

## بررسی سطح سرمی آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی

دکتر شهیر مظاهری\*، دکتر اسماعیل اسلامی\*\*

دریافت: ۹۱/۳/۱۸، پذیرش: ۹۱/۷/۱۸

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** مکانیسم زمینه‌ای تشدید علائم در بیماران میگرنی هنوز به خوبی شناخته نشده است. اخیراً عفونت با هلیکوباکتر پیلوری با چندین اختلال و بیماری خارج روده‌ای از جمله میگرن مرتبط شده است. با این حال اتفاق نظر واحدی در این خصوص وجود ندارد. این مطالعه بر آن است ارتباط بین این دو را مورد بررسی قرار دهد.

**روش کار:** در چهارچوب یک مطالعه‌ی مورد - شاهدی، تعداد ۸۰ بیمار مبتلا به میگرن (با و بدون اورآ) مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان فرشچیان شهر همدان و ۸۰ نفر به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. بیماران دارای سابقه مصرف دارودرمانی ضد هلیکوباکتر پیلوری، بدخیمی و بیماری‌های التهابی مزمن از مطالعه خارج شدند. سطوح سرمی هلیکوباکتر با روش ELISA برای IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در هر دو گروه اندازه گیری شد. معیار سردرد تقسیم بندی انجمن بین‌المللی سردرد قرار داده شد و برای این مقایسه از آزمون t استفاده گردید.

**نتایج:** سن بیماران مبتلا به میگرن و گروه کنترل به ترتیب  $۲۷/۲۶ \pm ۸/۹۹$  و  $۲۹/۰۴ \pm ۹/۷۵$  سال بود. سطح سرمی IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه مبتلا به میگرن و کنترل به ترتیب  $۳۹/۷۵ \pm ۴۵/۰۹$  و  $۲۴/۹۳ \pm ۲۷/۸۸$  Uarb/ml بود ( $P=0.013$ ). همچنین میانگین سطح آنتی بادی (IgG) هلیکوباکتر پیلوری برحسب مشخصات دموگرافیک در دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشت ( $P>0.05$ ).

**نتیجه‌نهایی:** این مطالعه به صورت معنی داری نشان دهنده سطوح بالاتر IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در گروه مبتلا به میگرن بود.

**کلید واژه‌ها:** ایمنو گلوبولین جی / میگرن / هلیکوباکتر پیلوری

### مقدمه:

تحقیقات جدیدی نیز در خصوص نقش اختلالات نورونی مطرح است که در این فرضیه ایسکمی و انقباضات عروقی دارای نقش کم‌رنگ تری می باشند (۳).

هلیکوباکتر پیلوری (HP) یک باکتری گرم منفی و مارپیچی شکل است که ارتباط آن با عفونت‌های گوارشی مانند گاستریت، زخم پپتیک در معده و دئودنوم، آدنوکارسینوم معده و لنفوم معده مطرح شده است.

نتایج مطالعاتی که در کشورهای مختلف صورت گرفته، نمایانگر تفاوت قابل توجه شیوع عفونت در جمعیت‌های مختلف می باشد. نشان داده شده است که شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری بین کشورهای توسعه یافته و در حال

سردردهای میگرنی اختلالی شایع و ناتوان کننده است که علاوه بر اثرات متعدد فردی بر روی بیمار، تحمیل کننده بار اقتصادی بزرگی بر روی جامعه است. شیوع یک ساله آن در حدود  $۱۴/۷\%$  می‌باشد (۱). مطالعات مبتنی بر جمعیت نشان داده‌اند که  $۵\%$  از مردان و  $۱۵$  الی  $۱۷\%$  از زنان از حملات میگرنی رنج می‌برند (۲).

مکانیسم ایجاد این بیماری کاملاً روشن نیست اما اختلالات عروقی و آندوتلیالی در بسیاری از موارد گزارش گردیده و سبب شده است بسیاری از متخصصین بالینی از آن به عنوان یک سردرد عروقی یاد کنند. با این حال

\* دانشیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (dr\_sh\_mazaheri@yahoo.com)

\*\* دکتری حرفه ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

توسعه متغیر است و شیوع عفونت در جمعیت بالغ در این کشورها بترتیب حدود ۴۰ درصد و ۸۰ درصد می باشد. بعلاوه راههای انتقال نیز احتمالاً در این کشورها متفاوت است (۴،۵).

