

بررسی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به گاستریت واولس‌های پپتیک

دکتر محمد رضازالی * دکتر حسین الیاسی *

خلاصه

انتیبولوژی گاستریتها و اولس‌های پپتیک هنوز کاملاً مشخص نشده است. سالهاست که نقش عامل عفونی را در ایجاد آن مورد بررسی قرار داده‌اند و با مطالعاتی که در نقاط مختلف دنیا انجام گرفته معلوم شده است که بین گاستریتها و اولس‌های پپتیک با میکروب هلیکوباکتر پیلوری رابطه‌ای بسیار قوی وجود دارد. پژوهش حاضر به منظور بررسی نقش این میکروب در بیماران مبتلا به گاستریتها و اولس‌های پپتیک انجام گرفته است. پس از بررسیهای بالینی جهت کشت، تستهای زیست شیمی و بررسی هیستوپاتولوژی بوسیله آندوسکوپی، از قسمت فوقانی دستگاه گوارش، معده و دوازدهه نمونه‌های متعدد گرفته شد. در این مطالعه ۲۴۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که بین این میکروب با بیماریهای فوق ارتباط مستحکمی وجود دارد (حداقل ۷۸ درصد در مورد اولس پپتیک و ۹۵ درصد در مورد گاستریتها). میزان آلودگی در مردان حدود چهار برابر بیشتر از زنان بود و با جزئی اختلاف مثبت بودند؛ در بررسی هیستوپاتولوژیکی بافت مخاط معده و دوازدهه نیز وجود این میکروب تأیید شده و تقریباً تمام یافته‌ها با هم مطابقت داشتند. دستاوردهای این مطالعه با نتایج تحقیقات دیگران که در نقاط مختلف دنیا حاصل شده است، تقریباً همسان می‌باشد.

توکسین و مواد حاصله از متابولیک تولید می‌کند که هرکدام در بیماریزائی آن نقش مهمی به عهده دارند. از آنزیمهای خطرناک آن می‌توان از اوره‌آز، کاتالاز و لیپاز نام برد. آنزیم اوره‌آز بر اوره موجود در بین یاخته‌ها اثر کرده و آمونیوم تولید می‌کند که سبب قلیایی کردن محیط و خنثی کردن اسید موجود می‌گردد. و در نتیجه میکروب از اثرات کشنده اسید محفوظ می‌ماند. علاوه بر آن آمونیوم از ادامه فعالیت سیکل اسید تری‌کلرواستیک $\text{Trichloroacetic acid (TCA)}$ جلوگیری می‌کند و موجب کاهش آدنوزین تری‌فسفات (ATP) می‌گردد. هم‌چنین در سلول پادمتال آمونیوم با یون هیدروژن ترکیب می‌شود و یون آمونیوم NH_4^+ تولید می‌کند که بجای یون H^+ از سلول ترشح و بدین ترتیب سبب نارسایی سلول و هیپوکلریدریا می‌گردد. گفته می‌شود آمونیوم با اسید هیدروکلروز (HOCl (Hydrochloros acid) که از نوتروفیلها ترشح می‌شود ترکیب و تولید سم NH_2OH هیدروکسیل آمین و مونوکلر آمین NH_2Cl در مخاط معده می‌کند. کاتالاز اثرات باکتریسیدال نوتروفیل را مهار می‌کند و بدین ترتیب، نوتروفیلها با تولید هیدروژن پراکسید H_2O_2 سبب نابودی باکتریها می‌گردند. کاتالاز از طریق منهدم کردن H_2O_2 این اثر هیدروژن پراکسید را خنثی می‌سازد.

مراجعه کننده به بخش گوارش مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی آیتا... طالقانی انجام پذیرفت.

باکتری شناسی

هلیکوباکتریپیلوری یک باکتری گرام منفی و به شکل مارپیچ و هلیکال می‌باشد. میکروبی است عفونی و بیماریزاکه به سهولت سرایت می‌کند. در برخی از موارد تا ۹۰ درصد افراد بالغ و سالم را مبتلا می‌سازد. برای رشد و کولونیزاسیون معده دو شرط لازم است: اول شکل مارپیچی و هلیکال میکروب و دوم وجود شرایط میکروآئروفیلیز (Microaerophilis).

این میکروب در بین یاخته‌های مخاط معده نفوذ می‌کند. مخاط معده جهت رشد این میکروب شرایط لازم را دارا می‌باشد زیرا به حد کافی هوازی است و از طرف دیگر در ترشحات بین سلولی اپی تلیوم مخاط معده مواد غذایی لازم وجود دارد. این میکروب با مکانیسمهای متعددی که بعداً خواهد آمد، محکم به سلولهای مخاط معده می‌چسبد.

