

بررسی سرولوژیک عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سندرم تخمدان پلی کیستیک

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۴/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۶/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۲/۰۹/۱۰

زمینه و هدف: با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری خصوصاً در کشورهای جهان سوم و احتمال تاثیر آن در ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مطالعه حاضر با هدف بررسی سرولوژیک عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی از دی ماه ۱۳۸۹ تا خرداد ۱۳۹۱ در ۸۲ نفر از گروه مورد از مراجعه کنندگان به مرکز ناباروری بیمارستان ولی عصر (عج) در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال با تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۸۲ نفر غیرمبتلا به PCOS با اندازه گیری آنتی بادی های IgG و IgA هلیکوباکتر پیلوری در بیماران و همسران آنها انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سن زنان و همسران آنان و سایر مشخصات دموگرافیک، بین دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اختلاف آماری معناداری نداشت ($P>0/05$). موارد مثبت آنتی بادی IgG هلیکوباکتر پیلوری و IgA به ترتیب در ۷۸٪ و در ۳۰/۵٪ از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۷۶/۵٪ و ۳۷٪ از بیماران غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دیده شد که تفاوت معناداری نداشت. آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری در همسران خانم‌های مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز تفاوت آماری معناداری نداشت ($P>0/05$).

نتیجه گیری: در این مطالعه تفاوت معنادار در سطوح سرولوژیک هلیکوباکتر پیلوری در خانم‌های مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مشاهده نشد. میزان بالای سرولوژی مثبت به دست آمده در هر دو گروه می تواند ناشی از شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در جمعیت ایرانی باشد، لذا شاید مطالعات وسیع تری لازم باشد.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، سندرم تخمدان پلی کیستیک، تست‌های سرولوژیک.

فرناز سهراب‌وند^{۱*} مامک شریعت^۲
محمد جعفر فره‌وش^۳، فدیة حق‌اللهی^۴
مهنوش خسروی^۵، معصومه معصومی^۶
مریم باقری^۴، علیرضا عبداللهی^۶
اکرم سربیایی^۶، فریبا بشاری^۴

- ۱- گروه زنان و نازایی بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۲- مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۳- گروه گوارش بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۴- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۵- گروه آمار، کمیته اخلاق معاونت تحقیقات فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.
- ۶- آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بیمارستان ولیعصر، بخش زنان و زایمان

تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۳۸۶۳۳

E-mail: fsohrabvand@yahoo.com

مقدمه

هیپرسوتیسم حوالی منارک و شواهد سونوگرافی PCOS می‌باشد. اگرچه علت آن هنوز در پرده ابهام است، به نظر می‌رسد که عوامل متعددی در پیدایش بیماری دخیل باشند که از آن جمله می‌توان مقاومت در برابر عمل انسولین و اختلال در ترشح آن، ژنتیک، آلودگی شیمیایی محیطی، افزودنی‌های غذایی و التهابات مزمن را نام برد.^{۳-۵} هلیکوباکتر پیلوری بسیار فراگیر بوده و ۲۵-۲۰٪ افراد را در کشورهای توسعه یافته و تا ۷۰ الی ۹۰٪ افراد را در کشورهای در حال توسعه آلوده می‌کند.^۶ هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) از خانواده

سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین است^۱ که در ۱۰-۵٪ زنان در سنین باروری تظاهر می‌یابد و یکی از شایع‌ترین علل ناباروری محسوب می‌شود.^۲ این سندرم با عدم تخمک‌گذاری مزمن، علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپراندرونیسم مشخص می‌شود. از معیارهای فرعی برای تشخیص این سندرم، مقاومت به انسولین، شروع چاقی و

مطالعه حاضر با هدف بررسی سرولوژیک عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران PCOS، انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی از دی‌ماه سال ۱۳۸۹ تا خرداد ۱۳۹۱ انجام شد. این مطالعه شامل ۸۲ نفر از زنان ۲۰-۴۰ سال مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان ولیعصر با تشخیص PCOS بر اساس معیارهای تشخیصی (AES) Androgen Excess Society به عنوان گروه مورد بود که در این رابطه زنان براساس الیگومنوره (فاصله سیکل‌های قاعدگی < ۳۵)، هیرسوتیسم (بر اساس معیار Ferriman-Gallwey با اکتساب نمره هشت و بالاتر) و تشخیص سونوگرافی توسط متخصص زنان مستقر در درمانگاه نازایی انتخاب شدند.

