

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق می‌گیرد.

هلیکوباکتریلوری و زخم معده و اثنی عشر

نویسندگان:

دکتر رضا ملک زاده^۱، دکتر سیدمؤید علویان^۲، دکتر مهدی صابری فیروزی^۳ دکتر کامران باقری لنگرانی^۴

۱) استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

۲) استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقية الله الاعظم (عج)

۳و۴) استادیاران دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شیراز

مقدمه:

زخم پپتیک از جمله شایعترین بیماریهای دستگاه گوارش در جهان (۱) و ایران (۲) محسوب می‌شود که تا بیش از ده درصد جمعیت هر کشوری به آن مبتلا هستند. با وجودیکه مرگ و میر ناشی از این بیماری بالا نیست ولی باعث درد و رنج فراوان انسانها و بخصوص به هدر رفتن بخش عظیمی از بودجه بهداشت و درمان می‌شود. در سالهای ۱۹۲۰ تا ۱۹۶۵ استرس روحی و رژیم های غذایی را بعنوان علل موثر در ایجاد آن می‌شناختند و درمان آن نیز شامل بستری شدن در بیمارستان، استراحت و استفاده از رژیم های خاص غذایی بود. در سال ۱۹۷۱ دکتر بلاک گیرنده نوع دوم هیستامینی را مطرح و متعاقب آن داروهای مهار کننده آن گیرنده مطرح گردیده و تصور عمومی بر آن بود که افزایش اسید معده و یا کاهش ترشح بیکربنات در قسمت ابتدایی اثنی عشر در آن نقش دارند. با توجه به تفکر فوق، با عرضه سایمتدین (داروی مهار کننده گیرنده هیستامین) در سال ۱۹۷۶ گام مهمی در درمان زخم پپتیک برداشته شد ولی با وجودیکه با مصرف این داروها زخم بهبودی پیدا می‌کرد ولی پس از قطع درمان در ۸۵ درصد بیماران در سال اول مجدداً بیماری عود می‌کرد. با کشف مهم مارشال و وارن در سال ۱۹۸۲ نقش عوامل میکروبی به عنوان عوامل مؤثر در بروز زخم پپتیک مطرح شده است. با پژوهشهای انجام شده، میکروب هلیکوباکتریلوری به عنوان عامل ایجاد کننده گاستریت مزمن در معده و ایجاد التهاب در دوازدهه معرفی شده و با افزایش اسید و پپسین می‌تواند عامل مهمی در ایجاد زخم پپتیک باشد. به همین دلیل از سال ۱۹۸۳ به بعد که آقایان مارشال و وارن این ارگانیزم را شناسایی کردند (۸) تحقیقات بسیاری در این مورد انجام شده که حاصل آن در هزاران مقاله علمی، در مجلات معتبر به چاپ رسیده است. نتایج این تحقیقات نشان داده که درمان ضد میکروبی در زخم پپتیک علاوه بر التیام سریعتر زخم، به میزان بیشتری در جلوگیری از عود مجدد زخم مؤثر است. در این مقاله به طور خلاصه مطالبی در مورد زخم پپتیک و نقش هلیکوباکتریلوری و درمانهای جدید ارائه می‌شود.

میکروب شناسی

هلیکوباکتریلوری، باکتری است گرم منفی، خمیده یا مارپیچی به طول ۴-۲/۵ میکرومتر و عرض ۱-۰/۵ میکرومتر که در زیر لایه موکوسی

موجود بر روی اپی تلیم مخاط معده زندگی می‌کند و هم چنین در مخاط تغییر شکل یافته (متایلازی معدوی) در اثنی عشر و مری می‌تواند مستقر شود. محل اصلی استقرار این باکتری، آنتروم معده است. برای ادامه حیات به غلظت اکسیژن کمتر از اتمسفر در مخاط و در محیط رشد به دی اکسید کربن نیاز دارد. هلیکوباکتریلوری دارای چندین تاژک در یک قطب فعال است. این باکتری در محیط کشت

، خصوصیات ماریپیچی خود را به تدریج از دست داده و به اشکال حلقوی یا کوکوئیدی درمی آید. علت تبدیل شدن به فرم کوکوئیدی، تماس با اکسیژن است. این شکل از باکتری در حالت خفته قرار داشته و به بقای باکتری در محیط غیرمساعد کمک می کند (۹)

اپیدمیولوژی

پس از کشف و شناسایی این میکروارگانیسم در سال ۱۹۸۳ توسط آقایان مارشال و وارن، مطالعات زیادی بر روی شیوع این عفونت در گروههای مختلف اجتماع صورت گرفت که خلاصه نتایج آن در زیر آمده است:

عفونت با هلیکوباکتری پیلوری شایعترین عفونت اکتسابی در انسان را تشکیل می دهد. در کشورهای در حال توسعه شیوع عفونت خیلی بیشتر از کشورهای پیشرفته است و اغلب افراد در دوران کودکی دچار عفونت می شوند و تا سن ۲۰ سالگی بیش از ۸۰ درصد افراد دچار آلودگی می شوند (۱۱ و ۱۰) در صورتیکه در کشورهای توسعه یافته تنها حدود ۲۰ درصد افراد جامعه در سنین زیر ۲۰ سالگی دچار عفونت می شوند و این رقم در سنین بالای ۶۰ سال به بیش از ۶۰ درصد می رسد.

تاکنون هیچ مخزن غیرانسانی برای هلیکوباکتری پیلوری شناخته نشده است و احتمالاً انتقال از طریق فرد به فرد صورت می پذیرد. نحوه دقیق انتقال از فرد به فرد مشخص نیست. ولی دو راه انتقالی دهانی-دهانی و یا مدفوعی-دهانی پیشنهاد شده اند. علاوه بر مخاط معده و مدفوع (۱۲) هلیکوباکتری پیلوری را از پلاکهای دندانها نیز جدا کرده اند (۱۳) که می تواند اهمیت انتقال دهان به دهان را مشخص می نماید. اخیراً این میکروب را در مدفوع انسانی با استفاده از PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) شناسایی کرده اند (۲۶). عفونت می تواند از طریق آب آلوده، غذا، تماس مستقیم بین افراد، دستگاههای آندوسکوپی و لوازم دندانپزشکی ... منتقل شود. در برخی کشورها برای مثال کشور پرو، مشخص شده که آب آشامیدنی به عنوان منبع عفونت هلیکو باکتر پیلوری عمل می کند. کلاین (Klein) و همکارانش نشان داده اند که جهت حفاظت بچه ها از ابتلا به عفونت، مصرف آب آشامیدنی از لوله کشی سالم و بهداشتی ضروری

است. (۲۹)

یکی از راههای انتقال عفونت، استریل نکردن مناسب دستگاههای آندوسکوپی است. شستن دستگاه به روش دستی با میزان انتقال ۱۳ درصد همراه است (۳۰). لذا شستشوی مناسب دستگاههای آندوسکوپی جهت پیشگیری از انتشار عفونت و یا عود مجدد در بیماران درمان شده ضرورت دارد. حتی برخی از محققین مصرف یک دوز واحد آنتی بیوتیک یا بیسموت را بعد از آندوسکوپی جهت پیشگیری از ابتلا به هلیکوباکتری پیلوری توصیه می کنند. انتقال عفونت در بین افراد خانواده به راحتی صورت می گیرد. ۸۰٪ خواهران و برادران کودک مبتلا به هلیکو باکتر پیلوری به این عفونت آلوده بوده اند و در حالیکه در خواهران و برادران کودک غیر مبتلا این میزان ۱۳ درصد بوده است (۲۷). میزان ابتلا به این عفونت در بین همسران افراد مبتلا به ۶۸ درصد میرسد و این مقدار بیشتر از جمعیت عمومی است (۲۸).

