

Association of Helicobacter Pylori Infection with Primary Open Angle Glaucoma

Abrishami M, MD; Kargozar A, MD; Rashed T, MD; Shoeibi N, MD; Attaranzadeh A, MD

Objective: To compare the frequency of Helicobacter pylori (H. pylori) infection in subjects with primary open angle glaucoma (POAG) vs controls.

Methods: In a case-control study, 44 patients with primary open angle glaucoma and 79 patients with senile cataract (control group) were investigated for serum level of anti-H. pylori antibody using the enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) method.

Results: The study included 26 male and 18 female subjects with mean age of 60.8 ± 20.6 years in the case group and 44 male and 35 female subjects with mean age of 66.0 ± 19.8 years in the control group. Seropositivity was higher in patients with glaucoma (70.5%) compared to controls (40.5%) with an odds ratio of 3.51 (95% confidence interval, 2.89-4.11; $P=0.001$).

Conclusion: H. pylori infection is much more prevalent in patients with primary open angle glaucoma. Further investigations are required to evaluate the possible causative role of H. pylori infection in primary open angle glaucoma.

- Bina J Ophthalmol 2007; 12 (3): 289-293.

ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با گلوکوم زاویه باز اولیه

دکتر مجید ابریشمی^۱، دکتر عباس کارگزار^۲، دکتر طاهره راشد^۳، دکتر ناصر شعبی^۴ و دکتر آرمین عطارانزاده^۵

هدف: تعیین شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H-پیلوری) در مبتلایان به گلوکوم زاویه باز اولیه در مقایسه با افراد شاهد. **روش پژوهش:** در یک مطالعه مورد-شاهدی، ۴۴ بیمار مبتلا به گلوکوم زاویه باز اولیه و ۷۹ فرد مبتلا به آب مروارید وابسته به سن (به عنوان شاهد) از مراجعه کنندگان به بیمارستان چشم پزشکی خاتم الانبیا (ص)-مشهد مورد بررسی قرار گرفتند. پس از معاینه کامل چشم پزشکی، سطح پلاسمایی آنتی بادی ضد H-پیلوری با روش ELISA در هر دو گروه تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: بیماران شامل ۲۶ مرد و ۱۸ زن با میانگین سنی 60.8 ± 20.6 سال در گروه مورد و ۴۴ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی 66.0 ± 19.8 سال در گروه شاهد بودند. دو گروه از نظر سن و جنس، تفاوتی نداشتند. میزان مثبت بودن آنتی بادی ضد H-پیلوری در مبتلایان به گلوکوم زاویه باز اولیه ۷۰/۵ درصد و در گروه شاهد ۴۰/۵ درصد بود؛ به طوری که نسبت شانس محاسبه شده برای ابتلا به عفونت H-پیلوری در مبتلایان به گلوکوم زاویه باز اولیه ۳/۵۱ (حدود اطمینان ۹۵ درصد: $P=0.001$) بود.

نتیجه گیری: احتمال وجود عفونت H-پیلوری در مبتلایان به گلوکوم زاویه باز اولیه در این مطالعه بیش تر بوده است که انجام مطالعات بیش تر جهت بررسی ارتباط علت و معلولی بین عفونت H-پیلوری و گلوکوم را ایجاب می نماید.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۶؛ دوره ۱۲، شماره ۳: ۲۸۹-۲۹۳.

۴- چشم‌پزشک- بیمارستان خاتم‌الانبیا (ص)
۵- متخصص آسیب‌شناسی بالینی- بیمارستان امام رضا (ع)

۲- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- استاد- متخصص میکروپزشناسی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد
📧 مشهد- بیمارستان خاتم‌الانبیا (ص)

مقدمه

گلوکوم زاویه‌باز اولیه (POAG)، یکی از شایع‌ترین انواع گلوکوم و از شایع‌ترین علل نابینایی در جهان است. این بیماری دارای عوامل متعددی می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها، افزایش فشار داخل چشمی (IOP) است. از دیگر عوامل خطر ساز احتمالی می‌توان به سن بالا، نژاد سیاه و سابقه خانوادگی اشاره نمود.^۱ فرضیه‌های مختلفی از جمله اختلال تنظیمی عروق^{۲-۹}، افزایش تجمع پلاکتی و در نتیجه اختلال جریان عروقی چشم^{۱۰-۱۲} در فیزیوپاتولوژی این بیماری مطرحند.

عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H-پیلوری) می‌تواند از یک سو باعث آزاد شدن مواد وازواکتیو و ایجاد اسپاسم عروقی و از سوی دیگر باعث افزایش فعالیت پلاکتی گردد و در نتیجه، از طریق اختلال در خون‌رسانی عصب بینایی، در ایجاد گلوکوم موثر واقع شود. این عفونت در جوامع مختلف، شیوع بالایی دارد و همراهی آن با زخم گوارشی شناخته شده است. به تازگی، نقش آن در بیماری‌های ایسکمیک قلبی و مغزی نیز بررسی شده است. مطالعات مختلف در مورد نقش آن در ایجاد گلوکوم، نتایج متناقضی داشته‌اند. Kauntouras و همکاران^۳، بین عفونت H-پیلوری و POAG، ارتباط آماری قابل توجهی را گزارش نمودند در صورتی که در مطالعه Galloway و همکاران^۴ این ارتباط معنی‌دار نبود. ما نیز در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط عفونت H-پیلوری با POAG پرداخته‌ایم.

روش پژوهش

این مطالعه به روش مورد-شاهدی بر روی بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان خاتم‌الانبیا (ص)- مشهد طی مهرماه ۱۳۸۱ تا تیرماه ۱۳۸۵ انجام شد. این تحقیق توسط کمیته علمی مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تایید گردید. گروه مورد شامل مبتلایان به POAG بود که بعد از معاینه کامل چشمی شامل گونیوسکوپی و فوندوسکوپی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه در این گروه،

شامل IOP بیش از ۲۱ mmHg حداقل در دو نوبت تونومتری گلدمن با تغییرات مشخص سر عصب شامل نازکی لبه (rim) سر عصب، کاپینگ یا دندان‌دار شدن کانونی (focal notching) دیسک و تغییرات مشخص میدان بینایی شامل اسکوتوم پاراسترال، اسکوتوم کمائی یا پله‌ای نزال (nasal step) بودند. مبتلایان به انواع دیگر گلوکوم از مطالعه خارج شدند.

گروه شاهد شامل بیماران کاندید عمل جراحی آب‌مرورید بودند که بعد از معاینه چشم‌پزشکی و رد کردن گلوکوم در آن‌ها، وارد مطالعه شدند. موارد دارای IOP بیش از ۲۱ میلی‌متر جیوه، نسبت کاپ به دیسک بیش از ۰/۵ (در صورت امکان مشاهده فوندوس) و نقایص گلوکومی میدان بینایی در این گروه، وارد مطالعه نمی‌شدند. در مواردی که فوندوس قابل دیدن نبود؛ در اولین معاینه بعد از عمل آب‌مرورید، فوندوسکوپی انجام می‌شد و افراد دارای نسبت کاپ به دیسک بیش از ۰/۵ از مطالعه خارج می‌شدند. در هر دو گروه، بیماران دارای سابقه دیابت، نزدیک‌بینی بالا ($D > 6/0$)، بیماری‌های وخیم چشم (به جز گلوکوم در گروه مورد)، سن بالای ۸۰ سال یا زیر ۴۵ سال یا داشتن سابقه جراحی قبلی چشمی، از مطالعه حذف گردیدند. سابقه مصرف داروهای موثر بر عفونت H-پیلوری از جمله، مهارکننده‌های پمپ پروتون و آنتی‌بیوتیک‌ها نیز از عوامل خروج از مطالعه بودند.