عفونت HP محدود به مخاط معده است و غیر تهاجمی (Non-invasive) است. با این حال سبب ایجاد یک التهاب موضعی و برانگیختن پاسخ سیستماتیک سیستم ایمنی می شود. این احتمال وجود دارد که عفونت معده با این باکتری سبب اختلال در سایر نقاط بدن از طریق تغییر در سطوح سرمی مدیاتورهای التهابی شود (۶،۷).

در این رابطه برخی محققین آنتی بادی های IgG و IGA بیماران مبتلا به میگرن را مورد بررسی قرار دادند که ارتباط معنی داری در این خصوص مشاهده نکردند (۸) همچنین در مطالعه ای هم عفونت مزمن هلیکوباکتریپیلوری در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به گروه شاهد شایع تر گزارش نشده است (۹) لیکن در پژوهشی شیوع سرمی آنتی بادی های فوق الذکر بصورت معنی داری در گروه بیماران میگرنی بیشتر بوده است (۱۰). گاسبارینی و همکاران مشاهده نموده اند که ریشه کنی این باکتری سبب کاهش تعداد حملات میگرن می گردد (۱۱).

از آنجا که در بررسی های به عمل آمده و جستجوی منابع الکترونیکی موجود، مطالعات اندکی در کشور ما در خصوص ارتباط آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری و میگرن و همچنین ابهامات باقی مانده در مورد شیوع این عفونت در این بیماران انجام گرفته است، این مطالعه به مقایسه سطح سرمی آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به میگرن و گروه کنترل می پردازد.

### روش کار:

در این مطالعه از نوع مورد - شاهدهی که بصورت آینده نگر انجام گرفت براساس فرمول آماری از بین کلیه بیماران مبتلا به میگرن مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان فرشچیان همدان در سال ۱۳۸۷، ۸۰ بیمار که دارای تشخیص میگرن بعد از رد سایر تشخیص های افتراقی بودند انتخاب شدند. همچنین تعداد ۸۰ نفر از افراد سالم نیز به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه گردیدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه دارودرمانی ضد HP، عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه، سابقه بدخیمی و بیماری های مزمن التهابی (به دلیل تداخل با سایر فاکتورهای التهابی) بود.

بیماران جهت اهدا نمونه ی خون به آزمایشگاه همکار معرفی گردیدند. یک نمونه خون از تمامی افراد شرکت کننده جمع آوری و بعد از سانتریفیوژ نمونه های سرمی جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. روش اندازه گیری تست سرولوژی ELISA با اندازه گیری آنتی بادی IgG بود. حساسیت تست مذکور بین ۹۰ تا ۱۰۰٪ است (۷-۵).

میانگین نتایج سرمی با مقادیر حاصل از ۸۰ نفر گروه کنترل که از افراد سالم تشکیل شده بودند و جهت اهداء خون به مرکز انتقال خون مراجعه کرده بودند مورد مقایسه قرار گرفت.

در این مطالعه از کیت Equipar, Italy استفاده گردید. واحدسنجش آن arbitrary units per milliliter یا به اختصار Uarb/ml بود. کلیه مراحل آزمایش بر اساس دستورالعمل کیت انجام گردید.

از تمامی بیماران پس از ارائه توضیحات لازم رضایت نامه آگاهانه اخذ گردید. جهت جمع آوری تعداد بیمار مورد نظر، از همکاری تمامی اساتید گروه نورولوژی استفاده شد. همچنین تمامی آزمایشات در یک آزمایشگاه و توسط یک نفر انجام گردید. جهت انتقال و نگهداری مناسب نمونه ها تا زمان آزمایش تمهیداتی مانند هماهنگی با پرسنل آزمایشگاه و اطمینان از صحت وسایل آزمایش و شرایط نگهداری به عمل آمد.

