

# نوپدیدی و بازچیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار سی و دوم / دکتر محمدرضا زالی، دکتر منوچهر خوشباین

## نوپدیدی هلیکوباکتر پیلوری

### فهرست مطالب

۷۲۹	مقدمه
۷۲۹	باکتری شناسی
۷۳۰	همه گیر شناسی و انتقال
۷۳۰	بیماری‌زایی
۷۳۱	الف) تحرک
۷۳۱	ب) فعالیت آنزیم اوره‌آز
۷۳۱	ج) چسبندگی
۷۳۳	پاسخ ایمنی میزبان به H.Pylor
۷۳۳	انترلوکین ۸ (IL-۸)
۷۳۴	نتایج بالینی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری
۷۳۵	آزمون‌های تشخیصی
۷۳۶	تست تنفسی اوره
۷۳۶	آزمون‌های سرولوژیک
۷۳۷	درمان
۷۳۷	رژیم‌های درمانی
۷۳۸	شکست درمان
۷۳۸	مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها
۷۳۸	عوارض جانبی
۷۳۹	منابع (برای مطالعه بیشتر)

## نوپیدی هلیکوباکتر پیلوری

دکتر محمدرضا زالی \* دکتر منوچهر خوشباطن \*\*

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی \* استادیار دانشگاه شهید بهشتی \*\*

### مقدمه

وجود عوامل میکروبی، در معده از حدود یک‌صد سال پیش شناخته شده بود اما از سال ۱۹۷۰ میلادی بود که ارتباط آن‌ها با گاستریت (التهاب مخاط معده) تشخیص داده شد. از زمانی که اولین کشت هلیکوباکتر پیلوری توسط آقای مارشال و آقای وارن در سالن ۱۹۸۲ بوقوع پیوست ارتباط واقعی علت و معلولی این باکتری که در ابتدا به نام کامپیلوباکتر پیلوری نامیده شد با گاستریت اثبات شده و تشخیص و درمان بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی را بطور قابل توجهی تغییر داد.

هم اکنون این باکتری به عنوان عامل اتیولوژیک گاستریت مزمن، اغلب زخم‌های پپتیک و آدنوکارسینوم و لنفوم معده شناخته شده است و با بیماری ناشی از اسید - پپتیک به عنوان یک بیماری عفونی برخورد می‌گردد. هرچند هنوز هیچ درمان ایده‌آلی که بتواند عفونت را صددرصد ریشه‌کن نماید وجود ندارد و مواد مورد نیاز درمان در حال تکمیل است اما پیشرفت‌های قابل توجهی در تعیین بیماری‌زایی این عامل و درمان آن به دست آمده است. در این گفتار به باکتری‌شناسی، اپیدمیولوژی، روش‌های تشخیص و نهایتاً به روش درمان این باکتری خواهیم پرداخت.

### باکتری‌شناسی

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری مارپیچی، هوازی (میکرواُروفیلیک) و گرم منفی است که حدود ۳/۵ میکرون طول و ۰/۵ میکرون عرض دارد. در محیط آزمایشگاه رشد آهسته‌ای دارد و آن را در محیط‌های کشت اختصاصی و محیط کشت ژل خونی در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و فشار اکسیژن ۵ درصد در عرض ۳ تا ۷ روز می‌توان کشت داد. زیر میکروسکوپ با درشت‌نمایی بالا بین ۲ تا ۷ فلاژل در هر باکتری دیده می‌شود که فلاژل‌ها برای حرکت آن در محیط‌های ژله‌ای (سطح مخاط معده) مورد استفاده، قرار می‌گیرد.

اشکال کوکسی‌مانند (گرد) باکتری هم گاهی در محیط‌های کشت دیده می‌شوند که احتمالاً شکل تطابق یافته و مقاوم باکتری است و در زمان زندگی باکتری در محیط خارج از بدن مثل آب و مدفوع تشکیل می‌شود. در مجموع این باکتری کاتالاز مثبت، اکسیداز مثبت و اوره‌آز مثبت است و وجود اوره‌آز، در باکتری برای ادامه حیات آن ضروری بوده و نقش حیاتی دارد.

## همه گیر شناسی

هلیکوباکتر پیلوری، عامل عفونت مزمن بسیار شایع انسان است. عفونت حاصله، انتشار جهانی دارد و در تمام گروه‌های سنی، عارض می‌شود. ضمناً تخمین زده می‌شود که حدود ۵۰ درصد مردم جهان، آلوده هستند. برخلاف کشورهای توسعه یافته، در کشورهای در حال توسعه به نظر می‌رسد که انسان‌ها در سال‌های اولیه عمر خود به این باکتری آلوده می‌شوند اما افراد آلوده شده ممکن است دچار بیماری دستگاه گوارش گردند و یا اصلاً بیماری نشوند. شیوع عفونت در کشورهای مختلف و در جمعیت‌های گوناگون یک کشور با هم تفاوت دارد و تناسب تنگاتنگی با وضعیت اقتصادی، اجتماعی مردم دارد. در کشورهای توسعه یافته مانند ایالات متحده آلودگی در کودکی نامعمول است و اغلب در طی بزرگسالی بوجود می‌آید اما در کشورهای در حال توسعه تعداد زیادی از کودکان قبل از ۱۰ سالگی آلوده می‌شوند و ۱۰٪ مردم قبل از ۵۰ سالگی به این باکتری آلوده‌اند.

