روش‌های درمان زخم معده ناشی از هلیکو باکتر پیلوری

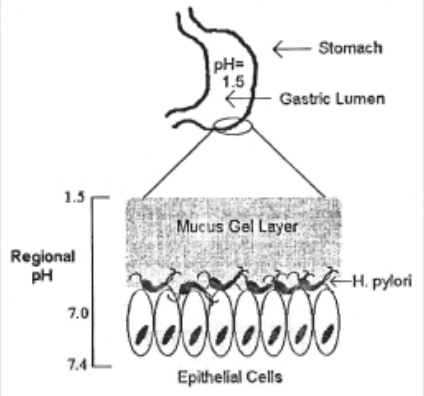
دکتر شهره علی پور سیمکانی، دکتر عبدالعلی محقق زاده
دانشکده داروسازی شیراز

■ مقدمه

مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروییدی (NSAIDs) و تجمع باکتری Helicobacter pylori معده دو عامل اصلی ایجاد کننده زخم‌های معده هستند. روش‌های جلوگیری و کنترل زخم‌های ناشی از مصرف NSAIDs به خوبی شناخته شده و در بسیاری از موارد موفقیت‌آمیز بوده‌اند اما شناخت و درمان زخم‌های ناشی از باکتری Helicobacter pylori هنوز در حال بررسی است. با توجه به شیوع بیماری و روش‌های دارو ـ درمانی متنوع در کشور به نظر می‌رسد که بررسی جنبه‌های مختلف بیماری و مطمئن‌ترین روش‌های درمانی از اهمیت خاصی برخوردار باشد. همچنین با توجه به تحقیقات روزافزون آثار درمانی گیاهان دارویی مروری بر مهم‌ترین 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 محیط‌های کشت قدیمی‌تر به شکل کوکسی در می‌آید. در بعضی مراجع آن را به عنوان باکتری Curved Rod معرفی می‌کنند. این باکتری ۳/۵ میکرون طول و ۰/۵ تا یک میکرون پهنا دارد. از خصوصیات باکتری وجود تاژک‌های قطبی است که باعث تحرک زیاد باکتری می‌شود (شکل ۱). تولید اوره‌آز خصوصیت گونه‌های Helicobacter موجود در معده انسان است در حالی گونه‌های موجود در



شکل ۱ ـ فیزیولوژی باکتری

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 تخم‌مرغ دارد و باید در شرایط Microaerophilic (اکسیژن کم و دی‌اکسید کربن زیاد) در دمای ۳۷°C ـ 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 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[1] خود را در فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشنده حفاظت می‌کند، همچنین فاکتورهایی ترشح می‌کند که باعث تحریک ترشح اینترلوکین ۸ و فاکتور فعال کننده پلاکت‌ها شده و در نهایت باعث افزایش ترشح اسید و مرگ برنامه‌ریزی شده[2] سلول‌های اپیتلیال معده می‌شود.

■ اپیدمیولوژی

شیوع باکتری در کشورهای در حال توسعه زیادتر است. حدود ۹۰ ـ 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 ۱۰۰ ـ ۷۰ 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.

پی‌در پی ۱۷۵ / ۵۶۸

انسان اولین مخزن باکتری است و به راحتی آن را از راه مدفوع منتقل می‌کند، بنابراین رعایت بهداشت فردی در محل‌های شلوغ شانس ابتلا را کاهش می‌دهد.

■ تشخیص آزمایشگاهی

روش‌های تشخیصی عبارتند از:

الف ـ روش‌های تهاجمی[3]

در این روش‌ها از زخم نمونه برداری[4] می‌شود و شامل مراحل زیر است:

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

□ تست اوره‌آز: سریع‌ترین راه ردیابی باکتری است و به همین دلیل به آن Rapid Urease test می‌گویند. فعالیت آنزیم مستقیماً در نمونه‌های کلینیکی یا بعد از جداسازی ارگانیسم قابل اندازه‌گیری است. تولید اوره‌آز توسط باکتری باعث می‌شود محصولات جانبی قلیایی در مدت کمتر از ۲ ساعت ردیابی شود. حساسیت تست مستقیم با بیوپسی نمونه‌ها به ۹۵ ـ ۷۵ درصد می‌رسد اما اختصاصی بودن تا ۱۰۰ درصد است. بنابراین پاسخ مثبت دلیل بر وجود یک عفونت فعال است.

□ کشت: باکتری در شرایط جوی Microacrophilic روی محیط کشت مغذی حاوی خون و چارکول رشد می‌کند. مکمل‌های محیط، باکتری را از رادیکال‌های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و اسیدهای چرب محافظت می‌کند. در این تست بعد از کشت، آنزیم‌های اکسیداز، کاتالاز و اوره‌آز باکتری بررسی می‌شود.

