

روش های درمان زخم معده ناشی از هلیکو باکتر پیلوری

دکتر شهره علی پور سیمکانی، دکتر عبدالعلی محقق زاده

دانشکده داروسازی شیراز

■ مقدمه

مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و تجمع باکتری *Helicobacter pylori* معده دو عامل اصلی ایجاد کننده زخم های معده هستند. روش های جلوگیری و کنترل زخم های ناشی از مصرف NSAIDs به خوبی شناخته شده و در بسیاری از موارد موفقیت آمیز بوده اند اما شناخت و درمان زخم های ناشی از باکتری *Helicobacter pylori* هنوز در حال بررسی است. با توجه به شیوع بیماری و روش های دارو-درمانی متنوع در کشور به نظر می رسد که بررسی جذبه های مختلف بیماری و مطمئن ترین روش های درمانی از اهمیت خاصی برخوردار باشد. همچنین با توجه به تحقیقات روزافزون آثار درمانی گیاهان دارویی مروری

بر مهم ترین گیاهان موثر بر این باکتری نیز انجام شده است.

■ فیزیولوژی و ساختمان باکتری

Helicobacter pylori یک باکتری گرم منفی است که در محیط کشت تازه، فنری شکل است اما در محیط های کشت قدیمی تر به شکل کوکسی در می آید. در بعضی مراجع آن را به عنوان باکتری Curved Rod معرفی می کنند. این باکتری ۲/۵ میکرون طول و ۰/۵ تا یک میکرون پهنا دارد. از خصوصیات باکتری وجود تاژک های قطبی است که باعث تحرک زیاد باکتری می شود (شکل ۱). تولید اوره آز خصوصیت گونه های *Helicobacter* موجود در معده انسان است در حالی گونه های موجود در

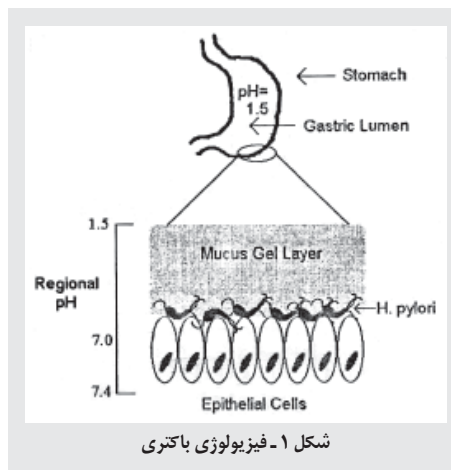
موکوس غلیظ حرکت کرده و به منطقه با pH مناسب برود.

□ توسط آنزیم اوره‌آز اوره را به آمونیاک تبدیل کرده و اسید معده را خنثی می‌کند. این مکانیسم باکتری و محصولات آنزیم‌های موسیناز، فسفولیپاز و فاکتورهای دیگر باعث تخریب موضعی بافت می‌شوند. این تخریب با پاسخ‌های التهابی و تحریکی ناشی از آنزیم اوره‌آز و لیپوپلی ساکارید باکتری است.

□ باکتری با تولید کاتالاز و سوپر اکسید دیسمیوتاز^۱ خود را در فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشنده حفاظت می‌کند، همچنین فاکتورهایی ترشح می‌کند که باعث تحریک ترشح اینترلوکین ۸ و فاکتور فعال‌کننده پلاکت‌ها شده و در نهایت باعث افزایش ترشح اسید و مرگ برنامه‌ریزی شده^۲ سلول‌های اپیتلیال معده می‌شود.

■ اپیدمیولوژی

شیوع باکتری در کشورهای در حال توسعه زیادتر است. حدود ۹۰ - ۷۰ درصد افراد تا قبل از ۱۰ سالگی حامل باکتری هستند. در مقابل در کشورهای توسعه یافته باکتری در دوران کودکی در بین افراد شیوع کمی دارد اما در سنین بالا شیوع آن تا ۴۵ درصد افزایش می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهد که ۷۰ - ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به التهاب‌ها و زخم‌های معده یا دوازدهه، به این باکتری آلوده هستند. تفاوت در میزان تجمع (Colonization) در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته مربوط به استاندارد سطح بهداشت جامعه است.



روده این آنزیم را ندارند. باکتری اسیدهای آمینه را به روش تخمیر متابولیزه می‌کند و برای رشد نیاز به محیط‌های کشت حاوی خون، سرم، چارکول، نشاسته یا زرده تخم مرغ دارد و باید در شرایط Microaerophilic (اکسیژن کم و دی‌اکسید کربن زیاد) در دمای ۳۷°C - ۳۰ نگهداری شود.

■ بیماری‌زایی باکتری

از خصوصیات مهم باکتری تغییر در تولید اسید و تخریب بافت معده است. باکتری در تماس با محلول اسید کلریدریک با pH کمتر از ۴ به سرعت از بین می‌رود اما می‌تواند به راحتی در معده تجمع یابد و این مساله از چند راه تسهیل می‌شود:

□ باکتری در لایه مخاطی ساکن می‌شود. ضخامت و ویسکوزیته زیاد این لایه باکتری را در برابر اسید معده حفاظت می‌کند.
□ باکتری بسیار متحرک است حتی می‌تواند در

انسان اولین مخزن باکتری است و به راحتی آن را از راه مدفوع منتقل می کند، بنابراین رعایت بهداشت فردی در محل های شلوغ شانس ابتلا را کاهش می دهد.

