

The Relationship between *Helicobacter Pylori* and Extra-Gastrointestinal Infections

Mohammad Darvishi ¹, Majid Noori ², Mohammad Reza Nazer ³, Saeed Soleiman-Meigooni ²,
Mojgan Forootan ^{4*}

1. Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), Department of Aerospace and Subaquatic Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), Department of Infectious Disease, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Infectious Diseases, Hepatitis Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
4. Department of Gastroenterology, Gastrointestinal and liver Diseases Research Center (RCGLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



[10.30699/ijmm.14.6.543](https://doi.org/10.30699/ijmm.14.6.543)



ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) has been identified as the major agent in human gastric cancer by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Infection caused by *H. pylori* plays a leading role in many disorders including duodenal and gastric ulcer, chronic gastritis, lymphoid tissue lymphoma, and gastric adenocarcinoma. In addition, growing evidence suggests that *H. pylori* interferes with many biological processes, causing or affecting the incidence of several extra-gastrointestinal disorders. The bacteria are known to cause iron deficiency anemia (IDA), vitamin B12 deficiency, and immune thrombocytopenic purpura (ITP). Latest studies suggest that *H. pylori* may contribute in many disorders such as insulin resistance, acute coronary syndrome, neurological diseases among others, which previously was attributed to other factors and conditions. There are several mechanisms proposed for *H. pylori* inducing low-grade chronic inflammation and the incidence of molecular imitation mechanisms. This present study discusses the most critical diseases related with the role of *H. pylori* and related infection (especially extra-gastrointestinal diseases) in these diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Gastrointestinal diseases, Extragastric diseases, Pathogenic factors

Received: 2020/02/11;

Accepted: 2020/09/09;

Published Online: 2020/09/26

Corresponding Information:

Mojgan Forootan, Department of Gastroenterology, Gastrointestinal and liver Diseases Research Center (RCGLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Email: drmojganforootan@gmail.com



Copyright © 2020. This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

Use your device to scan and read the article online



Darvishi M, Nouri M, Nazer M.R, Soleiman-Meigooni S, Forootan M. The Relationship between *Helicobacter Pylori* and Extra-Gastrointestinal Infections. Iran J Med Microbiol. 2020; 14 (6):524-565

Download citation: [BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

Send citation to:  [Mendeley](#)  [Zotero](#)  [RefWorks](#)

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) first discovered by two Australian physicians Robin Warren and Barry Marshall in 1982. *H. pylori*, a helical gram-negative bacterium, is known as a significant pathogen causing infection in people, affecting about 4.4 billion people in the world (about 50-60% of the world's population in 2015) (1 -

5). Although the main host for *H. pylori* is stomach, it may reach the distal esophagus or proximal duodenum if gastric metaplasia is presented (6). Unlike many bacteria, *H. pylori* is highly compatible to live in the stomach. Many factors including acidity, peristalsis, nutrient availability, innate and acquired

host immunity, and competition between microbes limit the presence of bacteria in the human stomach. The special characteristics of *H. pylori* enables it to reduce the acidity of the environment it lives in [7, 8]. Many gastrointestinal diseases including gastritis, dyspepsia, peptic and duodenal ulcer, gastric adenocarcinoma, and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma are strongly correlated with *H. pylori* infection (5, 9). *H. pylori* has been classified into the first group of carcinogens (meaning causing cancer) of human gastric cancer by IARC in 1994. Chronic infection by *H. pylori* in stomach tissue contribute leads to chronic inflammation or a cancer-prone environment that eventually cause gastric cancer (1). The prevalence of infections caused by this pathogen varies in different countries, for example, in Latin America (75-83%), Japan (39.6), and the United States (17.1) (9). There is a direct correlation between *H. pylori* infection and its transmission with poor socioeconomic status e.g. poor health, water pollution, low quality lifestyle, poor diet, smoking, and lack of physical activity (1).

The association between *H. pylori* and extra-gastrointestinal disorders have also been reported in several studies. The first category of these disorders are unusual metabolic profiles, e.g. diabetes, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and obesity, all of which are part of metabolic syndrome. As a result, unusual profiles lead to increased risk of cardiovascular disease due to atherosclerosis and vascular disorders. The 2th category of disorders is related to the immune system response, involving atopic diseases, asthma, hives, and autoimmune thyroid diseases (ATDs). The third category of these diseases includes immune thrombocytopenic purpura (ITP), migraine, iron deficiency anemia (IDA), deficiency of vitamin B12, glaucoma, and severe nausea and vomiting [10]. The proposed mechanism for these diseases is that chronic infection by *H. pylori* causes chronic inflammation caused by the complex response of biological tissue. Inflammatory factors like tumor necrosis factor (TNF) and cytokines interleukin (IL) are specifically due to the chronic-low-grade inflammation, which is common in infectious inflammation pathways in gastritis, diabetes, metabolic syndrome, atherosclerosis, and obesity. The inflammatory factors caused by the mucosa of enflamed stomach are continuously discharged to the bloodstream, thereby affecting the metabolic profile. As a result of cytokine induced by *H. pylori*, low-grade chronic inflammation caused the infection of *H. pylori* my lead to extra-gastrointestinal disorders (1, 10, 11). Recent studies indicate the importance of study on gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases associated with *H. pylori* infections. In this review study, our research team will introduce the most important *H. pylori*-related disorders (especially extra-

gastrointestinal diseases) and discuss the role of *H. pylori* in extra-gastrointestinal disorders.

Materials and Methods

The present study aimed to assess the relationship of *H. pylori* with extra-gastrointestinal infections by classifying the subjects researched from 1980 to 2019. This evaluation was conducted in 2020 and databases including PubMed, Medline, Cochran Library, WHO, and Iranmedex were used to obtain the desired articles. Aiming to collect data on the relationship of *H. pylori* with extra-gastrointestinal infections, the keywords such as "gastrointestinal diseases", "*Helicobacter pylori*", "extra-gastrointestinal diseases", and "pathogenic factors" were used. Finally, out of 210 retrieved papers, 51 papers were identified as appropriate and examined in terms of subject, content structure, and relevance.

An Overview of *H. Pylori* Infection and Pathogenic Factors

After entering to the stomach of its host, *H. pylori* uses urease activity to neutralize the acidic conditions of the stomach (6). The bacterium may express inflammatory pathogens associated with inflammation and inflammatory symptoms in infected patients. The main pathogens of *H. pylori* include gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), vacuolating cytotoxin A (VacA), and a product of the cytotoxin-associated gene A (CagA), which cause damage to host tissues. The products of these factors are secreted by *H. pylori* into host cells [12]. Studies have shown that CagA may have a leading role in the production of IL-8 and the activation of nuclear factor kappa-B (NF- κ B). In addition, CagA expression induces IL-8 production and NF- β transport in gastric epithelial cells. VacA of *H. pylori* is able to induce intracellular vacuolization in gastric epithelial cells. It is therefore assumed to contribute to damage to the stomach and duodenal mucosa that eventually lead to ulcer. Therefore, pathogenic factors VacA and CagA play a critical role in *H. pylori* pathogenicity and infection [9]. Other factors, including Bab2 adhesion factor, outer inflammatory protein A (OipA), the induced by contact with epithelium antigen (iceA) factor, sialic acid-binding Adhesin (SabA), and duodenal ulcer promoting gene A (dupA) are involved in mucosal colonization. In addition, these factors secrete cytokines to initiate innate immunity and activate neutrophils in the pathogenesis of the gastric epithelial layer, which forms the main link *H. pylori* with the host, leading clinical diseases such as gastritis and ulcers. In short, four steps are required in establishment and pathogenicity of *H. pylori* as follows:

1. Surviving the acidic conditions of stomach
2. Movement to epithelial cells via nodules

3. Connection to host receptors via adhesion factors

Damaging tissues via pathogenic factors (Figure 1) (9, 12, 13).

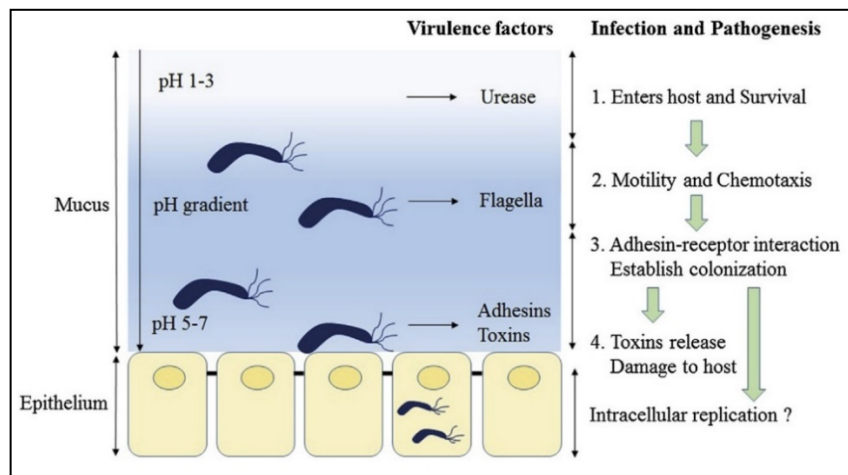


Figure 1. Schematic diagram of pathogenesis and infection of *H. pylori*. (9)

Epidemiology and Natural History

A steady decrease has been noticed in the prevalence of *H. pylori* infection and gastric cancer among most populations, especially in affluent Western societies in recent decades. Dominant bacterial genotypes also vary in different societies. Communities with higher risk of gastric cancer have higher pathogenicity strains (14). In some populations, more than one strain with different pathogenicity is located in the gastric mucosa. In these societies, along with the reduction of cancer rates and the spread of infection, great changes have taken place, including economic development; the most important changes include improving the health status of homes, reducing family population, changing eating habits (e.g., consuming less salt and more fresh vegetables and fruits), improving cooling equipment, and controlling infectious diseases. Excessive consumption of antibiotics to deal other infectious disorders may have adverse effects on the prevalence of *H. pylori* infection (12, 15).

Clinically, *H. pylori* infection has variable course and is affected by the host and microbial agents. The gastritis

distribution and pattern is highly correlated with the risk of several clinical disorders including as mucosal atrophy, duodenal and gastric ulcers, gastric lymphoma, and gastric cancer (16). Antral-predominant gastritis is the most prevalent type of *H. pylori* gastritis and patients with this type of gastritis are more prone to duodenal ulcers. However, patients with multifocal atrophic and corpus predominant gastritis are at higher risk to develop ulcers, intestinal metaplasia, gastric atrophy, and eventually gastric cancer. Gastric adenocarcinoma caused by *H. pylori* infection starts with gastritis and results in atrophy followed by intestinal dysplasia, metaplasia, and gastric cancer, respectively. *H. pylori* contributes to most types of gastric and duodenal ulcers. The prevalence of gastric ulcer in a person affected by *H. pylori* infection varies from 3% in the USA to 25% in Japan. Gastric cancer is considered as the 2th leading reason of death from cancer. The relation of *H. pylori* with the increased risk of gastric cancer is confirmed in various research, so that in 1994 it was definitively classified as type 1 carcinogen (8, 12, 15, 17).

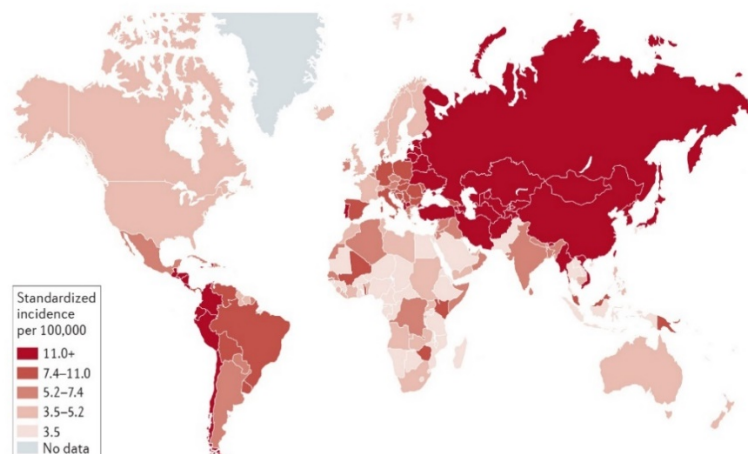


Figure 2. Outbreak of gastric cancer in 2012 (15)

Studies have shown that almost all patients with MALT lymphoma are effected by *H. pylori* infection, i.e. *H. pylori* infection significantly elevate the risk of developing MALT lymphoma. Patients who are in the primary stages of the disease are more likely to recover completely with antibiotic treatment, but people with progressed stages of the disease (wounds, submucosal lesion, wall attack,

or lymphadenopathy) are more likely in need of lymphoma treatment. Patients with intestinal metaplasia should be tested for *H. pylori* infection, as intestinal metaplasia is an autonomous risk factor of gastric malignancy. After eradication of the bacterium, the probability of gastric lymphoma (MALT) recurrence is about 70-80% (5, 8, 12, 15).