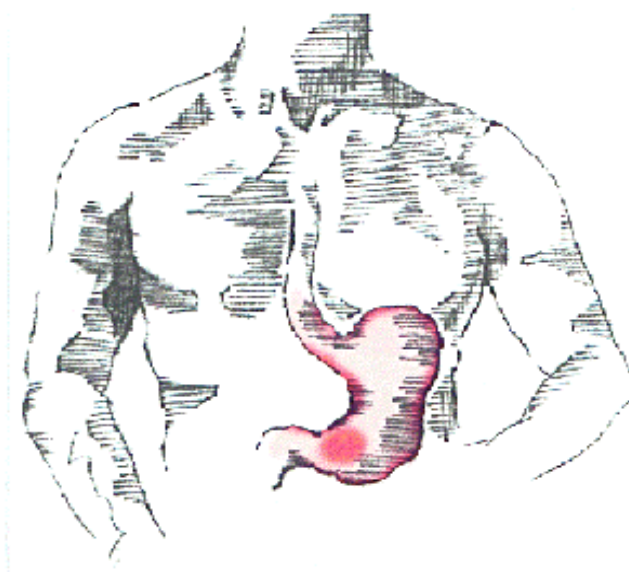
عفونت به وسیله خوردن باکتری ایجاد می‌شود و باکتری را می‌توان در مواد استفراغی یا مواد اسهالی افراد مبتلا کشت داد. انتقال عفونت اساساً خانوادگی است و این احتمال وجود دارد که در کشورهای توسعه یافته انتقال عفونت بطور مستقیم از شخصی به شخص دیگر و اغلب با مواد استفراغ شده، بزاق یا مدفوع صورت گیرد اما در کشورهای در حال توسعه انتقال از طریق آب اهمیت بیشتری دارد. هیچ مدرکی در مورد احتمال انتقال باکتری از طریق حیوانات وجود ندارد.

خطر آلودگی به عفونت هلیکوباکتر پیلوری به شرایط زندگی و وضعیت اقتصادی اجتماعی افراد بستگی دارد. عواملی مثل تراکم اعضاء خانواده، ازدحام جمعیت، بسترهای مشترک و نبود آب مناسب در کسب این عفونت مؤثر هستند و با بهبود شرایط بهداشتی جوامع، کاهش پیدا می‌کند. عفونت با این باکتری در بزرگسالان معمولاً مزمن است و بدون درمان داروئی بهبود نمی‌یابد اما حذف خودبخودی در کودکان دیده شده است که احتمالاً ناشی از درمان آنتی‌بیوتیکی برای بیماری‌های دیگر در کودکان است.

**هلیکوباکتر هلمانی** نیز که یک باکتری ماریچی است و در سگ، گربه و خوک و برخی از سبزی‌ها یافت می‌شود می‌تواند انسان را آلوده کند. شیوع آن در انسان حدود ۵٪ است و منجر به گاستریت خفیف شده و اغلب توام با لنفوم MALT است.

## بیماری‌زایی

ژنوم (DNA) هلیکوباکتر یک مولکول دایره‌ای مجرد بوده، بستگی به سویه باکتری داشته و بین ۱/۴ تا ۱/۷۳ MB (میلی‌بار) است (متوسط ۱/۷ MB) و حدود ۱۵۰۰ پروتئین را کُد می‌کند. در حدود ۴۵ درصد از سویه‌های باکتری، پلاسمید DNA دیده می‌شود. تنوع ژنوم هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با سایر باکتری‌ها بسیار زیاد و غیرعادی است. علت این تنوع زیاد مشخص نیست و پیشنهاد شده است که احتمالاً سویه پس از سرایت به میزبان جدید ژنوم خود را از نو ترتیب می‌دهد. شاید تعداد زیاد جهش ساکت، مکانیسمی باشد که هلیکوباکتر پیلوری را قادر می‌سازد در محیط‌های نامساعد، برای سال‌ها زنده بماند. برای آنکه باکتری بتواند در میزبان، کلونیزه شده و به مدت طولانی زنده بماند دارای خصوصیتی شده است که شامل موارد زیر است:



شکل ۱ - پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری

### الف) تحرک

حرکت سریع و دارا بودن ۳-۷ تاژک پوشش‌دار که در یکی از قطب‌های سلول قرار گرفته همراه با شکل مارپیچی بدن باکتری به عنوان عوامل مهم توانایی بیماری‌زایی آن شناخته شده است. این توانمندی، باکتری را قادر می‌سازد تا بطور مؤثری از طبقه مولکول عبور کند و در زیر آن روی طبقه سلول‌های پوششی کلونیزه شود. قسمت مرکزی تاژک‌ها دو نوع فلاژلین متمایز با وزن‌های مولکولی ۵۶kDa و ۵۷kDa وجود دارد که توسط ژن فلاژلین مرکزی (Fla A) مرکب از ۱۵۳۰ نوکلئوتید بر روی زنجیره DNA کد می‌شود. نقش ژن (Fla B) مشخص نیست.

