

شیوع آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری در افراد سالم و بیماران آرتریت روماتوئیدی

غلامحسین علیشیری^۱ MD، محسن امینی^۲ MD، نوشین بیات^۱ MD، احمد سلیم‌زاده^۳ MD

مسعود احمدزاد^۴ MD، غلامعلی قربانی^{*} MD

^۱دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^{*}مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

^۲دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

^۱دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

^۲مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

چکیده

اهداف: آرتریت روماتوئید، بیماری مزمن و باعث صرف هزینه زیاد است. بررسی و کاهش فاکتورهای موثر، در میزان بروز و شدت تظاهرات کلینیکی این بیماری مفید است. هدف این مطالعه، بررسی شیوع سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد سالم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی - توصیفی، ۱۵۹ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی یکی از بیمارستان‌های شهر تهران به‌عنوان نمونه آماری انتخاب شدند. میزان آنتی‌ایمونوگلوبولین G و آنتی‌ایمونوگلوبولین A و آنتی‌بادی سیتوتوکسین وابسته به ژن اختصاصی هلیکوباکتر پیلوری در سرم افراد با آزمون الیزا بررسی شد. برای بررسی آماری از آزمون‌های T مستقل و لوین استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی ۹۱ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید 42.5 ± 1.14 و ۶۸ بیمار گروه شاهد 39 ± 1.4 سال بود. سطح سرمی ایمونوگلوبولین A در گروه آرتریت روماتوئید و شاهد به ترتیب 36.27 ± 3.05 و 27.26 ± 2.05 U/ml و $27/35 \pm 2/22$ و $36/27 \pm 0/5$ واحد در میلی‌لیتر بود و اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/016$). اما بین سطح سرمی ایمونوگلوبولین G و آنتی‌بادی سیتوتوکسین وابسته به ژن اختصاصی هلیکوباکتر پیلوری در گروه بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی ایمونوگلوبولین A هلیکوباکتر پیلوری به‌طور معنی‌داری در بیماران با آرتریت روماتوئید نسبت به افراد سالم بیشتر است.

کلیدواژه‌ها: هلیکوباکتر پیلوری، آرتریت روماتوئید، ایمونوگلوبولین A، ایمونوگلوبولین G، آنتی CagA

Prevalence of *Helicobacter pylori* antibody in healthy people and patients with rheumatoid arthritis

Alishiri Gh. H.¹ MD, Amini M.² MD, Bayat N.¹ MD, Salimzadeh A.³ MD, Ahmadzad M.⁴ MD, Ghorbani Gh. A.* MD

*Baqiyatallah Research Center of Gastroenrology & Liver Disease,
Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

¹Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Baqiyatallah Research Center of Gastroenrology & Liver Disease,
Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Nikan Health Research Institute, Tehran, Iran

Abstract

Aim: Rheumatoid arthritis is a chronic disease which causes high costs. Evaluation and reduction of effective factors are useful in the incidence and severity of clinical manifestation of this disease. The aim of this study was to investigate the prevalence of *Helicobacter pylori* serology in patients with rheumatoid arthritis compared with healthy individuals.

Methods: In this cross-sectional descriptive study, 159 persons who referred to rheumatology clinic of a hospital in Tehran were selected as participants of the study. The level of IgG, IgA and cytotoxin antibody depend on specific gene of *Helicobacter pylori* were evaluated in serum of individuals with ELISA test. Data were analyzed with independent sample T test and Levien test.

Results: The average age of 91 patients with rheumatoid arthritis was 42.5 ± 1.14 and 68 patients of control group were 39 ± 1.4 . Anti IgA and IgG serum level in rheumatoid arthritis group were 36.27 ± 3.05 and 27.26 ± 2.05 U/ml respectively and their difference was statistically significant ($p=0.016$). But there was no significant correlation between the serum level of the IgG and cytotoxin antibody depend to specific gene of *Helicobacter pylori* in participants of patients and control groups ($p>0.05$).

