

مروری بر تأثیر آلودگی هلیکوباکترپیلوری بر تولید مثل، بارداری و بیماری‌های زنان

الهام کاظمی^۱، دکتر مظفر خزاعی^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری سلامت جنسی خانواده، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. استاد گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷

خلاصه

مقدمه: هلیکوباکترپیلوری علاوه بر ایجاد اختلالات معده، با کلونیزه شدن در دستگاه تناسلی، موجب برخی مشکلات زنان، نازایی و سقط می‌شود. شیوع این آلودگی در دنیا حدود ۵۰٪ و در کشورهای جهان سوم بالاتر است. در مطالعات اخیر، ارتباط آلودگی باکتری و بیماری‌های زنان و بارداری، کیست تخمدان، سندرم تخمدان پلی‌کیستی، سقط و حتی ناباروری مردان مطرح شده است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی تأثیر آلودگی به این باکتری بر بارداری و بیماری‌های زنان انجام شد.

روش کار: این مطالعه مروری با جستجوی کلیدواژه‌های *Breast Abortion*, *H. Pylori*, *Helicobacter pylori*، *Anemia*، *Hyperemesis gravidarum*، *PCOS*، *cancer* بانک‌های اطلاعاتی *Scopus*، *Pubmed*، *Iran medex*، *Web of Science* و *SID* از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۷ انجام شد. سپس تمام مقالات فارسی و لاتین که دارای معیار ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۳۱ مقاله واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. در اکثر این مطالعات، ارتباط *Hp* با ناباروری معنی‌دار بود ($p < 0.05$)، ولی با برخی متغیرها مانند کیست تخمدان و سقط، در مطالعات مختلف تناقض وجود داشت. همچنین ارتباط معنی‌داری بین *Hp* با سرطان پستان و حاملگی خارج رحمی گزارش نشده بود. برخی مطالعات نقش مؤثر *Hp* را بر کم خونی فقر آهن و تهوع شدید بارداری مطرح کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش *Hp* در اتیولوژی نازایی، سقط، *PCOS*، آنمی و تهوع دوران بارداری، توصیه می‌شود در تمامی این موارد قبل از شروع درمان، تست سرولوژیک *Hp* انجام شود.

کلمات کلیدی: سقط، سندرم تخمدان پلی‌کیست، کم‌خونی فقر آهن، ناباروری، هلیکوباکترپیلوری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مظفر خزاعی؛ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن:

۰۸۳-۳۸۲۴۰۹۵۴، پست الکترونیک: mkhazaei1345@yahoo.com

مقدمه

هلیکوباکتریپیلوری (Hp^1) یک باکتری گرم منفی است که اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط وارن و مارشال معرفی شد. این باکتری در معده کلونیزه می‌شود و یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده التهاب، زخم و سرطان معده است (۱). این باکتری معمولاً در سال‌های اول زندگی وارد بدن میزبان می‌شود و در صورت عدم درمان، برای همیشه در دستگاه گوارش شخص آلوده باقی می‌ماند. حدود ۵۰٪ از مردم دنیا آلوده به این میکروب هستند. آلودگی به این باکتری زمینه‌ساز ایجاد سه بیماری مهم دستگاه گوارش فوقانی یعنی زخم معده، زخم دوازدهه و سرطان معده است که در ۱-۳٪ افراد آلوده به آن گزارش شده است. بدترین نوع سرطان معده که در اثر هلیکوباکتر ایجاد می‌شود، نوعی بدخیمی از نوع لنفوم می‌باشد که بیشتر در افراد $cagA^2$ مثبت مشاهده شده است، ولی در تعداد زیادی از افراد آلوده به Hp هیچ علامت بالینی مشاهده نمی‌شود (۲).

طبق تحقیقات، آلودگی Hp به دستگاه گوارش محدود نمی‌شود و می‌تواند در سایر اعضا بدن ایجاد اختلال کند. همچنین می‌تواند در ایجاد بیماری‌های خود ایمنی نقش داشته باشد. علاوه بر این گزارش شده که بین آلودگی Hp و کاهش باروری زنان و مردان ارتباط وجود دارد (۱، ۳). این آلودگی به‌طور چشمگیری در هر دو جنس از طریق آلوده کردن سمن و مایع فولیکولی، باعث ایجاد مشکلاتی در باروری می‌شود. ضمن اینکه آنتی‌بادی خاصی در این مورد شناسایی شده که می‌تواند در آزمایشگاه با اسپرم واکنش انجام داده و مانع از عملکرد صحیح آن شوند (۱).

بسیاری از محققین معتقدند که به دلیل شباهت بین محیط واژن و معده، Hp توانایی کلونیزه شدن در واژن را نیز دارد. باکتری Hp از راه‌های مختلفی از جمله دهانی- تناسلی ممکن است به شریک جنسی فرد آلوده انتقال یابد و برای اثبات این ادعا، هلیکوباکتر را از واژن زنان مورد مطالعه ردیابی کرده و با استفاده از آزمایش PCR ثابت کردند که گونه موجود در واژن از دهان فرد

