. 2008;56(1):44-48.
43. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999. p. 1642-6.
44. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023.
45. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-876.
46. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-1843.
47. Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 2000;4(2):135-139.
48. Dabritz J, Fabritz J, Loddenkemper C, et al. Prevalence of Helicobacter pylori and iron deficiency in children and adolescents in Berlin, Germany. *Helicobacter*. 2011;16(5):407-412.
49. Dogan Y, Yilmaz E, Gunes A, et al. Association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia in children in a developing country. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1825-1828.
50. Kafali H, Su O, Oksuz Z, et al. The relationship between helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia in pregnant women. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006;22(2):63-67.
51. Olynyk JK, Ramm GA, Britton RS. Heparin and iron in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):723-731.
52. Sherman PM, Czinn SJ, Drumm B, et al. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(Suppl 2):S128-S133.
53. Queiroz DMM, Rocha GA, Rocha AMC, et al. CagA-positive Helicobacter pylori and iron-deficiency anemia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(4):421-425.
54. Cardenas-Mondragon MG, Carreon-Talavera R, Camorlinga-Ponce M, et al. Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype is a risk factor for developing iron deficiency anemia in Mexican children. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(1):25-30.
55. Gessner BD, Baggett HC, Muth G, et al. Helicobacter pylori infection in a cohort of Alaska Native children. *Helicobacter*. 2013;18(3):229-236.
56. Kutlu T, Konak M, Aydin M. The effect of Helicobacter pylori eradication on iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):457-460.
57. Pacifico L, Chiesa C, Anania C, et al. Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia in children: the role of bacterial virulence factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):162-168.
58. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, et al. Causal relationship of Helicobacter pylori with iron-deficiency anaemia in a cohort of bengali children. *Br J Nutr*. 2008;100(4):857-863.
59. A-Rass M, El-Shabrawi M, Attia G. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in Egyptian children. *Trop Doct*. 2010;40(3):146-148.

60. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron parameters in asymptomatic children. *Clin Invest Med*. 2011;34(5):E259.
61. Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(6):665-676.
62. Zhang ZF, Yang N, Zhao G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Helicobacter*. 2015;20(3):165-171.
63. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Helicobacter pylori* infection in Egyptian children with iron deficiency anemia: a case-control study. *Ann Saudi Med*. 2013;33(2):163-167.
64. Fallahi G, Rezaei N, Malek-Ahmadi M. *Helicobacter pylori* infection in children with refractory iron deficiency anemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008;7(4):237-240.
65. Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(1):56-58.
66. Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, et al. Endoscopic findings and histology in a cohort of symptomatic Alaska Native children and young adults with and without *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):204-211.
67. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anemia in adolescent girls. *J Korean Med Sci*. 2003;18(3):405-408.
68. Fuchs GJ, Weyermann M, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection among children in a high-prevalence population: role of socioeconomic status, family size and residential area. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):328-333.
69. Goldman RD. *Helicobacter pylori* in children. *Can Fam Physician*. 2007;53(6):1017-1019.
70. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322.
71. Schwarz P, Kmonickova E, Zidek Z, et al. The role of hepcidin in the anemia of inflammation in rats with adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R3.
72. Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EN, et al. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in a developing country: is it a different disease? *Gut*. 2005;54(3):453-454.
73. Velayudhan J, Hughes NJ, McColm A, et al. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: the *feoB* gene is essential for colonization. *Mol Microbiol*. 2000;37(2):274-286.
74. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5.
75. Azab SF, Eshba AM, El-Hefnawy SM, et al. The correlation between CagA-positive *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in Egyptian children: a case-control study. *Helicobacter*. 2012;17(4):307-313.

The complicated relation of iron homeostasis and helicobacter pylori infection in the pediatric population: a review article

Heshmat Shahi Ph.D.^{1*}
Fatemeh Kiaee Ph.D.²

1- Department of Immunology,
School of Medicine, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Blood Transfusion Research
Center, High Institute for Research
and Education in Transfusion
Medicine, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Immunology, School of Medicine,
Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22901475
E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 22 Jun. 2025 Revised: 28 Jun. 2025 Accepted: 14 Aug. 2025 Available online: 23 Aug. 2025

Helicobacter pylori is one of the most common chronic bacterial infections worldwide, with acquisition often occurring in childhood. While its role in the pathology of gastroduodenal diseases in adults is well-established, its impact on the pediatric population presents a unique set of clinical and pathophysiological challenges. This comprehensive review examines the complex and bidirectional relationship between *Helicobacter pylori* infection and host iron metabolism in pediatric and infant populations. For this review, the PubMed database was utilized for studies published from April 1979 through December 2024. Studies based on English language were included using the MESH terms "*Helicobacter pylori*," "iron," and "ferritin." According to the inclusion criteria, studies related to *H. pylori* infection and iron condition in patients under 18 years old were selected. Articles such as review articles, case reports, letters to the editor, and animal or in vitro studies were excluded. The main aim of this study was to illuminate the critical role of iron as an essential micronutrient and factor for both the host and the pathogen, examining the multifaceted mechanisms involved in *H. pylori*-induced iron homeostasis disruption in children.

The findings indicate a multifaceted relationship: virulent *Helicobacter pylori* strains are significantly and inversely associated with true body iron stores, leading to Iron deficiency anemia (IDA). However, chronic inflammatory states can paradoxically elevate ferritin levels, masking underlying iron deficiency. Complex interaction between bacterial infection, host inflammatory responses, and iron deficiency is an important factor influencing both the severity of the damage caused by this bacterial infection and its chronicity in the pediatric population. Identification and comprehensive understanding of these complex mechanisms is of great importance for the effective management of iron deficiency anemia in children with *H. pylori* infection. Considering, increase in the incidence of *H. pylori* infection in childhood, it is essential that *H. pylori* infection be evaluation in children with unknown reasons IDA. Finally, screening methods for *H. pylori* infection in children is recommended, as this could improve long-term health outcomes.

Keywords: anemia, CagA protein, ferritin, helicobacter pylori, iron, VacA protein.

Copyright © 2025 Shahi et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.