Conclusion: IgA serum level of *Helicobacter pylori* was higher in rheumatoid arthritis patients comparing with healthy people.

Keywords: *Helicobacter Pylori*, Rheumatoid Arthritis, IgG, IgA, Anti CagA

مقدمه

آرتریت روماتوئید، به عنوان یک بیماری ناتوان کننده، دارای شیوع ۱-۰/۵٪ است که با افزایش سن، شیوع آن نیز افزایش یافته و به ۲٪ می‌رسد. بروز سالانه این بیماری، به طور متوسط ۰/۰۲-۰/۰۵٪ است و یکی از مشکلات مهم بهداشتی در سراسر جهان محسوب می‌شود که هزینه زیادی را به خود اختصاص داده است [۱، ۲]. آرتریت روماتوئید با افزایش مرگ و میر بیماران و کاهش بقای ۳-۱ ساله عمر، همراه است و مرگ و میر ناشی از آن در میان زنان نسبت به مردان بیشتر است [۱، ۳]. آرتریت روماتوئید، بیماری چندعلتی است و اثر متقابل فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در بیان و بروز این بیماری نقش دارند. فاکتورهای خطر ساز اصلی برای این بیماری شامل استعداد ژنتیکی، جنس، سن، سیگار، اختلالات هورمونی، مسایل مربوط به رژیم غذایی، وضعیت اقتصادی- اجتماعی، فاکتورهای نژادی و عوامل عفونی است [۱].

بعضی از عفونت‌های ویروسی می‌تواند باعث علائم روماتیسمی شود که در اثر عوارض دیررس یا به علت واکنش آنتی‌ژن- آنتی‌بادی به وجود می‌آید. این موضوع در هیپاتیت C و B گزارش شده است [۴]. عفونت‌های باکتریایی مانند هلیکوباکتر پیلوری نیز در بعضی بیماری‌های خارج دستگاه گوارش نقش دارد. کشف هلیکوباکتر پیلوری به عنوان فاکتور مسبب زخم‌های پپتیک، مرحله مهمی در رشته گاستروانترولوژی بود [۵، ۶]. به جز زخم پپتیک، هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند در پاتوژنز بیماری کرونر قلب [۷]، آرتریت روماتوئید [۸]، سندروم شوگرن [۷، ۸، ۹]، سندروم بهجت و انسفالوپاتی کبدی نیز نقش داشته باشد؛ هرچند هنوز اثبات دقیق‌تر این ارتباطات نیاز به مطالعات بیشتری دارد [۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. با توجه به افزایش شیوع آرتریت روماتوئید در سن بالاتر [۱، ۲] و نیز افزایش احتمال مثبت شدن آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری در ارتباط با سن [۱۵، ۱۶، ۱۷] چنین به نظر می‌رسد که این باکتری به عنوان عامل عفونی آغازگر در آرتریت روماتوئید نقش دارد [۱۸]. با توجه به عدم مطالعه گسترده در این مورد، این مطالعه یکی از اولین بررسی‌های کنترل شده ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و آرتریت روماتوئید با استفاده از مارکرهای سرمی است.

از آن جا که در ایران، ارتباط سرولوژی ضد هلیکوباکتر پیلوری و آرتریت روماتوئید بررسی نشده و اطلاع کافی در این زمینه وجود ندارد، این مطالعه با هدف بررسی تیتراژ آنتی‌بادی ضد سیتوکسین وابسته به ژن A (آنتی CagA) و ایمونوگلوبولین‌های G و A ضد هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و مقایسه آن با جمعیت سالم انجام شد تا ارتباط این دو بیماری مشخص شود.

شهر تهران در سال ۱۳۸۷ انجام شد. در این مطالعه، ۹۱ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۶۸ فرد سالم به عنوان گروه کنترل به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند و مورد آزمایش قرار گرفتند. تشخیص آرتریت روماتوئید بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی ایالات متحده امریکا (ACR) در سال ۱۹۸۷ صورت گرفت.