به شریک جنسی وی منتقل شده است (۴). تأثیر Hp ممکن است بستگی به ژنوتیپ باکتری داشته باشد (۷-۵). تاکنون مطالعه‌ای در ایران در مورد ارتباط آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری با چندین بیماری و مشکلات زنان و نیز عوارض دوران بارداری و ناباروری در زنان و مردان به‌طور همزمان صورت نگرفته است. این مطالعه می‌تواند گزارش جدیدی در این زمینه باشد و دید جامع‌تر و بهتری را خصوصاً به متخصصین زنان و زایمان بدهد. در عین حال که در بخشی از درمان ناباروری مردان هم طبق مطالعاتی که مطرح می‌شود، تأثیر مثبت خواهد داشت. بنابراین طبق اسناد و مطالعاتی که مطرح خواهد شد، شایسته است که پزشکان در کنار سایر بررسی‌ها و آزمایشات مربوط به رفع مشکلات بیماران، درمان این آلودگی را نیز مدنظر قرار دهند. اهمیت این موضوع به‌خصوص در مورد کمک به درمان ناباروری که در سال‌های اخیر جزء برنامه‌های مهم کشوری جهت کمک به رشد جمعیت بوده است، چشمگیرتر می‌باشد (۸). همچنین با توجه به گرایش روزافزون خدمات بهداشتی و درمانی کشور جهت بالا بردن استانداردهای بهداشتی در دوران بارداری و زایمان و کاهش مرگومیر و عوارض زایمان برای مادران و نوزادان آنها، مدنظر قرار گرفتن درمان آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری، می‌تواند گامی مؤثر برای رسیدن به این هدف مهم کشوری باشد (۹)، لذا مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی تأثیر آلودگی هلیکوباکتریپیلوری بر تولید مثل، بارداری و بیماری‌های زنان انجام شد.

روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط هلیکوباکتریپیلوری با ناباروری زنان و مردان و نیز ارتباط این عامل با سقط، کیست تخمدان و سندرم تخمدان پلی‌کیستی، سرطان سینه و همچنین ارتباط آن با آنمی و تهوع شدید در دوران بارداری پرداخت. این تحقیق در چند مرحله تعیین مسأله مورد مطالعه، جمع‌آوری، تحلیل و تفسیر یافته‌ها انجام شد و سپس از سیستم گزارش‌دهی سیستماتیک برای ارائه نتایج آن استفاده شد. برای ممانعت از سوگرایی؛

¹ Helicobacter pylori

² Chronic atrophic gastritis A

انتخاب غیر اصولی نمونه‌ها بود. جهت ارزیابی کیفیت مقالات و مستندات مورد استفاده در این پژوهش پس از تأیید مطالعات مرتبط از نظر عنوان و محتوا از چک لیستی استفاده شد که جنبه‌های متنوع شامل بررسی حجم نمونه، نوع مطالعه، روش نمونه‌گیری، جامعه پژوهش، روش جمع‌آوری داده‌ها، بررسی متغیرها و اهداف مطالعه به‌طور جداگانه در ستون‌های مجزا بررسی شد (۱۰).

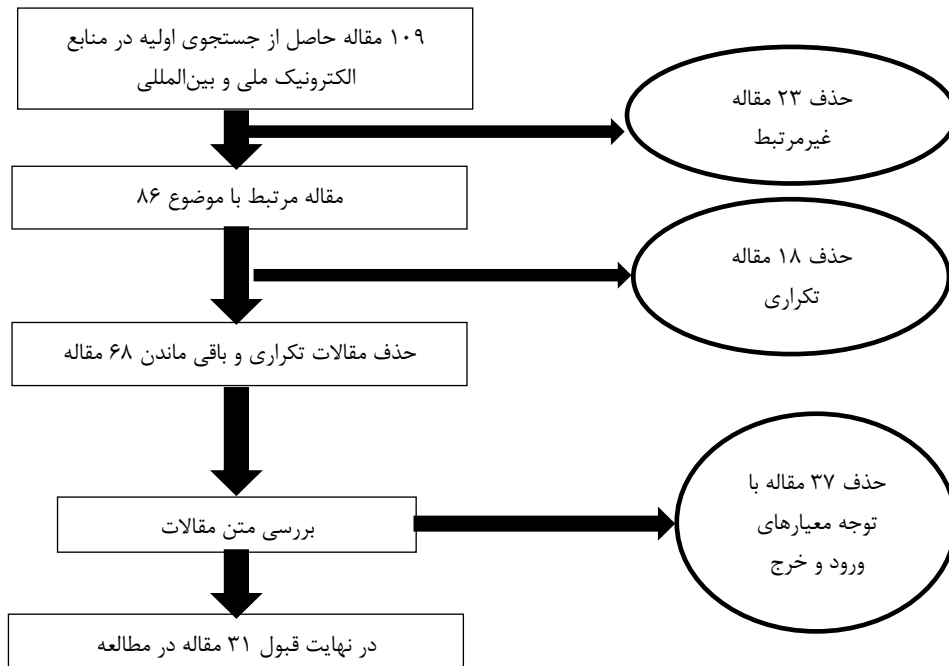
جهت استخراج داده‌های هر مطالعه بر اساس حجم نمونه مطالعه و نوع مطالعه و روش جمع‌آوری اطلاعات آن، تنها داده‌های بالرش از مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، در نظر گرفته شد و کنترل و چک نهایی داده‌های استخراج شده توسط هر یک از پژوهشگران انجام شد.