هلیکوباکتریپیلوری مخصوص مخاط معده انسان است و در حیوانات، ارگانیسیمهای دیگری که با نامهای گوناگون وجود دارند به هلیکوباکتریپیلوری معروف هستند. این ارگانیسیم آنزیم،



شکل (۱) ب - هلیکوباکتریپیلوری

یافته‌ها

در این تحقیق مجموعاً ۲۴۴ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که نتیجه آندوسکوپی آنها در جدول ۱ آمده است.

از ۱۳۷ بیمار مبتلا به گاستریت که از مخاط معده آنان تکه برداری به عمل آمده بود ۱۰۷ نفر (۷۸ درصد) از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت و ۳۰ مورد (۲۲ درصد) منفی بود. از ۴۵ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه تکه برداری ۳۷ مورد (۸۲ درصد) از نظر هلیکوباکتر مثبت بود، و ۸ مورد بقیه (۱۸ درصد) منفی بود.

از ۱۵ بیمار مبتلا به زخم معده، ۸ مورد (۵۳ درصد) مثبت بود و بالاخره از ۴۷ فرد سالم، که آندوسکوپی و بیوپسی آنان طبیعی گزارش شده بود در ۲۷ نفر (۵۷ درصد) هلیکوباکتر در مخاط دستگاه گوارش وجود داشته و مثبت بوده است (جدول ۲). هلیکوباکتریلوری در زنان ۱۹ درصد و در مردان ۸۱ درصد

جدول ۲)

هلیکوباکتریلوری	مثبت	منفی	جمع
جنس			
زن	۴۲	۳۳	۷۵
مرد	۱۳۷	۳۲	۱۶۹
جمع	۱۷۹	۶۵	۲۴۴

است. اینکه آیا این تفاوت تصادفی بوده یا اختلاف از نظر آماری معنی دار است نیاز به بررسی بیشتری دارد.

بحث

دستاوردهای این تحقیق با نتایجی که در مطالعات مشابه ارائه شده است و نیز مشاهده‌های دیگران تقریباً مطابقت دارد و این نشانگر آن است که بین هلیکوباکتریلوری و واکنشهای التهابی و زخمی دستگاه گوارش ارتباط تنگاتنگ وجود دارد.

آمار به دست آمده در مبتلایان به اولسرپتیک درصد ابتلا به هلیکوباکتریلوری ۸۲ درصد می‌باشد، که بررسیهای سایر محققان، این ارتباط را بین ۶۰-۸۰ درصد گزارش کرده‌اند.

همین‌طور در مورد گاستریت که در این مطالعه ۷۸ درصد است و مطالعات دیگران آن را بین ۷۰-۹۰ درصد گزارش کرده‌اند.

با بررسی موارد فوق چنین بنظر می‌رسد که هلیکوباکتر در بیماریزایی گاستریتها، اولسرهای پپتیک و حتی دیسپسپسهای غیراولسرژنیک مستقیماً دخالت دارد و از بین بردن میکروب هلیکوباکتریلوری با بهبود هیستوپاتولوژی و علائم توأم بوده است و در بسیاری از موارد توأم با بهبود سریع زخم بوده و مهمتر از آن عود مجدد اولسرهای پپتیک جلوگیری به عمل می‌آورد. در

هلیکوباکتریلوری قادر است که آنزیمهای پروتئاز، لیپاز، فسفولیپاز را ترشح کند که سبب تخریب غشاء سلول اپی تلیوم مخاط معده می‌شود. این ارگاناسم حداقل دو نوع سم دارد: سیتوتوکسین که مستقیماً سبب تخریب سلول می‌شود و دومی سمی است که توسط سلول پاریتال از تولید اسید جلوگیری می‌کند.

روش بررسی

در این پژوهش که از نوع توصیفی است تعداد ۲۴۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند ۱۶۹ مرد (۶۹ درصد) و ۷۵ زن (۳۱ درصد) که این بیماران از بین افرادی که باعلائم گاستریت یا اولسرپتیک به مرکز پزشکی طالقانی مراجعه کرده بودند، برگزیده شدند؛ پس از گرفتن شرح حال کامل بیماران و تکمیل پرسشنامه، از قسمت فوقانی دستگاه گوارش آندوسکوپی به عمل آمد، و از هر بیمار سه نمونه بیوپسی گرفته شد: یک نمونه جهت تست اوره‌آز به آزمایشگاه ارسال شد؛ یک نمونه جهت کشت در محلولهای تامپونه قرار داده شد و به بخش میکروب شناسی تحویل گردید. محیط کشت حاوی آنتی بیوتیکهای لازم بود که از رشد سایر میکروارگانیسم‌ها جلوگیری می‌کرد. محیط کشت در ۳۷ درجه سانتیگراد حرارت به مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت و در شرایط میکروآیروبیلی نگهداری می‌شد؛ نمونه سوم در محلول ۱۰ درصد فرم‌آلدئید قرار داده شد و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین در بخش آسیب‌شناسی مطالعه هیستولوژیکی روی آنها صورت گرفت. بخشی از آن بوسیله رایت گیمسا به مدت شش دقیقه رنگ‌آمیزی و از نظر هلیکوباکتریلوری بررسی شد.