برای تمام افراد شاهد و بیمار پرسش‌نامه‌ای تهیه و تکمیل شد که شامل اطلاعات دموگرافیک و آزمایشات مربوطه بود که جواب آزمایشات بعد از انجام به پرسش‌نامه اضافه شد. مواردی مثل سابقه بیماری‌های گوارشی شامل سابقه سوءهاضمه، احساس سوزش فوقانی شکم و سایر علائم گوارشی، استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، آنتی‌اسید H2 بلوکرها و مهارکننده‌های پمپ‌های پروتونی، درمان ضد هلیکوباکتر پیلوری و نیز سابقه خانوادگی بیماری‌های گوارشی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه بود و افراد دارای سابقه مثبت موارد فوق از مطالعه خارج شدند.

برای بررسی سطح کمی و کیفی آنتی CagA از آزمون الایزا (Diapro؛ ایتالیا) و برای بررسی سطح کمی و کیفی ایمونوگلوبولین A و G ضد آنتی‌ژن سطحی هلیکوباکتر پیلوری در سرم افراد از آزمون الایزا (Demeditec-GMBH؛ آلمان) استفاده شد. روش آزمایش بدین صورت بود که مقدار لازم از سرم هر فرد، بعد از رقیق کردن (طبق استاندارد و دستور آزمایش هر کیت) در میکروپلیت که آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در آن ثابت شده بود، ریخته شد و بعد از قرار گرفتن به مدت یک ساعت در دمای اتاق، مورد شستشو قرار گرفت. بعد از اضافه کردن پرواکسیداز کونژوگه برای ایمونوگلوبولین A و G به مدت نیم ساعت و شستن مجدد و انکوبه برای مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق، تغییر رنگ محلول با اسپکتروفوتومتر در طول موج ۴۵۰ nm خوانده شد و از نظر کیفی، مثبت و منفی بودن آن مشخص شد. به همین صورت، محلول رقیق شده طبق استاندارد کیت، به صورت کمی نیز اندازه‌گیری و با مقایسه با کنترل مثبت و کنترل منفی، تیتراژ آنتی‌بادی بر حسب U/ml محاسبه شد. مقدار کمتر از ۸ U/ml منفی، بین ۸-۱۲ U/ml مشکوک و بیشتر از ۱۲ U/ml مثبت محسوب شد. نتایج هر فرد در پرسش‌نامه مخصوص، وارد شد و با استفاده از نرم افزار SPSS 13 مورد آنالیز قرار گرفت. برای همسان سازی گروه‌ها از نظر سن، از روش پولدمچ در طول انتخاب گروه کنترل و برای کاهش تورش همسان سازی در فاز آنالیز مطالعه، از روش آنالیز چندمتغیره استفاده شد. ارزیابی سطح سرمی آنتی‌بادی، با آزمون T مستقل انجام شد و برای برابری واریانس‌ها، آزمون لوینس مورد استفاده قرار گرفت. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

گروه بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شامل ۸ مرد و ۸۳ زن با میانگین سنی ۴۲/۵±۱/۱۴ سال (با حداکثر سن ۶۵ سال و حداقل سن ۲۱ سال) و گروه کنترل شامل ۵۱ زن و ۱۷ مرد با میانگین سنی

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی - توصیفی است که روی ۱۵۹ نفر از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی یکی از بیمارستان‌های

شیوع آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری در افراد سالم و بیماران آرتریت روماتوئیدی ۳۳

