پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۰، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵، صفحات ۱۷۳ تا ۱۷۶

سخن ویژه
(Editorial)

با هلیکوباکترپیلوری چگونه مقابله نماییم؟

دکتر نریمان مصفا*

* گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دفاع میزبان در مقابل عفونتهای میکروبی شامل مجموعه پیچیده و گسترده‌ای از واکنشهای ایمنی طبیعی و اختصاصی است. در میان مکانیسم‌های ذاتی و غیراختصاصی بر علیه باکتری‌ها که نفوذ ارگانیسم‌ها را غیرممکن می‌سازد، تشکیلات معدی–روده‌ای حاوی آنزیمهای گوارشی، اسید، لیزوزیم، لاکتوفرین و پپتیدهای با خاصیت آنتی‌باکتریال قوی، اهمیت ویژه‌ای دارند. درمیان انواع باکتری‌هایی که روزانه با بلع دهانی وارد محیط گوارش می‌گردند هلیکوباکترپیلوری (H. pylori) به دلیل فرم مارپیچی و ساختار تاژک‌دار قادر به عبور از سطوح پرقدرت دفاع ذاتی می‌باشد. شاخصهای ویرولانس این ارگانیسم، نفوذ آن را تا لایه‌های چسبنده مخاطی تسهیل نموده و آماده اتصال به غشای سلولهای اپی‌تلیال معدی می‌نماید. این خصوصیت ویژه در کنار سایر اجزاء غشایی، هلیکوباکتر را توانمند ساخته و آن را در زمره معدود باکتری‌هایی قرار می‌دهد که قابلیت نفوذ و ایجاد عفونت در بافتهای معدی را دارا می‌باشد. با وجود قدرت عفونت‌زائی بالای هلیکوباکترپیلوری، اختلال علامت‌دار، در تعداد کمی از افراد آلوده مشاهده می‌شود. در این خصوص عوامل متعددی دخیل هستند که در ادامه به آنها اشاره می‌شود.

به محض نفوذ ارگانیسم به سطوح مخاطی، سلولهای اپی‌تلیالی در دسترس باکتری قرار گرفته و با حذف اتصالات محکم بین سلولی، باکتری به فضای زیرین راه می‌یابد. شاخصهای ویرولانس شامل کموتاکسین‌ها، سیتوتوکسین‌ها و دیگر اجزای پیکره‌ای، انتقال ارگانیسم را به لامینا پروپریا تسهیل می‌نمایند. همزمان با عبور از تشکیلات و ماتریکس خارج سلولی، لکوسیت‌های موجود در بافت فعال گردیده و اجزاء التهابی و سلولها شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت، از گردش خون فراخوانی و به‌کار گرفته می‌شوند. آبشار التهاب غیراختصاصی با همراهی و تولید و ترشح سیتوکاین‌ها به بلع و حذف باکتری کمک می‌نمایند. بدین ترتیب چهره اولیه عفونت پدیدارگشته و در صورت کفایت، علامت‌دار نیز می‌شود. خروج رادیکال‌های اکسیداتیو و آنزیمهای پروتئولیتیک که محصولات فاگوسیتوز می‌باشند، علائم یک گاستریت حاد را شدت بخشیده و در صورت تداوم آلودگی و تماس مکرر با باکتری، اجزای آنتی‌ژنیک آن متعاقب تخریب پیکره ارگانیسم رها می‌گردند و شرایط لازم برای عرضه به سیستم ایمنی اختصاصی فراهم می‌گردد. با توجه به ماهیت خاص فیزیولوژیک معده، تشکیلات منسجم لنفاوی مخاطی از پیش حضور فضاگیری در جدار بافت ندارند و لنفوسیت‌های نابالغ واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن به موضع ارتشاح می‌یابند. ایجاد کانونهای فولیکولار به همراه تغییر ساختار میکروآناتومیک و همیاری لنفوسیت‌های T کمک‌کننده با فنوتیپ Th2، تولید و ترشح آنتی‌بادی‌های موضعی را توسط لنفوسیت‌های B که در این مراحل بلوغ یافته و به پلاسماسل تمایز یافته‌اند، سبب می‌گردند. در اینجا مجریان موثر مکانیسم‌های دفاع هومورال، آنتی‌بادی‌های موضعی و سپس سیستمیک هستند. بررسیهای هیستوپاتولوژیک از نمونه‌های بیوپسی معده مبتلایان بهبود یافته، ارتشاح خفیف و روبه پایان تک‌هسته‌ای‌ها را نشان می‌دهد که با حضور IgA ترشحی درمحتویات همخوانی داشته و دلیلی بر نقش حفاظتی ایمنی هومورال می‌باشند. IgM سرمی، اولین آنتی‌بادی است که در گردش خون بیانگر بروز عفونت حاد اولیه و جدی است. حضور اشکال سیستمیک و ترشحی IgG نیز دال بر نفوذ ارگانیسم در سطوح زیر اپی‌تلیالی است. در طی ماهها پس از تحریک اولیه،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ایمونولوژی، دکتر نریمان مصفا
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۶/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۷/۱۲