### ب) فعالیت آنزیم اوره‌آز

یکی از خاصیت‌های ویژه هلیکوباکتر پیلوری، داشتن آنزیم اوره‌آز فراوان (۶ درصد تمام پروتئین حاصله) و فعالیت شدید آن می‌باشد. با این آنزیم باکتری، اوره پلاسمائی که از جدار معده ترشح می‌شود را تجزیه کرده و یون آمونیوم، آزاد می‌کند و می‌تواند PH محیط میکروسکوپی اطراف خود را در حالت خنثی نگاه‌دارد. در سطح مولکولی اوره‌آز، هلیکوباکتر پیلوری از اوره‌آز سایر باکتری‌ها در اینکه بعوض سه و نیم واحد از دو نیم واحد با اندازه‌های تقریبی ۳۳ و ۶۶ kDa تشکیل شده است متمایز است. ساختمان این نیم واحدها توسط ژن‌های UreA و UreB کد می‌شود.

### ج) چسبندگی

اکثر سلول‌های باسیل در میزبان‌های مبتلا به عفونت بطور آزاد در لایه موکوسی معده قرار دارند، و به

استثنای ۲۰ درصد که به نظر می‌رسد با پایه‌هایی به سلول‌های پوششی مخاطی چسبیده‌اند. عوامل اتصالی به نام هم‌آگلوتینین (NL) متصل به N-استیل نورامیل (NLBH) توسط ژن hpa A کد می‌شود. از دیگر چسبنده‌ها (بهترین عامل چسبندگی) Bab A می‌باشد که پروتئین غشاء خارجی با وزن ۷۸kDa است. چند پروتئین فامیل Hop نیز برای اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال سلولی وجود دارد.

اغلب سوش‌های هلیکوباکتر پیلوری یک پروتئین با وزن ۷۸kDa تولید می‌کنند که سیتوتوکسین واکوئوله کننده یا vac A نامیده می‌شود. این سیتوتوکسین موجب آسیب سلول‌های سطحی اپی‌تلیال معده شده و با افزایش دادن نفوذپذیری سلول‌ها به اوره و افزایش جریان اوره به لایه مخاطی، محیط را برای زندگی باکتری مساعد می‌سازد. همچنین غشاء میتوکندریال را هدف قرار داده و منجر به ترشح سیتوکروم C شده و آپوپتوزیس را در سلول ایجاد می‌کند.

همه سوش‌ها ژن کد کننده Vac A را دارا هستند اما فقط سوش‌هایی که Cag A (سیتوتوکسین توأم ژن A) را برای پروتئین Cag A (۱۲۸ و ۱۴۰ kDa) کد می‌کند Vac A را بیشتر بروز می‌دهند. ویرولانس Vac A تحت تأثیر و عملکرد رستپور تیروزین فسفاتاز سلول‌های اپی‌تلیوم معده نیز می‌باشد. Cag A سیتوتوکسیک نیست اما نقش آنتی‌ژنیک دارد و بروش سرولوژیکی می‌توان آن را شناسایی کرد. عملکرد آن ناشناخته است اما برای بروز vac A ضروری است و ممکن است نقش نسخه‌برداری، ترشح و کمک به فعالیت سیتوتوکسینی vac A داشته باشد. هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند پروتئین cag A را از طریق ساختمان‌های ترشحي IV به داخل سلول‌های اپی‌تلیوم معده منتقل کند که پس از فسفوریله شدن توسط تیروزین، نقش مهمی در پاسخ سلول‌های میزبان، ایفاء می‌کند. موتانت‌های vac A منفی در مدل‌های حیوانی، کلونیزه شده‌اند و رده‌هایی از باکتری با vac A غیرفعال از برخی از بیماران ایزوله شده است. این امر نشان دهنده این است که vac A برای کلونیزاسیون باکتری ضروری نیست. سوش‌هایی که هم vac A و هم cag A را تولید می‌کنند منجر به التهاب شدید معده و ترشح سیتوکین‌ها می‌شوند. ۲ ژن دیگر به نام‌های Pic A و Pic B که حالا cag E نامیده می‌شوند نیز شناخته شده‌اند که نقش مشابه cag A دارند.

ژن تولید کننده Pic B (cag E) منجر به ترشح سیتوکین‌های اپی‌تلیال مانند IL-۸ می‌شود. این اثر توسط عوامل هسته‌ای Kappa B که نسخه‌برداری از IL-۸ mRNA را تحریک می‌کنند بوجود می‌آید. در مجموع باکتری‌هایی که cag A را بروز می‌دهند توانایی بالقوه ترشح IL-۸ را دارا هستند. حدود ۸۵ تا ۱۰۰ درصد از بیماران با زخم اثنی عشر cag A<sup>+</sup> هستند. درجه فعال بودن گاستریت، آسیب اپی‌تلیال سطحی، متاپلازی رودهای و آتروفی در کسانی که cag A<sup>+</sup> مثبت هستند بیشتر است.