اطلاعات بدست آمده برای هر بیمار در پرسشنامه ای از پیش طراحی شده وارد شد. پس از پایان کار داده های جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ و با استفاده از آزمون های t، دقیق فیشر و آنوا یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج:

در گروه بیماران ۱۳ نفر (۱۶٪) مرد و ۶۷ نفر (۸۴٪) زن و در گروه کنترل ۲۰ نفر (۲۵٪) مرد و ۶۰ نفر (۷۵٪) زن وجود داشت که با هم یکسان شده بودند و از نظر آماری ارتباط معنی داری بین آنها وجود نداشت (P=۰/۲۴۱). میانگین سنی گروه بیماران ۲۷/۲۶±۸/۹۹ سال و گروه کنترل و ۲۹/۰۴±۹/۷۵ سال بود که از نظر آماری تفاوتی با هم نداشتند (P=۰/۲۳۳)

میانگین مدت زمان ابتلا ۴۶/۱۴±۴۰/۹۹ ماه بود و سایر یافته های زمینه ای در شرح حال بیماران در جدول ۱ مشاهده می گردد.

### جدول ۱: فراوانی یافته های زمینه ای در شرح حال و علائم گوارشی بیماران مبتلا به سردرد میگرنی

تعداد (درصد)	یافته های زمینه ای
۴۵ (۵۶/۳)	سابقه خانوادگی
۳۲ (۴۰)	بیماری حرکت
۱۰ (۱۲/۵)	وجود اورا
۱۶ (۲۰)	حساسیت غذایی
۳۳ (۴۱/۲)	تغییرات دوره ای
۱۰ (۱۲/۵)	علائم گوارشی
۳۹ (۴۸/۸)	نفخ
۱۳ (۱۶/۳)	ترش کردن
۴۵ (۵۶/۳)	سنگینی سر دل
	تهوع

### بحث:

نتایج این مطالعه نشان دهنده وجود تفاوت آماری در سطح سرمی IgG بر ضد هلیکوباکتر پیلوری است، همچنین در این خصوص ارتباط معنی داری بین سطوح بر ضد هلیکوباکتر پیلوری در بین مردان و زنان یافت نشد که با مطالعه حسین زاده و همکاران همخوانی دارد (۱۲).

نتایج نشان داد که ۱۲/۵٪ از بیماران مطالعه حاضر دچار میگرن همراه با اورا بودند، سابقه خانوادگی مثبت در ۵۶/۳٪ از بیماران گزارش گردید، مدت ابتلا به میگرن در بیماران مورد بررسی در این مطالعه حدوداً چهار سال و ۲۰٪ از بیماران به حساسیت غذایی مبتلا بودند. در این رابطه جیانکاری و همکارانش با روش الیزا آنتی بادیهای IgG و IgA را در ۳۰ بیمار میگرنی مورد بررسی قرار دادند که ارتباط معنی داری را مشاهده نکردند (۸) در مطالعه فوق پژوهشگران بیماران دارای اورا را از مطالعه حذف نموده بودند که از این نظر با مطالعه حاضر متفاوت بود.

پین سی و همکارانش در ایتالیا نیز با بررسی ۱۰۳ بیمار، عفونت مزمن با HP را در بین بیماران مبتلا به میگرن نسبت به گروه کنترل شایع تر گزارش نکردند و آنرا در تغییر ویژگی های بالینی بیماران مبتلا به میگرن موثر ندانستند (۹) در این مطالعه از تست تنفسی به همراه تست سرولوژیک برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری استفاده شده بود، این پژوهشگران با توجه به کمتر بودن حساسیت غذایی در گروه مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری مطرح نمودند که این آلودگی می تواند سبب جذب آنتی ژن های غذایی و کاهش احتمال حساسیت شود.

از سوی دیگر تونجا و همکارانش در ترکیه شیوع سرمی آنتی بادی های فوق را در ۳۵ بیمار مبتلا به میگرن در مقایسه با ۲۹ نفر فرد سالم در گروه کنترل به صورت معنی داری شایع تر یافتند (۱۰) این مطالعه از نظر روش شناسی تطابق بیشتری با مطالعه حاضر داشت و گروه هدف در هر دو مطالعه بیماران با و بدون اورا بودند. در مطالعه ی دیگری از همین پژوهشگر این رابطه در افزایش استرس اکسیداتیو موثر تشخیص داده نشده است (۱۳).

