وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی نقش ان استیل سیستئین در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری

استاد راهنما:

دکتر زاهدین خیری

نگارش و پژوهش:

دکتر بهارا سلما نزاده مجرد

سال تحصیلی ۹۸-۹۷

تأییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع بعد از دفاع از حوزه پژوهشی دانشکده دریافت کرده و پس از اسکن در این صفحه قرار دهید

بسمه تعالی

آیین‌نامه بهره برداری از پایان نامه‌های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه‌های تحصیلی مبین بخشی از فعالیت‌های علمی-پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجو به رعایت موارد زیر متعهد می‌شوند:

۱- در صورت اقدام به چاپ پیان نامه خود، مراتب را قبلا به شورای پژوهشی دانشکده اطلاع دهید.

۲- استفاده از حقوق مادي و معنوي كه پايان نامه متضمن آن است (اعم از درج پايان نامه به صورت مقاله يا كتاب يا منافع مالي حاصل از كشف يا استخراج ماده يا ساخت دستگاه جديد و اتخاذ روشي نوين و خاص) براي استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترك محفوظ است.

تبصره : ذكر اسامي در مواردي مثل چاپ مقاله، كتاب و ... به ترتيب شامل استاد راهنما ، استاد مشاوره و دانشجو مي باشد مگر آن كه توافق كتبي ديگري صورت گرفته باشد.

۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارايه پايان نامه در ساير مجامع علمي و پژوهشي موظف به درج اين مطلب مي باشند كه اين پايان نامه در دانشگاه علوم پزشكي اراك انجام شده است در غير اين صورت حق هر گونه پي گيري بعدي براي دانشگاه محفوظ خواهد بود.

٤- مسئوليت كليه مطالب مندرج در پايان نامه و ي كه انعكاس نتايج پايان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما مي باشد.

٥- دانشگاه براي انتشار نتايج پايان نامه، درج اسامي و عناوين، با رعايت حقوق مولفين، در هر جايي كه صلاح بداند مجاز است.

٦- مواردي در اين آيين نامه ذكر نگرديده است، با صلاحديد شوراي پژوهشي دانشگاه يا دانشكده تصميم گيري و اجرا خواهند شد.

اینجانب دکتربهارا سلمانزاده دستیار تخصصی رشته داخلی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می‌شوم.

امضا

تاریخ

اینجانب دکتر زاهدین خیری استاد راهنمای دانشجوی فوق و پایان نامه **بررسی نقش ان استیل سیستئین در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری** / " تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می‌شوم.

امضا

تاریخ

تقدیم به

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به:

محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام انجام داده اند و با مهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند.

تشکر و قدردانی

از استاد گرامیم جناب آقای دکتر زاهدین خیری بسیار سپاسگذارم چرا که بدون راهنماییهای ایشان تامین این پایان نامه بسیار مشکل مینمود.

چکیده

زمینه و هدف:

هلیکوباکتر پیلوری ، شایعترین عفونت باکتریال مزمن در انسان می باشد. این باکتری نقش اساسی در پاتوژنز گاستریت مزمن, زخم معده, سزطان معده و لنفومای مرتبط با مخاط دارد. بنابراین ریشه کنی آن از اهمیت زیادی برخوردار است. اما تاثیر درمان های ۳ و ۴ دارویی در ریشه کنی آن به تدریج کاهش یافته است . ان استیل سیستئین (NAC) دارای اثرات آنتی اکسیدان و موکولیتیک می باشد. و منجر به تخریب بیوفیلم هلیکوباکتر می شود. اما در این زمینه مطالعات محدودی وجود دارد که هرچند اکثر آنها بر تاثیر NAC بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری صحه گذاشته اند اما معنی داری آماری این تاثیر در همه مطالعات به اثبات نرسیده است. لذا ما بر آن شدیم که با طراحی این مطالعه نقش NAC را در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بررسی نماییم.

مواد و روش ها:

در این پژوهش کار آزمایی بالینی دوسو کور ، تعداد ۱۶۷ نفر از بیمارانی که به علت دیس پپسی، تحت آندوسکوپی قرار گرفتند . در زمان آندوسکوپی ازهر بیمار یک نمونه ازآنتر و یک نمونه از تنه برداشته شد، سپس نمونه ها با تست اوره آز سریع(Rapid Urease Test (RUT تحت بررسی از نظر هلیکوباکترپیلوری قرار گرفتند سپس این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند یک گروه تحت درمان با رژیم استاندارد ۴ دارویی (کلاریترومایسین – آموکسی سیلین – امپرازول – بیسموت) به مدت دو هفته قرار گرفت و گروه دیگر به مدت ۲ هفته تحت درمان با همان رژیم ۴ دارویی استاندارد به اضافه قرص ان استیل سیستئین ۶۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت قرار گرفتند و هر دو گروه به صورت یکسان و به مدت ۴ هفته پیگیری شدند . و در نهایت مجددا تست تنفسی اوره آز جهت بررسی ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر انجام شد .