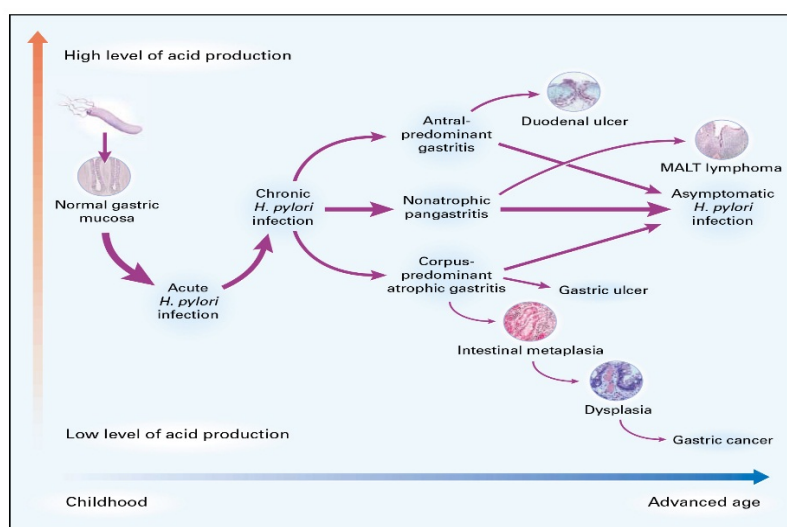


Figure 3. The natural course of *H. pylori* infection (17).

It is estimated that about 5% of people with dyspepsia (most of them functional) were due to *H. pylori* infections. Patients with *H. pylori* may have symptoms of dyspepsia without the presence of macroscopic lesions in the gastroduodenal mucosa. This is known as dyspepsia and various pathogenic mechanisms are involved in it. The results of various experiments and data from several extensive studies have noted that eradicating *H. pylori* to improve dyspepsia symptoms is more cost-effective statistically, and has a better effect on the natural history of functional dysplasia compared with placebo. The reasons for the recurrence of dyspeptic symptoms in some

patients following elimination of *H. pylori* have not been fully elucidated yet (12, 15, 18).

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is referred to a multifactorial disorder which causes the gastric acid to reflux into the esophagus, resulting tissue injury and certain symptoms such as burning and vomiting. Increased prevalence of GERD symptoms indicates decreased prevalence of peptic ulcer and *H. pylori*. The exact link among *H. pylori* infection and GERD seems complex. However, current evidence does not support a definitive conclusion as to whether patients infected by *H. pylori* have the same GERD symptoms as non-infected patients

(19, 20). Studies to date have noted that the treating infection caused by *H. pylori* leads to worsening of GERD. According to a theory that suggests an exact link between *H. pylori* infection and GERD, because the induction of gastric atrophy by bacteria and the resulting lack of stomach acid, the development of GERD in individuals is reduced, which is a potential risk for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Therefore, the concern is that eradication may cause the spread of GERD symptoms and lead to the spread of esophageal adenocarcinoma worldwide (15, 21).

In recent years, many scientists around the world have studied the association between extra-gastrointestinal diseases and *H. pylori* infection. In fact, *H. pylori* possibly is associated with a variety of biological procedures both outside and inside the gastrointestinal tract and is likely to determine and affect the incidence of many extragastrointestinal disorders. However, the association of *H. pylori* with sideropenic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura has already been identified. Recent evidence shown that *H. pylori* is related with increased risk of acute coronary syndrome, insulin resistance, neurogenic and respiratory diseases, and other disorders. Various pathogenic mechanisms such as the induce of low-grade chronic inflammation and the incidence of molecular mimicry mechanisms have been proposed in this field (11, 22).

Extragastric Diseases

Cardiovascular Diseases

Wang et al. (2018) studied the relationship between the infection by *H. pylori* and the risk of coronary heart disease (CHD). They designed a comprehensive cohort study using Taiwan's National Health Database and compared 3,713 patients with peptic ulcer disorder treated by anti *H. pylori* medicine with available data of untreated patients. The results of this study showed that mortality was reduced in patients affected by *H. pylori* infection who underwent eradication therapy (23). In their cohort study, Lai et al. (2015) found a direct relationship between *H. pylori* infection and increased prevalence of acute coronary syndrome, even following the elimination of pathogens, and it increases with aging (24). The results of the study conducted by Hughes (2014) on a military group born in the 1930s showed a decrease in the simultaneous heart attack and duodenal ulcers. Hughes concluded that duodenal ulcer is highly associated with the infection with *H. pylori* and one of the reasons for the reduction in heart attacks is the eradication of *H. pylori* (25). Since inflammation has a major role in atherosclerotic plaque rupture, high levels of serum IL-6 appear to be significantly related to *H. pylori* infection and may actively contribute in ischemic heart disease. Other studies have reported a high level of B-type natriuretic peptide and IL-6 (biomarkers of heart failure) in the body of patients

suffering from coronary artery disorder infected with CagA-positive strains (11).

Diabetes and Insulin Resistance

Insulin resistance (IR) is among the main pathogens of type 2 diabetes (1). The relationship among *H. pylori* and diabetes was first studied in 1989, and it was found that the rate of infected cases with *H. pylori* was higher in diabetic patients compared the control (62% vs. 21%). A systematic review (2011) reported a very significant score in the hemostatic model for assessing insulin resistance in individuals infected with *H. pylori* in comparison with non-infected individuals in seven cross-sectional analyses (26). Yang et al. (2014) study also showed a meaningful correlation among diabetics and *H. pylori* infection by studying 1,285 subjects (age range: 19-85 years), and in line with these researchers, similar results were reported by Indian researchers (27). Diabetic patients infected with *H. pylori* have poorer glycemic control than non-infected cases. In addition, other researchers identified higher diabetes rates of prevalence in *H. pylori* infected patients and there is a positive relationship between IR and *H. pylori* infection (11, 28). The potential mechanism proposed is that *H. pylori* lipopolysaccharides activate Toll-like receptors, which are often expressed in macrophages and dendritic cells, causing energy absorbing, fat accumulating and eventually IR. In severe inflammation, cytokines inhibit the insulin to affect its receptor via phosphorylation of residual serine in the receptor, leading to IR (1).

Despite the significant correlation between diabetes and *H. pylori* infection, the issue is still under debate among researchers. The reason for this disagreement is different results in comparing the levels of diabetes pre and after the *H. pylori* eradication in several experiments. Most of the experiments have reported the favorable effects of *H. pylori* eradication in reducing diabetes, but other reports indicate a lack of correlation between IR level and diabetes before and after the eradication (1, 11, 29). Numerous studies have shown that diabetics are more susceptible to infection. Diabetes-induced humoral and cellular immune disorders may increase a person's susceptibility to *H. pylori* infection. On the other side, diabetes reduces the rate of acid secretion and gastrointestinal motility, which may contribute to *H. pylori* colonization and gastrointestinal infection. Alterations in glucose metabolism may also lead to chemical changes in gastric mucus, which in turn promotes *H. pylori* colonization. In addition, people with diabetes are more exposed to pathogens in the hospital environment than other individuals (30).

Metabolic Syndrome (MetS)

MetS refers to a set of metabolic disorders which are considered as a risk factor for various gastrointestinal

diseases as well as cardiovascular diseases. MetS, known as syndrome x and IR syndrome, has been steadily increasing worldwide and has placed a significant burden on public health (31-33). MetS is so closely related to IR that it is known as one of the mechanisms of MetS expression. *H. pylori* is also regarded as a mechanism involved in the development of MetS. There are multitude studies indicating the global spread of MetS and *H. pylori* infection, and growing evidence exists regarding the possible link of *H. pylori* infection with both IR and MetS. Evidence suggests that these syndromes are associated with diseases like cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Nabiour *et al.* (2006) was the first study that assessed the correlation between *H. pylori* infection and MetS and reported that *H. pylori* infected cases was 1.5 times more prone to MetS compared to healthy individuals (34). Using histological diagnosis of *H. pylori* and urea breath test, Chen *et al.* (2015) concluded that MetS prevalence in patients with *H. pylori* infection was higher compared to non-infected cases in both males and females (35). A same association between IR and *H. pylori* has also been noted in a systematic review by Polyzos *et al.* (2011) (36). The relationship of *H. pylori* eradication with MetS recurrence was investigated to assess the impact of *H. pylori* infection

on MetS pathogenicity among black populations. The results of this study showed improvement in three components including plasma glucose, HDL-cholesterol, and systolic and diastolic blood pressure compared to base values following 3 weeks of *H. pylori* eradication (1).

A review article titled "*The Possible Role of Helicobacter pylori Infection in Non-alcoholic Fatty Liver Disease*" by Cheng *et al.* (2017) is a good illustration of the mechanism by which *H. pylori* infection affect the development of NAFLD disease. IR is considered as an important part of the development of NAFLD disease and many studies have confirmed the important role of *H. pylori* infection on IR development. Infection by *H. pylori* can increase low-grade chronic inflammation and levels of anti-inflammatory factors, including TNF- α and IL-6, and subsequently activate IKK/NF- κ B, causing IR. Inhibiting leptin release by white adipose tissue is another possible effect of *H. pylori* infection, which causes an increase in the activity of desaturase CoA stearoyl (SCDI) in the liver, thereby accelerating the deposition of fat and VLDL-C in the liver tissues (Figure 4). Regarding the interaction between intestines and stomach, *H. pylori* infection may cause other gastrointestinal diseases [37]. Chen *et al.* (2019) also stated that people infected with *H. pylori* are more susceptible to NAFLD than those not infected by *H. pylori* (38).

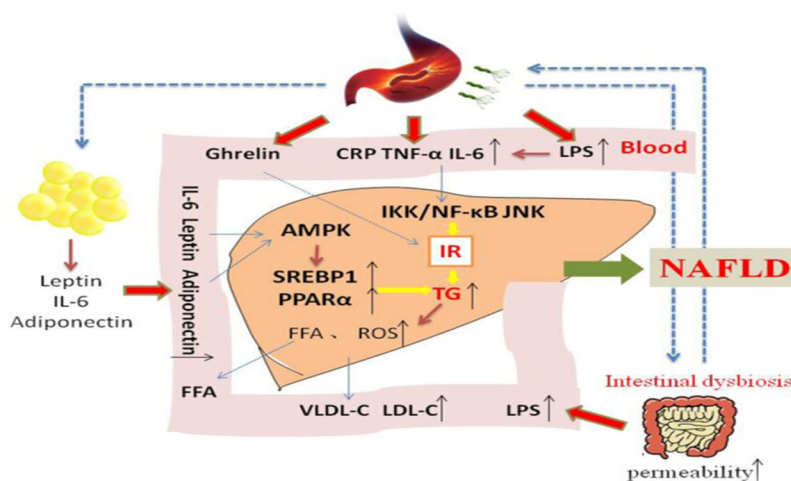


Figure 4. Possible relationship between NAFLD and *H. pylori* infection (38).

Neurogenic Diseases

The relationship between neurodegenerative diseases and neuroinflammation can potentially be triggered by environmental conditions and disruption of the blood-brain barrier. Recent studies outlined that various pathogens (including *H. pylori*) may reach the central

nervous system (CNS) via blood flow, gastrointestinal tract, and olfactory tract. Thus, *H. pylori* is able to induce cellular and humoral immune responses and also, interact with CNS components through sharing homologous epitopes, thereby causing damage to nerve tissue. Hence, one could associate *H. pylori* with several CNS-related degenerative and autoimmune diseases (39-42).

Proposed entrance of *Hp* in CNS

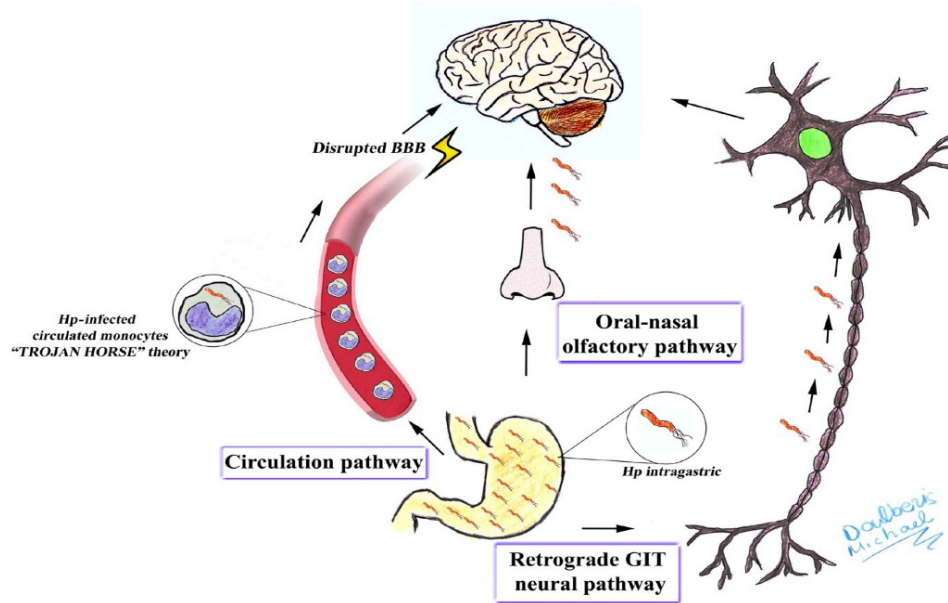


Figure 5. Schematic representation of three theories that mechanically explain the possibility of *H. pylori* entering the CNS (40)

Parkinson's Disease

Parkinson's disease (PD) ranked in the 2th place among neurological disorder worldwide. The disease has been specified as accumulating cytoplasmic proteins, including α -synuclein, causing gradual degeneration of dopaminergic neurons (43). Degeneration leads to tremors, stiffness, and difficulty with movement as symptoms of PD. The risk of PD may increase in the presence of *H. pylori* infection. L-3, 4-Dihydroxyphenyl alanine (L-dopa), a dopamine precursor, is prescribed to treat PD. The accessibility of L-DOPA may be affected by *H. pylori* infection via disrupting the duodenal mucosa in which initial L-DOPA uptake occurs. Recent studies have argued that *H. pylori* eradication improves L-DOPA accessibility and reduces motor instabilities in PD patients. Parkinsonism is also a neurological disease with same symptoms as PD. If anti-inflammatory cytokines such as IL-1 β , TNF- α , and IL-8 are presented in the bloodstream, the immune response induces a blood-brain barrier disorder and ultimately causes neurotoxicity and neuroinflammation. Researchers have found that infection by *H. pylori* provides the necessary basis for autoimmune disease, which in turn leads to nerve damage and eventually Parkinsonism (41, 44, 45).