ملاک تشخیص هلیکوباکتر در تمام مطالعات بر اساس یافته‌های سرولوژی و برای هر کدام از عوامل مورد نظر و متغیرهای مطالعه، تعریف سازمان جهانی بهداشت در نظر گرفته شد. از بین ۶۸ مقاله‌ای که در مجلات معتبر مورد بررسی قرار گرفتند، پس از حذف موارد تکراری و یا مقالاتی که به‌طور جزئی به موضوعات مورد نظر اشاره کرده بودند، در نهایت ۳۱ مقاله مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱). انتخاب مقالات با تأکید بر مقالات انگلیسی زبان از سال ۲۰۱۰ به بعد بود، اما جستجو در فاصله زمانی سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۷ انجام شد.

جستجو، انتخاب مقالات، ارزیابی کیفی و استخراج داده‌ها توسط هر یک از نویسندگان به‌طور مستقل و جداگانه برای برخی مراحل به‌طور همزمان انجام شد تا از حذف احتمالی مطالعات جلوگیری گردد. سپس موارد متناقض با مشورت هر دو نویسنده بررسی و جهت حذف یا انتخاب آنها تصمیم‌گیری شد.

در این پژوهش برای جمع‌آوری داده‌ها از پایگاه‌های ملی و بین‌المللی Scopus، Pubmed، Web of Science، Iran medex و SID از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۷ استفاده شد. برای جستجو از کلیدواژه‌های *abortion*، *H. Pylori*، *Helicobacter pylori*، *hyperemesis*، *PCOS*، *breast cancer*، *pregnancy anemia*، *gravidarum* و ترکیب احتمالی آنها با استفاده عملگرهای AND و OR استفاده شد.

برای انتخاب مطالعات، متن کامل یا در برخی موارد خلاصه مقالات و مستندات با جستجوی پیشرفته استخراج گردید. در ابتدا مقالات تکراری حذف شد و سپس با بررسی عنوان، چکیده و متن کامل مقالات، نسبت به حذف موارد غیرمرتبط اقدام شد. معیار اصلی ورود مقالات به این مطالعه، رابطه بین هلیکوباکتریپیلوری با هر یک از عوامل و فاکتورهای مطالعه شده در افراد آلوده به این میکروب بود. معیار خروج از مطالعه، عدم ارتباط با موضوع مورد نظر، ناکافی و مبهم بودن داده‌های مطالعه، بیان نتایج غیردقیق با تعداد ناکافی نمونه‌ها و



شکل ۱- روند جستجو و انتخاب مقالات

همچنین در این مطالعه به نام نویسندگان، سال و مکان تحقیق، موضوع مورد مطالعه و حجم نمونه اشاره شده است (جدول ۱).

تمام مقالات نهایی وارد شده به فرآیند مطالعه در یک چک لیست شامل شامل نام نویسنده، محل مطالعه، نوع مطالعه، سال انجام مطالعه، حجم نمونه، بیماری مرتبط با هلیکوباکتر و p محاسبه شده در مورد هر بیماری بود.

جدول ۱- خلاصه مطالعات مورد استفاده با مشخصات آن

نویسندگان	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه	زمینه تحقیق
فیگورا و همکاران (۲۰۰۱)	ایتالیا	تحلیلی	۱۶۷	تأثیر آنتی‌بادی در افراد نابارور آلوده به باکتری
بارابینو و همکاران (۲۰۰۲)	ایتالیا	مروری	-----	شیوع کم‌خونی فقر آهن در زنان باردار
کاردناس و همکاران (۲۰۰۵)	آمریکا	توصیفی (مشاهده‌ای)	۷۴۶۲	شیوع کم‌خونی فقر آهن در زنان باردار
کاست (۲۰۰۷)	آمریکا	مروری	-----	رابطه عفونت هلیکوباکترپیلوری و تغییرات پستان فیبروکیستیک
فازاگ و همکاران (۲۰۰۷)	تانزانیا	تحلیلی	۸۵۷	ارتباط آلودگی به باکتری و کم‌خونی در زنان باردار
کورتوسوچی و همکاران (۲۰۰۸)	ژاپن	تحلیلی	۱۳۵	رابطه آلودگی به باکتری و ناباروری
مک کول (۲۰۱۰)	انگلستان	توصیفی	۲۹	آلودگی به Hp
کولودل و همکاران (۲۰۱۰)	ایتالیا	مشاهده ای	۸۷	ژنوتیپ <i>cagA</i> باکتری Hp
باروتی و همکاران (۲۰۱۰)	ایران	متاآنالیز	-----	شیوع کم‌خونی فقر آهن در زنان باردار
ونژن و همکاران (۲۰۱۰)	چین	متاآنالیز	-----	شیوع کم‌خونی فقر آهن در زنان باردار
فیگورا و همکاران (۲۰۱۲)	ایتالیا	تحلیلی	۱۶۷	ارتباط آلودگی به باکتری و اختلال تولیدمثلی
مورتی و همکاران (۲۰۱۲)	ایتالیا	تحلیلی	۷۸	ارتباط آلودگی به باکتری و محتوای سیمین
مورتی و همکاران (۲۰۱۳)	ایتالیا	تجربی	۸۷	رابطه ژنوتیپ <i>cagA</i> باکتری و شاخص‌های اسپرم
سهرابوند و همکاران (۲۰۱۴)	ایران	تحلیلی	۸۲	ارتباط آلودگی به باکتری و سندرم تخمک پلی‌کیستیک
بولتین و همکاران (۲۰۱۴)	اسرائیل	تحلیلی	۷۲	عفونت هلیکوباکترپیلوری و استفراغ حاملگی در میان زنان
ناشات و همکاران (۲۰۱۴)	مصر	تحلیلی	۱۰۰	ارتباط آلودگی به باکتری و کم‌خونی در زنان باردار
سلیمانی و همکاران (۲۰۱۴)	ایران	تحلیلی	محدود	رابطه عفونت هلیکوباکترپیلوری و سرطان پستان
ضرغام و همکاران (۲۰۱۵)	ایران	تحلیلی	۱۰۰	ارتباط آلودگی به باکتری و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک
کازرونی و همکاران (۲۰۱۵)	ایران	توصیفی	۵۴	حساسیت به هلیکوباکترپیلوری در بیماران تهوع شدید بارداری
کاظمی و همکاران (۲۰۱۵)	ایران	تجربی	۱۵۸	تأثیر ژنوتیپ <i>hopQII</i> باکتری در سرطان معده