عوامل خطر برای ازدیاد شانس ابتلا به عفونت عبارتند از: افزایش سن، وضعیت اجتماعی و اقتصادی نامناسب، بهداشت نامناسب، ازدحام افراد خانوار و محیط می باشند که وضعیت اجتماعی-اقتصادی مهمترین آنها است (۱۴).

ریشه کن شدن خود به خودی ارگانیزم از مخاط معده خیلی بعید بوده و بعد از ریشه کنی توسط داروهای مؤثر، شانس عود مجدد در کشورهای پیشرفته حدود ۱٪ در سال و در کشورهای در حال توسعه تا ۲۰ درصد در سال نیز گزارش شده است (۱۵).

بیماریزایی

تقریباً تمام کسانی که با میکروارگانیزم فوق عفونت پیدا می کنند، دچار گاستریت بافتی خواهند شد، ولی تنها حدود ۱۵ درصد آنها زخم پپتیک و کمتر از ۱ درصد آنها دچار سرطان معده می شوند. احتمالاً نوع باکتری و نوع پاسخ میزبان، تعیین کننده نوع ضایعه ای است که در معده و دوازدهه ایجاد خواهد شد.

گاستریت ناشی از این میکروب در صورت عدم درمان معمولاً تا آخر عمر باقی می ماند. در زمان عفونت حاد، فرد دچار درد ملایم شکم، تهوع، استفراغ و بوی بد دهان می شود که این علائم معمولاً

برای ۲ تا ۳ روز باقی مانده و خود به خود برطرف می شوند. عفونت اولیه ممکن است به کاهش ترشح اسید به مدت ۳ تا ۹ ماه منجر شود. به هر حال با وجود برطرف شدن علائم، عفونت در معده باقی مانده و بیماری به سیر خود ادامه می دهد.

هلیکوباکتری پیلوری با مکانیسم های زیر سبب زنده ماندن خود در محیط معده و ایجاد آسیب های بافتی می شود.

آزاد شدن مواد سمی از باکتری مانند آمونیاک که در اثر فعالیت آنزیم اوره آز بر روی اوره به وجود می آید. در این فعل و انفعال، اوره موجود در شیره معده به بی کربنات و آمونیاک تبدیل می شود. آمونیاک هم از باکتری در برابر محیط اسیدی داخل معده محافظت می کند و هم خود ایجاد ضایعاتی را می نماید که بالاخره به از بین رفتن سلولهای مخاطی و کم شدن قدرت دفاعی موکوس می شود. هیپرگاسترینمی موجود در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتری پیلوری ممکن است ثانویه به حضور آمونیاک باشد (۲۰) پروتازها نیز با صدمه به گلیکوپروتئین لایه مخاطی و لیپاز و فسفولیپاز با کاهش فعالیت مخاط، سبب آسیب بافتی می شوند (۱۶).

سیتوکاین ها: ۶۰ درصد انواع هلیکوباکتری پیلوری قادر به ترشح ماده سیتوکاین واکوئل زایی به نام VAC A می باشند که با ایجاد واکوئل در سلولهای اپی تلیال منجر به مرگ سلول می شوند (۱۷). حضور آمونیاک تولید شده توسط باکتری، این پروتئین، بیماری زایی بیشتری خواهد داشت (۱۸). پروتئین دیگری که باعث صدمه به سلول می شود به نام Cag A یا سیتوکین همراه با ژن A است و این آنتی ژن معمولاً در مواردیکه VAC A مثبت است، دیده می شود. این آنتی بادیها تقریباً در تمام بیماران مبتلا به زخم دوازدهه دیده می شوند و در کسانی که زخم ندارند، این سیتوکین ها منفی هستند (۱۹).

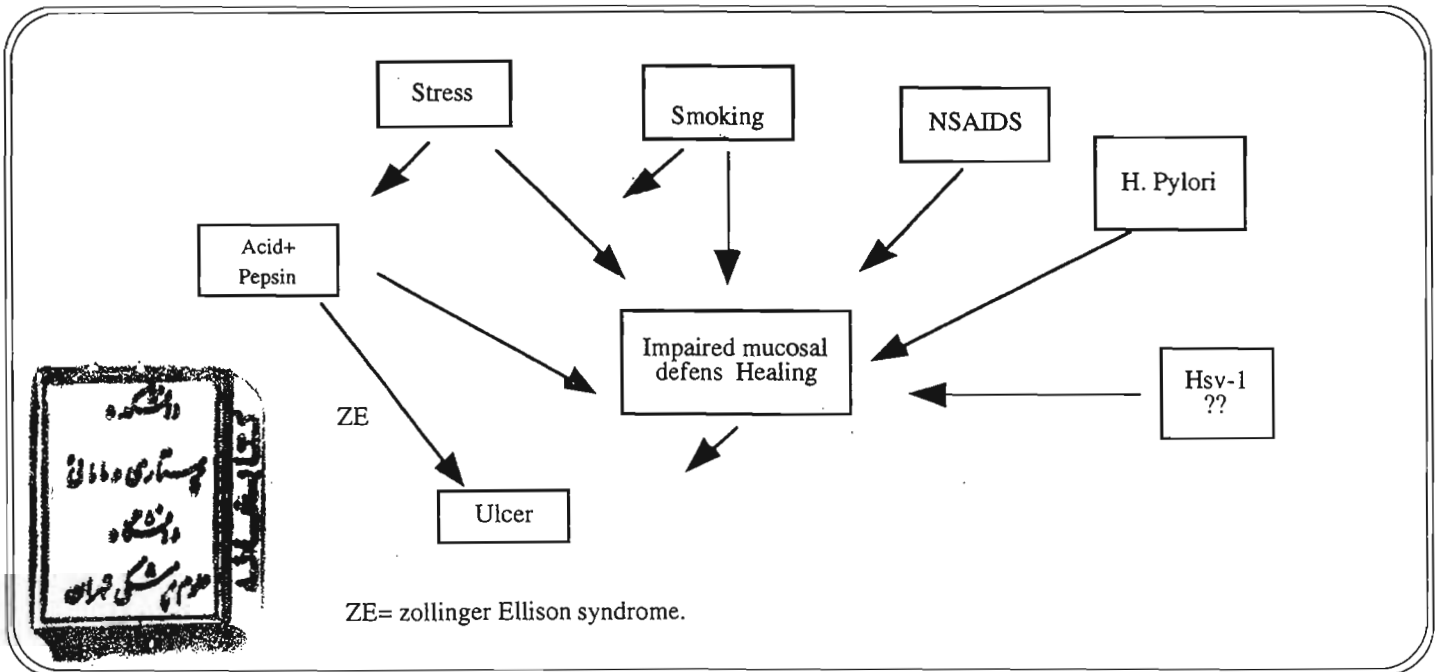
تغییرات هورمونی: میزان گاسترین پایه و بعد از غذا در افراد با این عفونت بالاتر از معمول است و از علل آن می توان تولید آمونیاک و ایجاد محیط قلیایی در اطراف سلولهای گاسترین و کاهش ترشح سوماتوستاتین موضعی را نام برد. در اکثر مطالعات، با وجود میزان بالای گاسترین در سرم، میزان ترشح اسید طبیعی بوده است و بعضی محققین نتیجه گرفته اند که ترشح اسید بالا در بیماران با زخم

