

## تأثیر درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H. pylori) بر روی تعداد و شدت حملات میگرن

علیرضا بخشی پور<sup>۱</sup>، مهسا مومنی<sup>۱</sup>، نورالله رامودی<sup>۲</sup>

۱. استادیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان
۲. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان
۳. استادیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

### چکیده

۴. **زمینه و هدف:** میگرن سردرد شایع و با علتی ناشناخته است که شیوعی برابر ۱۸/۲ درصد در زنان و حدود ۶/۵ درصد در مردان دارد. مطالعات اخیر احتمال ارتباط مابین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سردرد میگرنی را مطرح کرده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H. pylori) بر روی تعداد و شدت حملات میگرن می‌باشد.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه pilot بالینی ۶۰ بیمار مبتلا به میگرن از نظر وجود یا عدم وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی شدند. بیماران دارای عفونت تحت درمان ریشه کنی H. pylori قرار گرفته و تا سه ماه تعداد و شدت حملات میگرن آن‌ها اندازه‌گیری شد و در پایان میانگین تعداد و شدت حملات قبل و بعد درمان مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** میانگین فراوانی حمله میگرنی در بیمارانی که دارای عفونت هلیکوباکتر بوده و درمان شدند قبل از درمان ۷/۱ بود و بعد از درمان به ۲/۷ رسید ( $p=0/001$ ). هم‌چنین میزان شدت حمله در این بیماران ۹ بود که بعد از درمان به ۴/۵ رسید ( $p=0/002$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعه ما، در بیماران میگرنی بررسی هلیکوباکتر پیلوری بهتر است انجام شده و ریشه کنی آن می‌تواند در کاهش شدت و تعداد حملات میگرن موثر باشد. [م ت ع پ ز، ( ):]

**کلیدواژه‌ها:** میگرن، هلیکوباکتر پیلوری، Aura

### مقدمه

میگرن بیماری است که با سردردهای دوره‌ای و معمولاً ضربان‌دار مشخص می‌شود. از نظر بالینی انواع مختلفی از میگرن وجود دارد که شامل میگرن با اورا (aura) و بدون اورا است. شایع‌ترین نوع میگرن، میگرن بدون اورا یا میگرن شایع (common migraine) است. در این بیماران حملات با سردرد یک‌طرفه و یا دو طرفه شروع می‌شود و ضربان‌دار بوده به همراه آن فتوفوبی (نورگریزی) و تهوع و استفراغ مشاهده شده و بعد از ۶ تا ۲۴ ساعت سردرد بهبود می‌یابد.<sup>۱-۳</sup> علت میگرن تا کنون ناشناخته مانده و علل و فرضیات فراوانی ارائه گردیده است، که از جمله آن‌ها می‌توان به اختلالات توئیستیته عروق اشاره نمود.<sup>۴</sup> از طرفی عفونت H. pylori شایع‌ترین عفونت مزمن دستگاه گوارش در جهان می‌باشد که میزان شیوع آن در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و تا حد زیادی به سطح بهداشت عمومی بستگی دارد.<sup>۵</sup> این عفونت قویاً با زخم دئودنوم، زخم معده و سرطان معده (آدنوکارسینوما می معده، تومورهای لنفوئیدی مخاط) مرتبط است.<sup>۶</sup> چندین مطالعه case control ارتباطی موثر بین عفونت H. pylori و بیماری‌های عروقی انسدادی (انفارکتوس حاد میوکارد، پدیده رینود و سکنه ایسکمیک) و هم‌چنین میگرن گزارش کرده‌اند ولی در نتایج این مطالعات هنوز اختلاف نظر وجود دارد.<sup>۷</sup> افزایش ریسک اختلالات خارج روده وابسته به عفونت H. pylori، مربوط به آزاد کردن موادی با توانایی اثرات عروقی و پیش التهابی از این میکروارگانیسم است.<sup>۸</sup> با توجه به اختلاف مطالعات موجود در رابطه با ارتباط عفونت H. pylori و میگرن مطالعه ما جهت بررسی تأثیر درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H. pylori) بر روی تعداد و شدت حملات میگرن صورت گرفته است.