در مطالعه دیگری گاسبارینی مشاهده نموده است که ریشه کنی این باکتری سبب کاهش تعداد حملات میگرن می گردد (۱۱) تفاوت این مطالعه با مطالعه حاضر در استفاده از بیماران مبتلا به سردرد های کششی در حجم نمونه است.

یافته های مطالعه نشان داد که مقدار کمی سطحی آنتی بادی (IgG) هلیکوباکتر پیلوری در سرم بیماران مبتلا به سردرد میگرنی  $39/75 \pm 45/09$  uarb/ml بود و در گروه کنترل این مقدار  $24/93 \pm 27/88$  urab/ml بدست آمد که اختلاف بین آنها از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/013$ ).

میانگین سطح آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مورد مطالعه بر حسب خصوصیات دموگرافیک آنان در جدول ۲ نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می گردد در این رابطه اختلاف آماری معنی داری بین سطوح آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری و متغیرهای سن و جنس بدست نیامد ( $P>0/05$ ).

### جدول ۲: مقایسه میزان کمی سطح آنتی بادی (IgG) هلیکوباکتر پیلوری در سرم بیماران مبتلا به سردرد میگرنی و گروه کنترل بر حسب سن و جنس

ارزش P*	میزان کمی سطح آنتی بادی (IgG) هلیکوباکتر پیلوری		سن
	کنترل Mean ± SD	مبتلا به میگرن Mean ± SD	
> 0/05	۳۵/۵۰ ± ۳۲/۱۰	۱۹/۱۷ ± ۲۰/۸۲	≤۱۵
	۲۴/۱۳ ± ۲۶/۵۱	۴۱/۱۸ ± ۴۶/۳۵	۱۶-۲۵
	۲۳/۱۴ ± ۲۸/۳۱	۴۰/۹۴ ± ۴۵/۷۹	۲۶-۳۵
	۳۴/۵۳ ± ۳۳/۵۱	۲۱/۴۹ ± ۳۳/۶۴	۳۶-۴۵
	۱۸/۶۳ ± ۲۵/۶۱	۵۷/۹۰ ± ۶۳/۷۸	۴۶-۵۵
	۵/۷۵ ± ۴/۰۳	۱۲۴/۸ ± ۰۰/۰۰	≥۵۶
> 0/05	۲۷/۵۱ ± ۳۴/۵۹	۴۱/۲۳ ± ۶۲/۲۱	جنس مرد
	۲۴/۰۷ ± ۲۵/۵۵	۳۹/۴۶ ± ۴۱/۵۹	زن

\* one way ANOVA

4. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. Helicobacter pylori infection and vascular diseases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 (Suppl 3):S307-9.
5. Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of H. pylori infection with gastric carcinoma. A meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 801-4.
6. Perri F, Clemente R, Festa V, De Ambrosio CC, Quitadamo M, Fusillo M, et al. Serum tumour necrosis factor-alpha is increased in patients with Helicobacter pylori infection and CagA antibodies. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:290-4.
7. Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, et al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by Helicobacter pylori (H. pylori). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:13-24.
8. Ciancarelli I, Di Massimo C, Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Marini C, Carolei A. Helicobacter pylori infection and migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(3): 222-5.
9. Pinessi L, Savi L, Pellicano R, Rainero I, Valfre W, Gentile S, Cossotto D, Rizzetto M, Ponzetto A. Chronic Helicobacter pylori infection and migraine: a case-control study. *Headache* 2000; 40(10):836-9.
10. Tunca A, Turkay C, Tekin O, Kargili A, Erbayrak M. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg* 2004;104(4):161-4.
11. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45(21):765-70.
12. Hosseinzadeh M, Khosravi A, Kaikhavani S, Malekshahi S, Khorasani R. [Helicobacter pylori antibody titer in migraine patients in Ilam]. *Iranian J Med Microbiol* 2009; 3(4): 24-3. (Persian)
13. Tunca A, Ardiçoğlu Y, Kargili A, Adam B. Migraine, Helicobacter pylori, and oxidative stress. *Helicobacter* 2007;12:59-62.
14. Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, Arhimandritis A, Bovaretos N, Tzivras M. Helicobacter pylori infection as an environmental risk factor for migraine without aura. *J Headache Pain* 2007;8(6):329-33.
15. Hong L, Zhao Y, Han Y, Guo W, Wang J, Li X, et al. Reversal of migraine symptoms by Helicobacter pylori eradication therapy in patients with hepatitis-B-related liver cirrhosis. *Helicobacter* 2007;12(4):306-8.