یافته ها:

در این مطالعه دیس پپسی در هفته چهارم نسبت به هفته دوم در هر دو گروه کاهش معنی دار داشت. یبوست ، تهوع ، احساس ناراحتی شکم و بی اشتهایی به ترتیب از عوارض شایع گزارش شده در هر دو گروه بودند . عوامل دموگرافیک بر پاسخ به درمان موثر نبودند و در نهایت پاسخ به درمان و میزان ریشه کنی هلیکو باکتر بر اساس آزمون Rapid Urease Test (RUT) پس از ۴ هفته در گروه مداخله (رژیم ۴ دارویی + NAC) بیشتر از گروه کنترل بود..

نتیجه گیری:

اگر چه هنوز به درستی نحوه تاثیر ان استیل سیستئین بر باکتری هلیکو باکتر روشن نشده است اما احتمالا با مکانیسم شکستن پیوند های دی سولفیدی و کاهش ویسکوزیته لایه مخاطی و کاهش تشکیل بیوفیلم بر ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری موثر است بنابر این افزودن ان استیل سیستئین خوراکی به رژیم ۴ دارویی ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در بیماران مراجعه کننده با دیس پپسی ، احتمالا منجر به افزایش میزان ریشه کنی باکتری و بهبود علائم خواهد شد.

واژگان کلیدی:

ان استیل سیستئین ، دیس پپسی ، هلیکو باکتر پیلوری

فهرست مطالب

عنوان
صفحه

فصل اول: بیان مساله

بیان مساله..... ۱۰

اهداف و فرضیات ۱۳

فصل دوم: بررسی متون

بررسی متون..... ۱۸

فصل سوم: روش اجرا

روش اجرا وطراحی تحقیق ۲۳

روش جمع آوری وتجزیه تحلیل داده ها ۲۵

ملاحظات اخلاقی:..... ۲۶

فصل چهارم: یافته ها

یافته ها..... ..... ۲۸

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

بحث..... ..... ۳۶

نتیجه گیری..... ..... ۳۹

منابع..... ..... ۴۱

مقدمه و کلیات

۱. مقدمه:

بیان مساله:

هلیکوباکتر پیلوری یک باسیل میکروآئروفیل می باشد که عامل شایعترین عفونت باکتریال مزمن در انسان با بروز حدود ۷۰ درصد در کشورهای درحال توسعه می باشد. این باکتری با غلبه بر پریستالتیسم و اسید معده درمعده کلونیزه شده و نقش اساسی در پاتوژنز گاستریت مزمن, زخم معده, سزطان معده و لنفومای مرتبط با مخاط دارد. بنابراین ریشه کنی آن از اهمیت زیادی برخوردار است. خط اول درمان , درمان سه داروئی که شامل دو آنتی بیوتیک و یک مهارکننده پمپ پروتئین می باشد. با گذشت زمان اثرات درمان استاندارد سه داروئی و همچنین چهار داروئی به تدریج کاهش یافت که علت آن عدم همکاری بیماران در مصرف دارو, عوارض جانبی داروها و همچنین مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک ها می باشد. بر اساس مطالعات اخیر در حال حاضر موفقیت ریشه کنی این باکتری کمتر از ۸۰ درصد می باشد. با توجه به اینکه عفونت هلیکوباکتر پیلوری در افراد جامعه مشکل شایعی می باشد و علائم آزار دهنده برای بیمار ایجاد می کند و اثر زیادی روی کاهش کیفیت زندگی فرد دارد و همینطور باعث ایجاد مشکلاتی نظیر خونریزی معده ، درد معده ، نفخ ، بالابردن احتمال زخم و کنسل معده می شود و عدم درمان هلیکوباکتر پیلوری عوارض جبران ناپذیری خواهد داشت و در بررسی هایی که انجام شده مشخص شده است که در صورت عدم درمان هلیکوباکتر پیلوری احتمال عوارض فوق بالا خواهد رفت ، لذا بر این اساس بر آن شدیم تا مطالعه ای با این هدف انجام دهیم بنا براین نیاز به درمان های جدید با قدرت ریشه کنی بیشتر این باکتری ضروری به نظر می رسد. ان