### روش کار

این مطالعه pilot بالینی بدون شاهد مداخله‌ای، از فروردین ماه ۱۳۸۹ لغایت مهرماه ۱۳۸۹ به مدت شش ماه بر روی ۶۰ بیمار، با تشخیص قطعی میگرن که به کلینیک‌های داخلی اعصاب مراجعه کرده بودند، انجام شد. نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و در دسترس انجام شد. پس از پرسشنامه‌ای که شامل اطلاعات دموگرافیک و اطلاعاتی در ارتباط با سردرد بیمار بود، بیماران جهت تشخیص عفونت H. pylori به کلینیک گوارش ارجاع داده شدند. برای تشخیص عفونت H. pylori از آندوسکوپی و Rapid Ureas Test و یا Fecal H. pylori Ag استفاده شد. آندوسکوپی فقط در افرادی که اندیکاسیون داشتند، و رضایت به انجام آندوسکوپی دادند، انجام شد. در سایر افراد برای تشخیص عفونت H. pylori از Fecal H. pylori Ag استفاده شد. پس از این که تمامی نمونه‌ها مورد آزمایش قرار گرفتند، افراد میگرنی و H. pylori مثبت با رژیم سه دارویی ضد H. pylori (کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول به مدت ۱۰ روز) درمان شدند و طی یک دوره سه ماهه (به صورت ماهی یک‌بار) Follow up شدند و تعداد و شدت حملات میگرن آن‌ها طی سه ماه بررسی گردید و با تعداد و شدت حملات میگرن آن‌ها قبل از درمان عفونت H. pylori مقایسه شد. ضمناً کلیه بیماران درمان ضد میگرن را دریافت می‌کردند. سپس داده‌های مربوط به هر نمونه وارد نرم افزار SPSS-17 شده و با آمار توصیفی و آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی شده است.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به میگرن شرکت داشتند که ۴۰ نفر آن‌ها دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند. طیف سنی بیماران میگرنی بین ۱۸ تا ۵۰ سال و میانگین سنی آن‌ها  $33/3 \pm 8/3$  سال بود، از کل بیماران مذکور ۱۴ نفر (۲۳/۳٪) مرد و ۴۶ نفر (۷۶/۷٪) زن بودند. ۱۸ نفر (۳۰٪) از بیماران دیپلم داشتند، ۱۵ نفر (۲۵٪) سیکل و ۱۲ نفر (۲۰٪) بی‌سواد بودند (جدول ۱).

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران

متغیر	گروه	دارای عفونت تعداد (درصد)	فاقد عفونت تعداد (درصد)
سن	زیر ۳۰ سال	۱۳ (۳۲/۵)	۸ (۴۰)
	۳۰-۴۰ سال	۱۴ (۳۵)	۱۰ (۵۰)
	بالای ۴۰ سال	۱۳ (۳۲/۵)	۲ (۱۰)
جنس	مرد	۹ (۲۲/۵)	۵ (۲۵)
	زن	۳۱ (۷۷/۵)	۱۵ (۷۵)
تحصیلات	پسواد	۷ (۱۸/۴)	۵ (۲۶/۳)
	ابتدایی	۳ (۷/۹)	۱ (۵/۳)
	سیکل	۱۱ (۲۸/۹)	۴ (۲۱/۱)
	دیپلم	۱۵ (۳۹/۵)	۳ (۱۵/۸)
	فوق دیپلم	۱ (۲/۶)	۲ (۱۰/۵)
لیسانس	۱ (۲/۶)	۴ (۲۱/۱)	

در این بررسی میانگین فراوانی حمله میگرنی در کل بیماران  $7/8 \pm 4/6$  بار در ماه، در بیمارانی که دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند  $7/1 \pm 3/6$  در ماه و در بیمارانی که عفونت نداشتند  $9/2 \pm 6/9$  بود. هم‌چنین میزان شدت حمله در کل بیماران  $8/8 \pm 1/1$  از ۱۰ نمره MIDAS، در بیمارانی که دارای عفونت بودند  $9 \pm 1/2$  از ۱۰ نمره MIDAS و در بیماران بدون عفونت هلیکوباکتر  $8/4 \pm 1/9$  از ۱۰ نمره MIDAS بود. میانگین فراوانی حمله میگرنی در بیمارانی که دارای عفونت هلیکوباکتر بوده و درمان شده‌اند قبل از درمان  $7/1$  بود و در سه ماهه بعد از درمان در هر ماه به ترتیب  $3/3$ ،  $3/7$  و  $2/7$  بود و شدت حمله (MIDAS) به ترتیب  $5/6$ ،  $4/8$  و  $4/5$  بود، هم‌چنین در بیماران میگرنی فاقد عفونت هلیکوباکتر. میانگین فراوانی حمله میگرنی در ابتدای مراجعه  $9/2$  بود و سه ماه بعد (هم‌زمان با سومین ماه درمان بیماران میگرنی دارای عفونت)  $6/5$  و شدت حمله در ابتدا  $8/4$  و در پایان ماه سوم  $6/8$  بود (جدول ۲).