در سال ۲۰۰۷ در یونان نیز یانوپولو با بررسی ۴۹ بیمار میگرنی، ابتلا به این عفونت را در افرادی که عوامل مستعدکننده هورمونی و ژنتیکی ندارند، به عنوان یک عامل خطر محیطی احتمالی در ایجاد حملات میگرن دانست (۱۴).

هونگ ریشه کنی این عفونت را در بیماران مبتلا به سیروز ناشی از هپاتیت B بررسی کرد و مشاهده نمود در صورت ریشه کنی عفونت، مدت زمان تعداد حملات و شدت علائم واضحاً کاهش می یابد (۱۵).

با توجه به نتایج این مطالعه و تحقیقات مشابه، این اختلاف معنی دار بین تیتراژ آنتی بادی IgG ضد هلیکوباکتر میتواند نشان دهنده اثر این باکتری در افزایش حملات میگرن و مراجعه بیشتر آنان به مراکز درمانی باشد و در بعضی موارد با تشخیص و درمان به موقع این باکتری می توان به کنترل مناسب میگرن کمک کرده و از تحمیل هزینه های درمانی بیمورد پیشگیری کرد.

#### نتیجه نهایی:

با توجه به بالاتر بودند میانگین سرمی IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به میگرن، می توان نتیجه گیری نمود که در این بیماران احتمال آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری بیشتر است.

#### سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری حرفه ای پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می باشد. نویسندگان لازم می دانند مراتب تشکر و قدردانی خود را از زحمات جناب آقای دکتر محمد حسین عظیمیان اعلام نمایند.

#### منابع:

1. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 638-45.
2. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1995; 45:1030.
3. Schreiber CP. The Pathophysiology of Migraine. *Dis Mon* 2006;52:385-401.

*Original Article***Study of Helicobacter Pylori Antibody Serum Level in Patients with Migraine Headache**Sh. Mazaheri, M.D.<sup>\*</sup>; E. Eslami, G.P.<sup>\*\*</sup>

Received: 7.6.2012

Accepted: 9.10.2012

**Abstract**

**Introduction & Objective:** Mechanisms underlying migraine precipitation are largely unknown. Helicobacter pylori (H. pylori) infection has recently been associated with various extraintestinal pathologies and migraine. The relation between Helicobacter pylori and Migraine is controversial. The aim of this study was to investigate the correlation of the H. pylori infection with migraine.

**Materials & Methods:** In a case-control study, a total of 80 patients with migraine with aura and without aura who came to neurology clinic of Farshchian hospital affiliated with Hamedan Medical University were enrolled in the study and compared with a group of 80 controls. The patients with the history of anti h. pylori medication, chronic inflammatory diseases and malignancy were excluded. Helicobacter pylori infection was diagnosed by ELISA test for IgG. The diagnosis and classification of migraine were made according to the International Headache Society (IHS) criteria. The serum level of IgG was compared in each group by student t test.

**Results:** The mean age in migraine and control groups were  $27.26 \pm 8.99$  and  $29.04 \pm 9.75$  years respectively. The serum level of anti-Helicobacter pylori IgG were  $39.75 \pm 45.09$  and  $24.93 \pm 27.88$  Uarb/ml in migraine and control groups respectively ( $P=0.013$ ). The mean of IgG based on the demographic data were not different in both group ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated a higher level of anti-Helicobacter pylori IgG in patients with migraine.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2013; 19 (4):57-61*)

**Keywords:** Immunoglobulin G / Helicobacter pylori / Migraine

-----  
<sup>\*</sup> Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine

Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (dr\_sh\_mazaheri@yahoo.com)

<sup>\*\*</sup> General Practitioner