Alzheimer's Disease (AD)

Alzheimer's disease (AD) is regarded as the most prevalent form of dementia, especially in industrialized countries, affecting approximately 20 million people worldwide [40]. AD is a progressive neurogenic disorder specified by nerve death and synaptic loss due to intra- and extra-cellular accumulation of neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in those brain areas that are

involved in cognitive and memory processes. The inflammatory reaction has a significant role in the pathophysiology of AD. Given the *H. pylori*-induced inflammatory reactions and high levels of *H. pylori*, TNF- α , IL-8, and IgG in the cerebrospinal fluid (CSF) of *H. pylori*-infected patients suffering AD, it could be concluded that *H. pylori* may contribute in AD. This confirms the results of the studies that noticed an improvement in cognitive status, functional parameters, and survival of AD patients after *H. pylori* eradication (41). Chronic atrophic gastritis caused by *H. pylori* reduces the concentration of B vitamins in the serum and thus increases the concentration of homocysteine; concentration of homocysteine in serum corresponds with the intensity of dementia. Oxidative damage may be induced by homocysteine in the brains of patients with mild cognitive disorder is possible. The information suggests that oxidative damage may be considered as one of the first events occurs at the onset and development of AD (41, 44).

Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a complex multifactorial and autoimmune disease, which causes demyelinating inflamed lesions in the CNS system. The etiology of MS is not yet fully understood. Several environmental factors, including microbial agents, are known to cause the disease. Among microbial agents, *H. pylori* has been considered as a microbial agent of the disease. This hypothesis is confirmed by the high prevalence and occurrence of gastrointestinal symptoms in MS (44, 46, 47). *H. pylori* infections are known as important risk factors in the progression of anti-aquaporin 4 (AQP4) and the results of some studies confirm the improvement of

patients after *H. pylori* eradication. Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disorder that electively influences the spinal cord and optic nerve. Optic neuromyelitis development may be affected by chronic infection via molecular mimicry existed between bacterial AQP4 and human AQP4. Moreover, the protein responsible for activating *H. pylori* neutrophil is involved in pathogenesis by inducing activation and migration of neutrophils (42, 44).

Ischemic Stroke

Studies indicate that some infectious agents have a role in the progression of neurological disorders like ischemic stroke. There are a positive relationship between *H. pylori* infection and the occurrence of stroke. The pathophysiological mechanism of most strokes is cerebrovascular and carotid occlusion [48]. The presence of CagA-positive strains and *H. pylori*-chronic infection are two main risk factors for stroke. Likewise, there are a clear relationship between CagA-positive strains of *H. pylori* and higher risk of atherosclerotic strokes in patients with active infection. The underlying mechanism through which chronic *H. pylori* infection augments the risk of ischemic stroke is not yet wholly known. *H. pylori* is thought to affect coagulation by activating platelets. According to the results of various studies, the levels of plasma and LDL cholesterols, IL-8, and fibrinogen were significantly decreased following six months of *H. pylori* infection eradication compared to the control group and patients infected with *H. pylori* suffering from stroke (44, 48, 49).

Hematological Diseases

Iron Deficiency Anemia (IDA)

There are a large body of studies examining the relation between IDA and *H. pylori* infection. Blaser *et al.* (1991) described the relationship between hemorrhagic gastric and infection by *H. pylori*, and also suggested a possible association between IDA and *H. pylori* infection (7, 51). The same association has been confirmed in children and adults in several studies [50-53]; however, few studies did not confirm this association. A meta-analysis consisting 15 case-control studies was conducted by Qu *et al.* (2010) in order to examine the association between IDA and *H. pylori* infection. In 5 studies, the diagnosis of the infection was successfully done using endoscopy and histological tests, which did not include gastric ulcer and gastric cancer cases. In 10 other studies, *H. pylori* infection was identified using serological tests and urea breath test; the data showed with high reliability the association between *H. pylori* infection and higher risk of IDA in these people (54). A recent study also confirmed the relationship between IDA and *H. pylori* infection (55). Improvement of IDA patients following *H. pylori* eradication in the absent of iron supplementation has also been confirmed in other studies (51).

H. pylori can result in IDA through certain mechanisms. First, iron loss may increase because of peptic ulcer disorder, hemorrhagic gastritis, and gastric adenocarcinoma. Secondly, the role of *H. pylori* CagA protein has been confirmed in the absorption of iron from interstitial holotransferrin. The rate of iron uptake by *H. pylori* increases during bacterial development. In summary, the relationship between IDA and *H. pylori* has been established in various research, and currently national and international instructions suggest *H. pylori* infection eradication in IDA patients (51, 52).

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)

ITP, formerly known as autoimmune- and idiopathic-thrombocytopenic purpura, refers to an autoimmune disruption specified by isolated thrombocytopenia when other causes are absent. In 1999, the first relation of ITP with *H. pylori* infection was explained in Spain. In addition to this association, several researchers have also reported a significant increase in the number of platelets due to *H. pylori* eradication from 32% to 100% in Italy and 26% to 100% in other parts of the world (50, 56).

H. pylori affects ITP through several mechanisms. An interesting hypothesis about molecular mimicry outlines that antibodies with cross-reactivity can react with platelet surface antigens as well as *H. pylori*. By washing the platelets of *H. pylori*-infected ITP patients, the researchers identified the CagA protein in the immunoblots, whereas it was not detected in *H. pylori*-infected patients who were free from ITP. Other researchers have outlined that the reaction of *H. pylori* urease with GP IIb/IIIa expressed on platelet surface resulted in monoclonal antibodies. Although these results represent a molecular mimicry between platelet surface antigens and *H. pylori* components, the pathogenic role of these cross-reactive antibodies is still unclear [57 Other possible mechanisms may be due to the destabilizing impact of *H. pylori* infection on the balance of Fcγ receptor of monocytes/macrophages, resulting the formation of autoantibodies. Based on a recent study, the expression of FcγR II B in circulating monocytes was reduced in patients infected by *H. pylori* who had IPT. Thus, *H. pylori* may change the balance of Fcγ receptor of monocytes/macrophages by reductive regulation (51).

Vitamin B12 Deficiency

There are several major enzymatic reactions inside the body, in which vitamin B12 acts as the coenzyme, thereby results in DNA synthesis. Lahner *et al.* (2012) performed a systematic review of 17 studies including a total of 2,454 patients and found a direct association between *H. pylori* infection and low levels of serum vitamin B12

Homocysteine is an important ingredient of the vitamin B12 metabolism pathway, and many researchers have reported a positive association between *H. pylori* infection and both high serum homocysteine levels and low serum vitamin B12 levels. Reduced homocysteine and increased vitamin B12 serum levels after *H. pylori* eradication have also been reported (50, 58, 59).

As described in the previous sections, *H. pylori* infection is strongly related with chronic gastritis and disrupts gastric acid and pepsin secretion. Thus, *H. pylori* is associated with incomplete absorption of vitamin B12 in food, however, the underlying pathophysiological metabolism is still unknown. Pangastritis related with *H. pylori* infection leads to the destruction of gastric parietal cells, which in turn reduces the level of endogenous factors and leads to a decrease in the absorption of vitamin B12 [50, 60]. The possible mechanisms that lead to the association between IDA, ITP, and vitamin B12 shortage with *H. pylori* infection are summarized in Figure 6.

Conclusion

The results of various studies over the years indicate the involvement and impact of *H. pylori* infection on many biological processes associated with gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *H. pylori* contribute in several gastrointestinal disorders including peptic and duodenal ulcer, gastritis dyspepsia, gastric adenocarcinoma, and MALT lymphoma. The pathogenic mechanism of these diseases is not fully known yet. The bacterium also causes many extra-gastrointestinal diseases, including cardiovascular disease, diabetes, IR, MetS, PD, AD, MS, ischemic stroke, IDA, ITP, and deficiency of vitamin B12. The likely mechanism of *H. pylori* leading to these diseases has also been investigated in the last few years.

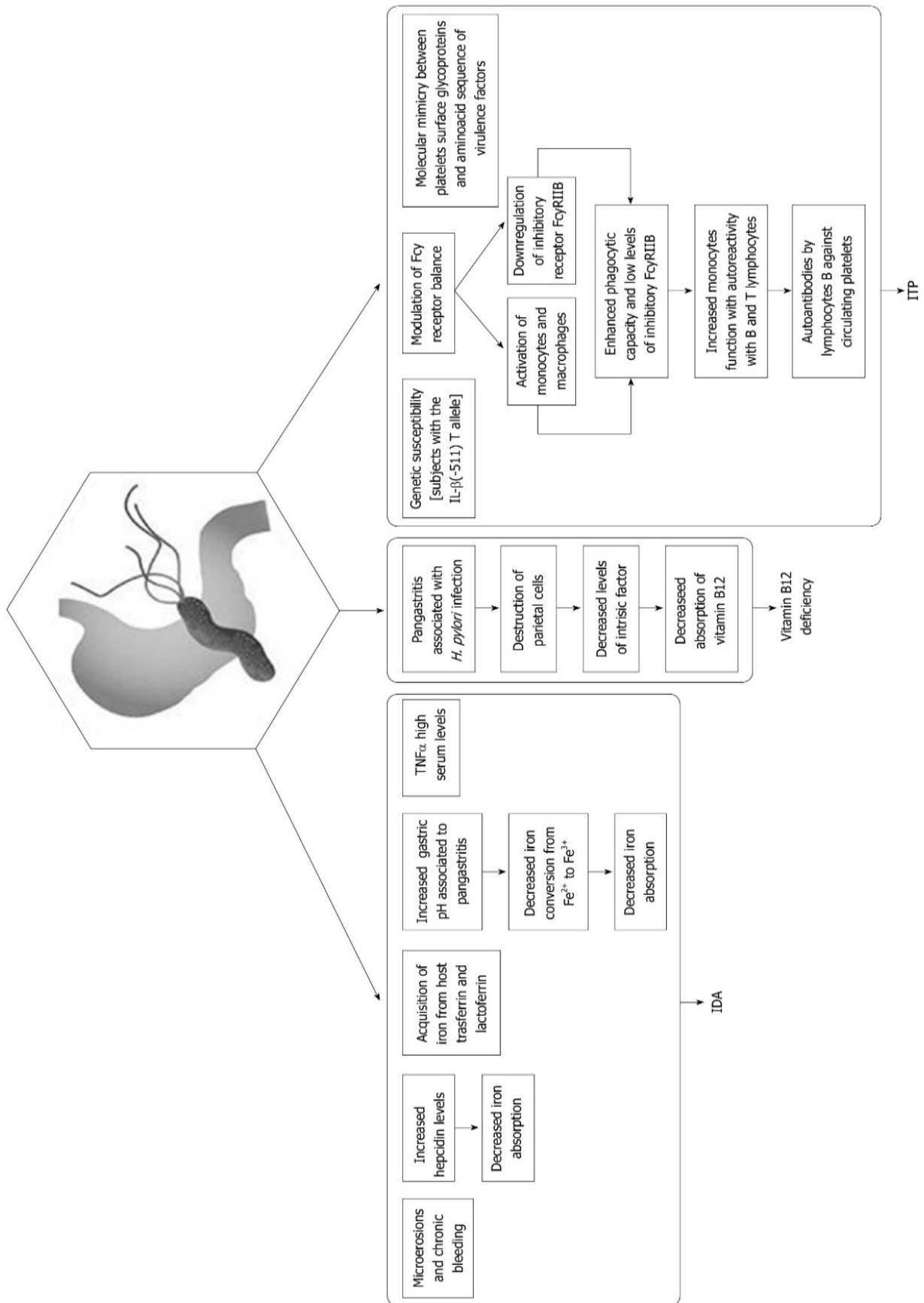


Figure 6. Possible mechanisms leading to the connection between hematologic diseases and the infection by *H. pylori* (50).

Acknowledgment

The authors of this study appreciate the assistance of all people who helped us in preparing and composing the paper.

Ethical considerations

Ethical issues (Including plagiarism, informed consent, misconduct, data fabrication and/or falsification, double publication and/or submission, redundancy, etc.) have been completely observed by the authors.