تشخیص هلیکوباکتر با استفاده از تکه‌برداریهایی به عمل آمده به وسیله تست اوره‌آز انجام شد و در بسیاری از موارد این روش را با انجام کشت مورد ارزیابی و تأیید قرار دادیم. تقریباً در تمام مواردی که تست اوره‌آز مثبت بود، کشت و بررسی هیستوپاتولوژی نیز مثبت بود.

جدول ۱) تشخیص نهایی از راه آندوسکوپی در بیماران مشکوک به گاستریت و اولسرپتیک (بیمارستان آیت‌ا. طالقانی، سالهای ۶۸-۱۳۶۷)

تشخیص فراوانی	گاستریت اثنی عشر	زخم معده	زخم	سالم	جمع
مطلق	۱۳۷	۴۵	۱۵	۴۷	۲۴۴
نسبی	۵۶	۱۹	۶	۱۹	۱۰۰

توقف فیدیک منفی اسید معده در تولید و ترشح گاسترین از سلولهای G مخاط آنتروم می‌باشد.

عوامل متعددی در بیماریزایی اولسرپپتیک موثر است ولی بدون شک یکی از عوامل مهم در بیماریزایی آن هلیکوباکتریلوری می‌باشد: این ارگانسیم نقش مهمی در ایجاد گاستریت مزمن دارد؛ علاوه بر آن در ایجاد زخم معده و اثنی عشر و دئودنیت عامل مهمی بشمار می‌رود و قطعاً یکی از عللی است که اولسرپپتیک را به درمان مقاوم می‌کند. ذکر این نکته ضروری است که در چنین مواقعی به کارگیری روش درمانی جهت ریشه‌کن کردن این ارگانسیم در بهبود زخمهای مقاوم بسیار موثر خواهد بود.

درمان

هلیکوباکتریلوری در محیط آزمایشگاه در مقابل تعداد زیادی از آنتی بیوتیکها حساس است ولی آنتی بیوتیکها در داخل بدن چندان موثر نیستند. ترکیبات بیسموت، مترونیدازول، تینیدازول (Tinidazole)، Ofloxacin، موثرند. نکته مهم در درمان، ریشه‌کن کردن ارگانسیم است زیرا اغلب ترکیبات رشد ارگانسیم را مهار می‌کنند ولی زمانی که دارو قطع شود مجدداً عود می‌کنند. هدف از درمان ریشه‌کن کردن آن است و طبق تعریف اگر یک ماه پس از مصرف دارو هلیکوباکتر در کشت منفی بود نشانه موثر بودن درمان می‌باشد. از بین ترکیبات بیسموت، کولوئید بیسموت سوب سیترات از همه موثرتر است و تجویز چهار بار در روز چنانچه قبل از غذا و به مدت دو هفته انجام شود، در ریشه‌کن کردن ارگانسیم موثر است. چنانچه در درمان این ارگانسیم ترکیبی از چند دارو استفاده شود مفیدتر خواهد بود و در این راستا تجویز توام آموکسی‌سیلین و مترونیدازول، یا تینیدازول و یا کولوئید بیسموت سوب سیترات همراه با آنتی‌بیوتیک بسیار موثر خواهد بود.

این رابطه به طور مختصر به بیماریزایی گاستریت و اولسره‌های پپتیک اشاره می‌شود.

گرچه اسید در ایجاد زخم دخالت مستقیم دارد ولی کاهش مقاومت مخاط نیز در بروز آن از اهمیت خاصی برخوردار است. در این راستا کاهش مقاومت مخاط مهمترین عامل در ایجاد گاستریت مزمن می‌باشد.

امروزه در مورد نقش هلیکوباکتریلوری در بروز گاستریت مزمن شکی وجود ندارد. علاوه بر عواملی که در پاتوژنز و میکروبیولوژی این ارگانسیم ذکر شده است، توضیح مکانیسمهای ذیل در بیماریزایی گاستریت و اولسرپپتیک نیز ضروری است. همان‌طور که می‌دانیم این ارگانسیم فقط در مخاط معده رشد می‌کند و به دنبال رشد هلیکوباکتریلوری از راه مکانیسم سیتوتوکسیک و یا پاسخ ایمنی، به طور مستقیم و غیرمستقیم، سبب تخریب اپی‌تلیوم مخاط معده و ایجاد زخم می‌گردد؛ همان‌گونه که این حالت در اثر رفلوی صفراوی و یا مصرف NSA (Nonsteroid antiinflammatory) در مخاط معده عارض می‌شود.