گروه شاهد شامل ۸۲ نفر از سایر بیماران (خانم‌ها) غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری ولی‌عصر در سنین ۲۰-۴۰ سال بودند. معیارهای خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل ابتلا به هیپرپلازی فوق کلیه، سندرم کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی و تومورهای تولیدکننده آندروژن، سابقه درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و مصرف آنتی‌بیوتیک طی یک‌سال اخیر بودند.

پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی جهت انجام آزمایشات (*H.pylori*، IgG، IgA) در دو گروه مورد و شاهد و همسران ایشان ۳-۴ میلی‌لیتر خون وریدی از نمونه‌ها در آزمایشگاه ولیعصر گرفته شد و سرم آن توسط ساترفیوژ با دور ۳۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه جدا و بررسی IgA *H.pylori* توسط کیت Pishtaz Teb, Karaj, Iran و با روش Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) دارای حساسیت ۸۴٪ و ویژگی < ۹۷٪ انجام گردید. تیتراژ آنتی‌بادی با توجه به Cut off آزمایشگاه و کیت‌های مورد استفاده، ۲۰ U/ml بالاتر به عنوان مثبت و کم‌تر از ۱۵ U/ml به عنوان تست منفی در نظر گرفته شد.

IgG توسط کیت Pishtaz Teb و با روش ELISA دارای حساسیت و ویژگی بیش از ۹۸٪ انجام شد. با استفاده از این روش تیتراژ بالاتر از ۱۰ U/m به عنوان مثبت و کم‌تر از ۵ U/ml به عنوان منفی تفسیر شد. دو گروه مورد و شاهد، از نظر سابقه مواجهه با

کامپیلو باکتریاسه، گرم منفی، مارپیچی شکل و میکروآئروفیل است که در دستگاه گوارش و در آنتروم معده جایگزین شده و با فعالیت اوره آزی شدیدی که دارد قادر است اسیدپتیه معده را که در حالت عادی دو است به ۶-۷ رسانده و در نتیجه علی‌رغم حساس بودن به محیط اسیدی در محیط معده قادر به رشد و زندگی است. از آن‌جا که موکوس معده ضخیم است سلول‌های سیستم ایمنی به این ناحیه دسترسی نداشته ولی به دنبال نازک شدن موکوس معده گلبول‌ها وارد موکوس شده ولی قادر به خروج نیستند بنابراین به دلیل درگیری گلبول‌های سفید با هلیکوباکتر پیلوری آنتی‌بادی‌های موجود در سرم خون از گروه IgG و IgA بالا می‌رود. محققان معتقدند اغلب زخم‌های گوارشی ناشی از عملکرد خود باکتری به همراه توکسین آن است.

علایم احتمالی حضور هلیکوباکتر پیلوری شامل سوء هاضمه، درد و سوزش سردل، نفخ، حالت تهوع، التهاب معده و بروز زخم اثنی عشر می‌باشد.^{۷،۸} گزارشات از سال ۱۹۷۵ تا به حال بیان‌گر این است که عفونت‌های دستگاه تناسلی همانند عفونت‌های لگنی که به طور معمول از بیماری‌های مقاربتی (STD) سرچشمه می‌گیرند می‌تواند زن را دچار نازایی نماید.^۹ امروزه نقش چند باکتری از جمله کلامیدیا تراکوماتیس، نایسریا گنوره‌آ، اشریشیاکلی و احتمالاً اورآپلازما اورولیتیکم در ایجاد اختلال در سیستم تناسلی و در نهایت نازایی به اثبات رسیده است.^{۱۰-۱۳}