استیل سیستئین (NAC) که فرم استیله اسید آمینه سیستئین می باشد دارای اثرات آنتی اکسیدان و موکولیتیک می باشد. NAC با شکستن پلهای دی سولفیدی در گلیکوپروتئین های مخاط منجر به کاهش ویسکوزیتی مخاط می شود همچنین NAC منجر به تخریب بیوفیلم هلیکوباکتر می شود که به باکتری کمک می کند به حیات خود بر روی اپی تلیوم معده ادامه دهد. این اثرات و سایر پتانسیلهای NAC منجر شده است که از آن به عنوان یک عامل قدرتمند در ریشه کنی هلیکوباکتر یاد شود و مطالعات حیوانی و انسانی در این زمینه طراحی شود. مطالعات محدودی وجود دارد که اثرات NAC را بر روی هلیکوباکتر بررسی نموده اند که هرچند اکثر آنها بر تاثیر NAC بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری صحه گذاشته اند اما معنی داری آماری این تاثیر در همه مطالعات به اثبات نرسیده است. لذا ما بر آن شدیم که با طراحی این مطالعه نقش NAC را در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بررسی نماییم.

کلیات :

مقدمه:

هلیکو باکتر پیلوری یک باسیل گرم منفی میکرو آئروفیل است . زیستگاه اصلی باکتری مخاط معده انسان است که در زیر لایه موکوسی جایگزین می شود. معمولی ترین عفونت های باکتریایی در جهان است، مطالعات اپید میو لوژیک نشان داده است کـه نزدیک به نیمی از جمعیت و اکثریت مردم کشورهای در حال توسعه با این باکتری آلوده شده اند. انسان مخزن اولیـه طبیعـی عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* است که عمدتا از راه مدفوعی – دهانی، دهانی – دهـانی و یـا از طریـق مصـرف آب آشـامیدنی یـا سبزیجات آلوده انتقال می یابد. آلودگی با این باکتری در بین جمعیت انسانی بسیار گسترده اسـت، مشـخص شـده کـه نقـش مهمی را در بیماریزایی ناحیه گوارشی، در بیماریهایی از قبیل: زخم معده، زخم دئودونال، لنفوم مخاط معده در ارتباط با بافـت لنفوئید، و سرطان انتهای معده ایفا می کند، بطوری که باعث ۹۵٪ التهاب مزمن معـده، ۷۰-۸۰٪ بیماریهـای گاسـترودئونال و نیز ایجاد سرطان معده می کند. عفونت مزمن *هلیکو باکتر پیلوری* ممکن است همراه با گاستریت مزمن، بیماری هـای پپتیـک اولسر، آدنو کارسینومای معده باشد.(۱۱و۱۴)بررسی های اخیر نشان می دهد که افراد مبتلا به عفونت ناشـی از *هلیکـو بـاکتر پیلوری* آمادگی بالایی بـرای ابـتلاء بـه لنفـوم بافـت لنفـاوی مخـاط گـوارش (MALTOMA) Mucosal Associated Lymphoid Tissoue و آدنو کارسینومای دیستال داشته و نیز تمام بیماران مبتلا به زخم ناحیه دئودنال مبتلا به گاستریت ناشی از *هلیکو باکتر پیلوری* بوده به طوری که پس از درمان عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* زخم بهبود می یابد.(۱۲)

نتایج منتشر شده توسط سازمان بهداشت جهانی به طور پیوسته نشان می دهد که تقریبا ۵۰ درصد بزرگسالان در کشـورهای توسعه یافته و تقریبا ۹۰ درصد بزرگسالان در کشورهای در حال توسعه آلوده به *هلیکو باکتر پیلـوری* بـوده و در اغلـب مـوارد، این افراد هیچ گونه علایم بالینی را از خود نشان نمی دهند از این رو در یک فرد آلوده به *هلیکو باکتر پیلوری* ممکن است بروز بیماری سالها پس از شروع آلودگی ایجاد شده و تا آن زمان میکروب در معده فرد آلوده بدون ایجاد علامت مستقر باشد.

حضور *هلیکو باکتر پیلوری* در بافت معده سبب تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی بادی علیه باکتری میشود که با اسـتفاده از تست های سرولوژیک و روش مولکولی PCR (Polimerase Chain Reaction) قابل تشخیص بوده و نمایانگر عفونت در فرد می باشد(۱۳).