رابطه عفونت هلیکوباکتری پیلوری و حاملگی غیرطبیعی	۲۰۷	تحلیلی	ایران	نانبخش و همکاران (۲۰۱۶)
تأثیر ژنوتیپ hopQI باکتری در سرطان معده	۱۵۸	تجربی	ایران	کاظمی و همکاران (۲۰۱۶)
تأثیر ژنوتیپ‌های hopQ باکتری در سرطان معده	۱۵۸	تجربی	ایران	کاظمی و همکاران (۲۰۱۶)
ارتباط آلودگی به باکتری و استفراغ حاملگی	۸۰	تحلیلی	مصر	المهدی و همکاران (۲۰۱۷)
وقوع آلودگی به باکتری و استفراغ حاملگی	۸۰	توصیفی (مشاهده‌ای)	مصر	المهدی و همکاران (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی به باکتری و استفراغ حاملگی	۸۲	تحلیلی	بنگلادش	یاسمین و همکاران (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی به باکتری و استفراغ حاملگی	۳۶	تحلیلی	بنگلادش	کبیر و همکاران (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی به باکتری و کم‌خونی در زنان باردار	۲۱۱۵	متاآنالیز	ایران	عظیمی و همکاران (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی به باکتری و سندرم تخمک پلی‌کیستیک	۱۱۰	تحلیلی	ایران	درویشی و همکاران (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی به باکتری و حضور آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم	۳۱۴	تحلیلی	بلغارستان	دیکانارووا و همکاران (۲۰۱۷)
ژنوتیپ <i>cagA</i> باکتری Hp	۱۶۷	توصیفی	اقلیم کردستان	بروای (۲۰۱۷)

یافته‌ها

موارد و IgA در ۴۰٪ موارد مثبت گزارش شده و در ۷۰٪ موارد، در همه بیماران حداقل یکی از این دو مثبت بود. به همین دلیل وجود ارتباط بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و آلودگی به Hp مطرح شد (۱۴، ۱۵). در مطالعه سهراب وند و همکاران (۲۰۱۴) که به بررسی سرولوژیک عفونت Hp در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند، با مطالعه ۸۲ نفر از مراجعه‌کنندگان به مرکز ناباروری بیمارستان ولی عصر (عج) که در سنین ۴۰-۲۰ سالگی بودند و تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برای آن‌ها مطرح بود و نیز ۸۲ نفر غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان گروه شاهد، آنتی‌بادی‌های IgG و IgA در بیماران و همسران آن‌ها اندازه‌گیری شد. طبق یافته‌ها، بین گروه مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از نظر موارد مثبت IgG هلیکوباکتری پیلوری و IgA و نیز همسران آن‌ها اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد، لذا ارتباط معنی‌داری بین آلودگی هلیکوباکتری پیلوری و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش نشد (۱۴).

ناباروری زنان

در مطالعه کوروت سوچی و همکاران (۲۰۰۸)، که در ارتباط هلیکوباکتری پیلوری و نازایی در ژاپن انجام شد، از بین ۲۰۴ بیماری که آنتی‌بادی IgG هلیکوباکتری پیلوری در خون و مایع فولیکولی آن‌ها اندازه‌گیری شده بود، ۴۵ نفر (۲۲/۱٪) آن‌ها ناباروری نیز داشتند و هیچ عامل زمینه‌ای دیگری نیز برای ناباروری وجود نداشت. این گزارش می‌تواند مطرح‌کننده ارتباطی بین این آلودگی و نازایی باشد (۳).

در مطالعه فیگورا و همکاران (۲۰۰۲) احتمال ایجاد ناباروری در مردان و زنان آلوده به این میکروب با گروه کنترل مقایسه و وجود آنتی‌بادی‌های ضد

آلودگی Hp، دومین عامل شناسایی شده در زنانی است که نازایی با علل ناشناخته دارند (۳). همچنین مشخص شده است که حرکت اسپرم در شرایط آزمایشگاهی در موکوس سرویکس زنان آلوده به Hp به‌طور چشمگیری کاهش پیدا می‌کند (۱۱). در مطالعه کاظمی و همکاران (۲۰۱۶)، در تعدادی از بیماران آلوده به Hp با *cagA* مثبت، کاهش حرکت اسپرم مشاهده شد (۶) که می‌تواند مطرح‌کننده تأثیر مستقیم عامل *cagA* بر روی کاهش حرکت اسپرم باشد. در مطالعه فیگورا و همکاران (۲۰۱۰) از ۸۷ مردی که آلودگی هلیکوباکتری پیلوری درمان نشده داشتند و به‌طور همزمان کاهش کیفیت در آنالیز اسپرم آن‌ها نیز گزارش شده بود، ۳۷ نفر (۴۲/۵٪) آنها *cagA* مثبت داشتند. همچنین بر اساس محاسبات آماری، تحرک و زنده ماندن اسپرم در گروهی که *cagA* مثبت بودند، به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه آلوده به باکتری *cagA* منفی بود ($p < 0.05$). همچنین در افراد *cagA* مثبت اسپرم‌هایی با شکل غیر طبیعی بیشتر از افراد *cagA* منفی گزارش شده بود (۱۲، ۱۳).