Funding and support

This research resulted from an independent research without receiving any financial support.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interests.



ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های خارج از دستگاه گوارش

محمد درویشی^۱، مجید نوری^۱، محمد رضا ناظر^۲، سعید سلیمان میگونی^۱، مژگان فروتن^{۳*}

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری (IDTMRC)، گروه هوا فضا و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

۲. گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳. گروه گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد (RCGLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۲

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۱۹

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۰۷/۰۶

موضوع: باکتری‌شناسی پزشکی

نویسنده مسئول:

مژگان فروتن، گروه گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد (RCGLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
ایمیل:

drmojanfrootan@gmail.com

آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) را به عنوان اصلی‌ترین کارسینوژن سرطان معده انسان در نظر گرفته است. عفونت حاصل از *H. pylori* دلیل اصلی بیماری ورم معده مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه، آدنوکارسینومای معده و لنفوم بافت لنفوئیدی است. علاوه بر این شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که *H. pylori* با دخالت در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی، بروز بسیاری از بیماری‌های خارج گوارشی را تعیین و یا تحت تاثیر قرار می‌دهد. نقش *H. pylori* در کمبود ویتامین B12، آنمی فقر آهن (IDA)، بورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP) قبلاً شناخته شده است. شواهد تازه نشان می‌دهد که *H. pylori* ممکن است در افزایش ابتلا به بیماری‌های سندرم حاد کرونوری، مقاومت به انسولین، بیماری‌های عصبی و دیگر اختلالات که قبلاً با شرایط دیگر در ارتباط بود، موثر باشد. مکانیسم‌های متعددی برای عمل *H. pylori* از جمله القای التهاب مزمن با درجه پایین و وقوع مکانیسم‌های تقلید مولکولی در نظر گرفته شده است. در این مقاله مروری در مورد مهمترین بیماری‌های مرتبط با عفونت *H. pylori* (به خصوص بیماری‌های خارج گوارشی) و نقش *H. pylori* در این بیماری‌ها بحث شده است.

کلیدواژه‌ها: هلیکوباکتر پیلوری، بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های خارج گوارشی، فاکتورهای بیماری‌زایی

کپی‌رایت © مجله میکروبیولوژی پزشکی ایران: دسترسی آزاد؛ کپی برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

مقدمه

pylori با داشتن ویژگی‌های خاص توانایی تغییر محیط و کاهش اسیدیته را دارد (۷، ۸). بسیاری از بیماری‌های دستگاه گوارشی از جمله بیماری گاستریت، دیس‌پپسیس، زخم پپتیک، زخم دوازدهه، لنفومای بافت لنفوئیدی همراه مخاط معده MALT (Lymphoma) و آدنوکارسینوما معده به شدت با عفونت حاصل از *H. pylori* مرتبط است (۵، ۹). آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) در سال ۱۹۹۴، *H. pylori* را در گروه اول کارسینوژن‌های (به طور مشخص به معنی سرطان‌زا) سرطان معده انسان طبقه‌بندی کرد. عفونت مزمن *H. pylori* در بافت معده منجر به ایجاد یک محیط سرطان‌زا یا التهاب مزمن می‌شود که نهایتاً منجر به سرطان معده می‌شود (۱). شیوع عفونت‌های حاصل از این پاتوژن در کشورهای مختلف متفاوت است، به عنوان مثال در کشورهای آمریکای لاتین (۸۳-۷۵ درصد) شیوع آن بالا و برعکس در کشور ژاپن (۳۹/۶) و ایالات متحده آمریکا (۱۷/۱) شیوع آن پایین است (۹). عفونت *H. pylori* و انتقال آن با وضعیت اقتصادی-اجتماعی

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori* or *H. pylori*) باکتری گرم منفی مارپیچی شکل است که برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ توسط Robin Warren و Barry Marshall که در همان سال جایزه نوبل را دریافت کردند، کشف شد (۱، ۲). این پاتوژن از لحاظ ایجاد عفونت در انسان به عنوان یکی از موفق‌ترین پاتوژن‌ها شناخته شده که در حدود ۶۰-۵۰ درصد از جمعیت جهان (در حدود ۴/۴ میلیارد نفر در سال ۲۰۱۵) را تحت تاثیر قرار داده است (۳-۵). معده زیستگاه اصلی باکتری *H. pylori* است اما ممکن است زیستگاه آن به دوازدهه پروگزیمال یا دیستال ازوفاگوس در حضور متاپلازی معده گسترش پیدا کند (۶). *H. pylori* به میزان زیادی جهت حضور در معده انسان سازگار شده است در حالی که بسیاری از باکتری‌ها توانایی حضور در معده انسان را ندارند. عوامل متعددی از جمله اسیدیته، پرستالیز، قابلیت دسترسی مواد مغذی، ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان و رقابت بین میکروب‌ها، حضور باکتری‌ها را در معده انسان محدود می‌کنند. *H.*

خارج از دستگاه گوارش با استفاده از کلمات کلیدی هلیکوباکتر پیلوری، بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های خارج گوارشی، فاکتورهای بیماری-زایی جستجو انجام شد که از مجموع ۲۱۰ مقاله ۵۱ مقاله که از نظر پوشش موضوع و ساختار محتوایی و وجه ارتباط مناسب بودند در این مقاله بررسی شدند.

مروری کلی بر فاکتورهای بیماری‌زایی و عفونت *H. pylori*

H. pylori پس از ورود به معده میزبان از فعالیت اوره‌آز جهت خنثی کردن شرایط اسیدی معده استفاده می‌کند (۶). پس از ورود، این باکتری ممکن است فاکتورهای بیماری‌زایی مرتبط با التهاب و علائم التهابی را در بیماران آلوده بیان کند. فاکتورهای اصلی بیماری‌زایی *H. pylori* شامل گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT)، محصول ژن A وابسته به سیتوتوکسین (CagA) و سیتوتوکسین A واکوئل‌زا (VacA) که باعث آسیب به بافت‌های میزبان می‌شود، هستند. محصولات حاصل از این فاکتورهای توسط *H. pylori* به داخل سلول‌های میزبان ترشح می‌شود (۱۲). مطالعات قبلی تا حدودی نشان داده است که CagA ممکن است در تولید IL-8 و فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا-B (NF- κ B) نقش مهمی داشته باشد. علاوه بر این بیان CagA باعث القای تولید IL-8 و انتقال NF- κ B در سلول‌های اپیتلیال معده می‌شود. باکتری *H. pylori* قادر به القای واکوئل‌سازی داخل سلولی در سلول‌های اپیتلیال معده است. از این رو فرض شده است که در آسیب به معده و مخاط دوازدهه که نهایتاً منجر به تشکیل زخم باشند، سهمی باشد. بنابراین فاکتورهای بیماری‌زایی VacA و CagA در روند ایجاد عفونت و بیماری‌زایی *H. pylori* نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند (۹). فاکتورهای دیگر از جمله فاکتور چسبان Bab2، پروتئین التهابی بیرونی (oipA)، ادهسیون متصل شونده به اسید سالسیلیک (sabA)، فاکتور iceA و ژن توسعه دهنده زخم دوازدهه (dupA) در کلونیزاسیون مخاطی موثر هستند. علاوه بر این فاکتورها در روند بیماری‌زایی لایه اپیتلیوم معده که رابط اصلی بین *H. pylori* و میزبان را تشکیل می‌دهد، سایتوکاین‌ها (Cytokine) را برای شروع ایمنی ذاتی و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها ترشح می‌کند و نهایتاً منجر به بیماری‌های بالینی مانند گاستریت و زخم می‌شود. به صورت خلاصه چهار مرحله جهت استقرار و بیماری‌زایی *H. pylori* ضروری است: ۱- بقا در شرایط اسیدی معده ۲- حرکت به سمت سلول‌های اپیتلیوم به واسطه ناژک ۳- اتصال به گیرنده‌های میزبان به واسطه فاکتورهای چسبندگی ۴- ایجاد آسیب بافتی به واسطه فاکتورهای بیماری‌زایی. این مراحل در شکل یک نشان داده شده است (۹، ۱۲، ۱۳).

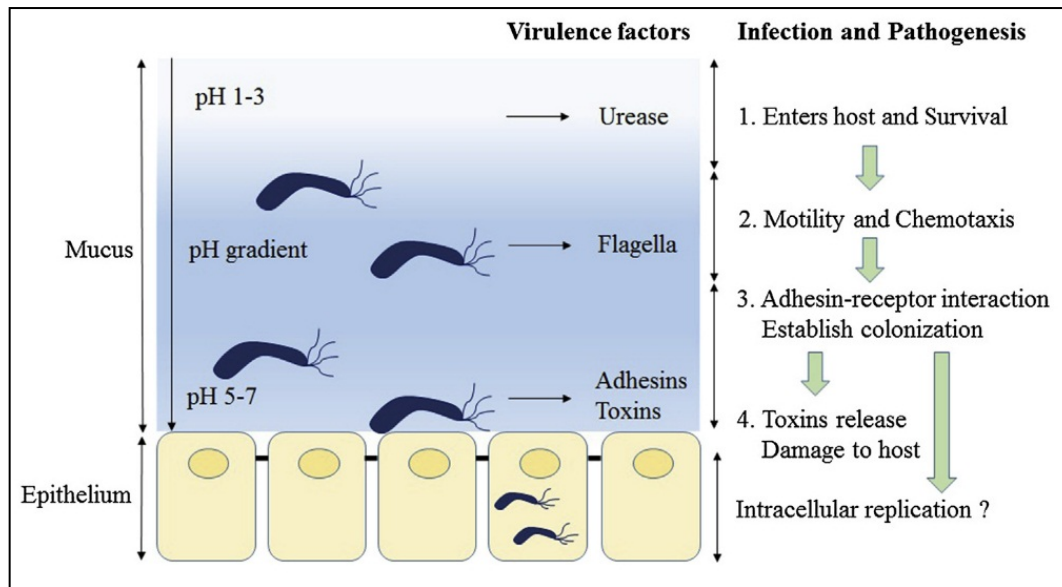
ضعیف مانند بهداشت ضعیف، آلودگی آب، سبک زندگی غلط، رژیم غذایی ضعیف، استعمال دخانیات و عدم فعالیت فیزیکی ارتباط دارد (۱).

نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان داده است که *H. pylori* همچنین با بیماری‌ها و اختلال‌های خارج گوارشی مرتبط است. اولین گروه از این بیماری‌ها پروفایل‌های متابولیکی غیر معمول از جمله مقاومت به انسولین، دیابت، فشار خون بالا، چاقی و دیس‌لیپیدی است که همگی جزء سندرم متابولیک هستند. در نتیجه پروفایل‌های غیرطبیعی به طور پیچیده‌ای منجر به افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی به وسیله آترواسکلروز و اختلال‌های عروقی می‌شوند. گروه دوم از این بیماری‌ها، اختلال‌های مرتبط با پاسخ سیستم ایمنی از جمله بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (ATDs)، بیماری اتوپیک، کهیر و آسم است. گروه سوم از این بیماری‌ها شامل، آنمی فقر آهن، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP)، میگرن، کمبود ویتامین B12، گلوکوم و تهوع و استفراغ شدید است (۱۰). مکانیسم پیشنهادی برای این بیماری‌ها به این صورت است که عفونت مزمن *H. pylori* منجر به القای التهاب مزمن به عنوان یک پاسخ بیولوژیکی پیچیده بافتی می‌شود. فاکتورهای التهابی از جمله سیتوکینز اینترلوکین (IL) و فاکتور نکروز توموری (TNF) که بطور اختصاصی توسط التهاب مزمن با درجه پایین که در مسیرهای التهاب عفونی در بیماری‌زایی گاستریت، آترواسکلروز، سندرم متابولیک، چاقی و دیابت رایج است، القا می‌شود. این فاکتورهای التهابی که از مخاط معده ملتهب تولید می‌شود، به صورت پیوسته به داخل گردش خون ترشح می‌شود و از این طریق پروفایل متابولیکی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بنابراین التهاب مزمن با درجه پایین توسط عفونت *H. pylori* ممکن است باعث القای بیماری‌های خارج گوارشی به دلیل اثر سایتوکاین القا شده توسط *H. pylori* شود (۱).

۱۰، ۱۱). مطالعات متعدد در سال‌های اخیر نشان دهنده اهمیت مطالعه بیماری‌های گوارشی و خارج گوارشی مرتبط با عفونت‌های *H. pylori* است. تیم تحقیقاتی ما در این مقاله مروری مهمترین بیماری‌های مرتبط با عفونت *H. pylori* (بخصوص بیماری‌های خارج گوارشی مرتبط با آن) را معرفی کرده و در مورد نقش *H. pylori* در بیماری‌های خارج گوارشی بحث خواهد کرد.