برخی محققان گزارش نموده‌اند که گونه هلیکوباکتر پیلوری ممکن است به دلیل وجه تشابه بین معده و واژن و هم‌چنین سلول‌های موجود در سیستم تناسلی زن لانه‌گزینی نموده و به مرور زمان این دستگاه را دچار التهاب و عفونت بدون علامت نماید و باعث نازایی شود. برخی دیگر نیز نازایی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری را به علت عوامل ایمنی التهابی ناشی از آن می‌دانند.^{۱۴-۱۶}

علی‌رغم شیوع بالای این باکتری به‌خصوص در کشورهای جهان سوم و با توجه به این‌که شایع‌ترین عفونت باکتریایی مزمن انسانی در تمام دنیا و در هر سنی ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد و احتمال تاثیر آن در ابتلا به PCOS، مطالعات اندکی انجام پذیرفته است و با توجه به این‌که در ایران نیز علی‌رغم شیوع بیش از ۷۰ درصدی هلیکوباکتر پیلوری، تاکنون تحقیقی در زمینه ارتباط بین هلیکوباکتر پیلوری و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک صورت نگرفته است،^{۱۷} لذا

عملکرد باروری در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفت. Figura با بررسی سرمی آنتی‌بادی در ۱۶۷ بیمار نابارور و ۸۳۷ بیمار در گروه کنترل، نشان داد که میزان ابتلا به عفونت در گروه نابارور به‌طور قابل توجهی بالاتر است و احتمال دارد ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری با مشکل نازایی در هر دو جنس مرد و زن ارتباط داشته باشد.^{۱۴}

عامل عفونی هلیکوباکتر پیلوری با هم مقایسه شدند. با استفاده از پرسش‌نامه اطلاعات مورد نیاز جمع‌آوری شد. اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه همراه با تیتراژ آنتی‌بادی‌های مربوط به آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و آزمون‌های آماری χ^2 و Student's t-test مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. سطح معناداری ۰/۰۵ و توان مطالعه ۰/۸۰ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ۱۶۴ زن مورد بررسی در دو گروه PCOS (۸۲ نفر) و غیر PCOS (۸۲)، میانگین سن زنان در گروه PCOS $27/62 \pm 4/80$ سال و در گروه غیر PCOS $27/64 \pm 5/28$ سال بود که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/20$). هم‌چنین میانگین سن همسران گروه PCOS و غیر PCOS هم اختلاف آماری معناداری نداشت (جدول ۱). بررسی وضعیت دموگرافیک (وضعیت تحصیلی و شغل زن، وضعیت تحصیلی و شغل همسران) نیز در دو گروه اختلاف آماری معناداری نداشت ($P>0/05$) (جدول ۱) یعنی گروه‌ها همگن بودند. در آنالیز داده‌ها میزان تیتراژ مثبت IGA و IGA آنتی‌بادی هلیکوباکتر در دو گروه PCOS و غیر PCOS و نیز همسرانشان تفاوت آماری معناداری نداشت ($P>0/05$) (جدول ۲).

بحث

ارتباط بین عوامل عفونی مثل عفونت هلیکوباکتر پیلوری و

جدول ۱: بررسی وضعیت دموگرافیک در دو گروه زنان PCOS و غیر PCOS

P	متغیر	
	غیر PCOS تعداد (درصد)	PCOS تعداد (درصد)
۰/۷۵	۶(۷)	۵(۶)
	۷۶(۹۳)	۷۷(۹۴)
۰/۱۰	۳۶(۴۴)	۴۰(۴۹)
	۴۶(۵۶)	۴۲(۵۱)
۰/۲۰	۷۶(۹۲/۵)	۷۵(۹۱/۵)
	۶(۷/۵)	۷(۸/۵)
۰/۱۳	۴(۵)	۰
	۱۹(۲۳)	۳۱(۳۸)
	۱۰(۱۲)	۱۰(۱۲)
	۴۹(۶۰)	۴۱(۵۰)
۰/۲۰	$27/64 \pm 5/28$	$27/62 \pm 4/80$
۰/۱۱	$32/91 \pm 5/48$	$31/69 \pm 4/27$

* آزمون آماری χ^2 ، مقادیر معنادار $P<0/05$. ** آزمون آماری: Student's t-test. مقادیر معنادار $P<0/05$.