این ارگانسیم می‌تواند باعث التهاب و زخم دوازدهه گردد ولی می‌دانیم که در مخاط طبیعی دوازدهه قادر به رشد نمی‌باشد ولی در صورت التهاب دوازدهه، که مخاط متاپلازی معده در دئودونوم مشاهده می‌شود، این ارگانسیم نیز در آنجا رشد می‌یابد؛ و از طرف دیگر، در مبتلایان به دئودونیت و زخم دوازدهه درصد بسیار بالایی هلیکوباکتریلوری در مخاط آنتروم مشاهده می‌شود.

علاوه بر مسایل ذکر شده ارتباط بین گاستریت و زخم دوازدهه را در اثر افزایش تولید گاسترین می‌دانند، زیرا در بیماران مبتلا به گاستریت ناشی از هلیکوباکتریلوری بعد از صرف غذا هیپرگاسترینمی قابل ملاحظه‌ای وجود دارد و مکانیسم آن

- 1) Shahamat M, Vives - Rego J, Paszko - Kolva C et al: Survival of *Campylobacter pylori* in river water: 3H-thymidine uptake and viability under stimulated environmental conditions. *Klin Wochensh* 67: 63, 1989
- 2) Alpert L C, Graham D Y, Evans D J JR et al: Diagnostic Possibilities for *Campylobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1: 17-26, 1989
- 3) Mitchell H M, Lee A, Berkowicz J & Borody T: The use of serology to diagnose active *Campylobacter pylori* infection. *Med J Aust* 149: 604-9, 1988
- 4) Walsh J H: Gastrointestinal hormones. In: Lr Johnson (ed), physiology of the gastrointestinal Tract, 2nd Ed. Raven Prees, New York 1987 pp 182-95,
- 5) Levi S, Beardshall K, Haddad G et al: *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrinlink. *Lancet* i: 1167-8, 1989
- 6) Smith J T L, Pounder R E, Evans D J et al: Inappropriate 24 hour hypergastrinemia in asymptomatic *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 96: A479 , 1989
- 7) Hazell S L, Lee A, Brady L & Hennessy W: *Campylobacter pyloridis* gastritis: association with intercellular spaces and adaption to an environment of mucus as important factors in colonization in gastric epithelium. *J Infect Dis* 153: 658-63, 1986
- 8) Lee A & Hazell S L: *Campylobacter pylori* in health and disease. An ecological perspectiv. *Micro Ecol Health Dis* I: 1-16, 1988
- 9) Fox J G, Correa P, Taylor N S et al: *Helicobacter mustelae* associated gastritis in ferrets: An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Gastroenterology* (in press)
- 10) Lee A, Hazell S, O'Rourke J & Kouprach S: Isolation of a spiral - shaped bacterium from the cat stomach. *Infect Immun* 56:2843-50, 1988
- 11) McNulty C A M, Dent J & Curry A: New spiral bacterium in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 42: 585-91, 1989
- 12) Krakowka S, Morgan D M, Kraft W G & Leunk R D: Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet. *Infect Immun* 55: 2789-96, 1987
- 13) Buck G: *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev* 3: 1-12, 1990
- 14) Hazell S L, Borody T J, Gal A & Lee A: *Campylobacter pyloridis* gastritis I: Detection of urease as a marker of bacterial collonisation and gastritis. *Am J Gastroenterol* 82: 292-6, 1987
- 15) Marshall B J, Warren J R, Francis G J et al: Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis* - associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 82: 200-10, 1987
- 16) Evans D J, Evans D G, Craham D Y & Klen P D A: Specific and sensitive serological assay for the detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 96: 1004-8, 1989
- 17) Marshall B J & Surveyor I: Carbon 14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 29: 11-6, 1988
- 18) Klein P D & Graham D Y: Detection of *Campylobacter pylori* by the 13 - C - urea breath test. In: Rathbone B J, Heatley R V (eds) *Campylobacter pylori* and *Gastroduodenal Di -sease*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 94-5, 1989
- 19) Rauws E A J, Van Royen E A, Langenberg W et al: C -14 urea breath test in *Campylobacter pylori* gastritis. *Gut* 30: 798-803, 1989
- 20) Braga L L, Marshall B J, Moreno H et al: *Helicobacter pylori* and hypochlorhydria in asymptomatic Brazilian men. *Gastroenterology* 5: A274 (Abstract) 1989