روش پژوهش

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های خارج از دستگاه گوارش به کمک طبقه بندی موضوعات تحقیق شده از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۹ پرداخت. این ارزیابی در سال ۱۳۹۹ انجام و برای دستیابی به مقالات مورد نظر از پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Medline، Cochran Library، WHO، Iranmedex استفاده شد. برای جمع‌آوری اطلاعات در حیطه ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های

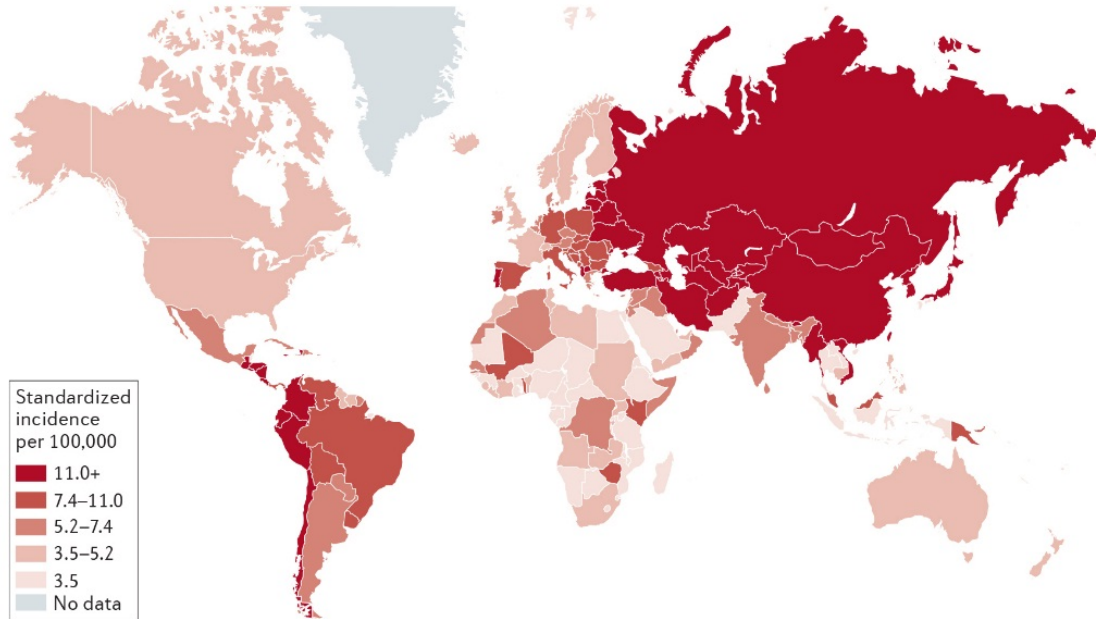


شکل ۱. دیاگرام شماتیک از بیماری‌زایی و عفونت *H. pylori* (۹)

اپیدمیولوژی و تاریخچه طبیعی

سیر بالینی عفونت *H. pylori* بسیار متغیر بوده و تحت تاثیر میزبان و عوامل میکروبی قرار می‌گیرد. الگو و توزیع التهاب معده به شدت با خطر عواقب بالینی یعنی زخم‌های دوازده و معده، اتروفی مخاطی، سرطان معده یا لنفوم معده همبستگی دارد (۱۶). بیماران مبتلا به آنترال-پره‌دامینانت گاستریت، شایع‌ترین نوع گاستریت *H. pylori* مستعد ابتلا به زخم‌های دوازده هستند، در حالی که بیماران مبتلا به کورپوس پره‌دامینانت گاستریت و آتروفیک مولتی-فوکو بیشتر احتمال ابتلا به زخم‌های معده، آتروفی معده، متاپلازی روده و در نهایت سرطان معده را دارند. آندروکارسینوما معده بر اثر عفونت *H. pylori* به ترتیب از التهاب معده شروع شده و نهایتاً به آتروفی، متاپلازی روده، دیسپلازی و سرطان معده ختم می‌شود. *H. pylori* مسئول اکثر زخم‌های معده و دوازدهه است. خطر ابتلا به زخم معده در یک شخص آلوده به *H. pylori* از سه درصد در ایالات متحده تا ۲۵ درصد در ژاپن متغیر است. سرطان معده دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان است. شواهد زیادی مبنی بر اینکه *H. pylori* خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد وجود دارد، بطوری که در سال ۱۹۹۴ به صورت قطعی به عنوان کارسینوژن نوع یک طبقه‌بندی شد (۸، ۱۲، ۱۵، ۱۷).

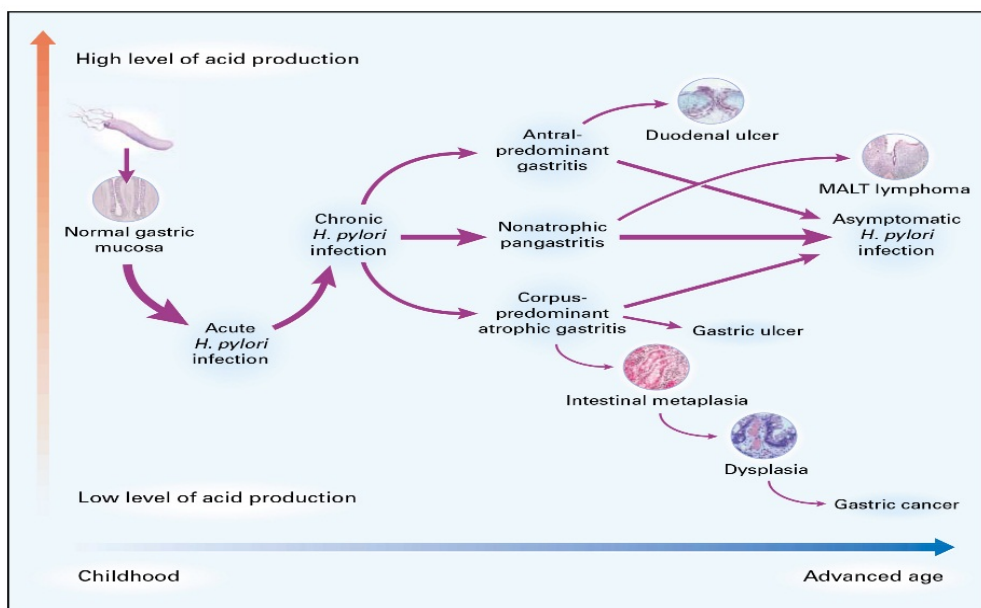
کاهش پیوسته شیوع عفونت *H. pylori* و بروز سرطان معده در بیشتر جمعیت‌ها به خصوص در جوامع ثروتمند غربی در دهه‌های اخیر مشاهده شده است. در جوامع مختلف ژنوتیپ‌های غالب باکتریایی نیز بسیار متفاوت است. جوامعی که ریسک ابتلا به سرطان معده بالاتری را نسبت به جوامع دیگر دارند، سویه‌های دارای قدرت بیماری‌زایی بالاتر را در خود جای داده‌اند (۱۴). در بعضی از افراد بیشتر از یک سویه که داری قدرت بیماری‌زایی متفاوتی هستند در مخاط معده استقرار پیدا کرده‌اند. در این جوامع همزمان با کاهش نرخ سرطان و شیوع عفونت تغییرات بزرگ از جمله توسعه اقتصادی اتفاق افتاده است. که از مهمترین آن‌ها می‌توان به بهبود وضعیت بهداشتی منازل، کاهش جمعیت خانواده، ازدحام کمتر منازل، تغییر در عادت غذایی از جمله مصرف کمتر نمک و مصرف بیشتر سبزیجات تازه و میوه، بهبود وسایل سرمایشی و کنترل بیماری‌های عفونی اشاره کرد. استفاده بیش از حد و روزافزون از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان دیگر بیماری‌های عفونی ممکن است اثر ناخواسته بر شیوع عفونت *H. pylori* داشته باشد (۱۲، ۱۵).



شکل ۲. شیوع سرطان معده در سال ۲۰۱۲ (۱۵).

دیواره یا لنفادنوپاتی)، به احتمال زیاد نیازمند درمان لنفوم هستند. بیماران مبتلا به متاپلازی روده باید برای عفونت با *H. pylori* آزمایش و درمان شوند، زیرا متاپلازی روده یک خطر مستقل برای بدخیمی معده است. پس از ریشه‌کن کردن باکتری احتمال برگشت لنفوم گاستریک (MALT) در حدود ۷۰-۸۰ درصد است (۵، ۸، ۱۲، ۱۵).

مطالعات نشان داده که تقریباً تمامی بیماران مبتلا به لنفوم گاستریک MALT آلوده به *H. pylori* بوده‌اند، یعنی عفونت حاصل از *H. pylori* بطور قابل توجهی خطر ابتلا به لنفوم گاستریک MALT را افزایش می‌دهد. بیمارانی که در مراحل اولیه بیماری هستند به احتمال زیاد با درمان به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها بصورت کامل بهبود پیدا کنند، اما افرادی که در مراحل پیشرفته بیماری هستند (زخم‌ها، ضایعه توده ساب‌موکوسیال، حمله به



شکل ۳. سیر طبیعی عفونت *H. pylori* (۱۷).

نوروزنیک، تنفسی و سایر اختلال‌ها در ارتباط باشد. مکانیسم‌های بیماری‌زایی مختلفی از جمله القای التهاب مزمن با درجه پایین و وقوع مکانیسم‌های تقلید مولکولی در این زمینه مطرح شده است (۱۱، ۲۲).

بیماری‌های خارج گوارشی

بیماری‌های قلبی-عروقی

مقاله‌ای که اخیراً توسط Wang و همکاران (۲۰۱۸) منتشر شده، ارتباط بین عفونت *H. pylori* و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی (CHD) را مورد بررسی قرار داده است. آن‌ها یک مطالعه بزرگ گروهی را با استفاده از پایگاه‌داده بهداشت ملی تایوان طراحی کرده و در حدود ۳۷۱۳ بیمار مبتلا به بیماری زخم پپتیک که با مواد ضد *H. pylori* درمان شده بودند را با داده‌های موجود افرادی که برای این باکتری تحت درمان قرار نگرفته بودند، مقایسه کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در افراد مبتلا به عفونت *H. pylori* که در آن‌ها درمان ریشه‌کنی انجام شده است، میزان مرگ و میر کاهش پیدا کرده است (۲۳). Lai و همکاران (۲۰۱۵) در یک مطالعه کوهورت به وضوح نشان دادند که عفونت *H. pylori* بطور قابل توجهی خطر ابتلا به سندرم کرونر حاد را حتی پس از تعدیل برای عوامل بیماری‌زا افزایش می‌دهد و با افزایش سن کلی افزایش پیدا می‌کند (۲۴). نتایج مطالعات Hughes (2014) بر روی یک گروه نظامی متولد دهه ۱۹۳۰ نشان دهنده کاهش همزمان شیوع حمله قلبی و زخم‌های دوازدهه بوده است. نویسنده این مقاله به این نتیجه رسید که زخم دوازدهه به شدت با عفونت *H. pylori* مرتبط است و یکی از دلایل کاهش حملات قلبی را ریشه‌کنی باکتری *H. pylori* عنوان کرده است (۲۵). از آنجایی که التهاب نقش کلیدی در بی‌ثباتی پلاک‌های آترواسکلروز دارد، به نظر می‌رسد که سطح بالای IL-6 سرمی بطور قابل توجهی با عفونت *H. pylori* مرتبط است و احتمالاً نقش مهمی در بیماری ایسکمیک قلبی داشته باشد. مطالعات دیگر نیز نچرا آنسولین؟شان دهنده بالا بودن سطح IL-6 و پپتید ناتریوتیک نوع B (peptide natriuretic) (بیومارکرها‌های نارسایی قلبی) در خون بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر که به سویه‌های مثبت CagA آلوده بودند، بوده است (۱۱).

دیابت و مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین (IR) یکی از مهمترین عوامل بیماری‌زایی دیابت ملیتوس نوع دو است (۱). ارتباط بین *H. pylori* و دیابت ملیتوس برای اولین بار در سال ۱۹۸۹ مورد بکحدوده سنیررسی قرار گرفت و مشخص شد که شیوع عفونت *H. pylori* در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس بیشتر از افراد کنترل بود (۶۲ درصد در مقابل ۲۱ درصد). در

تخمین زده شده که در حدود ۵ درصد از افراد مبتلا به دیس-پپسی (بیشتر آن‌ها از نوع عملکردی بودند) در جامعه به علت عفونت-های ناشی از *H. pylori* بوده است. بیماران مبتلا به *H. pylori* ممکن است دارای علائم دیس‌پپسی بدون حضور ضایعات ماکروسکوپی در گاستروئودنال مخاط باشند. چنین شرایطی به عنوان اختلال عملکردی دیس‌پپسی شناخته شده و مکانیسم‌های مختلف پاتوژنیک درگیر هستند. نتایج حاصل از آزمایشات مختلف و داده‌های چندین مطالعه متا-آنالیز نشان داده است که از نظر آماری ریشه‌کنی *H. pylori* جهت بهبود علائم دیس‌پپسی، در مقایسه با پلاسبو بر تاریخچه طبیعی دیسپلازی عملکردی تاثیر بهتر داشته و مقرون به صرفه بوده است. دلایل برگشت علائم دیس‌پپسی در برخی از بیماران پس از ریشه‌کنی *H. pylori* هنوز بطور کامل مشخص نشده است (۱۲، ۱۵، ۱۸).