معاینات توسط یک چشم‌پزشک (ع-ک) انجام شدند. گونیوسکوپی توسط لنز ساسمن (Sassman)، تونومتری با کمک تونومتر گلدمن و پریمتری با دستگاه هامفری (Humphery) خودکار و با روش Full-threshold Standard 30-2 انجام شد. در هر دو گروه، نمونه خونی از سیاهرگ آنته‌کوییتال توسط سرنگ گرفته شد. نمونه خون در شرایط استریل و در حداقل فاصله زمانی به آزمایشگاه منتقل گردید. پلاسمای خون به وسیله سانتریفوژ، جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. با روش ELISA (enzyme linked immunosorbant assay)، نمونه پلاسما از نظر آنتی‌بادی IgG علیه H-پیلوری بررسی

بحث

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی فزری شکل است که در مخاط معده کولونیزه می‌شود و با بیماری‌های مختلف گوارشی، قلبی-عروقی و مغزی، همراهی اپیدمیولوژیک داشته است^{۱۲-۱۵}. روش استاندارد طلایی تشخیص این عفونت، نمونه‌برداری از مخاط معده و مشاهده باکتری است. این روش، وقت‌گیر و تهاجمی است. روش‌های دیگر تشخیص شامل بررسی IgG پلاسما، آزمایش ادراری، بررسی آنتی ژن مدفوعی، آزمایش اوره تنفسی و آزمایش سریع اوره‌آز می‌باشند. آزمایش سرولوژیک با ELISA، با حساسیت ۹۶ درصد و ویژگی ۹۳ درصد، سطح پلاسمایی IgG ضد H-پیلوری را بررسی می‌کند^{۱۳،۱۴}. این روش نسبتاً ارزان و انجام آن آسان است.

شیوع عفونت H-پیلوری در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. آلودگی در کشورهای در حال توسعه، حدود ۸۰ درصد و در ایالات متحده حدود ۳۰ درصد است^{۱۶}. در دو مطالعه انجام‌شده در ایران، این میزان در حد ۷۰-۵۲ درصد بوده است^{۱۷،۱۸}. در مطالعه Kountouras و همکاران^{۱۳} در یونان، میزان مثبت شدن آزمایش ELISA در افراد دچار کم‌خونی (به عنوان گروه شاهد) برابر ۳۰ درصد و میزان مثبت شدن نمونه بافتی مخاط معده برابر ۴۶/۷ درصد بود. البته چون افراد گروه شاهد، دچار کم‌خونی بودند؛ این میزان مثبت‌شده، قابل تعمیم به کل جامعه نمی‌باشد. در مطالعه Galloway^{۱۴} میزان مثبت شدن آزمایش سرولوژیک در افراد شاهد، ۲۰/۲ درصد بود.

در مطالعه ما در ۷۰/۵ درصد بیماران مبتلا به POAG، سرولوژی عفونت H-پیلوری مثبت بود ولی میزان مثبت بودن در گروه شاهد، ۴۰/۵ درصد بود. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. در مطالعه Kountouras^{۱۳} میزان مثبت بودن نمونه پلاسمایی در گروه بیماران گلوکومی و شاهد، به ترتیب ۶۸/۳ درصد و ۳۰ درصد بود که تفاوت مشاهده شده، از نظر آماری معنی‌دار بود. در مطالعه Galloway^{۱۴} این میزان‌ها به ترتیب ۲۶ درصد و ۲۰/۲ درصد بودند که تفاوت موجود، معنی‌دار نبود. مطالعات دکتر عبدالهی و همکاران^{۱۸} در بیمارستان فارابی تهران و دکتر جهادی و همکاران^{۱۷} در بیمارستان خلیلی شیراز نیز تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. انتخاب افراد دچار کم‌خونی به عنوان گروه شاهد در مطالعه Kountouras، یک

گردید. کدگذاری نمونه‌های پلاسما به گونه‌ای بود که کارکنان آزمایشگاه قادر به تمایز نمونه‌های مورد و شاهد نبودند. به همه بیماران، شیوه و هدف انجام آزمایش پلاسمایی، توضیح داده شد و در صورت رضایت بیمار، از وی خون‌گیری شد. بیماران هیچ‌گونه هزینه‌ای برای بررسی‌های آزمایشگاهی نپرداختند.