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

ضرغام و همکاران (۲۰۱۵) فراوانی عفونت Hp در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مطالعه کردند. در این تحقیق با بررسی ۱۰۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه زنان که در محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال و متأهل بودند و طبق معیار روتردام تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برای آن‌ها مطرح بود، نقش Hp را به عنوان یک ریسک فاکتور در ابتلاء به این بیماری مطرح کردند. در این مطالعه، تیتراژ IgG و IgA ضد Hp انجام شد که IgG در زنان مبتلا به کیست تخمدان در ۶۴٪

هلیکوباکتریپیلوری در نمونه‌های مایع فولیکولی و ترشحات واژن و سمن اندازه‌گیری و اعلام شد که میزان آلودگی در بیماران نابارور تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت ($p < 0.05$) و مایع فولیکولی در کلیه بیماران آلوده حاوی یک آنتی‌بادی خاص بود و در نمونه اسپرم ۵۰٪ از بیماران و سایر ترشحات تعداد کمی از بیماران نیز هلیکوباکتریپیلوری وجود داشت (۱۱).

دررویشی و همکاران (۲۰۱۷) در یک مرکز تحقیقات باروری، میزان آنتی‌بادی IgG ضد هلیکوباکتریپیلوری را در زنان نابارور و بارور اندازه‌گیری کردند، میزان IgG ضد هلیکوباکتریپیلوری در زنان نازا بیش از زنان سالم بود و به خصوص این تفاوت در زنانی که به علل فاکتور لوله‌ای و فاکتور تخمدانی نازا بودند، معنی‌دار بود ($p < 0.01$) (۱۶).

مطالعه فیگور و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد مردان یا زنانی که آلودگی هلیکوباکتریپیلوری دارند، میزان باروری کاهش می‌یابد و حدس زدند که ممکن است حضور این میکروب در مایع فولیکولی و موکوس واژن یا سمن افراد آلوده مانع از تماس مؤثر اسپرم با اووسیت شود. همچنین بیان کردند که شیوع عفونت در افراد نابارور بیش از موارد کنترل است و نیز آلودگی اثرات منفی بر کیفیت اسپرم دارد و نیز حضور هلیکوباکتر باعث می‌شود که سیتوکین‌های التهابی و آنتی‌بادی‌ها در خون افراد بالا رود که تأثیر منفی بر باروری دارد (۱۱).

ناباروری مردان

در مطالعه دمیترووا و همکاران (۲۰۱۷)، رابطه بین آنتی‌بادی Hp در سرم و آنتی‌بادی آنتی اسپرم (ASA)^۱ در بیمارانی که به علت این آلودگی دچار زخم دوازدهه شده بودند و به دلیل وجود ASA نابارور بودند با افراد سالم و بارور مقایسه شد. بدین منظور ۱۰۶ مرد نابارور و آلوده به هلیکوباکتر که علائم بالینی داشتند با ۱۰۴ فرد کنترل مقایسه شدند. نتایج نشان داد که از نظر باروری، افراد ASA مثبت و آلوده به باکتری تفاوت معنی‌داری با افراد گروه کنترل نشان دادند ($p < 0.05$)، در نتیجه این نظریه مطرح شد که Hp می‌تواند نقش مهمی در افزایش ASA ایفا کند (۱۷).

در بررسی تأثیر Hp و cagA بر ناباروری مردان در مطالعه برواری و همکاران (۲۰۱۷)؛ فرضیه تأثیر انواع آلودگی‌های میکروبی و ویروسی از جمله Hp بر افزایش آنتی‌بادی ضد اسپرم مطرح شد. در این تحقیق ۱۲۹ مرد و ۲۸ زن ۵۱-۱۸ ساله شرکت داشتند. در نمونه خون جمعیت مورد مطالعه، آنتی‌بادی ضد Hp و cagA وجود داشت. وجود آنتی‌بادی ضد Hp در مایع سمن و مایع فولیکولی زنان و مردان آلوده به این باکتری که نابارور بودند، مشاهده شد و تفاوت معنی‌داری در رابطه با حضور همزمان ASA و آنتی Hp و cagA مشاهده شد ($p < 0.05$). همچنین تفاوت معنی‌داری بین ASA و cagA و ترومای بیضه گزارش شد ($p < 0.05$). نتایج این مطالعه نشان داد که در حدود یک سوم مردان با تاریخچه عفونت‌های میکروبی با توان آسیب به عروق بیضه، نوعی از آنتی‌بادی ضد اسپرم در خون آن‌ها وجود داشت (۱۸).

ارتباط با اختلالات بارداری

تحقیقات نشان داده‌اند که آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری با برخی اختلالات بارداری ممکن است ارتباط معنی‌داری داشته باشد. در این رابطه در ذیل به چند مورد از آن‌ها اشاره می‌گردد.