۱- آزمایش هیستولوژی با استفاده از رنگ آمیزی گیمسا و یا همتاکسیلین- ائوزین علاوه بر اثبات وجود باکتری، می‌تواند شدت التهاب، تغییرات متاپلاستیک و دپسیلاستیک را نیز مشخص نماید که در اکثر مراکز به عنوان بهترین شیوه تشخیص شناخته شده است. در این روش، برای تشخیص عفونت اولیه، دو نمونه بیوپسی از ناحیه آنتروم معده کافی خواهد بود ولی چنانچه بخواهیم ریشه کنی باکتری را ثابت کنیم بهتر است دو نمونه

تئوریک مشخص شده است (۲۱). غیر از موارد فوق که مؤید نقش هلیکوباکتریلوری در ایجاد صدمه بافتی و کم کردن مقاومت مخاط و ایجاد التهاب و زخم می‌باشد. موارد زیر نیز می‌تواند شواهدی دال بر نقش این ارگانیزم در ایجاد زخم پپتیک باشد. (۱۹ و ۲۲ و ۲۳).

چنانچه سندرم زولینجر الیسون و مصرف داروهای ضدالتهابی را به عنوان عوامل ایجاد کننده

دوازدهه مستقل از عفونت فوق است، ولی در چند مطالعه نیز ثابت شده که میزان افزایش یافته ترشح اسید در افراد با زخم دوازدهه بعد از ریشه کن کردن عفونت به میزان طبیعی بازگشت نموده است (۲۰). کلام (CALAM) و همکارانش خصوصاً معتقدند که افزایش ترشح اسید در بیماران با زخم دوازدهه ناشی از عفونت هلیکوباکتریلوری است. سلولهای التهابی مانند مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در اثر ترشحات کموتاکسیک از



از آنتروم و دو نمونه دیگر تنه معده بیوپسی گرفته شود.

۲- کشت نسجی: به دلیل هزینه بالا و مشکل بودن تکنیک انجام آن کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. و بیشتر به منظور تعیین حساسیت میکروب به آنتی بیوتیکها ارزش دارد. در شرایط ذیل ممکن است کشت به طور کاذب منفی شود.
 ۱- مصرف اخیر آنتی بیوتیک ۲- بلع ماده بی‌حسی موضعی هنگام آندوسکوپی ۳- مصرف دایمتیکون ۴- عدم شستشوی مناسب فورسپس بیوپسی آغشته به گلو تارالدئید (ماده ضد عفونی)

۳- تست اووره آز سریع: نسج گرفته شده از معده در آندوسکوپی، داخل محیطی قرار داده می‌شود که حاوی اووره و ماده معرف رنگی است. با تغییر محیط از خنثی به قلیایی، معرف رنگی تغییر رنگ خواهد داد. پاسخ این تست، فوری و در اتاق

زخم، کنار بگذاریم. تقریباً صد درصد بیماران با زخم دوازدهه با عفونت هلیکوباکتریلوری همراه هستند. از طرفی دیگر ریشه کن کردن ارگانیزم، نه تنها باعث بهبودی زخم خواهد شد، بلکه عود زخم را نیز در سالهای بعد کم می‌کند. و در تقریباً صد درصد بیماران با زخم دوازدهه گاستریت مزمن ناحیه آنتروم (نوع B) دیده می‌شود و شایعترین عامل این گاستریت، عفونت هلیکوباکتریلوری است و با از بین بردن عفونت و بهبودی زخم، این نوع گاستریت نیز از بین می‌رود (۱۶).