#### فاکتورهای ویرولانسی دیگر که هنوز ارتباط آن‌ها کاملاً به اثبات نرسیده عبارتند از :

- ice A (Induced by Contact with Epithelium) توام با زخم‌های پپتیک است.
- bab A<sub>r</sub> (Blood Group Antigen-Binding Adhesin) توام با زخم اثنی عشر و کانسر معده است.
- oip A (Other Inflammatory Protein) توام با زخم اثنی عشر است.

## پاسخ ایمنی میزبان به H. Pylori

هرچند هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری غیرمهاجم است اما منجر به التهاب مداوم معده در همه افراد آلوده می‌گردد. تجمع نوتروفیل، پاسخ اولیه نسبت به التهاب ایجاد شده است که بعداً با افزایش تعداد سلول‌های لنفوسیت T و B در زیر مخاط معده ادامه پیدا می‌کند پس از آن پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها منجر به آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند. چون هلیکوباکتر پیلوری معمولاً (مگر به ندرت) وارد سلول‌های مخاطی نمی‌شود پاسخ میزبان به وسیله اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال شروع می‌شود. میکروارگانیسم تعدادی از مواد آنتی‌ژنیک مانند پروتئین‌های شوک حرارتی، اوره‌آز و لیبیلی ساکارید تولید می‌کند که همه می‌توانند جذب سلول‌های اپی‌تلیال معده شوند و از لامینا پروپریا (لایه زیرمخاطی) عبور کنند و سلول‌های T را فعال سازند. پاره شدن سد سلولی مخصوصاً در محل اتصال محکم بین سلولی مسلماً ارائه آنتی‌ژن را به میزبان افزایش می‌دهد و سیستم ایمنی را تحریک می‌کند. در نتیجه افزایش تولید سیتوکین‌های التهابی مانند IL-1، TNF- $\alpha$  و معروف‌تر از همه IL-8 بوقوع می‌پیوندد. افزایش فعالیت و تجمع لنفوسیت‌ها هم در مخاط معده و اثنی‌عشر در پاسخ به عفونت با تولید آنتی‌بادی‌های IgG و IgA نیز ایجاد می‌شود. نقش آنتی‌بادی‌های موضعی در ایجاد آسیب مخاطی با ایجاد التهاب در عفونت ناشی از این باکتری، ناشناخته باقی مانده است. تحریک طولانی سلول‌های B معده به وسیله سلول‌های فعال شده T می‌تواند لنفوم MALT را در موارد نادر ایجاد کند. سلول‌های T نیز طی عفونت H. Pylori فعال می‌شوند و اثرات اتصال باکتری به مخاط را تشدید می‌کنند. سلول‌های Th<sub>1</sub> (سلول‌های T کمک کننده) از طریق تولید IL-6، TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$  و سلول‌های T، Th<sub>2</sub> با تولید IL-5، IL-4، IL-10، TGF- $\beta$  و باعث تشدید اثرات عفونت می‌گردند. تحریک سلول‌های Th<sub>1</sub> از طریق آزاد شدن IL-8 (در اثر TNF- $\alpha$  و IFN- $\gamma$ ) منجر به التهاب سلول‌های مخاطی شده و همچنین منجر به لقاء آپوپتوزیس می‌شود.

همه H. Pylori بیماری بالینی ایجاد نمی‌کنند. عوامل ژنتیکی میزبان عامل مهمی در پاسخ فیزیولوژیک و بالینی به عفونت است. پلی‌مورفیسم  $\beta$  IL-1 میزبان (و احتمالاً IL-10) نقش مهمی در درجه پاسخ التهابی به عفونت، نوع پاسخ ترشحی اسید به عفونت (کاهش با افزایش ترشح اسید) و خطر بعدی بروز کانسر معده دارد.

## انترلوکین ۸ (IL-8)

مطالعات جدید نشان داده‌اند که تولید IL-8 در سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به عفونت ناشی از سوش‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری متفاوت است. IL-8 عامل کموتاکتیک مهمی است که نوتروفیل‌ها را فعال می‌کند و سلول‌های التهابی حاد را به مخاط می‌کشاند. هلیکوباکتر پیلوری رونویسی از NF-kB (فاکتور هسته‌ای کاپا B) که در حقیقت تولید IL-8 را افزایش می‌دهد را فعال می‌کند. همچنین NF-kB بروز ژن‌های دیگر التهابی را تنظیم می‌نماید و نقشی در پاسخ اپی‌تلیال مخاطی به عفونت‌های دیگر باکتریایی در پاسخ به H. Pylori دارد. باکتری‌هایی که vac A و cag A را بروز می‌دهند برای تولید IL-8 بسیار توانمند هستند. بنابراین ژن Pic B (که حالا cag E نامیده می‌شود) ژن اولیه برای القاء IL-8 است. سوش‌هایی که از نظر vacA/cagA مثبت

هستند اغلب در افراد آلوده به میکروبی دیده می‌شوند که تظاهرات بالینی عفونت را دارند (در برابر آلودگی بدون نشانه بالینی) و این امر بطور غیرمستقیم، نشان می‌دهد که IL-۸ ممکن است نقش فیزیولوژیک مهمی را در بیماری دستگاه گوارش، ایفاء کند.