جدول ۲: بررسی آنتی‌بادی هلیکوباکتر (IGA و IGG) در دو گروه زنان PCOS و غیر PCOS و همسرانشان

P	متغیر	
	همسران غیر PCOS	همسران PCOS
۰/۱۲	۳۵(۴۲)	۲۵(۳۰/۵)
	۴۷(۵۸)	۵۷(۶۹/۵)
۰/۲۲	۷۱(۸۷/۵)	۶۶(۸۰/۵)
	۱۱(۱۲/۵)	۱۶(۱۹/۵)

* آزمون آماری Student's t-test. مقادیر معنادار $P<0/05$.

حاضر، شاید عدم وجود اختلاف آماری معنادار به دلیل میزان بیش‌تر ابتلا به هلیکوباکتر در زنان و مردان ایرانی باشد و با توجه به فراگیر بودن این بیماری در کشورهای در حال توسعه (۹۰-۷۰٪) بتوان علت این عدم اختلاف آماری را در دو گروه PCOS و غیر PCOS بیان نمود.

در این مطالعه تفاوت معنادار در سطوح سرولوژیک هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه خانم‌های PCOS و غیر PCOS مشاهده نشد. با توجه به عدم وجود مطالعات مشابه کافی در این زمینه، انجام تحقیقات وسیع‌تر در این رابطه ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: این مقاله نتیجه مطالعه حاصل از طرح پژوهشی مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره ۱۰۳۶۶ است. بدینوسیله از همکاری و حمایت مالی آن سازمان و معاونت پژوهشی کمال تشکر را داریم.

در رابطه با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و عفونت هلیکوباکتر پیلوری اولین بار مطالعه‌ای توسط Yavasoglu بر روی ۳۵ زن مبتلا به PCOS و ۵۰ زن غیر PCOS با بررسی آنتی‌بادی IgG سرمی انجام شد. موارد مثبت آنتی‌بادی IgG در ۴۰٪ زنان PCOS و ۲۲٪ گروه کنترل گزارش گردید که اختلاف آماری آن معنادار بود. برخلاف مطالعه فوق، در مطالعه حاضر موارد مثبت آنتی‌بادی IgG هلیکوباکتر در ۶۴ نفر (۷۸٪) از زنان PCOS و ۶۲ نفر (۷۶٪) از زنان غیر PCOS و تیتراژ مثبت در ۲۵ نفر (۳۰/۵٪) از زنان PCOS در مقابل ۳۱ نفر (۳۷٪) از زنان غیر PCOS گزارش شد که اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. با توجه به درصد گزارش شده موارد مثبت تیتراژ IgG در ۷۸٪ از زنان PCOS در مقایسه با مطالعه Yavasoglu که در ۴۰٪ از زنان PCOS و عدم وجود ارتباط آماری معنادار بین درصد موارد مثبت آنتی‌بادی IgG مثبت هلیکوباکتر در دو گروه در مطالعه