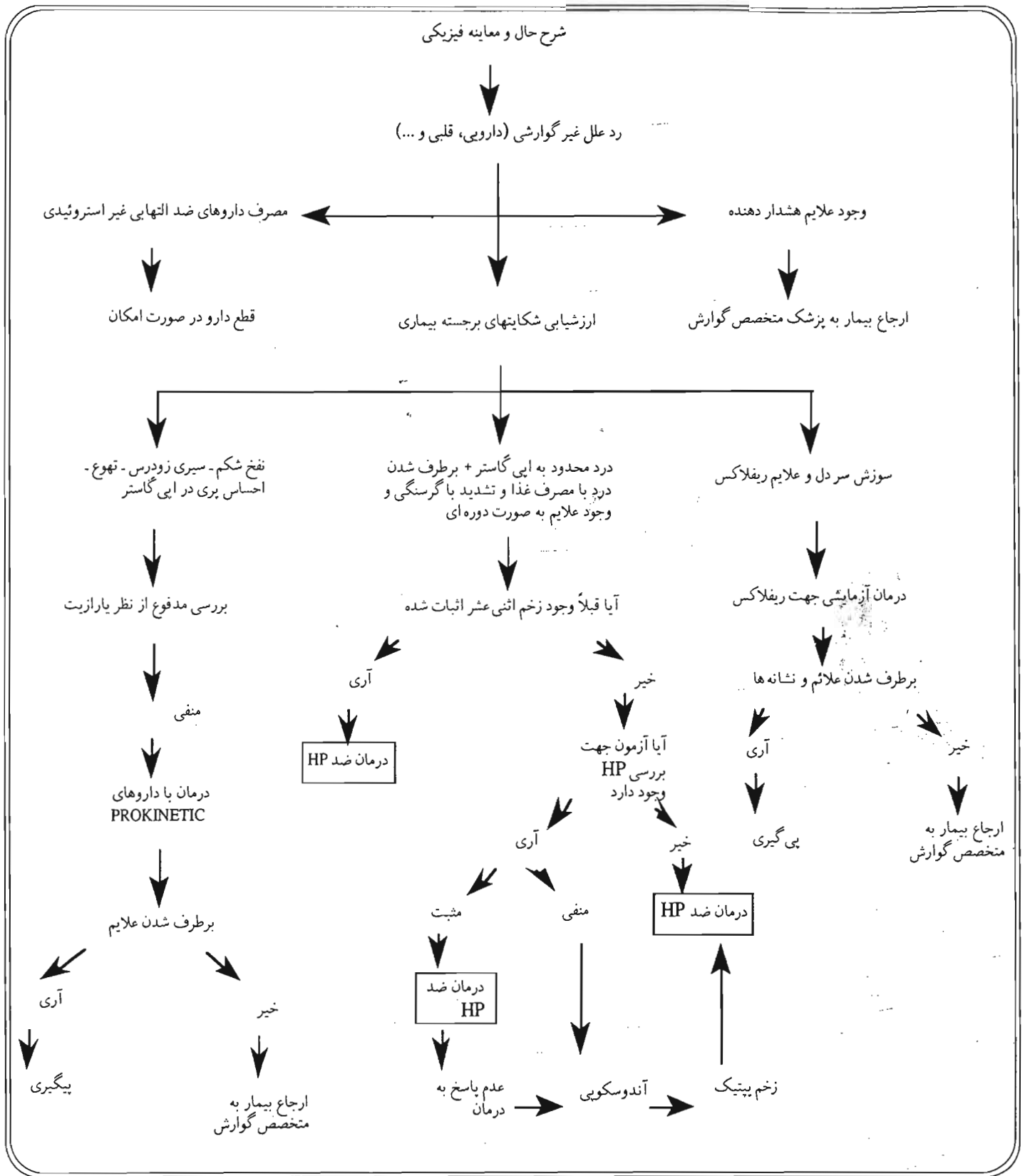
تشخیص

روشهای تشخیصی را کلاً به روشهای تهاجمی و غیرتهاجمی تقسیم بندی می‌کنیم (۱۶).
روشهای تهاجمی این روشها احتیاج به آندوسکوپی و گرفتن بافت نسجی دارد.

هلیکوباکتریلوری در بافت، تجمع یافته و باعث التهاب می‌شوند. مهمترین سیتوکاین، انترلوکین ۸ است که در اثر عفونت فوق از اپی تلیوم آزاد می‌شود. (۱۶)

متاپلازی گاستریک در دوازدهه که می‌تواند در اثر ترشح اسید و یا مواد مهاجم دیگر به وجود آید محیط مناسبی برای رشد ارگانیزم ایجاد می‌کنند و سپس هلیکوباکتریلوری از معده به داخل دوازدهه رفته و در آنجا جایگزین شده باعث دئودنیت و سپس زخم دوازدهه خواهد شد (۱۶).

البته با وجود عوامل مخرب و بیماریزایی که توسط این ارگانیزم تولید می‌شود، وجود عوامل دیگری نظیر استعداد ژنتیکی، استعمال دخانیات، ترشح اسید بالا، مصرف قرصهای ضدالتهابی و ... نیز می‌تواند نقش مهمی در ایجاد زخم پپتیک داشته باشند. در شکل زیر روابط این عوامل به صورت



برخورد الگوریتمی با بیمار مبتلا به دیس پیپسی

آندوسکوپی مشخص می شود. هلیکوباکتریلوری تنها باکتری است که در مخاط معده از غلظت آنزیمی اوهره آز بسیار بالا برخوردار است. نتیجه این

صورتیکه در آندوسکوپی و نمونه برداری ممکن است از جایی نمونه برداری شود که عفونت نداشته باشد و تست، منفی کاذب شود.

برخورد با این بیماران باید به دنبال علائم هشدار دهنده مثل کاهش وزن، کم خونی، ملنا، وجود توده در لمس شکم و بی اشتها بی شدید بود و در بیماران با سن کمتر از چهل سال و نداشتن علائم هشدار دهنده و در صورت وجود علائم مشخصه زخم معده یا اثنی عشر توسط برخی متخصصین، درمان دو هفته ای ضد هلیکو باکتریلوری توصیه شده است. بنظر می رسد در نظر گرفتن این موضوع در ایران نیز مفید است.

کلیه کسانی که دارای زخم اثنی عشر و معده بوده و دچار عفونت هلیکوباکتریلوری هستند، صرف نظر از اینکه داروهای ضدالتهاب مصرف می شده یا نه، باید تحت درمان ضد هلیکوباکتریلوری قرار گیرند. تفاوت عمده ای بین رژیم های درمانی در زخم معده با زخم اثنی عشر وجود ندارد و فقط در زخم معده لازم است با انجام بیورسی های متعدد قبل و بعد از بهبود زخم، بدخیمی رد شود. در سایر موارد برخورد درمانی یکسان است. ولی درمان همه بیماران با سوء هاضمه غیراولسری و عفونت هلیکوباکتریلوری در تمام موارد توصیه نمی شود.

امروزه درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری به عنوان درمان اصلی و اساسی زخم پپتیک مطرح است (۲۵) ریشه کنی این باکتری نیاز به مصرف همزمان چند دارو دارد. تمام مطالعات انجام شده بهبودی سریعتر و بیشتر زخم و کاهش میزان عود را در مورد هلیکوباکتریلوری مثبت نشان داده اند. در صورت درمان صحیح و ریشه کنی آن، می توان امید به درمان قطعی و زندگی بدون زخم پپتیک را انتظار داشت. در حال حاضر رژیم واحدی توسط (Food and Drug Administration) FDA جهت ریشه کنی هلیکوباکتریلوری معرفی نشده است و رژیم های درمانی موجود را ارائه می کنیم.

درمان سه دارویی

درمان سه دارویی با بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین در حد بالایی با ریشه کنی هلیکوباکتریلوری همراه است. مصرف این سه دارو به مدت ۱۴ روز تا ۹۸ در صد موارد موفقیت آمیز بوده است. (۳۱)

البته در شرایط وجود مقاومت به ترکیبات نیتروایمیدازول (مترونیدازول) این مقدار به ۴۰

آزمون چند دقیقه تا چند ساعت بعد از قرار دادن نمونه در محلول مذکور حاصل می شود. در برخی شرایط لازم است تا ۲۴ ساعت جهت بررسی امکان تغییر رنگ صبر کنیم. از نظر هزینه، ارزان بوده و نتیجه آن بسیار ارزشمند است.

۴- روش (PCR) Polymerase chain Reaction) بر روی نسج معده نیز از روشهای حساس و دقیق بوده، ولی بیشتر در مطالعات تحقیقاتی استفاده می شود.