اطلاعات اپیدمیولوژیک، غیرقطعی هستند [۲۴، ۲۷]. با توجه به شیوع هلیکوباکتر پیلوری در گروه‌های مختلف سنی و همسان با شیوع آرتریت روماتوئید، به نظر می‌رسد هلیکوباکتر پیلوری، عامل عفونی آغازگر یا تشدیدکننده آرتریت روماتوئید باشد [۱۵، ۱۷]. مشابه بیماران مبتلا به سندروم شوگرن که مبتلایان به هلیکوباکتر پیلوری یا سایر اختلالات بافت همبند در مقایسه با افراد عادی برای این بیماری مستعدترند [۸، ۹]. هرچند بعضی مطالعات، این یافته‌ها را اثبات نکرده‌اند [۲۸، ۲۹]. بعضی کارآزمایی‌ها روی بیماران آرتریت روماتوئید نشان داده است که عفونت هلیکوباکتر پیلوری در پاتوژنز آرتریت روماتوئید نقش دارد، به طوری که ریشه‌کنی آن می‌تواند موجب بهبود بیماری شود. این ارتباط در مطالعه ما نیز مشخص شد، ولی تاثیر آن بر درمان آرتریت روماتوئید نیاز به مطالعات وسیع‌تری دارد [۳۰، ۳۱]. البته در پاره‌ای از مطالعات، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران آرتریت روماتوئید نسبت به افراد نرمال بیشتر نبوده است که علت تفاوت، شرایط و نوع آزمایش است [۳۲، ۳۳]. سایر کارآزمایی‌ها بر این دلالت می‌کند که بیماران آرتریت روماتوئید با علائم خارج مفصلی به طور شایع‌تر، ایمونوگلوبین A و G ضد هلیکوباکتر پیلوری بیشتری دارند [۳۴]. در ارزیابی ما نیز سطح متوسط سرمی ایمونوگلوبین A ضد هلیکوباکتر پیلوری به طور مشخصی در بیماران آرتریت روماتوئید نسبت به افراد سالم، بالاتر بود، ولی برای ایمونوگلوبین G و آنتی CagA ضد هلیکوباکتر پیلوری صادق نبود. CagA باعث بیان Vac-a (سیتوتوکسین واکوتله) که اثر سیتوتوکسیک دارد، می‌شود. آنتی‌بادی ضد آن نیز در سرم، قابل تشخیص است که با زخم معده و کانسر همراه است. همچنین IgG و IgA ضد هلیکوباکتر در سرم و در معده قابل تشخیص است که به این علت، ما از این آزمون‌ها برای تشخیص استفاده کردیم [۳۵، ۳۶]. در مطالعه اوهندا که در ژاپن انجام شد، مشخص شد که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بهبود بیماری اتوایمیون نقش بسزایی دارد که از نظر ارتباط بیماری آرتریت روماتوئید و عفونت هلیکوباکتر پیلوری شبیه مطالعه حاضر است، ولی مطالعات بیشتری برای بهبود بیماری با درمان هلیکوباکتر پیلوری در ایران لازم است [۳۷]. در مطالعه دیگری که توسط تاناکا در توکیو انجام شد، مشخص شد که درمان هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که مجبور به استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی هستند، در پرگنوز بیماری نقش دارد. ولی در مطالعه ما ارتباط درمان هلیکوباکتر پیلوری و نوع درمان آرتریت مورد بررسی قرار نگرفت [۳۸]. پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های کنترل شده بیشتری برای روشن شدن ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و آرتریت روماتوئید انجام شود، البته چنین دانشی نه تنها به یافتن رابطه علت و معلولی این دو کمک خواهد کرد بلکه برای اعمال مداخلات بر حوادث التهابی ایجادکننده بیماری قبل از گسترش نشانه‌های کلینیکی آرتریت روماتوئید نیز مفید خواهد بود.

۱/۱۲±۳۹/۶۷ سال (با حداکثر سن ۵۸ سال و حداقل سن ۲۱ سال) بود. میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبین G در گروه آرتریت روماتوئید و گروه کنترل، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.99$). میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبین A برای دو گروه آرتریت روماتوئید و کنترل دارای اختلاف آماری معنی‌دار بود ($p = 0.016$) که دلالت بر این دارد که سطح سرمی ایمونوگلوبین A به طور مشخصی در بیماران آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد سالم بالاتر است. متوسط سطح سرمی آنتی CagA برای گروه آرتریت روماتوئید و گروه کنترل، معنی‌دار نبود ($p > 0.63$)، جدول ۱).