### پاسخ آنتی بادی به هلیکوباکتر پیلوری

**آنتی بادی IgM:** شاخص غیرحساسی از عفونت حاد است و کاربرد بالینی حتی در کودکان ندارد. **آنتی بادی IgA و آنتی بادی IgG:** در پاسخ به عفونت، ترشح می‌شوند و نشان دهنده طولانی بودن آلودگی به این باکتری هستند. پس از ریشه‌کنی عفونت، کاهش تدریجی آن‌ها بوقوع می‌پیوندد. آنتی بادی ضد پروتئین cagA در بافت معده و سرم، قابل شناسایی است و نشان دهنده این است که عفونت احتمالاً علایم بالینی قابل توجهی ایجاد خواهد کرد.

### نتایج بالینی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری

دوره بالینی عفونت H. Pylori بسیار متنوع است و به وسیله عوامل باکتریایی و میزبانی، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. شکل و توزیع گاستریت ناشی از عفونت کاملاً با خطر ایجاد مشکلات بالینی و عوارضی مانند زخم معده یا اثنی‌عشر، آتروفی مخاطی و کارسینوم معده با لنفوم MALT معده متناسب است. شایع‌ترین شکل گاستریت ایجاد شده توسط H. Pylori گاستریت غالب ناحیه آنتر معده است و خود را به صورت زخم اثنی‌عشر نشان می‌دهد. در مقابل بیماری‌هایی که گاستریت غالب در تنه معده دارند و دچار آتروفی چندکانونی (Multi Focal) هستند به احتمال زیاد در نهایت دچار زخم معده، آتروفی معده، متاپلازی رودهای و بالاخره کارسینوم معده می‌گردند.

H. Pylori عامل تعداد زیادی از زخم‌های معده و اثنی‌عشر است. خطر زخم پتیک در طول عمر کسی که مبتلا به عفونت H. Pylori است از ۳٪ در ایالات متحده تا ۲۵٪ در ژاپن متفاوت است. ریشه‌کنی H. Pylori بطور قابل توجهی خطر عود زخم پتیک ناشی از H. Pylori را کاهش می‌دهد. این باکتری از سال ۱۹۹۴ به عنوان کارسینوزن درجه یک برای کانسر معده مورد قبول واقع شده است. دریک مطالعه وسیع Case Control از مجموع ۱۵۲۶ نفر ژاپنی ۲/۹٪ از ۱۲۴۶ نفر با سرولوژی مثبت H. Pylori در عرض ۷/۸ سال مبتلا به کانسر معده شدند و کانسر معده در ۲۸۰ نفر با سرولوژی منفی اصلاً بوجود نیامد و هیچ موردی از کانسر معده در ۲۵۳ بیمار آلوده به میکروب که دارو دریافت کرده بودند نیز دیده نشد. مطالعات مشابه، نشان داده‌اند که ریشه‌کنی H. Pylori از عود پس از درمان آندوسکوپی کانسر مراحل اولیه معده پیشگیری می‌کند.

عفونت H. Pylori بطور قابل توجه و معنی‌داری خطر لنفوم MALT معده را افزایش می‌دهد. ۷۲٪ از بیماران مبتلا به لنفوم MALT معده به H. Pylori آلوده‌اند. ریشه‌کنی H. Pylori به تنهایی در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد (بدون شیمی درمانی لنفوم) منجر به پسرقت لنفوم MALT معده می‌گردد. مقاومت این نوع لنفوم به درمان ریشه‌کنی، کاملاً با اختلالات ژنی معده میزبان مانند جابجایی (q۲۱;q۲۱)(۱۱;۱۸) متناسب است و اغلب با پیشرفت به تومورهای با درجه بالا می‌باشد. اغلب بیماران دارای لنفوم MALT که به درمان آنتی‌بیوتیکی به

تنهایی پاسخ می‌دهند به مدت طولانی در رمیسیون می‌مانند هرچند قضاوت در این موارد به علت تجربیات طولانی مدت محدود زود است.

نقش *H. Pylori* در سوء هاضمه بدون زخم (NUD) به صورت بینابینی و نامشخص باقی مانده است افزایش شیوع *H. Pylori* در موارد NUD گزارش شده است اما با ریشه‌کنی *H. Pylori* علائم بالینی در طولانی مدت بهبود نیافته‌اند. کار آزمایشی‌های بالینی طولانی مدت هیچ فایده‌ای را از درمان ریشه‌کنی *H. Pylori* در این بیماران نشان نداده‌اند مگر در برخی از آن‌ها در مناطقی که شیوع *H. Pylori* و زخم پپتیک ناشی از آن بالاست. در یک بررسی گروه کوچران (Cachrane review) نشان داد که ریشه‌کنی *H. Pylori* نشانه‌های بیماران را فقط در حدود ۹٪ از بیماران سوء هاضمه بدون زخم بهبود می‌دهد.

ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به رفلکس گاستروازوفازیال (GERD) همچنان به عنوان یک موضوع بحث‌انگیز، باقی مانده است. از طرفی درمان ضد اسید طولانی مدت در GERD ممکن است گاستریت تنه وابسته به *H. Pylori* را افزایش داده و خط کارسینوم معده را زیاد کند و از طرف دیگر برخی از مطالعات کوهورت و Case Control نشان داده‌اند که عفونت با هلیکوباکتر پیلوری احتمالاً بیمار را در برابر GERD محافظت می‌کند.