فاکتورهای ویرولانس متعددی مانند آنتی ژن های مربوط به پروتئین های ترشحی در بیماریزایی *هلیکو باکتر پیلوری* دخالت دارند. این آنتی ژن ها شامل:

اوره آز، هماگلوتینین، LPs ، پروتئین CagA ، سیتو توکسین واکوئوله کننده به نام Vac و همچنین فاکتورهای بیماریزای دیگری مانند فلاژل و پروتئین های غشا خارجی وپروتئین های شوک حرارتی یا HSP هم دخالت دارند که از جمله عوامل آنتی ژنیک به شمار می آیند.(۱۷و۷)

فاکتورهای بیماریزایی OMPو HSP *هلیکو باکتر پیلوری* قادر به نفوذ در لایه های چسبنده مخاطی معده می باشند و باعث تخریب سلولهای اپیتلیال معده و اولسراسیون موکوزال معده می شوند و نتیجه آن تعدیل سیستم ایمنی میزبان می باشد.(۱۴ و۱۵)

پروتئین های غشاء خارجی (OMP) شامل:

Alp AoB و HoPZ و HoPs A-E و HPaA (H.Pylori agglutinin) ، HsP 60 و 70 (Heat shock)

و BabA و LPs (Proteins) و LPs (adhesion for gastric mu(in) Nap و LPs (adhesion for gastric mu(in) Nap و LPsO antigen و Core و پروتئین های ۶۳ و ۶۱ ، ۲۵ ، ۶ ، ۱۹ کیلو دالتونی و گیرنده های سلولی لوئین b، N استیلنوراسینیل لاکتوز (سیالیک اسید)، لاکتوزیل سر اسید سولفات، لامینین، لوئیس X ، مویسن، هپاران سولفات و دیگر پلی ساکاریدهای سولفاته، فسفاتیدیل اتانول امین، گانگلیوتری اسیل سرامید، بتا اینتگرین.(۳و۱۸)

پروتئین HSP فراوان ترین پروتئین سلولی است و جزء عوامل پاتولوژیک و استرس های فیزیولوژیک محسوب می شود. پروتئین های شوک حرارتی (Heat shock proteins) در هدایت و عرضه آنتی ژن ها از طریق MHC کلاس I و القای پاسخ سلولهای $TCD8^{+}$ نقش مهمی دارند. امروزه این نقش HSP ها به عنوان مارکری مناسب برای تهیه واکسن های ضد سرطان مورد استفاده قرار می گیرد.

پروتئینHSP به‌عنوان چاپرون‌های مولکولی در فرآیندهای تجمع‌وانتقال پپتیدها و پردازش آنتی‌ژن‌ها تحت شرایط فیزیولوژی نقش دارد. این ادهزین‌های *هلیکو باکتر پیلوری* به عنوان یک مارکر مولکولی در تشخیص*Hpylori* به‌کار می‌رود. (۱۹و۳)

ژن‌های*hpa A*، 2 *babA* ، *hsp70*پروتئین‌هایی را کد می‌کنندکه بیماریزایی باکتری‌رابا افزایش تولید سیتوتوکسین و افزایش چسبندگی درسلول میزبان تسهیل می‌کنند. حضور این ژن ها، پیامدهای کلینیکی شدیدی را در بیماران گاسترودئودنال و دیسپپسی ایجاد می کند. (۳و۷و۱۰و۸)

تاریخچه کشف هلیکو باکتر پیلوری:

برای اولین بار در سال ۱۸۹۳ وجود ارگانیسم های مارپیچی کلونیزه شده در مخاط معده سگ های سالم توسط Bizzozero در ایتالیا گزارش شد ولی اولین مورد انسانی آن بیش از ۲۰ سال بعد، در سال ۱۹۰۶ توسط Krienits گزارش گردید (۹۷). در سال ۱۹۷۵، Steer با یک مطالعه وسیع روی نمونه های بیوپسی مبتلایان به زخم معده، وجود این باکتریها در روی سلولها اپتلیوم معده اثبات نمود(۲۰)

روبین وارن پاتوبیولوژیست استرالیایی در سال ۱۹۷۹ در نمونه های بیوپسی معده بیماران مبتلا به گاستریت، باکتریهای خمیده و اسپیرال را که در زیر لایه پوششی معده قرار گرفته بودند مشاهده کرد ولی قادر به کشت آنها نبود (۱۱)