ب ـ روش‌های غیر تهاجمی[5]

این روش‌ها بدون نمونه برداری انجام می‌شود و شامل مراحل زیر است:

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

□ سرولوژی: ورود باکتری به بدن واکنش‌های ایمنی هومورال را تحریک می‌کند که تا زمان تماس با باکتری ادامه خواهد داشت. از آنجا که تیتر آنتی‌بادی تا سال‌ها در بدن باقی می‌ماند تست سرولوژی برای تشخیص عفونت قدیم یا جدید قابل استفاده نیست. باید توجه شود تیتر آنتی‌بادی ارتباطی با شدت بیماری یا پاسخ به درمان ندارد. این آزمایش‌ها برای اثبات تماس با باکتری یا مطالعات اپیدمیولوژیک یا بررسی‌های اولیه در بیماران علامت‌دار مفید است.

■ درمان

هدف از درمان کوتاه مدت از بین بردن علایم، تسریع درمان زخم‌ها و به‌خصوص 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 استروییدی خودداری کنند. باید توجه شود

که رژیم غذایی تاثیری 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، یک‌سری از این روش‌ها به دلیل موفقیت حدود ۹۰ درصد، بیشتر مورد توجه هستند. مساله مهم دیگر، تجویز هم‌زمان دو دسته دارویی آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 و 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 به‌طور کلی مساله مهم در درمان زخم‌های ناشی از این باکتری درمانی ترکیبی[۶] 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

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

درمان	داروی اول	داروی دوم	داروی سوم	نکات	موفقیت
سه گانه	تتراسیکلین ۵۰۰mg روزی ۴ بار	مترونیدازول ۲۵۰mg روزی سه یا ۴ بار یا آموکسی سیلین ۷۵۰ mg روزی سه بار یا کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی سه بار	بیسموت ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۲ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و توام با یک آنتاگونیست گیرنده H-2 تجویز شود.	~ ٪۹۰
چهارتایی	تتراسیکلین ۵۰۰ mg روزی ۴ بار	مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۳ بار یا کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۳ بار	بیسموت ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۲ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و توام با یک مهار کننده پمپ پروتون (۲ بار در روز) تجویز شود.	~ ٪۹۰
سه گانه	آموکسی سیلین ۵۰۰ mg روزی ۴ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۳ بار	بیسموت ساب سالیسیلات روزی ۴ بار هر بار ۲ قرص	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا و توام با یک آنتاگونیست گیرنده H-2 تجویز شود.	~ ٪۹۰
سه تایی MgpiC	مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار (آمپرازول یا لانزوپرازول)	کلاریترومایسین ۲۵۰-۵۰۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~٪۹۰
سه تایی AgpiC	آموکسی سیلین ۱۰۰۰ mg روزی ۲ بار	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار (امپرازول یا لانزوپرازول)	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود.	~ ٪۹۰
سه تایی RBC	رانیتیدین + بیسموت سیترات ۴۰۰ mg روزی ۲ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار یا مترونیدازول ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	تتراسیکلین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا تجویز شود	~ ٪۹۰
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.	~ ٪۷۰-۸۰
ثابت شده اما توصیه نشده	رانیتیدین + بیسموت سیترات ۴۰۰ mg روزی ۲ بار	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg روزی ۲ بار	-	به مدت ۱۴ روز همراه با غذا ؛ سیس رانیتیدین و بیسموت به تنهایی به مدت ۱۴ روز تجویز شود.	~ ٪۷۰-۸۰
ثابت نشده اما توصیه نشده	مهار کننده پمپ پروتون روزی ۲ بار	آموکسی سیلین ۱۰۰۰ mg روزی ۲ بار	-	-	~ ٪۷۰-۸۰

پی در پی ۱۷۵ / ۵۷۰

زیرزمینی این گیاه مورد استفاده قرار می‌گیرند. در تحقیقات انجام شده اثربخشی فلاونوئیدهای موجود در دو گیاه Glycyrrhiza glabra و Glycyrrhiza uralensis بر H. pylori ثابت شده است. این گیاه در طب سنتی عملاً به‌عنوان 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 مهاری 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)[7] 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 مهاری 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.

□ گیاه Myroxylon peruiferum (Leguminosae)

ایزوفلاون کابروین[8] موجود در گیاه اثر مهاری انتخابی بر H. pylori نشان داده است.

□ گیاه Anacardium occidentale (Anacardiaceae)

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

□ گیاه Derris malaccensis (Leguminosae)

در بررسی‌ها از دریسین[9] - یک روتنویید[10] موجود در عصاره متانلی ریشه گیاه - اثر مهاری بر H. pylori گزارش شده است.

زیرنویس‌ها

1. Superoxide dismutase
2. Appoptosis
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.