جدول ۱) آنالیز آماری تیتراژ سروئوزی ضد هلیکوباکتر پیلوری در افراد سالم و بیماران آرتریت روماتوئید

آماره ←	سطح سرمی	میانگین	خطای استاندارد	حداقل حد اکثر	مقدار p
IgG	بیمار	۵۲/۳۵	۵/۵۲	۰/۵	۱۶۰
	شاهد	۵۲/۳۳	۴/۹۲	۴/۳	۱۶۰
IgA	بیمار	۳۶/۲۷	۳/۰۵	۳/۴	۱۶۰
	شاهد	۲۷/۲۶	۲/۰۵	۰/۳	۸۰
آنتی CagA	بیمار	۲۴/۵۹	۳/۵۸	۰/۱	۱۰۰
	شاهد	۲۶/۹۳	۳/۳۴	۰/۱	۱۰۰

بحث

شدت وازمان آرتریت روماتوئید با ناتوانی جسمی مبتلایان ارتباط دارد و روی روابط اجتماعی بیماران تاثیر می‌گذارد [۱۹]. از طرفی، درد مداوم باعث اختلالات خواب در بیماران آرتریت روماتوئید شده [۱۹] و در نتیجه کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد. همچنین برای درمان این بیماری، هزینه زیادی صرف می‌شود [۲۰]. شیوع ۱-۰/۵٪ این بیماری در سراسر جهان که در بعضی مناطق تا ۶/۸٪ نیز افزایش می‌یابد، مشکلاتی را از نظر اقتصادی به بیمار و جامعه تحمیل می‌کند [۲۱، ۲۲، ۲۳]. آرتریت روماتوئید بیماری چندعلتی است و فاکتورهای محیطی (مثل سیگار کشیدن، عفونت‌ها، تغذیه با شیر مادر و دوره بعد از زایمان) که در تقابل با فاکتورهای ژنتیکی هستند، استعداد ابتلا به بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این واکنش‌ها باعث شروع یک سری اتفاقات ایمونولوژیک شده و سرانجام منجر به بروز نشانه‌های کلینیکی آرتریت روماتوئید می‌شوند [۲۳]. دانستی‌ها درباره این سلسله اتفاقات ناکافی‌اند و توصیف واسطه‌های اختصاصی محیطی برای پیشرفت بیماری‌های خودایمنی نیازمند تلاش‌های تحقیقاتی بیشتری است [۲۴، ۲۵]. احتمالاً، ارگانیزمی عفونی به‌عنوان آنتی‌ژن باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود و تخریب مزمن و پاسخ التهابی را در غشای سینوویال (که مشخصه آرتریت روماتوئید است) به وجود می‌آورد [۲۶]. از جمله این عوامل می‌توان ویروس اپشتین‌بار، پارو ویروس و تعدادی از باکتری‌ها مثل پروتئوس و مایکوپلاسما را نام برد. به هر حال هنوز

نتیجه گیری

سطح سرمی ایمنوگلوبولین A ضد هلیکوباکتر پیلوری به طور معنی داری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد سالم بیشتر است، لذا انجام مطالعاتی با تعداد نمونه بیشتر در این مورد توصیه می شود.