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

IgM کاهش یافته و سپس حذف می‌گردد. چنانچه به دلایلی همچون ژنتیک میزبان، شاهد تولید و ترشح IgE درسطوح اپی‌تلیالی معدی باشیم، وقایع ایمونوپاتولوژیک تیپ یک ازدیاد حساسیت در موضع به‌وقوع پیوسته و ترشح هیستامین سبب تولید اسید بیشتر در معده می‌گردد و با وجودیکه این خود یک مکانیسم دفاعی دیگری برای مقابله با باکتری است و بار تهاجمی این ارگانیسم اسیدگریز را کاهش می‌دهد، خود نیز مسبب بروز علائم بالینی بیشتر می‌گردد.

جزء کلیدی در فعالیت لنفوسیت‌ها، زیرواحد اوره‌آز هلیکوباکترپیلوری است که باکتری از آن برای فرار از اسیدیته بهره می‌جوید. باکتری‌های آزاد در محتویات معده نیز که موفق به نفوذ در سطوح اپی‌تلیالی نگردیده‌اند، بدین ترتیب حضور خود را اعلام می‌دارند. نتیجه اینکه مجموعه آزمونهایی که به‌منظور تائید یک باکتری اوره‌آز مثبت در معده مبتلایان انجام می‌پذیرد، بیانگر نفوذ باکتری در عمق مخاط نبوده و بدون انجام آزمونهای اختصاصی‌تر، معتبر و مستدل نمی‌باشند. از دیگر شاخصهای ویرولانس هلیکوباکترپیلوری، اندوتوکسین (پلی‌ساکارید لیپیدی)، انواع سیتوتوکسین‌ها و پروتئین شوک گرمایی ویژه (HSP-60) می‌باشد که از جمله عوامل آنتی‌ژنیک میکروارگانیسم به‌شمار می‌روند. از میان عوامل فوق، فرآورده ژن Cag-A که به‌شدت سمی و سلول‌کش می‌باشد، اهمیت ویژه‌ای دارد بطوری‌که سویه‌های $Cag\text{-}A^+$ در ایجاد گاستریت‌های شدید و مهاجم فعال‌تر از سویه‌های فاقد آن هستند.

بررسیها نشان داده است که لنفوسیت‌های حاضر در بافت مخاطی معدی در طول عفونت پایدار هلیکوباکتر افزایش می‌یابند. پروفایل حاصله از فعالیت لنفوسیت‌ها، ارتباط محکمی با مسیر پاتولوژیک در بیماریهای گاستریک حاصله دارد. چنانچه به دلیل ژنتیک میزبان، طبیعت خاص پاسخهای ایمنی و نیز وجود سویه‌هایی با ویرولانس بالا و آسیب‌زا، لنفوسیت‌های با فنوتیپ Th1 به جای Th2 جایگزین گردند، پاسخ حفاظتی از نوع تولید آنتی‌بادی بلوک گردیده و به‌جای آن ایمنی سلولی و تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) موجب تخریب وسیع بافتی گردیده و تیپ چهار واکنشهای ازدیاد حساسیت موجب آسیب جدی به بافت مخاطی می‌شود. پاسخ هومورال موضعی منتفی گردیده و با وجود یک سیر قوی و نیرومند دفاع اختصاصی ضایعات به سمت مزمن شدن پیشرفت می‌نمایند. اولسراسیون وسیع تشکیلات معدی-روده‌ای حاصل این وضعیت ایمونوپاتولوژیک می‌باشند. بنابراین عوارض شدید این عفونت حاصل تداخل دوطرفه بین اثر میزبان (Host factors) و اثر آسیب‌زایی ارگانیسم (Virulence factors) می‌باشد. لازم به‌ذکر است شدت آلودگی براساس تعداد باکتری، الگوی تغذیه و میزان تماس میزبان با باکتری مهاجم اثرات جدی بر ارتباط فوق می‌گذارد.