تهوع و استفراغ شدید در حاملگی

تهوع و استفراغ شدید در حاملگی (HG)^۲ فرم بسیار شدید تهوع و استفراغ در دوران بارداری است که شیوع آن حدود ۲-۵٪ حاملگی‌ها می‌باشد. علت اصلی آن معمولاً ناشی از عامل هورمونی و سایکولوژیک است، اما در مطالعات اخیر آلودگی میکروبی با هلیکوباکتر نیز به عنوان عامل آن مطرح شده است (۱۹، ۲۰). علائم HG شامل کاهش وزن، کم‌آبی، کتوز و آکالوز است که نیازمند مداخله طبی فوری است و احتمال دارد که با اختلال زودگذر کبد و کلیه نیز همراه باشد (۲۱، ۲۲).

احتباس آب ناشی از افزایش هورمون‌های استروئیدی در دوران بارداری، تغییر pH خون و دستگاه گوارش می‌تواند منجر به بروز عفونت‌های Hp بدون علائم بالینی شود. در مطالعه یاسمین و همکاران (۲۰۱۷) ارتباط مثبت شدن IgG برای آنتی‌بادی‌های *H. Pylori* با

² Hyperemesis gravidarum

¹ Anti-sperm Antibody

عضلات آن بررسی شد. ۲۰۷ زن که ۱۰۱ نفر آنها حاملگی خارج رحمی و ۱۰۶ نفر به عنوان گروه کنترل، حاملگی داخل رحمی داشتند، انجام شد. تیتراژ آنتی *caga* و *IgG* انجام گرفت. نتیجه این تیتراژ نشان داد که ۹۹ زن با حاملگی EP و ۱۰۳ نفر با حاملگی نرمال آلوده به Hp بودند. در نتیجه ارتباط معنی‌داری بین وجود آلودگی با هلیکوباکتری پیلوری و EP مشاهده نشد (۳۲).

سرطان سینه

سرطان پستان که در اثر تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها به وجود می‌آید، ممکن است در اثر عوامل محیطی مانند مواد شیمیایی، اشعه آفتاب و امواج ماوراء بنفش و یا یک‌سری اختلالات ژنتیکی ایجاد شود (۳۳). این سرطان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بدخیم زنان و از عوامل مهم مرگ‌ومیر زنان در تمام دنیا است. این سرطان در ایران بیش از ۳۰٪ بیماران زیر ۳۰ سال را نیز شامل می‌شود. مهم‌ترین روش درمان این بیماری، جراحی و به خصوص برداشتن بافت پستان (ماستکتومی) می‌باشد (۳۳، ۳۴).

سلیمانی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که پروتئین نوترکیب $oipa^2$ که یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های التهابی بخش غشاء خارجی باکتری Hp است، دارای خاصیت کشندگی برای سلول‌های توموری سرطان پستان است و غلظت ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر آن موجب القاء مرگ در ۵۰٪ از رده سلول‌های سرطانی سینه در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. با توجه به اثر توکسیک این پروتئین سطح خارج غشایی، ممکن است بتوان در آینده از آن برای درمان سرطان سینه استفاده کرد (۳۴).

بحث

در مطالعه حاضر، تعداد ۳۱ مقاله مرتبط با Hp و ناباروری در مردان و زنان، سقط و برخی بیماری‌های زنان و زایمان و نیز مشکلات ناشی از آلودگی Hp در دوران بارداری و حاملگی خارج رحمی مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعات، ارتباط معنی‌داری

استفراغ شدید بارداری بررسی شد. در این تحقیق ۸۲ زن باردار (۴۰ نفر مبتلا به استفراغ و ۴۲ نفر گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این تحقیق نشان داد که هلیکوباکتری پیلوری با استفراغ بارداری ارتباط معنی‌دار دارد ($p < 0.05$)، ولی تنها دلیل این بیماری نمی‌تواند باشد (۲۳). در مطالعه کبیر و همکاران (۲۰۱۷)، حضور آنتی‌ژن Hp در مدفوع زنان باردار مبتلا به تهوع شدید بارداری بررسی و عواملی از قبیل سطح اقتصادی و اجتماعی زنان، سوابق خانوادگی، ناخواسته بودن حاملگی و سن مادران را نیز علاوه بر وجود آنتی‌ژن Hp، مؤثر گزارش کردند (۲۴).

آئمی (کم‌خونی)

آئمی یکی از مشکلات شایع بارداری در تمام دنیا است که می‌تواند سلامت مادر و جنین را تحت تأثیر قرار دهد و باعث ایجاد عوارضی از جمله محدودیت رشد جنین، تولد نوزاد با وزن کم و حتی مرگ جنین شود (۲۵). شیوع آئمی در زنان باردار ۵۲-۱۴٪ است و می‌تواند عامل ۲-۵٪ مرگ مادران شود. مهم‌ترین نوع آن، آئمی فقر آهن است که ممکن است در بارداری زمینه‌ساز عوارضی مانند دکولمان جفت، مسمومیت بارداری، پارگی زودرس پرده‌های جنینی، تولد نوزاد با وزن کم و مرگ جنین و مادر شود (۲۶، ۲۷). با توجه به اینکه هلیکوباکتری پیلوری در دستگاه گوارش خونریزی مخفی ایجاد می‌کند، می‌تواند با مختل کردن جذب آهن باعث ایجاد آئمی فقر آهن در زنان باردار شود (۲۸).