روشهای غیرتهاجمی

الف) سرولوژی: عفونت مزمن با هلیکوباکتریلوری، سبب تولید ایمونوگلوبولین های IgG, IgA در سرم فرد مبتلا می شود و با استفاده از روش الیزا (Elisa) می توان اندازه آنها را در سرم معین کرد. از این روش برای مطالعات اپیدمیولوژیک و شناخت میزان ابتلا به عفونت در جامعه استفاده می شود. ۱۲-۶ ماه پس از ریشه کن شدن عفونت، سطح آنتی بادیها پایین می آید (۱۶) و در نتیجه برای پی گیری میزان ریشه کنی بعد از درمان، ارزشی ندارد.

ب) تست تنفسی با اوهره نشاندار: در این روش، اوهره نشاندار به کربن ۱۳ یا ۱۴ به بیمار خورانده می شود. چنانچه عفونت فوق در معده وجود داشته باشد، اوهره توسط میکروب شکسته شده و آمونیاک و گاز کربنیک حاوی کربن ۱۳ یا ۱۴ تولید شده که پس از جذب شدن از طریق ریه دفع و در هوای بازدم قابل اندازه گیری است.

مزایای استفاده از این روش شامل رفع احتیاج به آندوسکوپی در افراد کمتر از ۴۰ سال، دقت و حساسیت بالای تست و اینکه عفونت را در هر جایی از معده که باشد، می تواند تشخیص دهد. در

نوع تست	حساسیت (%)	اختصاصی بودن (%)	ملاحظات
تست اوهره آز سریم	۹۵-۹۰	۹۸	تست غربالی از طریق آندوسکوپ است
هیستوپاتولوژی	۹۸	۹۸	مانند تست اوهره آز بوده ولی گران است
کشت	۹۵-۹۰	۱۰۰	بررسی حساسیت میکروب به آنتی بیوتیکها
تست تنفسی اوهره نشاندار	۹۸-۹۵	۹۵-۹۸	تست بسیار خوبی برای پیگیری بعد از درمان است
سرولوژی	۹۰	۹۰	برای بررسیهای اپیدمیولوژیک مناسب است

تست های تشخیصی هلیکوباکتریلوری در معده

این تست همچنین ارزش زیادی در ارزیابی ریشه کن شدن میکروارگانیزم در افرادی که درمان شده اند دارد و توصیه می شود حداقل ۴ هفته پس از خاتمه درمان برای بررسی میزان ریشه کنی باکتری انجام شود.

روش استفاده از تستهای تشخیصی

(۱۶)

بهترین و دقیقترین تست برای تشخیص عفونت در جاهایی که روشهای پیچیده موجود نیست، انجام آندوسکوپی و گرفتن نمونه از معده است. گرفتن حداقل دو نمونه از آنتروم برای هیستوپاتولوژی و دو نمونه برای انجام تست اوهره آز لازم است و چون حدود ۹۰ درصد افرادی که عفونت دارند در عرض ۲-۳ ساعت تست اوهره آز آنها مثبت می شود بهتر است تنها در کسانی که تست اوهره آز منفی است، نمونه برای هیستوپاتولوژی ارسال گردد.

در جاهایی که تست تنفسی اوهره وجود دارد بهتر است در افراد زیر ۴۰ سال با علایم زخم پپتیک و تست اوهره تنفسی مثبت درمان شوند و در صورت عدم جواب به درمان و یا منفی بودن تست تنفسی، آندوسکوپی فوقانی و نمونه برداری توصیه می شود. در افراد بالای ۴۰ سال و علایم زخم پپتیک، بهتر است آندوسکوپی و نمونه برداری همزمان صورت گیرد. در جدول ارزش تستهای تشخیصی مختلف و مورد استفاده آنها ارائه شده است (۲۴).

درمان

قبل از شروع این بحث باید به این سؤال جواب دهیم که روش برخورد تشخیصی. درمانی ما با کسانی که از ترش کردن و درد ناحیه اپی گاستر شاکی اند، چگونه باید باشد. طبق الگوریتم زیر در

درصد کاهش می یابد. می توان به جای تتراسیکلین از آموکسی سیلین استفاده کرد. در موارد شکست درمان باید به فکر مقاومت به مترونیدازول بود چون میکروب اغلب به بیسموت و یا تتراسیکلین و یا آموکسی سیلین مقاوم نمی شود. مدت درمان، ۱۴ روزه بوده و نیازی به افزایش مدت درمان وجود ندارد. در صورت اضافه کردن داروهای بلوک کننده ترشح اسید مثل رانیتیدین و یا امپرازول تأثیر درمان بهتر خواهد شد. امپرازول مستقیماً با ممانعت از فعالیت ATPase در سطح میکروب و کاهش اسیدته معده بر میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری می افزاید.

مشکلات درمان سه دارویی

مهمترین آن، عدم مصرف کامل دارو توسط بیماران است. گراهام و همکارانش نشان داده اند که برای مؤثر بودن این رژیم درمانی، حداقل باید ۶۰ درصد داروها مصرف شود و این به معنای مصرف حداقل ۱۱ قرص و کیسول در روز است که برای بسیاری از بیماران قابل تحمل نیست. از سوی دیگر عدم تحمل به مترونیدازول و تتراسیکلین در بعضی از بیماران نیز خود بر مشکلات این نوع درمان می افزاید. و از نکات مهم دیگر بروز عوارض دارویی در ۳۰ درصد بیماران است. این عوارض عبارتند از: سرگیجه، تهوع، سردرد، بشورات جلدی، طعم فلزی در دهان، اسهال، احساس سوزش زبان و گلو، نورویاتی محیطی، واکنش های حساسیتی و کولیت ثانوی به کلستریدیوم دیفیسیل است. مقاومت میکروارگانیزم به مترونیدازول به خصوص در جوامعی که از مترونیدازول زیاد استفاده می شود، به پیچیدگی این درمان می افزاید (۳۲). مصرف ترکیب بیسموت با مترونیدازول و کلاریترومایسین و رانیتیدین، با میزان ریشه کنی حدود ۹۵ درصد همراه بوده است (۳۳).

مهم: موفقیت این رژیم، بستگی به جلب اعتماد بیماران و گفتگوی طولانی و توجیه کننده با آنان دارد. باید به بیماران امید به درمان قطعی را دارد و تحمل عوارض جانبی داروها را افزایش داد.

درمان دو دارویی:

جهت افزایش تحمل بیشتر بیماران درمان دو دارویی با آموکسی سیلین و امپرازول معرفی شد.

آموکسی سیلین به مقدار ۲-۱/۵ گرم در روز (۵۰۰ میلی گرم هر ۶-۸ ساعت) و امپرازول به مقدار ۴۰ میلی گرم در روز (۲۰ میلی گرم، دوبار در روز) داده می شود. مطالعه اولیه تأثیر این رژیم دارویی را تا ۸۵ درصد موارد موفقیت آمیز نشان داده است ولی مطالعات بعدی ریشه کنی میکروارگانیزم را تنها بین ۳۵ و ۶۰ درصد نشان داده است. به هر حال با توجه به میزان پایین ریشه کنی، درمان مناسبی بنظر نمی رسد. مصرف کلاریترومایسین به جای آموکسی سیلین میزان ریشه کنی را به ۸۸ درصد می رساند.