در کنار حضور آنتی‌بادی‌های سرمی و ترشحی در سیر ایمونوژنیک دفاع در مقابل هلیکوباکترپیلوری تقریبا ۳۰٪ از بیماران آلوده واجد اتوآنتی‌بادی‌هایی می‌باشند که با آنتی‌ژن‌های معدی– بافتی واکنش نشان می‌دهند. این پدیده همراهی بالینی متفاوتی را از مفاهیم قبلی نشان می‌دهد. بدین معنی‌که با وجود تیترهای حفاظتی از IgG و IgA، پارامترهای بالینی و هیستوپاتولوژیک دیگری نیز مطرح می‌باشند. این اتوایمیونیتی که مسئول بروز ضایعات آتروفیک تشکیلات اپی‌تلیالی است و منجر به گاستریت آتروفیک می‌شود به دلیل خصوصیات بیولوژیک منحصر به فرد لیپوپلی‌ساکارید هلیکوباکترپیلوری است. شباهت زیادی بین اپی‌توپ‌های داخل زنجیرهای پلی‌ساکارید این ماده با بافتها و تشکیلات پاریتال معدی وجود دارد. هومولوژی وسیعی بین اجزای مولکول (H^+, K^+) ATPase که پمپ پروتون سلولهای پاریتال معدی پستانداران است وجود دارد. این واکنش اتوراکتیو ضدمعدی که به توسط آنتی‌بادی‌های با واکنش متقاطع ایجاد می‌گردد می‌تواند در برخی از افراد ضایعات جبران‌ناپذیری را تا حد نابودی کامل تشکیلات اپی‌تلیالی ایجاد نماید. بدین جهت، کوشش دانشمندان در بررسی ماهیت پلی‌کلونال این آنتی‌بادی‌ها رو به گسترش است و مطالعات وسیعی به کمک تولید و ساخت آنتی‌بادی‌های منوکلونال که وضعیت این اپی‌توپ‌ها را مشخص می‌نمایند، در حال انجام است. بدنبال شناخت اپی‌توپ‌های ایمونوژن اصلی و تولید انواع نوترکیب آن، امیدهای نوینی در تهیه واکسن بر علیه این ارگانیسم پیش روی قرار گرفته است. همچنین طیف وسیعی از عملکرد تقاطعی آنتی‌بادی‌های ضدهلیکوباکترپیلوری در معده مبتلایان به بدخیمی مشاهده شده است. آنتی‌بادی‌های حاصل از کشت سلولهای طحال مبتلایان به آدنوکارسینومای بدخیم معده که در حالت طبیعی واکنش قوی مثبتی را با سلولهای تومروی داشته‌اند، می‌توانند پیکره هلیکوباکترپیلوری را نیز مورد شناسایی قرار دهد. در آزمایشاتی که به کمک تکنیک وسترن بلات (Western blot) صورت پذیرفته واکنش متقاطع بین این آنتی‌بادی‌های ضدباکتری مشاهده شده است. بنابراین بخشی از وقایع ناهنجار ارگانیک در مسیر این عفونت حاصل انحراف تشکل یافته‌ای از وقایع دفاعی سیستم ایمنی است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

تشخیص عفونت و آلودگی با هلیکوباکترپیلوری

اثبات حضور ارگانیسم در تشکیلات بافتی و وقوع عفونت فعال و منتهی به علائم بالینی توسط هلیکوباکترپیلوری با آزمون اختصاصی الایزا امکان‌پذیر است. موارد مثبت این بررسی سرمی بدون وجود هرگونه یافته بالینی حاصل نقش حفاظتی و مفید آنتی‌بادی‌ها در کنترل عفونت علامت‌دار است. البته اعتبار این روش آزمایشگاهی در همراهی با بررسیهای هیستولوژیک نظیر بیوپسی و رنگ‌آمیزی اختصاصی Warthin Starry می‌باشد که باید انجام پذیرد.

هرگونه کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی IgG بیانگر حذف میکروارگانیسم و کاهش تعداد باکتری در معده است. اندازه‌گیری IgA بزاقی با همان تکنیک الایزا، ارزیابی میزان آلودگی و حفاظت در مقابل باکتری نیز واجد اهمیت است.