بررسی‌ها نشان داده‌اند که Hp احتمالاً با متابولیسم آهن تداخل دارد و درمان عفونت Hp می‌تواند باعث بهبود کم‌خونی بیماران، به خصوص کم‌خونی فقر آهن متوسط تا شدید شود. همچنین در این بررسی‌ها ارتباط معنی‌داری بین Hp با سطح فریتین و هموگلوبین سرم وجود داشت که این نوع کم‌خونی، مقاوم به درمان با مکمل آهن نیز می‌باشد (۲۹-۳۱).

حاملگی خارج رحمی

در مطالعه نانبخش و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط بین آلودگی Hp و حاملگی خارج رحمی (EP)^۱ ناشی از اختلال در عملکرد مژک‌های لوله رحم و شل شدن

² outer inflammatory protein

¹ Ectopic Pregnancy

بارداری، سقط و کیست تخمدان تأیید می‌گردد؛ همچنین با توجه به شیوع بالای Hp به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه، انجام تحقیقات گسترده‌تر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد، زیرا با درمان به موقع این آلودگی می‌توان از بروز و یا تشدید این مشکلات در افراد پیشگیری کرد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست آمده از این مطالعه مروری، سقط و برخی بیماری‌های زنان و زایمان با آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری ارتباط معنی‌داری دارند. از جمله عوامل مرتبط با آلودگی به HP در دوران بارداری، تشدید عوارضی مانند کم‌خونی فقر آهن و تهوع بارداری است، اما ارتباطی بین هلیکوباکتریپیلوری و حاملگی خارج رحمی گزارش نشده بود. مطالعات کافی در مورد ارتباط این باکتری با سرطان پستان انجام نشده بود، ولی رابطه این آلودگی با مسائلی از قبیل ناباروری زنان و مردان، سقط و کیست تخمدان مورد تأیید قرار گرفته بود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از شرکت دانش بنیان ایده‌سازان زیستی زاگرس مستقر در مرکز رشد واحدهای فناوری دانشگاه رازی کرمانشاه به جهت حمایت‌های علمی تشکر و قدردانی می‌شود.

بین Hp با برخی از این مشکلات مانند ناباروری وجود داشت؛ به‌طوری‌که حتی در برخی از نمونه‌های مورد آزمایش قرار گرفته از مایع سمن و مایع فولیکولی و نیز ترشحات واژن هم آنتی‌بادی ضد Hp قابل مشاهده و اندازه‌گیری بوده است (۳، ۶، ۸).

در برخی از مطالعات (۱۱، ۱۲) بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و آلودگی Hp ارتباط معنی‌داری مطرح شده بود، ولی مطالعات دیگری (۶، ۸) نیز وجود داشت که این ارتباط را رد کرده بودند که این تناقض می‌تواند به علت ناکافی بودن حجم نمونه‌ها و یا تعداد ناکافی مطالعات باشد. آلودگی با این باکتری در دوران بارداری هم یک‌سری عوارض بارداری از جمله کم‌خونی فقر آهن و تهوع شدید را تشدید کرده بود.

در رابطه با تأثیر هلیکوباکتریپیلوری و حاملگی خارج رحمی تحقیقات زیادی انجام نشده بود. اما طبق گزارش نانبخش و همکاران (۲۰۱۶) در ایران، ارتباطی بین این باکتری و حاملگی خارج رحمی وجود نداشت (۳۲). در مورد ارتباط Hp و سرطان پستان نیز مطالعات زیادی انجام نگرفته بود، ولی در یک مورد گزارش شده بود که یک پروتئین التهابی غشاء خارجی Hp می‌تواند اثر توکسیک بر سلول‌های سرطان پستان داشته باشد که هرچند مطالعات در این مورد هنوز کافی نیست، اما می‌تواند پایه‌گذار درمان جدیدی در زمینه سرطان پستان باشد. با توجه به نتایج مطالعات، رابطه Hp با مسائلی از قبیل ناباروری زنان و مردان، اختلالات

منابع

1. Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna M, Figura N. CagA-positive Helicobacter pylori infection and reduced sperm motility, vitality, and normal morphology. *Dis Markers* 2013; 35(4):229-34.
2. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1597-604.
3. Kurotsuchi S, Ando H, Iwase A, Ishida Y, Hamajima N, Kikkawa F. The plausibility of Helicobacter pylori-related infertility in Japan. *Fertil Steril* 2008; 90(3):866-8.
4. Figura N, Piomboni P, Gambera L, Renicri T, Ponzetto A, Giannace R, et al. Presence of anti-H. pylori (HP) antibodies in follicular liquid, sperm, and vaginal mucus samples of infected patients with fertility disorders. *Gut* 2001; 49(4):A73.
5. Kazemi E, Kahrizi D, Moradi M, Sohrabi M, Amini S, Mousavi S, et al. Association between Helicobacter pylori hopQII genotypes and human gastric cancer risk. *Cell Mol Biol* 2015; 62(1):6-9.
6. Kazemi E, Kahrizi D, Moradi MT, Sohrabi M, Yari K. Gastric cancer and helicobacter pylori: impact of hopQII gene. *Cell Mol Biol* 2016; 62(2):107-10.
7. Kazemi E, Kahrizi D. Lack of association between gastric cancer and hopQ alleles in Helicobacter pylori. *Genetika* 2016; 48(3):893-902.
8. Aghajanian A. A new direction in population policy and family planning in the Islamic Republic of Iran. *Asia Pac Popul J* 1995; 10(1):3-20.