تجربیات درمانی در ایران (۱۹۶)

طی مطالعاتی که در بیمارستان دکتر شریعتی - مرکز تحقیقات گوارش و کبد - در سال ۱۳۷۴ انجام شده میزان تأثیر داروها و شانس موفقیت در ریشه کنی هلیکو باکتریلوری مشخص شده است. توصیه می شود تا در مورد بیماران ایرانی ابتدا از رژیم دارویی زیر به مدت دو هفته استفاده شود:

تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + بیسموت سوب نیترات ۴۰۰ میلی گرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + مترونیدازول ۲۵۰ میلیگرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + رانیتیدین ۱۵۰ میلیگرم، دو مرتبه در روز؛ این رژیم تا ۷۵ درصد شانس ریشه کنی هلیکو باکتریلوری را بدنبال دارد. در صورت مقاومت به درمان با داروهای فوق از رژیم دارویی زیر به مدت دو هفته استفاده می شود:

آموکسی سیلین ۵۰۰ میلیگرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + بیسموت سوب نیترات ۴۰۰ میلیگرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + فورازولیدون ۱۰۰ میلیگرم، ۳ مرتبه روز + فورازولیدون ۱۵۰ میلیگرم ۲ مرتبه در روز.

و در صورت مقاومت به درمان با داروهای فوق از رژیم دارویی زیر به مدت ۲ هفته استفاده می شود:

تتراسیکلین ۵۰۰ میلیگرم سه مرتبه در روز قبل از غذا + کلاریترومایسین ۵۰۰ میلیگرم سه مرتبه در روز قبل از غذا + بیسموت سوب نیترات ۴۰۰ میلیگرم، ۴ مرتبه در روز قبل از غذا + امپرازول ۲۰ میلیگرم، دو مرتبه در روز.

به هر حال رژیم های ذکر شده فوق بر اساس نتایج تحقیقات بعمل آمده در ایران تهیه می شود و مثل بسیاری از بیماریهای عفونی نتایج تحقیقات با توجه به میزان حساسیت میکروبی به آنتی

بیوتیکها در طول زمان قابل تغییر می باشند.

پی گیری بیماران

همانطور که همه ما می دانیم قبل از معرفی درمان ضد هلیکوباکتریلوری میزان عوارض زخم پپتیک از قبیل خونریزی، پرفوراسیون و انسداد شایع بوده است. امروزه با معرفی شدن درمان مؤثر ضد هلیکوباکتریلوری میزان این عوارض به طور جدی کاهش یافته است. در صورت ریشه کنی هلیکوباکتریلوری خطر خونریزی به طور کامل از بین می رود و همچنین سایر عوارض زخم مثل انسداد و سوراخ شدن دیگر اتفاقی نمی افتد و این موضوع در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است (۵).

هر گاه ۴ هفته پس از اتمام درمان، عدم وجود هلیکوباکتریلوری را در معده بتوان اثبات کرد، می توان این عفونت را تقریباً ریشه کن یافته تلقی کرد. البته پس از درمان ریشه کنی باکتری، دنبال نمودن علائم بالینی کافی است و تنها در شرایط وجود سابقه خونریزی ناشی از زخم پپتیک، آزمایشات تشخیصی برای اثبات ریشه کنی باکتری ضروری است. تست تنفسی با استفاده از اوره نشاندار بهترین روش در پی گیری بیماران است. میزان عفونت مجدد در کشورهای غربی بسیار کم است و در کشورهای اروپایی و استرالیا ۱ درصد در سال گزارش شده است. (۲۷)

این میزان در کشورهای در حال رشد بیشتر است. عفونت مجدد در بچه ها شایعتر است و در سال اول ۱۸ درصد است. این نکته را باید در نظر داشت که گاهی به دنبال درمان ضد هلیکوباکتریلوری، اشکال کوکوئیدی به وجود می آیند تا از اثر داروها در امان بمانند و این موضوع می تواند یکی از علل عود بیماری به دنبال قطع درمان باشد.

مهم:

حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به زخم پتیک پس از درمان با وجود بهبود کامل زخم و ریشه کنی مؤثر هلیکوباکتریلوری هنوز از علائم ترش کردن یا درد ناحیه ای گاستر شاکی هستند. این افراد احتمالاً مبتلا به بیماری ریفلاکس محتویات معده به مری (GERD) یا دیس پپسی بدون اولسر (NUD) می باشند که باید درمان مناسب در جهت این

عدم تحمل بیمار و یا عود بیماری آنان را به مراکز دانشگاهی ارجاع دهید.

تشکیل می دهد و درمان ناقص بر میزان میکروبهای مقاوم می افزاید و درمان صحیح بعدی را با مشکل روبرو می سازد. لذا قبل از شروع درمان پروتکل های درمانی را مرور کنید. و در صورت

بیماریها صورت گیرد. در خاتمه این بحث توجه تمام عزیزان را به این نکته جلب می نمایم که امروزه درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری اساس درمان ضد زخم پپتیک را

References

- 1- دکتر رضا ملک زاده، دکتر صادق مسرت - ریشه کن نمودن هلیکو باکتر پیلوری از معده تحولی چشمگیر در معالجه زخم پپتیک ، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۱۳، ش ۳ ص ۲۴۴.
- 2- دکتر همایون واحدی دکتر رضا ملک زاده و همکاران ؛ علل درد مزمن شکم. کتاب خلاصه مقالات ششمین کنگره جامعه متخصصین داخلی ایران ، دانشگاه ش بهشتی اردیبهشت ماه ۱۳۷۵.
- 3-R. Malekzadeh, M. Amini et al, Annual Reinfection Rate in helicobaciler pylori positive acid peptic disease in iranian patients after eradication Gastroentology, April 1997.
- 4-R, Malekzadeh-R. setodehmanesh et al, Effect of furazalidone on HP eradication in IRAN Gastroentology, April 1997.
- 5-R. Malekzadeh-S. Nasser Moghadam et al, Duodenal ulcer rbleeding is associated with persistent HP infection Gastroentology April 1997.
- 6-S. Massarrat- N. Dehbashi et al. Comparison of two treatment regimien for acute duodenal ulcer and ulcer relapse. european journal of gastroentology and hepatology 1992/ 4:877-880.
- 7-Loffeld j.l. et al helicobacter pylori and reflux esophagitis Gut 1996 k:01.
- 8- Marshall B, Warren JR: unidentified curved bacillus on gastric