رژیمهای غذایی خاص شامل پرهیز از خوراکیهای با اوره بالا در کنترل عفونت، کاهش تعداد ارگانیسم و تیتر آنتی‌بادی بخصوص IgA سرمی نقش مهمی دارد. از آنجائی‌که IgM فقط در مقابل آنتی‌ژن‌های تاژک‌دار تولید می‌شود، افزایش آن برای تشخیص مراحل ابتدایی و زودرس عفونت بسیار مفید است. در این صورت لازم است بیمار تحت پیگیریهای منظم قرار گرفته و با بهبود روش تغذیه و الگوی بهداشتی، کمک شایانی به کنترل عفونت نماید. انجام نمونه‌برداری صحیح از بافت آزرده بخصوص در ناحیه آنتروم و اجرای تمهیدات ایمونوهیستوشیمی به کمک آنتی‌بادی‌های نشان‌دار، در ردیابی صحیح و تعیین پروفایل فنوتیپیک سلولهای ارتشاح یافته و سیتوکاین‌های ترشحی، نقش به‌سزایی در پیشگویی و سیر درمان مبتلایان دارد.

اصول ایمونیزاسیون برای مقابله با هلیکوباکترپیلوری

پاسخهای ایمنی هومورال جزء لاینفک مقابله با تهاجم هلیکوباکتر است. اقدام در جهت برانگیختن تولید IgA ترشحی تنها راه موثر و هدفمند در تهیه و تولید واکسن می‌باشد. ایمونیزاسیون خوراکی به‌کمک آدجوانت‌های مناسب مخاطی تاریخچه‌ای به قدمت درک مکانیسم‌های موثر ضد هلیکوپیلوری دارد. به دلیل افزایش معضل مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تغییر روبه رشد عادات و الگوهای تغذیه‌ای و اجبار در نگهداری طولانی مدت مواد غذایی، نیاز به تهیه و تولید واکسن‌های حفاظتی بیشتر مطرح می‌باشد. زمانی‌که عفونت حاصل شد در صورت عدم کنترل، باکتری می‌تواند سالها و یا حتی برای تمام عمر در بدن باقی بماند. گروههای پرخطر جامعه شامل کودکان، افراد سالخورده و مجریان خدمات بهداشتی– درمانی اعم از کادر بیمارستانی و دندانپزشکان به دلیل ارتباط با ترشحات دهانی افراد بیمار، همواره مورد هدف و پیگیری دست‌اندرکاران بهداشت و سلامت جامعه می‌باشند.

اصلی‌ترین معیارهای انتخاب آنتی‌ژن برای ایمونیزاسیون علیه هلیکوباکترپیلوری عبارتند از:

۱- اثر آسیب‌زایی ارگانیسم

۲- کولونیزاسیون کافی در سطح باکتری

۳- بیان کافی در تمام سویه‌ها

۴- فقدان واریاسیون

دیدگاههای نوین در مقابله با هلیکو باکترپیلوری

تکنولوژیPhage display حاصل کوششهای دهه اخیر دانشمندان علوم بیولوژیک در تمامی جنبه‌های مولکولی و رویکردهای درمانی نوین است. توسعه و تولید انواع آنتی‌بادی‌های منوکلونال به عنوان ابزارهای درمانی در کنترل اجزا و شاخصهای تهاجمی هلیکوباکترپیلوری افق جدیدی را در هدایت راهکارهای درمانی ارائه داده است. به‌منظور تولید این آنتی‌بادی‌ها، به‌جای نامیرا نمودن لنفوسیت‌های B انسانی و استخراج مولکولهای آنتی‌بادی از محیطهای کشت سلولی، ژن‌های آنکودکننده بخشهای متغیر (variable) زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلبولین‌های انسانی (V genes) از مبتلایان به هلیکوباکتر اخذ شده، توسط RT-PCR تقویت و تکثیر نموده‌اند. پس از کلون نمودن، این ژن‌ها به‌داخل باکتری حامل (E-coli سویه XL-blue) راه یافته، DNA مکمل تکثیر یافته و ژن‌های حاصله در سطح فاژفیلامنتوس MB_3 بیان می‌شود. متعاقب تکثیر فاژ و همزمان با خروج از پیکره باکتری حامل، ساختارهای شبه آنتی‌بادی با حفظ اختصاصیت، توانایی شناسایی اپی‌توپ‌های پیکره‌ای هلیکوباکتر را کسب نموده و مانع کولونیزاسیون باکتری در سیستمهای تجربی آزمایشگاهی می‌شوند. تولید فاژهای عرضه‌کننده ژن‌های آنتی‌بادی نه تنها دانشمندان را در فهم مکانیسم‌های پاتوژنز عفونت یاری نموده بلکه الگوهای درمانی اختصاصی و مناسبی را جهت حذف شاخصهای ویرولانس باکتری فراهم نموده است.