دریک مطالعه مروری بر روی ۱۳ مطالعه نشان داده شد که افراد مبتلا به *H. Pylori* در ۴۰٪ بیماران GERD وجود داشت در حالی که شیوع عفونت در غیرمبتلایان به GERD و جمعیت عمومی حداقل ۵۰٪ بود. این مطالعات نشان دادند که GERD می‌تواند یک اثر محافظتی داشته باشد و همچنین بیماران GERD که آلوده به عفونت بودند اگر ازوفازیت می‌گرفتند شدت کمتری نسبت به غیرمبتلایان به عفونت داشتند و شیوع متاپلازی و کانسر در آن‌ها کمتر بود. سوش‌های  $Cag A^+$  مثبت باکتری (آنهائیکه بیشتر تنه را گرفتار می‌کنند) از بروز آندوکارسینوم مری پیشگیری می‌کنند هرچند مستعد ابتلاء به آدئوکارسینوم معده هستند.

تأثیر ریشه‌کنی *H. Pylori* در بروز و یا تشدید GERD هنوز کاملاً مشخص نیست. فقط بیمارانی که دچار زخم اثنی‌عشر و گاستریت غالب در تنه هستند و GERD دارند بایستی ریشه‌کنی *H. Pylori* را دریافت کنند. آخرین مطالعات نشان داده‌اند که ریشه‌کنی *H. Pylori* در زخم اثنی‌عشر منجر به ازوفازیت اروزو یا GERD جدید نمی‌شود اما سوزش سردل و رگورژیتاسیون بیمارانی با سابقه قبلی GERD را تشدید می‌کند. ریشه‌کنی در کسانی که گاستریت حاد دارند منجر به افزایش GERD و ایجاد موارد جدید آن می‌گردد. در مجموع به نظر می‌آید که ریشه‌کنی در بروز GERD مؤثر است هرچند بیماری خطرناکی ایجاد نکند. اما چون بیماران بایستی بطور طولانی مدت دارو (PPI) دریافت نمایند بنابراین تا ضرورتی وجود نداشته باشد ریشه‌کنی *H. Pylori* نباید انجام گیرد.

## آزمون‌های تشخیصی

عفونت هلیکوباکتری پیلوری به وسیله روش‌های غیرتهاجمی ویا با بیوپسی آندوسکوپیک مخاط معده تشخیص داده می‌شود. انتخاب نوع مناسب آزمایش بستگی به وضعیت بالینی بیمار دارد. روش‌های غیرتهاجمی

شامل تست اوره تنفسی، تست‌های سرولوژیکی و پیگیری آنتی‌ژن باکتری در مدفوع هستند.

### تست تنفسی اوره

در این روش به طور غیرمستقیم فعالیت اوره‌آزی *H. Pylori* در معده بررسی می‌شود و بطور کمی عفونت فعال با حساسیت و ویژگی بیش از ۹۰٪ مشخص می‌گردد. این روش برای تشخیص اولیه عفونت و برای پیگیری موفقیت درمان ریشه‌کنی به کار می‌رود. برای بررسی موفقیت درمان باید حداقل ۴ هفته پس از اتمام دوره درمان انجام گیرد. این تست در کودکان بالای ۶ سال، قابل اعتماد است ولی برای زیر ۶ سال نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

### آزمون‌های سرولوژیک

این تست‌ها برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری، ارزان بوده و برای تشخیص آن بطور گسترده قبل از درمان، استفاده می‌شوند. هرچند تست‌های تایید شده آزمایشگاهی، حساسیت و ویژگی مشابه تست تنفسی اوره دارند نتایج متناقضی با برخی از تست‌های قابل انجام در مطب گزارش گردیده است. چون سوش‌های هلیکوباکتر پیلوری در مناطق جغرافیایی مختلف، متفاوت هستند، تعیین روایی منطقه‌ای ضروری است. تست‌های سرولوژیکی در تعیین درمان، مؤثر (تأیید نتیجه درمان) استفاده محدودی دارند و در کودکان، قابل اعتماد نیستند (حداقل ۶ ماه تا یک سال پس از درمان، تیتراژ آنتی‌بادی بطور قابل اعتمادی برای تشخیص پایین می‌آید).

### تست‌های تعیین آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع:

این تست با حساسیت ۸۹ تا ۹۸ درصد و ویژگی بالای ۹۰ درصد راه آلترناتیو برای تست تنفسی اوره می‌باشد. تست‌های مدفوعی برای پیگیری درمان مؤثر قابل انجام و اعتماد هستند و باید ۸ هفته پس از اتمام دوره درمان، مورد استفاده قرار گیرند. تست‌های مدفوعی به خوبی در کودکان در همه سنین انجام می‌شوند و ممکن است برای گروه‌های سنی کودکان، بهترین روش انتخابی باشند.