- epithelium in active chronic gustric. Lancet 1: 1273-1275; 1983.
- 9- Jones DM, curvry A: The genesis of coccal forms of Helicobacter pylori: in Helicobacter pylori gastritis and peptic ulcer. In Malfertheiner P, Ditschuneit H(eds): Helicobator pylori: Gastritis and pepticular. springer-Verlag, 1990, pp 29-37.
- 10- Graham Dy, Dy, Adam E, Reddy Gt, et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection. in india, comparison of developing and developed counaries, Dry Dis sc: 1991; 36: 1084-8.
- 11-Megraud F, et al Seroefidemiology of campylobactor pylori infection in various populations. J. Clin. microbial 1989, 27: 1870-3.
- 12- Thomas Je, Gibson GR, Darboe MK. etal Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. lancet 1992; 340: 11, 4-5.
- 13- Desai HG, Gill HH, Shankaran K. wt al. Dental Plague: A permanent reservoir of Helicobacter pylori: Scand. J. Gastroentol 1991, 26: 1205-8.
- 14- Mendull MA, et al child hood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. lancet 1992; 33; 396-7.
- 15- Ragor. A, feldman. prevention of

- Helicobacter pylori infection. In Bailior's clinical Gastroenterology. Vol, 1995; pp447-460.
- 16- JonI. Isenberg, " Acid peptic disorders. In Textbook of Gastroententology. 2nd edition, edited by Taddtadan yamada. 1995, pp 1342.
- 17- Xu JK, Good wincs, cooporm, et al. Intracellular vaculization caused by the uroule. of Helicobater pylori. J. infect Dis 1990; 16r: 1302-4.
- 18- Dial EJ, Hall LR, Romero et al An explanation for enhances gastrin responcer to a meal in patients with Helicobacter pylori infection Gastroententology. 1994, 106, 4 (2 suppl) 70.
- 19- Marshal BJ. Helicobacter pylori. An J. Gastroentol 1994, 82: 116-5128.
- 20- EL - omar E, perman I, Dorrian CA, et al Eradication Helicobacter pylori infection lowers gastrin-mediated acid secretion by two-thirds in duodenal ulcer patients. Gut, 1993, 34: 1060-1065.
- 21- Hadrew H. soil, Gastric, duodenal and stress ulcer: In sleisenger and fordtran, Gastrointestinal disease. 5th edition. 1993, pp 581
- 22- sipponen. p. chronic gartric and ulcer risk Scand J. Gastroentol 25: 193, 1990.

- 23- Chel, R, and Giacosa, A. Duodenal ulcer and chronic gastritis. *Endoscopy* 18: 125, 1986.
- 24- Francis Me'graud, Diagnosis of *Helicobacter pylori*. In *Baillier's clinical Gastroenterology*, Vol 9, 1995; pp 507.
- 25- Rouws EAJ, Tytjat GNJ, Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter-pylori*. *Lancet*. 1990; 335: 1233-5.
- 26- Klein PD. et al. Water source as risk factor for H.P infection in peruvian children. *Lancet*, 337: 1503-1506-1991
- 27- Dromm. B. etal Intrafamilial clustering of H.P infection. *NEJM*. 1990. 322; 359-363.
- 28- Malaty HM, et al. Transmission of H.P infection: studies in families of Healthy indivudules. *scandinavian J of Gastro* 1991, 26: 927-932.
- 29- Klein PD, etal. water source as risk factor for H.pylori infection in peruvian children. *lanat*, 1991, 337 (8756): 1503-6.
- 30- Iangenberg W, Rauws. EA, and bier JH, etal. patient - to - patient transmission of compylobacter pylori infection by fiberoptic gastrodudenoslopy and biopsy. *J. infect Dis* 1990; 169: 507-11.
- 31- Graham;et al. Effectof tripoe therapy on duodenal ulcer healing: a randomized controlled trial. *Ann. Intern Med*. 1991; 115: 266-9.
- 32- Rauws AJ, et al. *Campylobacter Pyloridis* associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalance and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988. 94: 33-40.
- 33- Ciociola AA, et al Dual and triple therapy regimens of anti-secretory agents and antibiotics for the Eradication of H.pylori as over-view. *Scand. J. Gastroenterol*. 1990: 31 suppl 218: 3-9.
- 34- Forbes GM, et al Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* Eradication. sevenyear follow up *lancet*. 1994; 343 (889Z) 258-60

پرسشهای مربوط به مقاله خودآموزی هلیکوباکتر پیلوری و نقش آن در بیماری زخم پپتیک



۱- کدامیک از اظهارات زیر در مورد هلیکوباکتر پیلوری صادق نیست؟

الف) باعث کم شدن مقاومت بافتی در سطح معده و دوازده می شود.

ب) باعث افت سطح گاسترین سرم و سوماتوستاتین بافتی معده خواهد شد.

ج) در حضور اسیدویسین می تواند باعث زخم دوازده یا معده شود.

د) ریشه کن کردن آن باعث بهبود زخم حاد خواهد شد.

۲- میکروب هلیکوباکتر پیلوری

الف) تنها در سطح لایه مخاطی دستگاه گوارش قرار دارد. (ب) می تواند به درون بافت دوازده نفوذ کند.

ج) باکتری میله ای شکل گرم مثبت است. (د) کاملاً هوازی می باشد.

۳- در مورد اپیدمیولوژی عفونت میکروازگانیزم هلیکوباکتر پیلوری کدام یک صحیح است؟

الف) غیر از انسان در معده حیوانات اهلی مانند گاو و گوسفند زندگی می کند.

ب) در کشورهای در حال توسعه در سنین زیر ۲۰ سالگی اکثر افراد دچار آلودگی می شوند.

ج) تنها از راه دهان به دهان منتقل می شود. (د) در ۴۰٪ موارد عفونت خودبخود خوب خواهد شد.

۴- خانمی ۳۹ ساله به دنبال علائم واضح زخم اثنی عشر و سابقه آندوسکوپی که زخم اثنی عشر را نشان داده تحت درمان ضد

هلیکو باکتر پیلوری قرار میگیرد. بعد از ۶ هفته تست تنفسی با اوره نشاندار، منفی است. در حال حاضر از ترش کردن سردل

شاکلی است، کدامیک بعنوان علت توجیه کننده علائم اخیر کمتر مطرح است؟

الف) رفلاکس (GERD) (ب) دیس پپسی بدون اولسر (NUD)

ج) زخم اثنی عشر عود کننده (د) سندرم روده تحریک پذیر

۵- کدام آنتی ژن در بیماران با زخم دوازده اختصاصی تر است.

الف) سیتوتوکسین VaCA (ب) سیتوتوکسین Cag A (ج) انترلوکین A (د) فسفولیپاز A1

۶- کدام یک از عوامل زیر در کنار عفونت هلیکو باکتر پیلوری می توانند به عنوان عامل تخریبی بافتی در دوازده و معده عمل کنند.