جدول ۲: فراوانی تعداد و شدت حملات قبل و بعد از درمان

متغیر	گروه	تعداد حمله	شدت حمله
		Mean±SD	Mean±SD
دارای عفونت	قبل از درمان	$7/1 \pm 3/6$	$9 \pm 1/2$
	ماه اول درمان	$3/7 \pm 2/4$	$5/6 \pm 1/2$
	ماه دوم درمان	$3/3 \pm 1/8$	$4/8 \pm 1/5$
	ماه سوم درمان	$2/7 \pm 1/5$	$4/5 \pm 1/4$
فاقد عفونت	بدون مداخله	$9/2 \pm 6/9$	$8/4 \pm 1/9$
	سه ماه بعد	$6/5 \pm 4/7$	$6/8 \pm 3$

در این مطالعه ۶۰ بیمار میگرنی شرکت داشتند که از این تعداد ۴۰ نفر (۶۶/۶٪) آن‌ها دارای عفونت H. pylori بودند، همان‌طور که گفته شد، هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط میگرن با عفونت H. pylori بود، بنابراین بیماران دارای عفونت، تحت درمان و ریشه‌کنی H. pylori قرار گرفتند. پس از درمان، فراوانی و شدت حملات میگرنی به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و نتایج نشان از رابطه قوی معنی‌دار بین درمان H. pylori و میگرن می‌دادند.

هم‌چنین در مطالعه حاضر بین بیماران دارای عفونت H. pylori و فاقد عفونت H. pylori از نظر سن، جنس، تحصیلات، فراوانی حملات و شدت حملات میگرنی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید.

در مطالعه Tunca و همکاران که بر روی ۷۰ بیمار میگرنی و ۶۰ نفر شاهد انجام شد، زمان و شدت سردردهای میگرنی قبل و بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بررسی شد و محققین مشاهده کردند که  $84/6$  درصد بیماران که درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر را انجام داده‌اند و  $75$  درصد بیماران با درمان کلاسیک، از درمان سود برده و باعث کمتر شدن علائم سردرد و بهبودی گردیده‌اند.<sup>۹</sup> در مطالعه Gasbarrini و همکاران بر روی ۱۴۸ بیمار با تشخیص قطعی میگرن که در آن‌ها عفونت فعال هلیکوباکتر پیلوری با تست تنفسی اوره اثبات گردیده بود، درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب و ریشه‌کنی باکتری انجام شد. سپس تواتر و شدت و زمان بروز حملات میگرنی در آن‌ها به مدت یک‌سال مورد پیگیری قرار گرفت. در بیمارانی که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با موفقیت انجام شده بود اختلاف معنی‌داری در کاهش تواتر، شدت و مدت حملات میگرنی نسبت به بیماران با سابقه عود مجدد بیماری مشاهده گردید.<sup>۱۱</sup> هم‌چنین در بررسی دیگر Gasbarrini و همکاران بیمار (۴۹ نفر با aura و ۱۲۶ نفر بدون aura) در برابر ۱۵۲ شاهد همگن ارزیابی شدند. شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در هر دو گروه با و بدون aura تقریباً برابر بود.<sup>۱۱</sup> ولی نتایج نشان دادند که هلیکوباکتر پیلوری با cagA به طور قوی با میگرن دارای اورآ مرتبط است و پاسخ‌های التهابی شدید مخاط معده در برابر عفونت این باکتری باعث آزاد شدن مدیاتورهای التهابی می‌گردد، که می‌تواند سبب تنگی عروق مغزی شده و باعث ایجاد حالت اورآ گردد.