با توجه به مطالعه منتشرشده توسط Kauntouras و همکاران^{۱۳} در زمان شروع این تحقیق که تفاوت میزان مثبت بودن نمونه پلاسمایی حدود ۳۴ درصد را گزارش نمودند و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد، حجم نمونه ۳۴ مورد در هر یک از گروه‌ها محاسبه شد اما در طول انجام مطالعه و انتشار مقالات جدید که تفاوت میزان مثبت بودن نمونه پلاسمایی کم‌تر از حد فوق بود؛ برای اطمینان بیشتر، حجم نمونه گروه مورد به ۴۴ نفر و گروه شاهد به ۷۹ نفر افزایش یافت.

برای مقایسه نسبت‌ها از آزمون مربع کای و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. در مواردی که توزیع داده‌های آماری، هنجار نبود؛ از آزمون U مان-ویتنی (Mann Whitney U test) استفاده گردید.

یافته‌ها

گروه مورد شامل ۲۶ مرد (۵۹/۱ درصد) و ۱۸ زن (۴۰/۹ درصد) و گروه شاهد شامل ۴۴ مرد (۵۵/۷ درصد) و ۳۵ زن (۴۴/۳ درصد) بودند (P=۰/۶۸). میانگین سنی در گروه مورد، ۶۰/۸±۲۰/۶ سال و در گروه شاهد، ۶۶±۱۹/۸ سال بود (P=۰/۰۸۴). در گروه مورد، ۳۳ درصد افراد دارای سابقه مثبت خانوادگی برای POAG بودند، ۵۳/۸ درصد بیماران توسط دارو، ۷/۷ درصد توسط تراپکولکتومی و ۳۰/۸ درصد بیماران توسط دارو همراه با تراپکولکتومی، دارای IOP کنترل‌شده بودند. در ۷/۷ درصد بیماران نیز IOP غیرقابل کنترل بود. متوسط IOP کنترل‌شده در این بیماران، ۱۷/۹±۶/۹ میلی‌متر جیوه بود.

نمونه‌های پلاسمایی در ۷۰/۵ درصد موارد در گروه POAG و ۴۰/۵ درصد موارد در گروه شاهد، از نظر آنتی‌بادی H-پیلوری مثبت بودند (P=۰/۰۰۱) و نسبت شانس مثبت بودن نمونه پلاسما از نظر H-پیلوری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، ۳/۵۱ (حدود اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۸۹-۴/۱۱) بود.

گردد. بررسی هرکدام از این سازوکارهای پیشنهادی، نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه که بر اساس بررسی سطح پلاسمایی آنتی‌بادی ضد H-پیلوری صورت گرفت؛ برخلاف مطالعات قبلی انجام‌شده در بیماران ایرانی، ارتباط معنی‌داری بین عفونت H-پیلوری با POAG دیده شد. لذا مطالعات وسیع‌تر با حجم نمونه بیش‌تر و استفاده از روش‌های تشخیصی دیگر جهت اثبات وجود رابطه بین گلوکوم و عفونت H-پیلوری، توصیه می‌شود.

سپاس‌گزاری

از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در انجام این طرح تحقیقاتی ما را مساعدت نمودند؛ قدردانی می‌گردد.

تورش در مطالعه محسوب می‌گردد که می‌تواند نتایج مطالعه را مورد تردید قرار دهد. در مطالعه دکتر عبدالهی و دکتر جهادی نیز حجم نمونه کم‌تر از حدی است که بتواند تفاوت آماری معنی‌دار را نشان دهد. لذا مقایسه نتایج این مطالعات نیاز به انجام مطالعه دیگری با حجم نمونه بالاتر و در نظر گرفتن شرایط اپیدمیولوژیک عفونت H-پیلوری در جامعه دارد.