9. Azemikhah A, Amirkhani MA, Jalilvand P, Afshar NE, Radpouyan L, Changizi N. National maternal mortality surveillance system in Iran. *Iran J Public Health* 2009; 38(Suppl 1):90-2.
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4(10):e296.
11. Figura N, Collodel G, Moretti E. Helicobacter pylori infection and reproductive disorders. *Open Androl J* 2012; 4:1-2.
12. Collodel G, Moretti E, Campagna MS, Capitani S, Lenzi C, Figura N. Infection by CagA-positive Helicobacter pylori strains may contribute to alter the sperm quality of men with fertility disorders and increase the systemic levels of TNF- α . *Dig Dis Sci* 2010; 55(1):94-100.
13. Moretti E, Collodel G, Campagna MS, Franci MB, Iacoponi F, Mazzi L, et al. Influence of Helicobacter pylori infection on levels of ghrelin and obestatin in human semen. *J Androl* 2012; 33(5):938-43.
14. Sohrabvand F, Shariat M, Farahvash MJ, Haghollahi F, Khosravi M, Maasomi M, et al. Serological study of Helicobacter pylori infection in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Tehran Univ Med J* 2014; 71(10):660-4.
15. Zargham R, Motashaker-Arani M, Soleimani-Meigooni S. Prevalence of Helicobacter pylori infection on polycystic ovary syndrome in the women visiting Shariati hospital in 2013. *J Nurse Phys Within War* 2015; 3(6):61-5.
16. Darvishi M, Forootan M, Azmodeh O, Forootan M, Matinfar H. Studying the frequency of helicobacter pylori infection among women suffering from polycystic ovary resorting to hospital infertility center. *Biomed Pharmacol J* 2017; 10(1):75-80.
17. Dimitrova-Dikanarova DK, Lazarov VV, Tafrajdjiiska-Hadjiolova R, Dimova II, Petkova NU, Krastev ZA. Association between Helicobacter pylori infection and the presence of anti-sperm antibodies. *Biotechnol Biotechnol Equipment* 2017; 31(1):1-8.
18. Berwary NJ. Effect of H. pylori and Cag-A on the infertility among males. *Int J Bioassays* 2017; 6(3):5292-6.
19. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi A. Helicobacter pylori seropositivity among patients with hyperemesis gravidarum. *Iran J Med Sci* 2015; 27(2):67-9.
20. Boltin D, Perets TT, Elheiga SA, Sharony A, Niv Y, Shamaly H, et al. Helicobacter pylori infection amongst Arab Israeli women with hyperemesis gravidarum-a prospective, controlled study. *Int J Infect Dis* 2014; 29:292-5.
21. Elmahdy M, Elmarsafawy A, Elkafash D. Association between helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017; 5(9):3175-80.
22. Elmahdy M, Sadek SS, Elmarsafawy A, Elkafash D, Elhenawy A. Incidence of helicobacter pylori infection in cases of hyperemesis gravidarum. *Open J Obstet Gynecol* 2017; 7(4):411.
23. Yasmin N, Begum K, Saha SK, Naher K, Ghosh DK, Nandi ER, et al. Association between helicobacter pylori and hyperemesis gravidarum. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll* 2017; 8(1):13-6.
24. Kabir S, Khanam RA, Basher MS, Azam MS, Hossain MA, Mirza TT, et al. Helicobacter pylori stool antigen assay in hyperemesis gravidarum. *Mymensingh Med J* 2017; 26(2):250-5.
25. Azami M, Darvishi Z, Borji M, Sayehmiri K. Helicobacter pylori infection is associated with anemia in pregnant women-a meta-analysis study. *Iran J Med Microbiol* 2016; 10(1):1-7.
26. Farag TH, Stoltzfus RJ, Khalfan SS, Tielsch JM. Helicobacter pylori infection is associated with severe anemia of pregnancy on Pemba Island, Zanzibar. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(3):541-8.
27. Esmat B, Mohammad R, Behnam S, Shahrzad M, Soodabeh T, Minoos A, et al. Prevalence of iron deficiency anemia among Iranian pregnant women; a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Infertil* 2010; 11(1):17-24.
28. Nashaat EH, Mansour GM. Helicobacter pylori and anemia with pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(6):1197-202.
29. Barabino A. Helicobacter pylori-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter* 2002; 7(2):71-5.
30. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2005; 163(2):127-34.
31. Yuan W, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(6):665-76.
32. Nanbakhsh F, Behrouzi-Lak T, Tabean M, Oshnouei S, Mazlumi P. Association of helicobacter pylori infection and ectopic pregnancy. *J Family Reprod Health* 2016; 10(2):80-4.
33. Kast R. Some fibrocystic breast change may be caused by sexually transmitted H. pylori during oral nipple contact: supporting literature and case report of resolution after gut H. pylori eradication treatment. *Med Hypotheses* 2007; 68(5):1041-6.
34. Soleimani N, Mobarez AM, Teymournejad O, Borhani K. Cytotoxicity effect of recombinant outer membrane inflammatory protein (oipA) of Helicobacter pylori on a breast cancer cell Line. *Mod J Med Sci Pathobiol* 2014; 17(3):57-66.
- 35.