منابع

- population of the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(4):241-8.
- 16- Gosciniak G, Poniewierka E, Iwanczak B. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients with different clinical symptoms. *Przegl Lek.* 2005;62(9):848-50.
- 17- Bures J, Kopacova M, Koupil I, Vorisek V, Rejchrt S, Beranek M, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter.* 2006;11(1):56-65.
- 18- Zentilin P, Seriole B, Dulbecco P, Caratto E, Iiritano E, Fasciolo D, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1291-9.
- 19- Alishiri G, Bayat N, Kardavani B, Assari S, Salimzadeh A, Hollisaz M, et al. Quality of Sleep in patients with rheumatoid arthritis and associated factors. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):594-8.
- 20- Alishiri G, Bayat N, Kardavani B, Assari S. Quality of life in different rheumatologic diseases: A comparison with the control group. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):343-9.
- 21- Aggarwal A, Chandran S, Misra R. Physical, psychosocial and economic impact of rheumatoid arthritis: A pilot study of patients seen at a tertiary care referral centre. *Natl Med J India.* 2006;19(4):187-91.
- 22- Ozminkowski RJ, Burton WN, Goetzel RZ, Maclean R, Wang S. The impact of rheumatoid arthritis on medical expenditures, absenteeism and short-term disability benefits. *J Occup Environ Med.* 2006;48(2):135-48.
- 23- Ward MM, Javitz HS, Yelin EH. The direct cost of rheumatoid arthritis. *Value Health.* 2000;3(4):243-52.
- 24- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(3):265-72.
- 25- Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(8):425-33.
- 26- Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am.* 1997;81(1):29-55.
- 27- Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1485-96.
- 28- Sorrentino D, Faller G, DeVita S, Avellini C, Labombarda A, Ferraccioli G, et al. *Helicobacter pylori* associated antigastric autoantibodies: Role in Sjogren's syndrome gastritis. *Helicobacter.* 2004;9(1):46-53.
- 29- Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, Jacobsson LT, Wadstrom T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(6):633-8.
- 30- Zentilin P, Seriole B, Dulbecco P, Caratto E, Iiritano E, Fasciolo D, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1291-9.
- 31- Zentilin P, Garnera A, Tessieri L, Dulbecco P, Seriole B, Rovida S, et al. Can *Helicobacter pylori* infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog Med.* 2000;91(4):175-80.
- 32- Tanaka E, Singh G, Saito A, Syouji A, Yamada T, Urano W, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and risk of upper gastrointestinal ulcer in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2005;15(5):340-5.
- 33- Grigoriadou S, Quraishi A, Saravanna J, Saravanan V, Heycock C, Kelly C. What effect does *Helicobacter pylori* infection have on the risk of peptic ulceration in patients receiving NSAIDs for rheumatoid arthritis? *Eur J Intern Med.* 2002;13(4):269-73.
- 34- Rybar I, Rovensky J, Masaryk P, Mateicka F, Revayova I. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in rheumatoid arthritis
- 1- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-6.
- 2- Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: Effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):917-26.
- 3- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54-8.
- 4- Ghorbani GH, Alavian SM, Ghadimi HR. Long term effects of two doses of hepatitis B vaccine in adult after five years. *Pak Boil Sci J.* 2008;11(4):660-3.
- 5- Ferenci P. The importance of *Helicobacter* beyond the stomach too. *Acta Med Austriaca.* 2000;27(4):109-11.
- 6- Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, et al. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):184-8.
- 7- Miedany YM, Baddour M, Ahmed I, Fahmy H. Sjogren's syndrome: Concomitant *H. pylori* infection and possible correlation with clinical parameters. *Joint Bone Spine.* 2005;72(2):135-41.
- 8- Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1306-11.
- 9- Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol.* 1996;40(7):499-503.
- 10- Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(3):101-11.
- 11- Apan TZ, Gursel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A in Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26(6):885-9.
- 12- Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: Influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52(1):31-3.
- 13- Wang LJ, Cai JT, Chen T, Lu B, Si JM. The effects of *Helicobacter pylori* infection on hyperammonaemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006;45(8):654-7.
- 14- Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: The ammonia hypothesis revisited. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(11):1906-10.
- 15- Macenlle GR, Gayoso DP, Sueiro RA, Fernandez J. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general adult

37- Ohta M. Helicobacter pylori infection and autoimmune disease such as immune thrombocytopenic purpura. Kansenshogaku Zasshi. 2010;84(1):1-8.

38- Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after Helicobacter pylori eradication in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2007;17(3):228-34.

and its relationship to pharmacotherapy. Vnitr Lek. 2004;50(12):911-6.

35- Basso D, Zambon CF, Letley DP. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology. 2008;135:91-3.

36- Blanchard TG, Czinn SJ. Immunology of Helicobacter pylori and prospects for vaccine. Gastroenterol Clin North Am. 2000;29:671-4.