فرضیه‌های مختلفی برای اثر عفونت H-پیلوری مطرح شده‌اند؛ از جمله تسریع تجمع پلاکتی، آزاد شدن مواد وازواکتیو، ایجاد اتوآنتی‌بادی به علت تقلید آنتی‌ژن‌های اندوتلیومی و ایجاد متابولیت‌های فعال مانند لیپید پراکسیداز. به ویژه این که عفونت H-پیلوری با ساخت اندوتلین-۱ (منقبض‌کننده قوی شریانچه‌ها و وریدچه‌ها) همراه می‌باشد.^{۱۳} انقباض عروقی ناشی از اندوتلین-۱ در عروق سر عصب بینایی می‌تواند نورون‌ها را به اثرات تخریبی IOP افزایش‌یافته، حساس‌تر نماید و موجب آسیب گلوکومی در سر عصب بینایی

منابع

- 1- Introduction to glaucoma: Terminology, Epidemiology, and hereditary. In: Cantor L, Fechtner RD, Michael AJ. Basic and clinical science course: Glaucoma. San Francisco: Foundation of American Academy of Ophthalmology; 2004-2005: 8-10.
- 2- Orgul S, Prunte C, Flammer J. Endothelium-derived vasoactive substances relevant to normal tension glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:88-94.
- 3- Luscher TF, Meyer P, Haefliger IO, Flammer J. Endothelial mediators as regulators of the ophthalmic circulation. In: Drance SM, Anderson DR, eds. Optic nerve in glaucoma. New York: Kugler Publications; 1995: 259-281.
- 4- Orgul S. Physiology of optic nerve perfusion. In: Drance SM, ed. Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma: Update 1996. New York: Kugler Publications; 1997: 1-14.
- 5- Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I. Association of endothelin1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies. *Surv Ophthalmol* 1995;39(Suppl.1):849-856.
- 6- Gass A, Flammer J, Linder L, Romerio SC, Gasser P, Haefeli WE. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:634-638.
- 7- Noske W, Hensen J, Wiederholt M. Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:551-552.
- 8- Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Becker B, Wax MB. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997;6:83-89.
- 9- Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *Eur J Ophthalmol* 1999;9(Suppl.1):834-836.
- 10- Wakefield D, Lioyd A. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease. *Cytokine* 1992;4:1-5.
- 11- Franks WA, Limb GA, Stanford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1992;11(Suppl.1):187-191.
- 12- Cunliffe IA, Richardson PS, Rees RC, Rennie IG. Effect of TNF, IL-1 and IL-6 on the proliferation of human Tenon's capsule

- fibroblasts in tissue culture. *Br J Ophthalmol* 1995;79:590-595.
- 13- Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Konstas AG. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:599-604.
- 14- Galloway P, Warner S, Morshed MG, Mikelberg FS. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:922-925.
- 15- Hart WM. The epidemiology of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*. St. Louis: Mosby; 1989: 790-791.
- 16- Del valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005:1746-1762.
- ۱۷- جهادی حمیدرضا، آفرید مهرداد، رزافی نژاد محمدرضا، البرزی محمدرضا و عطارزاده عباس. بررسی رابطه عفونت هلیکوباکتر پیلوری با گلوکوم زاویه باز. مجله تحقیقات پزشکی (فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی شیراز) ۱۳۸۲؛ دوره ۲، شماره ۲: ۲۵-۳۲.
- ۱۸- عبدالهی علی، زارعی رضا، زارع محمدعلی، کاظمی آرش. بررسی ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با گلوکوم زاویه باز اولیه. مجله چشم پزشکی ایران ۱۳۸۴؛ دوره ۱۸، شماره ۲: ۲۷-۲۱.