■ تشخیص آزمایشگاهی

روش های تشخیصی عبارتند از:

الف- روش های تهاجمی^۳

در این روش ها از زخم نمونه برداری^۴ می شود و شامل مراحل زیر است:

□ تست میکروسکوپی: باکتری با بررسی بافت شناسی نمونه های بیوپسی معده قابل ردیابی است. حساسیت و اختصاصی بودن آنالیز بافت شناسی تا ۱۰۰ درصد است.

□ تست اوره آز: سریع ترین راه ردیابی باکتری است و به همین دلیل به آن Rapid Urease test می گویند. فعالیت آنزیم مستقیماً در نمونه های کلینیکی یا بعد از جداسازی ارگانیزم قابل اندازه گیری است. تولید اوره آز توسط باکتری باعث می شود محصولات جانبی قلیایی در مدت کمتر از ۲ ساعت ردیابی شود. حساسیت تست مستقیم با بیوپسی نمونه ها به ۹۵ - ۷۵ درصد می رسد اما اختصاصی بودن تا ۱۰۰ درصد است. بنابراین پاسخ مثبت دلیل بر وجود یک عفونت فعال است.

□ کشت: باکتری در شرایط جوی Microaerophilic روی محیط کشت مغذی حاوی خون و چارکول رشد می کند. مکمل های محیط، باکتری را از رادیکال های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و اسیدهای چرب محافظت می کند. در این تست بعد از کشت، آنزیم های اکسیدان،

کاتالاز و اوره آز باکتری بررسی می شود.

ب- روش های غیر تهاجمی^۵

این روش ها بدون نمونه برداری انجام می شود و شامل مراحل زیر است:

□ تست تنفسی: این آزمایش با کمک کربن ۱۴ انجام می گردد. به این صورت که اوره حاوی کربن نشاندار به فرد داده می شود، اگر باکتری در معده موجود باشد اوره توسط آنزیم اوره آز تجزیه شده و با بررسی دی اکسید کربن خروجی از ریه های فرد کربن نشاندار قابل ردیابی است.

□ سرولوژی: ورود باکتری به بدن واکنش های ایمنی هومورال را تحریک می کند که تا زمان تماس با باکتری ادامه خواهد داشت. از آنجا که تیتر آنتی بادی تا سال ها در بدن باقی می ماند تست سرولوژی برای تشخیص عفونت قدیم یا جدید قابل استفاده نیست. باید توجه شود تیتر آنتی بادی ارتباطی با شدت بیماری یا پاسخ به درمان ندارد. این آزمایش ها برای اثبات تماس با باکتری یا مطالعات اپیدمیولوژیک یا بررسی های اولیه در بیماران علامت دار مفید است.

■ درمان

هدف از درمان کوتاه مدت از بین بردن علائم، تسریع درمان زخم ها و به خصوص جلوگیری از خونریزی است، در حالی که هدف از درمان طولانی مدت به حداقل رساندن احتمال عود مجدد بیماری است. بیماران باید از کشیدن سیگار، مصرف آسپیرین و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی خودداری کنند. باید توجه شود

مهارکننده‌های پمپ هیدروژن با هر یک از این رژیم‌های درمانی است تا به این وسیله علاوه بر درمان عفونت باکتریایی از پیشرفت و توسعه زخم‌ها نیز جلوگیری شود. روش‌های درمانی متفاوت دیگر نیز وجود دارد که هنوز کاملاً تایید نشده‌اند اما به طور کلی مساله مهم در درمان زخم‌های ناشی از این باکتری درمانی ترکیبی^۱ است.

■ روش‌های درمانی دیگر

امروزه تحقیقات، اثربخشی گیاهان دارویی را در درمان زخم‌های ناشی از H. pylori نشان داده است. در این میان برخی از گیاهان دارویی از اهمیت خاصی برخوردارند. در زیر برخی از این گیاهان معرفی شده است:

□ شیرین بیان

گیاه شیرین بیان در درمان زخم‌های معده جایگاه خاصی دارد. ریشه‌ها و ساقه‌های

که رژیم غذایی تأثیری بر سرعت درمان ندارد. نیازی نیست که فرد شغل و نحوه زندگی اجتماعی خود را تغییر دهد. درمان کامل به همکاری بیمار و مصرف دارو در زمان‌های مشخص نیاز دارد. در تمامی این روش‌ها چند آنتی‌بیوتیک وجود دارد زیرا در بررسی‌های بالینی مشخص شده که هیچ یک از آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی نمی‌تواند در ریشه‌کن کردن باکتری موثر باشد. بنابراین استفاده از یک آنتی‌بیوتیک بی‌اثر است. معمولاً به همراه این داروها ترکیبات پوشاننده زخم هم تجویز می‌شوند تا با دو مکانیسم مختلف به روند درمانی کمک شود.