در سالهای اخیر در ایران به‌منظور تعیین شیوع عفونت در افراد جامعه، کوششهای گسترده‌ای صورت گرفته است. پژوهشگران کشورمان با استفاده از روشهای بالینی آسیب‌شناسی و نیز تکنیک‌های آزمایشگاهی مواردی چند از شیوع عفونت را گزارش نموده‌اند. در این شماره از مجله پژوهش در پزشکی شاهد دو نمونه از این گزارشات و

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

دستآوردها می‌باشیم. یکی از مقالات اختلاف بین شرایط بهداشتی دو گروه از کودکان (شهری و روستایی) را در ارتباط با تیترهای آنتی‌بادی و کلاس IgG و IgA بررسی نموده است. حضور IgG دال بر سابقه عفونت و تیتر بالای IgA نشان از فعال بودن ایمنی برعلیه هلیکوباکتر دارد. البته بررسی علائم بالینی و نشانه‌شناسی در افراد تحت بررسی می‌توانست نتایج دقیقتری را از احتمال وجود عفونت فعال در این گروهها نشان دهد. از آنجائی‌که امکان آلودگی به هلیکوباکتر در گروههای با تماس بیشتر بخصوص ترشحات گوارش بیشتر وجود دارد، در مقاله دیگر محققان دانشجویان دندانپزشکی و داروسازی یک دانشگاه را هدف قرار داده‌اند. این گروه با در نظر گرفتن علائم بالینی بهمراه تعیین تیتر آنتی‌بادی (فقط IgG)، امکان سابقه عفونت را مورد مطالعه قرار داده‌اند. از یافته‌های بسیار جالب توجه در این کوشش بالاتر بودن تیتر IgG در گروهی است که فاقد مشکل گوارش بوده‌اند که از این حیث با سایر مقالات و پژوهشها همخوانی و هماهنگی دارد.

در خاتمه امید است که پژوهشگران و اطبای علوم داخلی با توجه به افزایش شیوع آلودگی و بروز مقاومتهای آنتی‌بیوتیکی با آموزش هرچه دقیقتر نکات بهداشتی در تغذیه بخصوص در کودکان و سالمندان و نیز توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی، زمینه مساعدی را برای دست‌یابی به راهکارهای پیشگیری و درمانی فراهم آورند.

REFERENCES

1. Mobley HLT. Defining helicobacter pylori as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. Symposium on H. pylori. Am J Med 1996;100:A35-A75.
2. Ferrero RL, Thiberge JM. Local immunoglobulin antibodies in the stomach may contribute to immunity against H. Pylori infection in mice. Gastroenterology 1997;113(1):185-92.
3. Bambford KB, Fan X. Lymphocytes in the human gastric mucosa during helicobacter pylori have a T helper cell phenotype. Gasteroentrology 1998;114:482-92.
4. Mohammadi M, Czinn S, Redin R. Helicobacter–specific cell-mediated immune response display a predominant Th1 phenotype and promote DTH response in stomach. J Immunol 1996;6:4729-38.
5. Sakagani T, Vella J. Endotoxin of helicobacter pylori is moderator of host–dependent gastritis. Infect Immun 1997; 65(8):3310-16.
6. Ferrero RL, Thiberge JM, Huerre M. Recombinant antigen prepared from the urease subunits of H.pylori spp. evidence of protection in mouse model of gastric infection. Infect Immun 1994;58:4981-89.
7. Negrini R, Savio A, Poiesi C. Antigenic mimicry between helicobacter and gastric mucosa in pathogenesis of body atrophic gastritis. Gastroenterology 1996;111:655-65.
8. Knorr HFC, Krenn RHV. Mitogenic autoantibodies in helicobacter pylori–associated stomach cancerogenesis. Int J Cancer 1999;81:229-35.

۹. مهیار ا، طایفه ن. مقایسه میزان آنتی‌بادی علیه هلیکوباکترپیلوری در کودکان شهری و روستائی شهر قزوین. مجله پژوهش در پزشکی، ۱۳۸۵؛ سال ۳۰، شماره ۳، پاییز، صفحات ۲۱۳ تا ۲۱۶.

۱۰. شریفیان ا، احسانی اردکانی م ج، امینیان ا، شاکری م. مقایسه فراوانی آلودگی هلیکوباکترپیلوری میان دانشجویان دانشکده‌های دندانپزشکی و داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۸۳. مجله پژوهش در پزشکی، ۱۳۸۵؛ سال ۳۰، شماره ۳، پاییز، صفحات ۲۳۱ تا ۲۳۴.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]