References

- Fanta M. Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? *Gynecol Endocrinol* 2013;29(2):145-7.
- Yavasoglu I, Kucuk M, Cildag B, Arslan E, Gok M, Kafkas S. A novel association between polycystic ovary syndrome and Helicobacter pylori. *Am J Med Sci* 2009;338(3):174-7.
- Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Pharm Des* 2013;19(32):5775-91.
- Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des* 2012;18(34):5569-76.
- Connor EL. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med State Art Rev* 2012;23(1):164-77, xii.
- Salih BA. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol* 2009;15(3):201-7.
- Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G, Pola P. Extraintestinal pathology associated with Helicobacter infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(3):231-3.
- Prelicean CC, Mihai C, Gogălniceanu P, Mitrică D, Drug VL, Stanciu C. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111(3):575-83.
- Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 8th ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1990.
- World Health Organization (WHO). Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Cervical Mucus Interaction. Singapore: Press Concern, 1992.
- Terry PM, Holland S, Olden D, O'Connell S. Diagnosing non-gonococcal urethritis: the gram-stained urethral smear in perspective. *Int J STD AIDS* 1991;2(4):272-5.
- Luo M, Zhang L, Xiao Y. The prevalence of Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum cervical infection in infertility women and the observation of therapeutic efficacy. *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998;23(5):444-6.
- Rezácová J, Masata J, Sodja I. Chlamydia trachomatis and its role in female infertility. *Ceska Gynekol* 1998;63(4):276-9.
- Figura N, Piomboni P, Ponzetto A, Gambera L, Lenzi C, Vaira D, et al. Helicobacter pylori infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(6):663-9.
- Eslick GD. Helicobacter pylori infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. *Sex Transm Infect* 2000;76(6):489-92.
- Figura N, Piomboni P, Ponzetto A, Gambera L, Lenzi C, Vaira D, et al. Presence of anti Helicobacter pylori antibodies in follicular liquid, sperm and vaginal mucus samples of infected patients with fertility disorders. Strasbourg Workshop, 2001.
- Dolatian M, Noori R, Zojagy H, Alavi Majd H. The relationship between Helicobacter pylori infection and anemia in pregnant women. *J Reprod Infertil* 2007;8(3):238-46.

Serological study of *Helicobacter pylori* infection in patients with Polycystic Ovary Syndrome

Abstract

Received: 06 July 2013 Accepted: 07 Sep. 2013 Available online: 01 Dec. 2013

Farnaz Sohrabvand M.D.^{1*}
Mamak Shariat M.D.²
Mohammad Jafar Farahvash M.D.³
Fedyeh Haghollahi M.Sc.⁴
Mahnoosh Khosravi M.Sc.⁵
Masoomeh Maasomi B.Sc.⁴
Maryam Bagheri M.Sc.⁴
Alireza Abdollahi M.D.⁶
Akram Sarbiyaie B.Sc.⁶
Fariba Bashari B.Sc.⁴

1- Department of Obstetrics Gynecology & Infertility, Vali-e-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Maternal, Fetal and Neonatal Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Gastroenterology Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Vali-e-Asr Reproductive Health Research Center Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Statistics & Ethics Committee, Ministry of Health Technology Research Deputy Tehran, Iran.

6- Vali-e-Asr Hospital Laboratory, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Obstetrics, Gynecology & Infertility, Vali-e-Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66438633
E-mail: fsohrabvand@yahoo.com

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Chronic infections have been mentioned as one of the different etiologic factors related to PCOS. Due to the high prevalence of *Helicobacter pylori* infection especially in developing countries, its probable role in the pathogenesis of PCOS and the limited information available in this area, serologic study of *H.Pylori* infection in patients with PCOS, was performed.

Methods: This research was performed as a case control study from Dec 2010 until May 2012 in 82 patients (and their spouses) with polycystic ovary syndrome (case group) and 82 non PCOS patients (control group) with an age range of 20-40 referred to Vali-e-Asr Hospital infertility clinic. Both groups and their husbands filled a questionnaire and were examined by testing their serum *H.Pylori* IgG and IgA antibody levels. Statistical testing and analysis was performed by t-student and λ^2 tests.

Results: Mean age of the women and men and also other demographic characteristics except their profession showed no significant difference ($P>0.05$) in the two groups (PCOS and non PCOS). *H.Pylori* antibody IgG serum level was positive in 78% and 76.5% and *H.Pylori* antibody IgA level in 30.5% and 37% of PCOS versus non PCOS patients respectively which showed no statistically significant difference ($P>0.05$). There was also no significant difference between the *H.Pylori* antibodies levels in the spouses in the two groups ($P>0.05$).

Conclusion: This study showed no significant difference in serologic examination results in PCOS versus non PCOS patients. The finding of high prevalence of *H.Pylori* IgG and IgA positive levels in both PCOS and non PCOS patients can be probably related to the high prevalence of *H.Pylori* infection or exposure in Iranian population and therefore suggest an issue for further investigation.

Keywords: helicobacter pylori, polycystic ovary syndrome, serologic tests.