بیماران دارای نشانه‌های هشدار دهنده مانند کم‌خونی، خونریزی گوارش یا کاهش وزن و همچنین بیماران با سن بالای ۵۰ سال باید برای تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری، آندوسکوپی شوند و بیوپسی از مخاط معده بعمل آید. وقتی از نظر بالینی آندوسکوپی ضرورت پیدا می‌کند آزمایش اوره‌آز سریع، اولین انتخاب خواهد بود که توسط یک بیوپسی مخاطی از ناحیه آنتر که درون محلول دارای اوره انداخته می‌شود انجام می‌گیرد. تغییر رنگ نشان دهنده تجزیه اوره توسط باکتری و قلیایی شدن محیط است. این روش ارزان قیمت است و سریعاً وجود باکتری (فعالیت اوره‌آز آن را) با حساسیت ۷۹ تا ۱۰۰ درصد و ویژگی ۹۲ تا ۱۰۰ درصد تعیین می‌کند. حساسیت تست با برداشتن تعداد زیاد نمونه‌ها مخصوصاً بیوپسی از تنه علاوه از آنتر افزایش می‌یابد. موارد منفی کاذب در بیماران با خونریزی فعال یا اخیر، در کسانی که اخیراً آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند و یا تحت درمان ضدترشچی (PPI) بوده یا هستند دیده می‌شود. اگر تست اوره‌آز منفی باشد تعداد زیادتری بیوپسی را می‌توان تهیه و جهت بررسی هیستولوژیک به بخش پاتولوژی فرستاد. کشت هلیکوباکتر پیلوری با بررسی حساسیت آن به آنتی‌بیوتیک

بطور معمول برای تشخیص اولیه عفونت انجام نمی‌گیرد اما توصیه می‌شود در مواردی که درمان خط اول با شکست مواجه شد انجام شود.

## درمان

هدف از درمان عفونت *H. Pylori* حذف کامل ارگانیزم است. وقتی باکتری حذف شد احتمال عفونت مجدد پایین است و به همین دلیل درمان فایده طولانی مدت دارد. از نظر بالینی رژیم‌های قابل قبول ریشه‌کنی *H. Pylori* باید حداقل در ۸۵٪ موارد، ریشه‌کنی کامل، عدم بروز عوارض قابل توجه و با مقاومت دارویی کم ایجاد نماید. شایان ذکر است که چنین هدفی تنها با تجویز آنتی‌بیوتیکی، حاصل نمی‌شود. چون اسیدی بودن داخل معده تأثیر برخی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر در برابر میکروب را کاهش می‌دهد و به این دلیل درمان سه‌گانه (Triple therapies) نامیده می‌شود که ترکیبی از یک عامل ضد ترشح اسید با ۲ عامل ضد میکروبی برای ۷ تا ۱۴ روز می‌باشد. ترکیب ۲ یا تعداد بیشتری آنتی‌بیوتیک درصد بهبودی را افزایش و خطر مقاومت به *H. Pylori* را کاهش می‌دهد. ترکیب‌های ضد میکروب اصلی رژیم‌های دارویی مورد استفاده اولیه به آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین شایع نیست اما احتمال مقاومت به کلاریترومایسین در کشورهای اروپایی و آمریکا و حتی در ژاپن حدود ۱۰٪ است. مقاومت به مترونیدازول بین ۲۰ تا ۳۰ درصد است که بیشتر در خانم‌ها دیده می‌شود. در کشورهای درحال توسعه، مقاومت به مترونیدازول شایع‌تر است چون هم در مردان و هم در زنان نیتروایمیدازول‌ها را برای درمان بیماری‌های دیگر با وسعت بیشتری استفاده می‌کنند. مقاومت به ماکرولیدها به علت موتاسیون نقطه‌ای در ژن *RNA* ریپوزومال ۲۳۵ می‌باشد مقاومت به مترونیدازول ناشی از موتاسیون در ژن‌های نیتروردوکتاز (*rdxA*) است که از فعال شدن داخل سلولی نیتروایمیدازول‌ها ممانعت می‌کند.

## رژیم‌های درمانی

چندین رژیم درمانی برای ریشه‌کنی *H. Pylori* وجود دارد. رژیم‌های ۳ دارویی بر پایه بیسموت شامل بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین یا آموکسی‌سیلین می‌توانند در ۷۵ تا ۹۰ درصد موارد میکروب را ریشه‌کن نمایند. درمان انتخابی باید بیشترین تأثیر را داشته باشد اما موارد دیگری مانند هزینه، عوارض و امکان دسترسی را نیز باید مدنظر قرار داد. ۳ پروتکل درمانی زیر به مدت ۱۴-۱۰ روز در بالای ۹۰ درصد موارد می‌تواند باعث ریشه‌کنی عفونت شود.

**رژیم انتخابی ۳ دارویی با یک PPI** (مثل امپرازول ۲۰mg دو بار در روز با لانزوپرازول ۳۰mg دو بار در روز) آموکسی‌سیلین (۱gr دو بار در روز) و کلاریترومایسین (۵۰۰mg دو بار در روز) به مدت ۲ هفته (هرچند بسیاری از مطالعات، نشان داده‌اند که ۱۰ روز هم کافی بوده است). مترونیدازول با دوز روزانه ۵۰۰mg دو بار در روز را می‌توان جایگزین آموکسی‌سیلین در رژیم فوق نمود مخصوصاً در مواردی که حساسیت به پنی‌سیلین وجود دارد. PPI همراه با بیسموت (۵۲۵mg، چهار بار در روز) و ۲ آنتی‌بیوتیک (مترونیدازول ۵۰۰mg دو بار در روز تتراسیکلین ۵۰۰mg چهار بار در روز) برای ۲ هفته.