بیماری رفلاکس معده (GERD) یک اختلال چند فاکتوری است که منجر به ریفلاکس اسید معده به داخل مری شده و منجر به آسیب بافتی و علائمی مانند سوزش و استفراغ می‌شود. افزایش شیوع علائم GERD بیانگر کاهش شیوع *H. pylori* و زخم پپتیک است. ارتباط دقیق بین عفونت *H. pylori* و GERD پیچیده به نظر می‌رسد. با این حال شواهد کنونی، نتیجه قطعی در مورد اینکه آیا بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* دارای علائم GERD مشابه با بیماران غیر عفونی است، را نمی‌پذیرد (۱۹، ۲۰). مطالعات انجام شده تا به امروز نشان داده است که درمان عفونت *H. pylori* منجر به بدتر شد GERD می‌شود. یکی از نظریه‌های که نشان دهنده ارتباط دقیق بین عفونت *H. pylori* و GERD این است که با توجه به القای آتروفی معده توسط باکتری و فقدان اسید معده ناشی از آن، توسعه GERD در افراد کمتر شده که یک خطر بالقوه برای بیماری مری بارت و آندوکارسینومای مری است. بنابراین نگرانی این است که ریشه‌کنی ممکن است باعث شیوع علائم GERD شده و ممکن است باعث شیوع آندوکارسینومای مری در سراسر جهان شود (۱۵، ۲۱).

بیماری‌های خارج گوارشی مرتبط با عفونت *H. pylori* در چند سال اخیر توجه بسیاری از دانشمندان سراسر دنیا را به خود جلب کرده است. در حقیقت *H. pylori* ممکن است با بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی داخل و خارج گوارشی در ارتباط باشد و به احتمال زیاد بروز بسیاری از بیماری‌های خارج گوارشی را تعیین و تحت تاثیر قرار می‌دهد. این در حالی است که نقش آن در بیماری پورپورای ترومبوتیک ایدئوپاتیک و کم خونی سیدروپنیک قبلاً مشخص شده است. شواهد تازه نشان می‌دهند که *H. pylori* ممکن است خطر ابتلا به سندرم کرونری حاد را افزایش داده و با مقاومت به انسولین، بیماری‌های

سندرم متابولیک (MetS)

سندرم متابولیک (MetS) با مجموعه‌ای از اختلال‌های متابولیکی توصیف شده و به عنوان یکی از فاکتور خطر برای بیماری‌های مختلف دستگاه گوارشی و همچنین بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. MetS که به عنوان سندرم X و سندرم مقاومت به انسولین نیز شناخته می‌شود، بطور پیوسته در سراسر جهان در حال افزایش بوده و بار قابل توجهی بر سلامت عمومی گذاشته است (۳۱-۳۳). MetS به IR بسیار مرتبط بوده بطوری که به عنوان یکی از مکانیسم‌های بروز MetS شناخته می‌شود. همچنین *H. pylori* نیز یکی از مکانیسم‌های است که در توسعه MetS مشارکت دارد. نتایج حاصل از مطالعات مختلف بیانگر شیوع جهانی عفونت *H. pylori* و MetS بوده و شواهد روبه رشدی بیانگر ارتباط بالقوه بین عفونت *H. pylori* با سندرم IR و MetS است. این شواهد نشان دهنده ارتباط این سندرم‌ها با بیماری‌هایی از قبیل دیابت ملیتوس نوع ۲، چاقی آبدومینال، دیس-لیپیدی، فشار خون بالا، بیماری کبدی چربی غیرالکلی (NAFLD) (Nonalcoholic fatty liver disease) و بیماری‌های قلبی عروقی بوده است.

Nabipour و همکاران (۲۰۰۶) برای اولین بار در سال ۲۰۰۶ ارتباط بین عفونت *H. pylori* و MetS را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این ارزیابی نشان داد که گروه آلوده به *H. pylori* در مقایسه با افراد سالم ۱/۵ برابر بیشتر در معرض ابتلا به MetS قرار دارند (۳۴). Chen و همکاران (۲۰۱۵) با استفاده از تست تنفسی اوره و تشخیص هیستولوژیکی *H. pylori* نشان داده‌اند که شیوع MetS در افراد آلوده به *H. pylori* نسبت افراد غیرآلوده در هر دو جنس مرد و زن بالاتر بود (۳۵). Polyzos و همکاران (۲۰۱۱) نیز در یک بررسی سیستماتیک ارتباط بین *H. pylori* و IR را گزارش کردند (۳۶). ارتباط بین ریشه-کنی *H. pylori* و برگشت MetS به منظور ارزیابی اثر عفونت *H. pylori* بر بیماری‌زایی MetS در میان سیاه پوستان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که سه مولفه از جمله گلوکز پلاسما، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و سطح HDL-کلسترول در مقایسه با مقادیر پایه پس از سه هفته از ریشه کنی *H. pylori* بهبود پیدا کرد (۱).

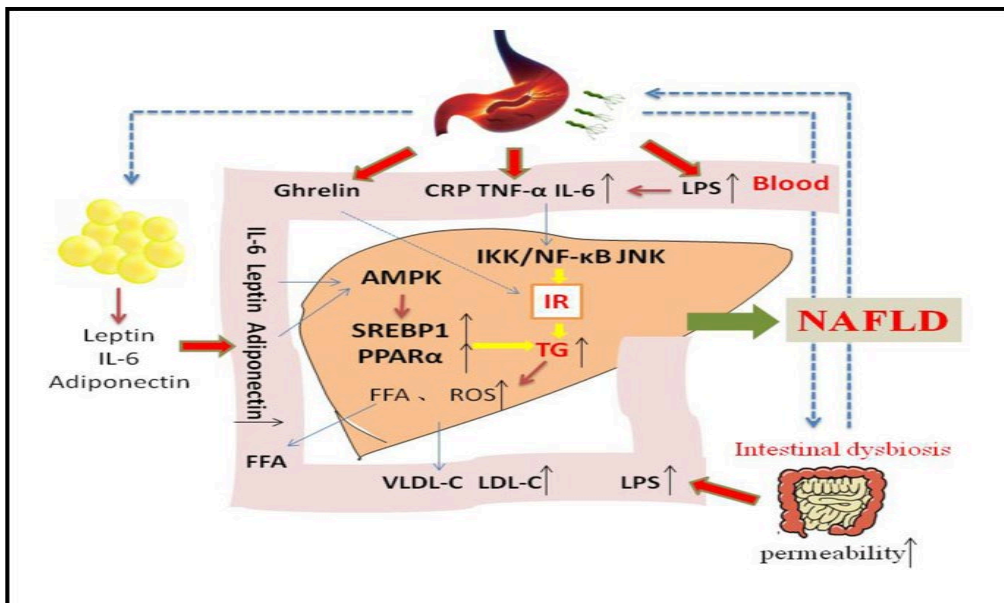
مقاله مروری تحت عنوان "نقش احتمالی عفونت *H. pylori* در بیماری NAFLD که توسط Chen و همکاران (۲۰۱۷) در سال‌های اخیر چاپ شده است به خوبی نشان دهنده مکانیسمی است که توسط آن عفونت *H. pylori* در توسعه بیماری NAFLD مشارکت دارد. IR به عنوان بخش مهمی از توسعه بیماری NAFLD در نظر گرفته

یک مقاله سیستماتیک مروری که در سال ۲۰۱۱ چاپ شد، امتیاز بسیار معنی‌دار در مدل هموستاتیک ارزیابی مقاومت به انسولین در افراد آلوده به عفونت *H. pylori* نسبت به افراد غیر آلوده در هفت آنالیز مقطعی گزارش شد (۲۶). Yang و همکاران (۲۰۱۴) نیز همبستگی معنی-داری را بین عفونت *H. pylori* و دیابت را با مطالعه ۱۲۸۵ نفر در محدوده سنی ۸۵-۱۹ سال گزارش کردند و همسو با این محققین، نتایج مشابهی توسط محققین هندی گزارش شد (۲۷). عفونت *H. pylori* به طور معنی‌داری باعث بدتر شدن کنترل گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود. علاوه بر این محققین دیگری به منظور درک نقش احتمالی *H. pylori* در مقاومت به انسولین مشخص کردند که شیوع دیابت در بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* بیشتر بوده و یک همبستگی مثبت بین عفونت *H. pylori* با مقاومت به انسولین وجود دارد (۱۱، ۲۸). مکانیسم بالقوه پیشنهاد شده به این صورت است که لیپوپولی‌ساکاریدهای *H. pylori* باعث فعال شدن گیرنده‌های Toll-like receptor که اغلب در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شود، شده و متعاقباً منجر به برداشت انرژی، تجمع چربی و در نهایت IR می‌شود. در التهاب‌های شدید، سیتوکین‌ها اثر انسولین بر گیرنده خود را از طریق فسفریلاسیون رزیدیو سرین در گیرنده انسولین مهار کرده و متعاقباً منجر به مقاومت و عدم حساسیت به انسولین می‌شوند (۱).

علی رغم وجود ارتباط معنی‌دار بین عفونت *H. pylori* و دیابت اما بین محققین بر سر این موضوع اختلاف نظر وجود دارد. دلیل این اختلاف نظر نتایج متفاوت در مقایسه سطح دیابت قبل و بعد از ریشه-کنی *H. pylori* در آزمایشات مختلف است. آزمایش مختلفی وجود دارد که بیشتر آن‌ها اثرات مفید ریشه‌کنی *H. pylori* در کاهش میزان دیابت را گزارش کرده‌اند، اما گزارش‌های دیگر نشان دهنده عدم ارتباط و عدم تغییر سطح IR و دیابت قبل و بعد از ریشه‌کنی است (۱، ۱۱، ۲۹). شواهد متعددی مبنی بر افزایش حساسیت به عفونت در بیماران دیابتی است. اختلال‌های ایمنی هومورال و سلولی القا شده توسط دیابت ممکن است حساسیت فرد به عفونت *H. pylori* را افزایش دهد. از طرف دیگر بیماری دیابت باعث کاهش میزان تحرکات گوارشی و ترشح اسید شده که این امر ممکن است باعث ارتقاء کلونیزاسیون *H. pylori* و میزان عفونت در روده شود. همچنین تغییر متابولیسم گلوکز ممکن است منجر به تغییرات شیمایی در موکوس گاستریک شده که متعاقب آن کلونیزاسیون *H. pylori* ارتقا پیدا می‌کند. علاوه بر این افراد مبتلا به دیابت نسب به افراد دیگر بیشتر در معرض پاتوژن‌های بیماری‌زا در محیط بیمارستان قرار می‌گیرند (۳۰).

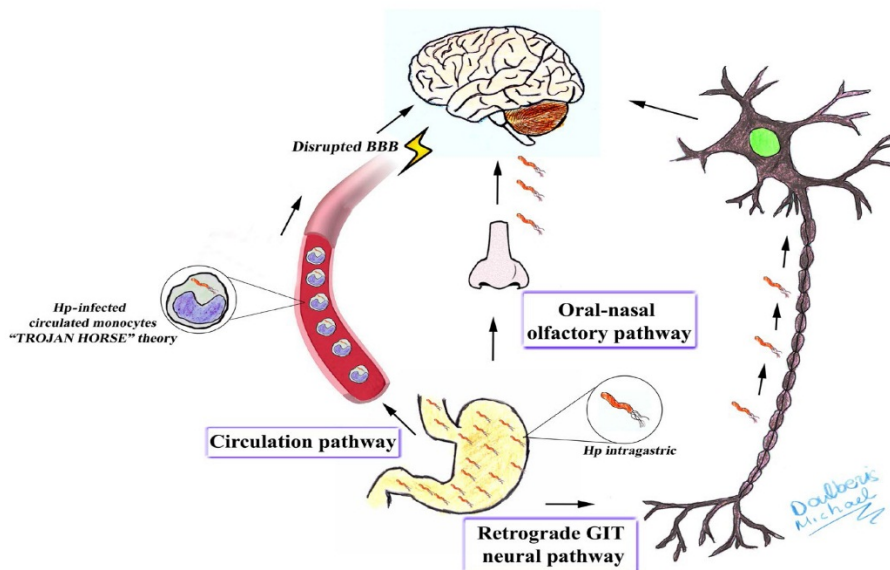
شده و مطالعات بسیار زیادی نیز تایید کننده نقش مهم عفونت *H. pylori* در توسعه IR بوده است. عفونت *H. pylori* می تواند باعث افزایش التهاب مزمن با درجه پایین شده و سطح فاکتورهای ضدالتهابی از جمله IL-6 و TNF- α را افزایش داده و متعاقب آن باعث فعال شدن IKK/NF- κ B شده که منجر به IR می شود. عفونت *H. pylori* همچنین ممکن است چربی سفید را برای آزادسازی لپتین مهار کند که منجر به افزایش فعالیت دسچوراز استرویل-CoA (desaturase CoA stearoyl) CoA- است.

کبد شده و در نتیجه رسوب چربی و VLDL-C در بافت های کبدی را تسریع می کند (شکل ۴). با توجه به تعامل روده و معده، عفونت *H. pylori* ممکن است منجر به بیماری های گوارشی دیگر شود (۳۷). Chen و همکاران (۲۰۱۹) نیز در مقاله مروری خود عنوان کردند که افراد مبتلا به آلودگی *H. pylori* نسبت به افرادی که به این باکتری آلوده نیستند، بیشتر مستعد ابتلا به NAFLD هستند (۳۸).