نتایج مطالعه ما با مطالعات قبلی مطابقت دارد و نشان دهنده تاثیر درمان H. pylori در کاهش شدت و تعداد حملات میگرن می‌باشد. ولی مطالعه ما چندین محدودیت دارد: ولی عدم اثبات ریشه‌کنی عفونت H. pylori در بیماران، از نقاط ضعف مطالعه ما می‌باشد، زیرا اثر دارونما (placebo effect) می‌تواند یکی از دلایل پاسخ به درمان در بیماران دارای عفونت H. pylori باشد. از طرفی در مطالعه ما علائم هر بیمار بعد از درمان، با خودش (قبل از درمان ضد H. pylori) سنجیده شده است درحالی‌که در صورت وجود گروه کنترل اثر دارونما (placebo effect) کمتر و قابل ارزیابی می‌شد. بنابراین در آینده اگر مطالعاتی با حجم گسترده‌تر و دارای گروه کنترل صورت گیرد، مسلماً از قدرت بالاتری برخوردار خواهند بود.

Comment [1dm]: t, P, df,  $\chi^2$  جهت اطلاعات جدول ذکر گردد

از کلیه کسانی که ما را در این تحقیق همراهی کردند خصوصا معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که با حمایت‌های مالی و علمی ما را در انجام این مطالعه با شماره ثبت ۱۲۱۵ یاری نموده نهایت تشکر و سپاس را داریم

در کل بر اساس مطالعه مامی توان اظهار داشت که در بیماران میگرنی بررسی هلیکوباکتر بهتر است انجام شده و ریشه کنی آن ممکن است در درمان و کنترل بهتر میگرن سودمند باشد.

### سپاسگزاری

### References

1. Gasbarrini A, Gabrielli M, Fiore G, et al. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic type I CagA-positive strains and migraine with aura. *Cephalalgia* 2000; 20(6): 561-5.
2. Suntres ZE, Omri A, Shek PN. *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury: role of oxidative stress. *Microb Pathog* 2002; 32(1): 27-34.
3. Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Di Massimo C, et al. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17(5): 580-4.
4. Ciancarelli I, Di Massimo C, Tozzi-Ciancarelli MG, et al. *Helicobacter pylori* infection and migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(3): 222-225.
5. Buzas GM. *Helicobacter pylori*. *Orv Hetil* 2010; 151(49): 2003-10.
6. Pinessi L, Savi L, Pellicano R, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection and migraine: A case-control study. *Headache* 2000; 40(10): 836-9.
7. Tunca A, Turkay C, Tekin O, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg* 2004; 104(4):161-4.
8. Ciancarelli I, Di Massimo C, Tozzi-Ciancarelli MG, et al. *Helicobacter pylori* infection and migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(3): 240.
9. Tunca A, Turkey C, Tekino O, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor migraine ? a case control study. *Acta Neurol Belg* 2004; 104(4): 161-4.
10. Gasbarrini A, De luco A, Fiore G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepat Gastroenterol* 1998; 45(21): 765-70.
11. Gasbarrini A, Gabrielli M, Fiore G, et al. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic Type I Cag A-positive strains and migraine with aura. *Cephalalgia* 2001; 20(6): 561-562.

## ***Effect of Helicobacter pylori treatment on the number and intensity of migraine attacks***

Alireza Bakhshipour,<sup>1</sup> Mahsa Momeni,<sup>2</sup> Nourollah Ramroodi<sup>3</sup>

**Background:** Migraine headache is a common and idiopathic disorder that has an approximately 18.2% and 6.5% prevalence in women and men, respectively. On the other hand, recent studies demonstrated a possible relationship between H. pylori infection and migraine headaches. Our study aim was to investigate the effect of H. pylori eradication on the number and severity of migraine attacks.

**Materials and Method:** In this interventional study, 60 patients with migraine were enrolled. Patients were investigated for the presence or absence of H. pylori infection. Patients with positive H. pylori infection were treated with triple anti-H. pylori regimen and through three months were evaluated for the number and severity of migraine attacks. At the end of study the number and severity of attacks before and after treatment were compared.

**Results:** The mean frequency of migraine attacks in patients with H. pylori eradication reduced from 7.1 to 2.7 ( $p < 0.05$ ). From the severity standpoint, attack severity declined from 9 to 4.5 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Based on our study, patients with migranous headache is better evaluated for H. pylori infection and if they were infected should be treated for H. pylori eradication.

**Keywords:** Migraine, Helicobacter pylori, Aura

1. Assistant Professor of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.
2. Intern, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.
3. Assistant Professor of Neurology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.