الف) داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (ب) مصرف دخانیات (ج) اسیدویسین (د) تمام موارد فوق

موارد زیر را با تست مناسب برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری ربط دهید.

۷) بررسی حساسیت میکروبی به آنتی بیوتیک ها

۸) بررسی های اپیدمیولوژیک

۹) تست غیرتهاجمی برای پیگیری درمان بیماران

۱۰) تست غربالی از طریق آندوسکوپی

الف) هیستوپاتولوژی بافت معده (ب) کشت میکروبی از بافت معده (ج) تست اوره از سریع

(د) آزمایش سرولوژی (ه) تست تنفسی اوره نشاندار

۱۱- مردی ۲۵ ساله که از ۶ ماه قبل به صورت متناوب دچار درد و سوزش اپی گاستر می شده که با گرسنگی تشدید و حتی

گاهی بیمار را از خواب بیدار می نماید ناراحتی بیمار با مصرف آنتی اسید بهتر می شود. در صورت وجود امکانات مناسب اولین

اقدام تشخیص برای این بیمار چیست؟

الف) آندوسکوپی فوقانی (ب) تست سرولوژی جهت هلیکوباکتر پیلوری (ج) تست تنفسی با اوره نشاندار (د) سونوگرافی شکم

۱۲- خانمی ۳۶ ساله که به دلیل بیماری آرتریت روماتوئید از ۲ سال قبل تحت درمان با بروفن، پردنیزولون و کلروکین فسفات

می باشد. از ۲ ماه قبل دچار دیس پپسی شده است. در آندوسکوپی فوقانی یک عدد زخم به ابعاد ۵×۵ میلی متر در بولب

اثنی عشر مشهود است. دو نمونه بیوپسی از آنتروم گرفته و در محلول حاوی اوره و ماده معرف قرار داده می شود که پس از

۱۰ دقیقه تغییر رنگ داده و مثبت می شود. کدام یک در مورد تصمیم درمانی در مورد این بیمار درست است؟

الف) به دلیل مصرف داروهای غیراستروئیدی ضدالتهاب، ریشه کئی هلیکوباکتریپیلوری فایده‌ای ندارد و درمان با بلوک‌کننده‌ی رسپتور هیستامین مثل رانیتیدین به مدت طولانی توصیه می‌شود.

ب) با وجود مصرف داروهای غیراستروئیدی ضدالتهاب و به دلیل مثبت شدن تست اوره آز سریع ریشه کئی هلیکوباکتریپیلوری توصیه می‌شود. ج) درمان با امپرازول به تنهایی و به مدت ۳ ماه کفایت می‌کند.

د) با توجه به مصرف داروهای غیراستروئیدی ضدالتهاب نمی‌توان به مثبت شدن تست اوره آز سریع اطمینان کرد و گرفتن نمونه از آنتروم معده جهت کشت ضروری است.

۱۳- خانمی ۲۸ ساله، به دنبال سابقه چند ساله درد و سوزش اپی‌گاستر، آندوسکوپی فوقانی می‌شود که زخم پپتیک اثنی عشر مشخص می‌شود. تست اوره آز سریع در این بیمار مثبت است. جهت وی درمان ضد هلیکوباکتریپیلوری با استفاده از مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت و رانیتیدین صورت می‌گیرد. در مدت مصرف دارو، علائم بیماری برطرف شده و بعد از ۲ هفته درمان قطع می‌شود. دو ماه پس از قطع درمان علائم مجدداً عود کرده و تست تنفسی با استفاده از اوره نشاندار مثبت است. به نظر شما کدامیک از سوابق بیماری زیر در این خانم و مصرف دارو مسئول مقاومت هلیکوباکتریپیلوری به ریشه‌کن شدن است؟

الف) سابقه عفونت ادراری و مصرف آمپی‌سیلین
ب) سابقه عفونت ریوی و مصرف آموکسی‌سیلین
ج) سابقه عفونت ژنیتال و مصرف مترونیدازول
د) سابقه مصرف رانیتیدین

۱۴- در کدامیک از شرایط زیر لزوم پیگیری بیمارانی مبتلا به زخم پپتیک با استفاده از آزمایشات تخصصی جهت اطمینان از ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری ضروری است؟

الف) سابقه خونریزی از زخم پپتیک
ب) عود مجدد علائم
ج) پارگی زخم
د) تمام موارد فوق

۱۵- کدام یک در مبتلایان به عفونت هلیکوباکتریپیلوری درست است؟

الف) تمام کسانی که دچار عفونت با هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند، دچار گاستریت بافتی می‌شوند.

ب) ۵۰ درصد که دچار عفونت با هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند، دچار زخم اثنی عشر می‌شوند.

ج) ۲۰ درصد که دچار عفونت با هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند، دچار زخم معده بافتی می‌شوند.

د) ۵ درصد که دچار عفونت با هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند، دچار سرطان معده می‌شوند.

۱۶- هلیکوباکتریپیلوری در چه جاهایی از دستگاه گوارش می‌تواند مستقر شود.

الف) آنتروم
ب) متاپلازی گاستریک در اثنی عشر
ج) متاپلازی گاستریک در مری
د) همه موارد

۱۷- در مورد خصوصیات باکتری هلیکوباکتریپیلوری کدام درست است؟

الف) باکتری گرم مثبت است.
ب) برای ادامه حیات به غلظت اکسیژن بیشتر از اتمسفر نیاز دارد.

ج) در محیط رشد به دی‌اکسید کربن نیاز دارد.
د) در تماس با اکسیژن به فرم کوکوئیدی تبدیل می‌شود.

۱۸- ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری ...

الف) ریشه‌کنی خودبه‌خودی هلیکوباکتریپیلوری در ۵۰ درصد موارد رخ می‌دهد.

ب) بعد از ریشه‌کنی توسط داروهای مؤثر، شانس عود در کشورهای پیشرفته بیشتر از کشورهای در حال توسعه است.

ج) یکی از علل مهم عود عفونت به دنبال ریشه‌کنی موفق، وجود عفونت در افراد دیگر خانواده است.

د) تبدیل هلیکوباکتریپیلوری به شکل کوکوئید سبب ریشه‌کنی موفق عفونت می‌شود.

۱۹- دقیق‌ترین شیوه تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری

الف) آزمایش هیستولوژی
ب) کشت نسجی
ج) تست اوره آز سریع
د) تست تنفسی با اوره نشاندار

۲۰- در مورد تفاوت‌های موجود در درمان زخم اثنی عشر و زخم معده کدامیک صحیح است؟

الف) طول مدت درمان در زخم معده طولانی‌تر از زخم اثنی عشر است.
ب) لزوم انجام نمونه برداری از زخم معده جهت رد بدخیمی

ج) لزوم رد سندرم زولینجر-ایسون در موارد زخم معده
د) مقاومت دارویی در موارد زخم معده بیشتر است.