شکل ۴. نقش احتمالی عفونت *H. pylori* در بیماری NAFLD (۳۸).

Proposed entrance of *Hp* in CNS



شکل ۵. نمایش شماتیک از سه تئوری که بطور مکانیکی امکان ورود *H. pylori* را به CNS توضیح می دهد (۴۰).

بیماری‌های نوروزنیک

بیماری آلزایمر

آلزایمر به ویژه در کشورهای صنعتی شایع‌ترین شکل زوال عقل است که حدود ۲۰ میلیون نفر در سراسر دنیا را تحت تاثیر قرار داده است (۴۰). بیماری آلزایمر یک بیماری پیشرونده نوروزنیک است که با تلفات سیناپسی و مرگ عصبی در نتیجه تجمع خارج سلولی و داخل سلولی رسوبات بتا-آمیلوئید و توده‌های نوروفیبریلار در ناحیه‌های از مغز که جهت حافظه و فرایندهای شناختی مهم است، به وجود می‌آید. پاسخ التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد. حضور سطح بالای از آنتی‌بادی IgG اختصاصی *H. pylori*، TNF- α و IL-8 در مایع مغزی-نخاعی (CSF) بیماران آلزایمری آلوده به *H. pylori* و پاسخ التهابی القا شده توسط *H. pylori* نشان دهنده توسعه بیماری آلزایمر به وسیله *H. pylori* است. این اطلاعات با نتایج حاصل از برخی مطالعات که بهبود وضعیت پارامترهای عملکردی، وضعیت شناختی و میزان بقا بیماران آلزایمری را پس از ریشه‌کنی *H. pylori* مشاهده کردند، مطابقت دارد (۴۱). گاستریت آتروفی مزمن ناشی از *H. pylori* سبب کاهش میزان غلظت ویتامین B در سرم و در نتیجه افزایش غلظت هموسیستئین می‌شود. غلظت هموسیستئین سرم با شدت زوال عقل همبستگی دارد. هموسیستئین باعث القای آسیب اکسیداتیو در مغز بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف شده است. این اطلاعات نشان می‌دهد آسیب‌های اکسیداتیو ممکن است یکی از اولین وقایع شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر باشد (۴۱، ۴۴).

بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری پیچیده، چند فاکتوری، خود ایمن با ضایعات ملتهب و دمیلینه شونده در سیستم CNS است. اتیولوژی بیماری MS هنوز به طور کامل شناخته نشده است. چندین فاکتور محیطی از جمله عوامل میکروبی، به عنوان عوامل ایجاد کننده این بیماری شناخته شده است. در میان عوامل میکروبی، *H. pylori* به عنوان عامل میکروبی محرک بیماری در نظر گرفته شده است. این فرض با شیوع و وقوع بالای علائم گوارشی در MS تایید می‌شود (۴۴، ۴۶، ۴۷). عفونت‌های *H. pylori* به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای توسعه آنتی-اکوپورین ۴ (AQP4) شناخته شده است و نتایج حاصل از برخی مطالعات تایید کننده بهبود وضعیت بیماران پس از ریشه‌کنی *H. pylori* است. نورومیلیت اپتیکا یکی از بیماری‌های التهابی است که

بطور انتخابی بر روی اعصاب بینایی و طناب نخاعی تاثیر می‌گذارد. عفونت مزمن ممکن است در توسعه نورومیلیت اپتیکا از طریق تقلید مولکولی بین AQP4-انسانی و AQP4-باکتریایی تاثیر بگذارد. علاوه بر این پروتئین فعال کننده نوتروفیلی *H. pylori* با القای فعال‌سازی و مهاجرت نوتروفیل‌ها در بیماری‌زایی مشارکت داشته باشد (۴۲، ۴۴).

سکته مغزی ایسکمیک

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مختلف به نظر می‌رسد که برخی از عوامل عفونی در توسعه بیماری‌های عصبی از جمله سکته مغزی ایسکمیک نقش داشته باشند. همبستگی مثبت و معنی‌داری بین عفونت *H. pylori* و سکته مغزی وجود دارد. مکانیزم پاتوفیزیولوژیکی بیشتر سکته‌های مغزی، انسداد عروق مغزی و کاروتید است (۴۸). عفونت مزمن با *H. pylori* و حضور سویه‌های مثبت CagA یک ریسک فاکتور معنی‌دار برای سکته مغزی است. به طور مشابه سویه‌های CagA-مثبت *H. pylori* به طور قابل توجهی با سکته‌های آترواسکلروز در بیماران مبتلا به عفونت فعال مرتبط است. مکانیسم خطر بالای سکته مغزی ایسکمیک با عفونت مزمن *H. pylori* هنوز بطور کامل شناخته شده نیست. فرض بر این است که *H. pylori* با فعال کردن پلاکت‌ها، انعقاد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان داده شده که شش ماه پس از ریشه‌کنی عفونت *H. pylori* سطح کلسترول پلاسما، کلسترول LDL، فیبرینوژن و IL-8 بطور قابل توجهی پایین‌تر از بیماران کنترل و آلوده به عفونت *H. pylori* که دچار سکته مغزی شده‌اند، بود (۴۴، ۴۸، ۴۹).

بیماری‌های هماتولوژیک

آنمی فقر آهن (IDA)

ارتباط بین آنمی فقر آهن (IDA) با عفونت *H. pylori* به خوبی مشخص شده است. در سال ۱۹۹۱ برای اولین بار Blaser و همکاران ارتباط بین گاستریک هموراژیک و عفونت *H. pylori* را توصیف کردند و ارتباط احتمالی بین عفونت *H. pylori* و IDA را نشان دادند (۵۰، ۵۱). ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA در کودکان و بزرگسالان در مطالعات مختلفی تایید شده است (۵۰-۵۳). اگرچه تعداد تحقیقات اندکی این ارتباط را نشان ندادند. Qu و همکاران (۲۰۱۰) یک مطالعه متاآنالیز از ۱۵ مطالعه مورد-شاهدی

تولید شده است که با *H. pylori* و آنتی‌ژن‌های سطح پلاکت‌ها واکنش می‌دهد. محققین با شستن پلاکت‌های بیماران ITP آلوده به *H. pylori* پروتئین CagA را در ایمنوبولت‌ها شناسایی کردند، در حالی که در بیماران آلوده به *H. pylori* که مبتلا به ITP نبودند، شناسایی نشد. محققین دیگر نشان دادند که آنتی‌بادی‌های منوکلونال تولید شده بر علیه اوره‌آز *H. pylori* با GP IIb/IIIa بیان شده در سطح پلاکت‌ها واکنش می‌دهد. در حالی که این نتایج نشان دهنده تقلید مولکولی بین اجزاء *H. pylori* و آنتی‌ژن‌های سطح پلاکت‌ها است، اما نقش بیماری‌زایی این آنتی‌بادی‌های واکنش‌پذیر متقابل هنوز در حاله‌ای از ابهام قرار دارد (۵۷). در یکی دیگر از مکانیسم‌های بالقوه، عفونت *H. pylori* ممکن است بالانس گیرنده $Fc\gamma$ مربوط به مونوسیت‌ها/ماکروفاژها را تغییر داده و باعث تشکیل اتوآنتی‌بادی‌ها شود. مطالعه اخیر نشان داده که بیان $Fc\gamma R II B$ در مونوسیت‌های در حال گردش در بیماران مبتلا به IPT که به *H. pylori* آلوده بودند، کاهش پیدا کرده است. بنابراین *H. pylori* ممکن است باعث تغییر بالانس گیرنده $Fc\gamma$ مربوط به مونوسیت‌ها/ماکروفاژها از طریق تنظیم کاهشی شود (۵۱).

کمبود ویتامین B12

ویتامین B12 کوآنزیم بسیاری از واکنش‌های مهم آنزیمی در بدن انسان است که منجر به سنتز DNA می‌شود. Lahner و همکاران (2012) ارتباط بین سطح پایین سرم ویتامین B12 با عفونت *H. pylori* را در یک بررسی سیستماتیک شامل ۱۷ مطالعه با ۲۴۵۴ بیمار، نشان دادند. هموسیستئین یکی از اجزاء مهم مسیر متابولیسم ویتامین B12 است و برخی از نویسندگان ارتباط بین سطوح پایین سرم ویتامین B12 و افزایش هموسیستئین سرم همراه با عفونت *H. pylori* را نشان داده‌اند. همچنین افزایش سطح سرمی ویتامین B12 و کاهش سطح سرمی هموسیستئین پس از ریشه‌کنی *H. pylori* گزارش شده است (۵۰، ۵۸، ۵۹).

همانطور که در قسمت‌های قبل توضیح داده شد عفونت *H. pylori* به شدت با گاستریت مزمن در ارتباط است و سبب اختلال در ترشح اسید معده و ترشح پپسین می‌شود. بنابراین عفونت *H. pylori* با جذب ناقص ویتامین B12 در مواد غذایی در ارتباط است. متابولیسم پاتوفیزیولوژیکی همبستگی بین کمبود ویتامین B12 و عفونت *H. pylori* ناشناخته است.

به منظور بررسی ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA انجام دادند. در ۵ مطالعه عفونت *H. pylori* توسط آندوسکوپی و آزمایشات هیستولوژیکی تشخیص داده شده بود که در آن بیماران مبتلا به زخم معده و سرطان معده گنجانده نشد. در ۱۰ مطالعه دیگر عفونت *H. pylori* با آزمایشات سرولوژیکی و تست تنفسی اوره تایید شده بودند. داده‌ها با اطمینان زیاد نشان دهنده افزایش خطر ابتلا به IDA در بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* بود (۵۴). مطالعه اخیر نیز تایید کننده ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA بوده است (۵۵). بهبود وضعیت بیماران مبتلا به IDA بعد از ریشه‌کنی *H. pylori* بدون استفاده از مکمل‌های آهن در مطالعات دیگر تایید شده است (۵۱).

H. pylori از طریق چندین مکانیسم منجر به IDA می‌شود. نخست، افزایش اتلاف آهن می‌تواند به دلیل گاستریت هموراژیک، بیماری زخم معده و آدنوکارسینوم معده باشد. ثانياً مشخص شده است که پروتئین CagA باکتری *H. pylori* در جذب آهن از هولوترانسفرین بینابینی مشارکت دارد. جذب آهن توسط *H. pylori* در طول رشد باکتری افزایش پیدا می‌کند. به طور خلاصه ارتباط *H. pylori* و IDA در مطالعات مختلف ثابت شده است و در حال حاضر دستورالعمل‌های بین‌المللی و ملی، ریشه‌کنی عفونت *H. pylori* در بیماران مبتلا به IDA را سفارش می‌کنند (۵۱، ۵۲).

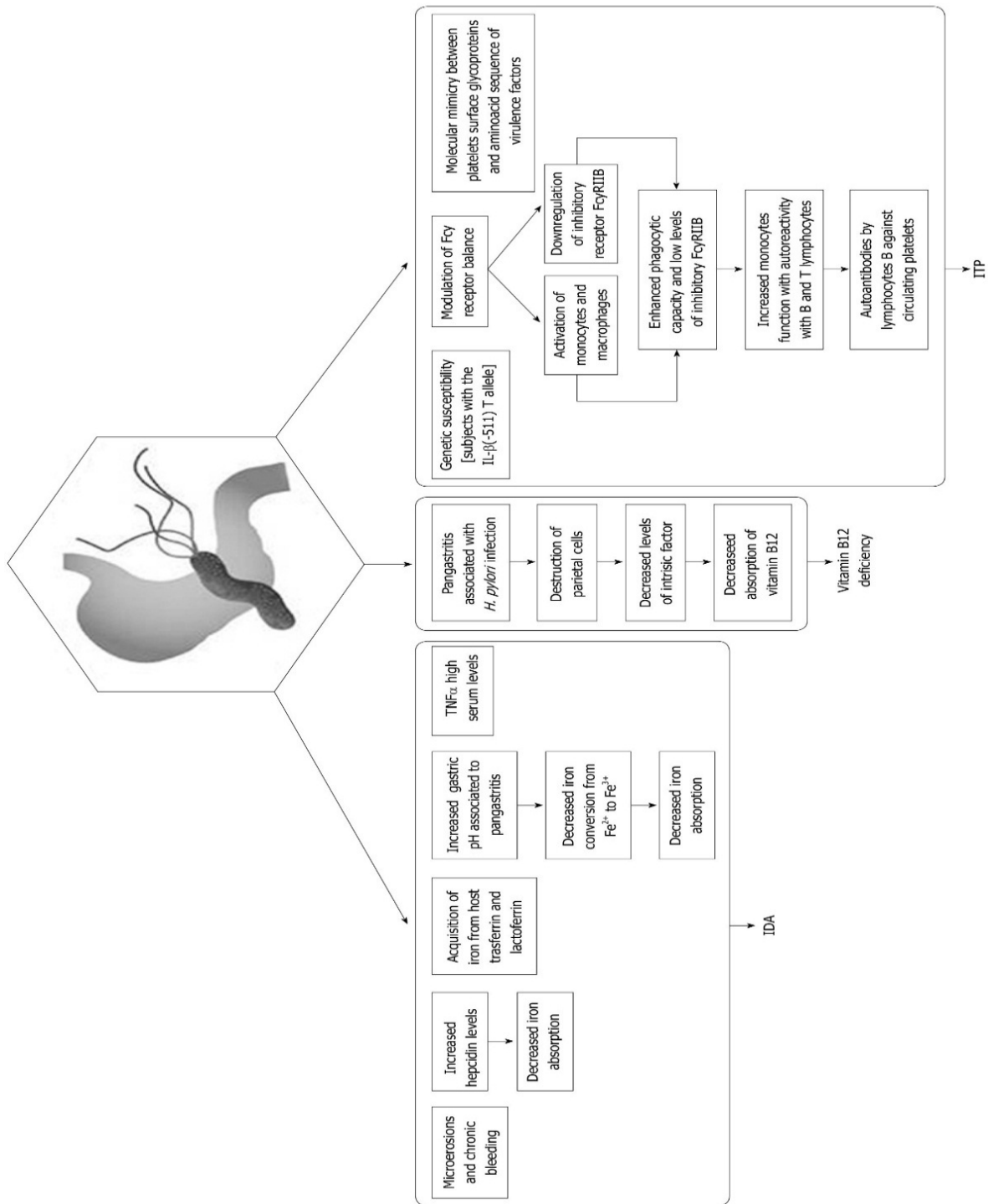
پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP)