رژیم‌های بر پایه بیسموت مخصوصاً وقتی همراه با PPI داده می‌شوند ممکن است حتی در یک هفته نیز کافی باشند. این رژیم با توجه به دسترسی و قیمت و تأثیر قابل قبول در ایران بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. برخی از صاحب‌نظران و پزشکان به جای تتراسیکلین از آموکسی‌سیلین ۵۰۰mg چهار بار در روز نیز در مواردی که بیماران عدم تحمل به تتراسیکلین دارند استفاده می‌کنند.

**رژیم‌های ۲ دارویی** با استفاده از PPI و یک آنتی‌بیوتیک مانند آموکسی‌سیلین و کلاریتروماسین در مقالات مختلف ذکر شده‌اند اما بعلاوه درصد کم ریشه‌کنی (۲۰ تا ۸۵ درصد) نسبت به رژیم‌های استاندارد، توصیه نمی‌شوند. با وجود این، رژیم‌های مزبور، توسط FDA تأیید شده‌اند و موارد نادری مانند بیمارانی که نسبت به مترونیدازول یا کلاریتروماسین تحمل ندارند، استفاده می‌شود. چنانچه در این رژیم‌ها دوز و دفعات تجویز امپرازول را افزایش دهیم تأثیر آن‌ها بیشتر می‌شود.

### شکست درمان

دوره اول درمان H. Pylori در حدود ۵ تا ۱۲ درصد موارد با شکست روبرو می‌شود. در این موارد باید درمان مجدد انجام گیرد. که از ترکیب درمانی دیگری باید استفاده گردد یا رژیم درمانی ۴ دارویی شامل یک PPI ۲ بار در روز رژیم ۳ دارویی بر پایه بیسموت (پیتوبیسموت ۲ قرص، تتراسیکلین ۵۰۰mg و مترونیدازول با دوز بالای ۵۰۰mg همه ۴ بار در روز) تجویز می‌گردد. دوره درمان بایستی حتماً ۱۴ روز باشد.

### مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها

H. Pylori بطور طبیعی نسبت به وانکومایسین، تری‌متوپریم و سولفونامیدها مقاوم است. مقاومت به مترونیدازول در برخی مطالعات از ۲۲ درصد تا ۳۹ درصد گزارش شده و در زنان شایع‌تر از مردان است. این مقاومت زمانی که مترونیدازول در رژیم سه دارویی بر پایه بیسموت تجویز می‌گردد اهمیت کمتری نسبت به تجویز همزمان در رژیم بر پایه PPI دارد. مقاومت به کلاریتروماسین در ۱۱ تا ۱۲ درصد از موارد گزارش شده است. مقاومت به دیگر داروهای رژیم‌های ریشه‌کنی بسیار کم است. کشت H. Pylori بطور روتین توصیه نمی‌شود و فقط در موارد مقاوم به درمان جهت تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی باید انجام گیرد.

### عوارض جانبی

عوارض جانبی بطور کلی در ۵۰ درصد از کسانی که رژیم‌های ریشه‌کنی را دریافت می‌کنند دیده می‌شود. احساس مزه فلزی به دنبال مصرف مترونیدازول یا کلاریتروماسین بوجود می‌آید. همچنین مترونیدازول می‌تواند در برخی بیماران که همزمان الکل مصرف می‌کنند ایجاد نوروپاتی محیطی تشنج و disulfiram-like reaction نماید.

تتراسیکلین می‌تواند واکنش حساسیت به نور ایجاد کند و در زنان حامله نباید مصرف شود. اسهال و واکنش‌های حساسیتی را می‌توان از عوارض آموکسی‌سیلین نام برد. H<sub>2</sub> بلوکرها بسیار بی‌خطرند اما به ندرت می‌توانند واکنش‌های CNS و سیتوپنی ایجاد کنند.

عوارض بیسموت، بسیار نادر است و PPIها هم هیچ عارضه مهمی ندارند. بطور کلی عوارض ایجاد شده از درمان ریشه‌کنی H. Pylori معمولاً خفیف است و کمتر از ۱۰ درصد موارد منجر به قطع درمان بعلت عوارض جانبی می‌گردد.

### منابع (برای مطالعه بیشتر)

1. Montecucco, C., and Rappuoli, R. 2001. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*2:457–466.
2. Achtman, M., and Suerbaum, S. 2001. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Horizon Scientific Press. Wymondham, United Kingdom.
3. Marshall, B.J., Barrett, L.J., Prakash, C., McCallum, R.W., and Guerrant, R.L. 1990. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bac-tericidal effect of acid. *Gastroenterology*. 99:697–702.
4. Bauerfeind, P., Garner, R., Dunn, B.E., and Mobley, L.T. 1997. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut*.40:25–30.
5. Scott, D.R., et al. 1998. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 114:58–67.
6. Stingl, K., et al. 2000. Prolonged survival and cytoplasmic pH homeostasis of *Helicobacter pylori* at pH 1. *Infect. Immun.* 69:1178–1181.