رایج‌ترین روش‌های درمانی در جدول ۱ ذکر شده است، یک سری از این روش‌ها به دلیل موفقیت حدود ۹۰ درصد، بیشتر مورد توجه هستند. مساله مهم دیگر، تجویز هم‌زمان دو دسته دارویی آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ و

جدول ۱- رایج‌ترین روش‌های درمانی عفونت ناشی از H. pylori

درمان	داروی اول	داروی دوم	داروی سوم	نکات	موفقیت
سه گانه	ترنسکلکسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	مترونیدازول ۲۵۰ mg روزی سه بار یا آموکسی سیلین ۷۵۰ mg روزی سه بار یا کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی سه بار	بیسموث ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۳ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و نایز با یک آنتاگونیست گیرنده H ₂ تجویز شود.	~ 78.0
چهارگانه	ترنسکلکسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۲ بار یا کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	بیسموث ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۳ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و نایز با یک مهربر کننده پمپ پروتون ۲ بار هر روز تجویز شود.	~ 79.0
سه گانه	آموکسی سیلین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	بیسموث ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۳ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و نایز با یک آنتاگونیست گیرنده H ₂ تجویز شود.	~ 79.0
سه گانه MP-C	مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار (امپرازول یا لانسوپرازول)	کلاریترومایسین ۵۰۰-۲۵۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~ 79.0
سه گانه A-C	آموکسی سیلین ۱۰۰۰ mg روزی ۲ بار	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار (امپرازول یا لانسوپرازول)	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~ 79.0
سه گانه RBC	رانیتیدین + بیسموت سبترات ۴۰۰ mg روزی ۲ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار یا مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	تراساکسولین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~ 79.0
ثابت شده اما توصیه نشده	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	امپرازول ۴۰ mg هر شب قبل از خواب	-	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~ 70-80
ثابت شده اما توصیه نشده	رانیتیدین + بیسموت سبترات ۴۰۰ mg روزی ۲ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	-	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و نایز با یک مهربر کننده پمپ پروتون ۲ بار هر روز تجویز شود.	~ 70-80
ثابت شده اما توصیه نشده	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار	آموکسی سیلین ۱۰۰۰ mg روزی ۲ بار	-	-	~ 70-80

□ گیاه *Myroxylon peruiferum*
(Leguminosae)

ایزوفلاون کابرووین^۸ موجود در گیاه اثر مہاری انتخابی بر *H. pylori* نشان داده است.

□ گیاه *Anacardium occidentale*
(Anacardiaceae)

در بررسی‌ها از عصاره اتانلی میوه آثار مہاری بر *H. pylori* گزارش شده است.

□ گیاه *Derris malaccensis*
(Leguminosae)

در بررسی‌ها از دریسین^۹ - یک روتنویید^{۱۰} موجود در عصاره متانلی ریشه گیاه - اثر مہاری بر *H. pylori* گزارش شده است.

زیرنویس‌ها

1. Superoxide dismutase
2. Apoptosis
3. Invasive
4. Biopsy
5. Non Invasive
6. Combination therapy
7. Diallylthiosulfinate (allicin)
8. Cabreuvin
9. Derrisin
10. Rotenoid

منابع

1. Murry PR, *Medicinal Microbiology*. 4th ed. The CV. mosby company. 2002.
2. Goldman L., Benneth JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. W. B. Saunders Co. 2000; 675-677.
3. Gadhi CA., Benharref A., Jana M., Lozniewski A, Anti-Helicobacter pylori activity of Aristolochia paucinervis Pomel extracts; *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 75: 203-205.

زیرزمینی این گیاه مورد استفاده قرار می‌گیرند. در تحقیقات انجام شده اثربخشی فلاونوئیدهای موجود در دو گیاه *Glycyrrhiza uralensis* و *Glycyrrhiza glabra* بر *H. pylori* ثابت شده است. این گیاه در طب سنتی عملاً به عنوان داروی اصلی در درمان زخم‌های معده پذیرفته شده است.

□ دارچین

این گیاه یکی از داروهای سنتی درمان زخم معده می‌باشد و موضوع بسیاری از تحقیقات قرار گرفته است. در یک مقاله تحقیقاتی آثار مہاری عصاره اتانلی و دی‌کلرومتانی پوست ساقه گیاه *Cinnamomum cassia* بر رشد باکتری *H. pylori* و فعالیت آنزیم اوره‌آز مورد بررسی قرار گرفته است.

□ سیر

غده پیازی *Allium sativum* در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بررسی‌های بالینی مشخص شده که دی‌آلیل تیوسولفینات (آلیسین)^۷ موجود در عصاره سیر می‌تواند بر روی زنده ماندن و رشد *H. pylori* اثر داشته باشد.

□ گیاه *Aristolochia paucinervis*

(Aristolochiaceae)

مطالعات نشان داده است که عصاره ریزوم و برگ‌های گیاه آثار مہاری بر رشد *H. pylori* دارد.

□ هلیله کابلی

در مطالعات نشان داده شده که عصاره آبی حاصل از میوه *Teminalia chebula* می‌تواند آنزیم اروه‌آز *H. pylori* را مهار کند.