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی که قبلاً به اسم ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا و پورپورای ترومبوسیتوپنیک اتوایمیون شناخته می‌شد، یک اختلال خودایمنی است که در صورت عدم وجود دلایل دیگر با ترومبوسیتوپنی ایزوله شده توصیف می‌شود. اولین مورد از ارتباط بین عفونت *H. pylori* و ITP در سال ۱۹۹۹ در اسپانیا توصیف شد. در مقالات منتشر شده در بیشتر نقاط دنیا، نویسندگان زیادی این همبستگی را گزارش کرده و افزایش معنی‌داری در تعداد پلاکت‌ها در اثر ریشه‌کن‌سازی عفونت *H. pylori* از ۳۲ درصد تا ۱۰۰ درصد در ایتالیا و ۲۶ درصد تا ۱۰۰ درصد در دیگر نقاط دنیا مشاهده شده است (۵۰، ۵۶).

H. pylori از طریق چندین مکانیسم ITP را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یک فرضیه جذاب درباره تقلید مولکولی این است که آنتی‌بادی‌های با ویژگی واکنش‌پذیری متقابل

منجر به ارتباط بین IDA (Iron Deficiency Anemia)، ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) و کمبود ویتامین B12 با عفونت *H. pylori* می‌شود در شکل ۶ خلاصه شده است.

بیماری پن‌گاستریت مرتبط با عفونت *H. pylori* منجر به تخریب سلول‌های پاریتال معده شده که متعاقباً سطح فاکتورهای درونی کاهش پیدا کرده که منجر به کاهش جذب ویتامین B12 می‌شود (۵۰، ۶۰). مکانیسم‌های احتمالی که



شکل ۶. مکانیسم‌های احتمالی که منجر به ارتباط بین بیماری‌های هماتولوژیک با عفونت *H. pylori* می‌شود (۵۰).

نتیجه گیری

چندین سال گذشته مکانیسم احتمالی *H. pylori* در ایجاد این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

سپاسگزاری

از تمام عزیزانی که ما را در تهیه و نوشتن این مقاله یاری نموده اند کمال تشکر را داریم.

تعارض در منافع

این مقاله پژوهشی مستقل است که بدون حمایت مالی سازمانی انجام شده است. در انجام مطالعه حاضر، نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشته‌اند.

نتایج حاصل از مطالعات مختلف در چندین سال گذشته نشان دهنده دخالت و تاثیر عفونت *H. pylori* در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی مرتبط با بیماری‌های گوارشی و خارج گوارشی است. *H. pylori* باعث بروز بیماری‌های گوارشی از جمله بیماری گاستریت، دیسپپسیس، زخم پپتیک، زخم دوازدهه، لنفومای بافت لنفوئیدی همراه مخاط معده MALT (Lymphoma) و آدنوکارسینوما معده می‌شود. مکانیسم بیماری‌زایی این بیماری‌ها تا حدودی مشخص شده است. این باکتری همچنین با بسیاری از بیماری‌ها خارج گوارشی از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، مقاومت به انسولین، MetS، پارکینسون، آلزایمر، مالتیپل اسکلروزیس، سکنه مغزی ایسکمیک، ITP، IDA و کمبود ویتامین B12 در ارتباط است. همچنین در

Referance

- Park SK. Extra-digestive Manifestations of Helicobacter pylori Infection-An Overview. Extradigestive Manifestations of Helicobacter Pylori Infection: An Overview. 2016;1. [DOI:10.5772/63226]
- Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between Helicobacter pylori infection, eradication and diabetes mellitus. Journal of diabetes investigation. 2019;10(5):1341-6. [DOI:10.1111/jdi.13011] [PMID] [PMCID]
- Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, Alizadeh K. Association between iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection among children under six years in Iran. Acta Medica Iranica. 2015:220-4.
- Foroutan M, Loloie B, Irvani S, Azargashb E. Accuracy of rapid urease test in diagnosing Helicobacter pylori infection in patients using NSAIDs. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2010;16(2):110. [DOI:10.4103/1319-3767.61238] [PMID] [PMCID]
- Mentis A-FA, Boziki M, Grigoriadis N, Papavassiliou AG. Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019;76(13):2477-86. [DOI:10.1007/s00018-019-03044-1] [PMID]
- Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. Gastroenterology. 2009;136(6):1863-73. [DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.073] [PMID] [PMCID]
- Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. The Journal of clinical investigation. 2004;113(3):321-33. [DOI:10.1172/JCI20925] [PMID] [PMCID]
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. Journal of medicine and life. 2017;10(2):112.
- Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomedical journal. 2016;39(1):14-23. [DOI:10.1016/j.bj.2015.06.002] [PMID] [PMCID]
- Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(18):5226. [DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5226] [PMID] [PMCID]
- Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015;20:40-6. [DOI:10.1111/hel.12256] [PMID]
- Correa P, Piazzuelo MB. Natural history of Helicobacter pylori infection. Digestive and Liver Disease. 2008;40(7):490-6. [DOI:10.1016/j.dld.2008.02.035] [PMID] [PMCID]
- Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Raficjan-Kopaei M, et al. Comparative immune response in children and adults with H. pylori infection. Journal of immunology research. 2015;2015. [DOI:10.1155/2015/315957] [PMID] [PMCID]
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2006;12(3):354. [DOI:10.3748/wjg.v12.i3.354] [PMID] [PMCID]
- O'connor A, O'morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017;14(4):230-40. [DOI:10.1038/nrgastro.2016.195] [PMID]
- Sato M, Miura K, Kageyama C, Sakae H, Obayashi Y, Kawahara Y, et al. Association of host immunity with Helicobacter pylori infection in recurrent gastric cancer. Infectious agents and cancer. 2019;14(1):4. [DOI:10.1186/s13027-019-0221-1] [PMID] [PMCID]

17. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-86. [DOI:10.1056/NEJMra020542] [PMID]
18. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(27):8957.
19. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2011;16(4):255-65. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x] [PMID]
20. Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(10):1195-205. [DOI:10.1097/MEG.0b013e328363e2c7] [PMID]
21. Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Andoh A, Furuta T. Gastroesophageal reflux disease in time covering eradication for all patients infected with *Helicobacter pylori* in Japan. *Digestion*. 2016;93(1):24-31. [DOI:10.1159/000441741] [PMID]
22. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter*. 2007;12(4):287-97. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00511.x] [PMID]
23. Wang J-W, Tseng K-L, Hsu C-N, Liang C-M, Tai W-C, Ku M-K, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190219. [DOI:10.1371/journal.pone.0190219] [PMID] [PMCID]
24. Lai C-Y, Yang T-Y, Lin C-L, Kao C-H. *Helicobacter pylori* infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(1):69-74. [DOI:10.1007/s10096-014-2207-7] [PMID]
25. Hughes WS. An Hypothesis: The Dramatic Decline in Heart Attacks in the U nited S tates is Temporally Related to the Decline in Duodenal Ulcer Disease and H elicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2014;19(3):239-41. [DOI:10.1111/hel.12123] [PMID]
26. Eshraghian A, Eshraghian H, Ranjbar OG. Insulin resistance and metabolic syndrome: is *Helicobacter pylori* criminal? *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2011;57(4):379.
27. Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric H elicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(10):1794-9. [DOI:10.1111/jgh.12617] [PMID]
28. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2018;23:e12520. [DOI:10.1111/hel.12520] [PMID]
29. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2016;21:45-8. [DOI:10.1111/hel.12340] [PMID]
30. He C, Yang Z, Lu N-H. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: is it a myth or fact? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(16):4607. [DOI:10.3748/wjg.v20.i16.4607] [PMID] [PMCID]
31. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *International journal of cancer*. 2015;136(2):487-90. [DOI:10.1002/ijc.28999] [PMID]
32. Albaker WI. *Helicobacter pylori* infection and its relationship to metabolic syndrome: Is it a myth or fact? *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(3):165. [DOI:10.4103/1319-3767.80377] [PMID] [PMCID]
33. Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(8):2219-30. [DOI:10.1007/s10620-019-05544-3] [PMID]
34. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):25. [DOI:10.1186/1475-2840-5-25] [PMID] [PMCID]
35. Chen TP, Hung HF, Chen MK, Lai HH, Hsu WF, Huang KC, et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Helicobacter*. 2015;20(3):184-91. [DOI:10.1111/hel.12190] [PMID]
36. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011;16(2):79-88. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x] [PMID]
37. Chen Y-Y, Fang W-H, Wang C-C, Kao T-W, Chang Y-W, Wu C-J, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. *PloS one*. 2019;14(2):e0208913. [DOI:10.1371/journal.pone.0208913] [PMID] [PMCID]
38. Cheng D-d, He C, Ai H-h, Huang Y, Lu N-h. The possible role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:743. [DOI:10.3389/fmicb.2017.00743] [PMID] [PMCID]
39. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric M anifestations of H elicobacter pylori I nfection. *Helicobacter*. 2012;17:49-55. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2012.00983.x] [PMID]

40. Douberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter*. 2018;23(1):e12454. [DOI:10.1111/hel.12454] [PMID]
41. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, et al. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Medical hypotheses*. 2014;82(3):368-73. [DOI:10.1016/j.mehy.2013.12.025] [PMID]
42. Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013;18:44-51. [DOI:10.1111/hel.12077] [PMID]
43. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis A-FA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: meta-analyses including clinical severity. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;175:16-24. [DOI:10.1016/j.clineuro.2018.09.039] [PMID]
44. Álvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(4):400. [DOI:10.4291/wjgp.v5.i4.400] [PMID] [PMCID]
45. Tan AH, Mahadeva S, Marras C, Thalha AM, Kiew CK, Yeat CM, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(3):221-5. [DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.12.009] [PMID]
46. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(3):353.
47. Gerges SE, Alesh TK, Khalil SH, El Din MMW. Relevance of *Helicobacter pylori* infection in Egyptian multiple sclerosis patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018;54(1):41. [DOI:10.1186/s41983-018-0043-x] [PMID] [PMCID]
48. Shindler-Itskovitch T, Chodick G, Shalev V, Muhsen K. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of stroke. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12553. [DOI:10.1111/hel.12553] [PMID]
49. Xu Z, Wang H, Lin Y, Zhai Q, Sun W, Wang Z, et al. The Impacts of Peptic Ulcer on Functional Outcomes of Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(2):311-6. [DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.056] [PMID]
50. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(29):3204. [DOI:10.3748/wjg.v24.i29.3204] [PMID] [PMCID]
51. Tsay F-W, Hsu P-I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):65. [DOI:10.1186/s12929-018-0469-6] [PMID] [PMCID]
52. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(34):11950. [DOI:10.3748/wjg.v20.i34.11950] [PMID] [PMCID]
53. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(36):12818. [DOI:10.3748/wjg.v20.i36.12818] [PMID] [PMCID]
54. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, Zhu C-Y, Huang Y-L, Lu L-G, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(7):886.
55. Hou B, Zhang M, Liu M, Dai W, Lin Y, Li Y, et al. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):228. [DOI:10.1186/s12879-019-3849-y] [PMID] [PMCID]
56. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2008;88(2):212-8. [DOI:10.1007/s12185-008-0138-8] [PMID]
57. Bai Y, Wang Z, Bai X, Yu Z, Cao L, Zhang W, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2009;89(2):142-9. [DOI:10.1007/s12185-008-0247-4] [PMID]
58. Ravi K, Joseph J, Thomas DM. *Helicobacter pylori* infection and vitamin B-12 deficiency-A cross sectional study. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2017;8(4):16-20. [DOI:10.3126/ajms.v8i4.17280]
59. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17(1):1-15. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x] [PMID]
60. Kadhim G, Shikh M, Omar H, Ismail A. Vitamin B12 deficiency in *Helicobacter pylori* infected patients. *Open Access Library Journal*. 2018;5(3):1-4. [DOI:10.4236/oalib.1104172]