وی این فرضیه، که بوجود آمدن گاستریت نتیجه عفونت مخاط بوسیله باکتری است را، با باری مارشال مطرح کرد، سپس وارن و مارشال در سال ۱۹۸۳ از نمونه های بیوپسی بیماران مبتلا به گاستریت مزمن این باکتری را جدا کرده و توانستند کشت دهند (۱۱ و۲۰)

از آن زمان قریب به ۱۰ سال طول کشید تا جامعه پزشکی به وجود یک ارتباط منطقی بین این باکتری و بیماری دستگاه گوارش متقاعد شود (۲۰). طی آزمایشات بعدی که توسط مارشال و وارن بر روی داوطلبان انجام شد، مشخص شد این باکتری ساکن معده انسان بوده و می تواند القاء کننده التهاب موکوس معده یا گاستریت شود. تا قبل از کشف *هلیکو باکتر پیلوری* علت ایجاد زخم پپتیک را ترشح بیش از حد اسید معده و آسیب ناشی از آن می‌دانستند اما پس از آن این تئوری دستخوش تغییر گردید. نتیجه تحقیقات متعدد سرانجام سبب شد که در سال ۲۰۰۵، جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی، به خاطر کشف *هلیکو باکتر پیلوری*، باکتری مارپیچی عامل گاستریت و زخمهای پپتیک، به وارن و مارشال تعلق گرفت (۲۰).

۱-۲-طبقه بندی (تاکسونومی):

وارن و مارشال با ارائه گزارشی در سال ۱۹۸۳ مبنی بر کشت و جداسازی ارگانیسم های خمیده و مارپیچی گرم منفی از نمونه های بیوپسی معده اکثر بیماران مبتلا به گاستریت مزمن و زخم معده، برای اولین بار این باکتری را ارگانیسم شبیه کمپیلوباکتر (Campylobacter – Like organism) نامیدند.کمپیلوباکتر مشخص کننده جنس است که باکتری Campylobacter pyloridis در آن قرار دارد و پیلوریدیس نیز مشخصه محلی است که باکتری معمولا از آنجا جدا می شود. از آنجایی که این نام از نظر گرامری غلط بود آنرا به Campylobacter pylori تغییر دادند (۲۳).

از نظر خصوصیات ظاهری و ساختمانDNA این باکتری شباهت زیادی به جنس کمپیلوباکتر دارد، اما به علت تفاوت های زیر نمی توانست در این جنس باشد:

۱- اوره آز مثبت بودن (توانایی بالا در هیدرولیز اوره)

۲- پروفایل ویژه اسیدهای چرب (درصد بالای اسیدهای ۱۴ کربنه، درصد کم اسیدهای ۱۶ کربنه و وجود اسید آمینه ۱۸ کربنه)

۳- داشتن چند تاژک پوشش دار

در طبقه بندی بر اساس *۱۶S rRNA* توالی این باکتریها ارتباط نزدیکی با ولینلا (wolinella) داشت، اما به خاطر تفاوت های زیادی که از نظر خصوصیات بیوشیمیایی و ویژگی های رشد بین هلیکو باکتر و ولینلا بود حضورش در این جنس نامناسب بود (wolinella کاتالاز و اوره آز منفی است) (۲۴).

W.succinogene (کاتالاز منفی، اوره آز منفی، فاقد گاماگلوتامیل ترنس پپتیداز یا فعالیت آلکالن فسفاتاز است) و در ۳۰ درجه سانتیگراد، ۵٪ گلیسین رشد نمی کنند. تمام این ویژگیها در مورد *هلیکو باکتر* پیلوری عکس می باشد (۲۳).

در نهایت Goobert و همکارانش پیشنهاد کردند که C.pylori به جنس جدید *هلیکو باکتر* منتقل شدند. این نام از لغت یونانی قدیم به معنی فنری یا مارپیچ گرفته شد. واژه پیلوری نیز نشانگر محل استقرار و جداسازی این باکتری از بدن انسان است که در نزدیکی دریچه پیلور معده می باشد.جنس *هلیکو باکتر* به شاخه پرتئو باکتر یا سه، رده اپسیلون پرتئو باکتر یا سه، راسته کمپیلو باکتریال و خانواده هلیکو باکتریاسه تعلق دارد.طبقه بندی گونه های *هلیکو باکتر* توسط استانلی و همکارانش بر اساس ترتیب *۱۶S rRNA* انجام گرفت. که گونه های دیگری را در جنس *هلیکو باکتر* مشخص کردند (۲۵). در حال حاضر جنس *هلیکو باکتر* شامل بیش از ۲۰ گونه است (۲۶).که بعضی از آنها بصورت غیر بیماریزا (کومنسال) و بعضی بعنوان بیماریزا از بدن انسان جدا می شوند. موارد بیماریزای جدا شده از انسان در جدول زیر آمده است:

جدول۱-۱ گونه های هلیکو باکتر مرتبط با بیماریهای انسان(۲۷)

گونه ها	میزبان مخزن	بیماری در انسان	فراوانی
H.pylori	انسان، پریگمات ها، خوک	گاستریت، زخم های گوارشی، آدنوکار سینومای گاستریت	معمول
H.cinoedi	انسان، هامستر	التهاب معده،سپتیسمی پرولکتیک (کلون)،Celltis	غیر معمول
H.fennellioe	انسان	التهاب معده، سپتیسمی پرولکتیک (کلون)،	غیر معمول
H.canodensis	انسان	التهاب معده	به ندرت
H.canis	سگ	التهاب معده	به ندت

H.pullorum	Poultny	التهاب معده	به ندرت

۱-۲-۱ گونه های هلیکو باکتر

گونه های *هلیکو باکتر* را می توان در دو گروه اصلی طبقه بندی نمود:

۱- *هلیکو باکترهای* معدی

۲- *هلیکو باکترهای* روده ای

جدول۲-۱ گونه های *هلیکو باکتر* بر حسب قرارگیری در دستگاه گوارش

قسمت دستگاه گوارش / نوع باکتری	معده	روده
H.mustelae	+	−
H.acinonyx	+	−
H.nemestrinae	+	−
H.felis	+	−
H.heilmannii	+	−
H.rappini	−	+
H.bilis	−	+
H.pullorum	−	+
H.ametensis	−	+
H.hepaticus	−	+
H.muridarum	−	+
H.canis	−	+
H.fennelliae	−	+

۱-۲-۱-۱ هلیکو باکترهای معدی:

این گونه از *هلیکو باکترها*، با داشتن آنزیم اوره از وفلاژل های پر تحرک، خود را با شرایط اسیدی معده سازگار می کنند و سبب ماندگاری در معده و کلونیزاسیون در لومن معده می شوند.

هلیکو باکتر پیلوری دارای زیر گون های زیر است :

H .heilmannii و و*H. acinonyx* و*H.nemestrinae* و *Helicobacter felis*

***Helicobacter heilmannii*(Gastrospirillum hominis)**

یکی از گونه های شناخته شده جنس هلیکو باکتر می باشد و محل استقرار آن مخاط معده است و تنها هلیکو باکتر غیر از هلیکو باکتر پیلوری است که در مخاط معده انسان جایگزین و با گاستریت همراه است، این ارگانیسم درشت مارپیچی شکل دارای ۱۰-۵ میکرو طول و ۰/۳ میکرومتر عرض می باشد دارای ۴ یا ۶ مارپیچ است.

Helicobacter felis

این باکتری در سال ۱۹۸۸ از مخاط معده گربه جدا گردید. این ارگانیسم به شدت مارپیچ بوده و دارای دسته های فلاژن غلافدار قطبی است. ۰/۴ میکرومتر عرض . ۷/۵ – ۵ میکرومتر طول دارد.

این باکتری میکروآئروفیل بوده ولی در شرایط بی هوازی در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد قادر به رشد می باشد. این باکتری بر اساس مقایسه توالی *S rRNA* ۱۶ و سایر خصوصیات بیوشیمیایی تحت عنوان*Helicobacter felis* نامیده شد.

Helicobacter.nemestrinae

از نظر ژنتیکی مشابه *هلیکو باکتر پیلوری* می باشد، از نظر فنوتیپی کمی شباهت دارد. باسیل های مارپیچی به پهنا ۰/۲-۰/۳ میکرومتر و درازای ۵-۲ میکرومتر هستند.

Helicobacter acinonyx

بسیار شبیه به *هلیکو باکتر پیلوری* می باشد، شباهت توالی آن با *S rRNA* ۱۶ ، ۹۷/۴٪ می باشد. باسیل های مارپیچی و کوتاه به پهنای ۰/۳ میکرومتر و درازای ۲-۱/۵ میکرومتر هستند که ۵-۲ فلاژل تک قطبی غلاف دار دارند.

Helicobacter mustelae

محل استقرار این ارگانیسم مخاط معده موش خرما است. این گونه دارای فلاژل های قطبی و جانبی است، اما فلاژل *هلیکو باکتر پیلوری* محدود به دو قطب باکتری است. این باکتری در شرایط بی هوازی با CO_2 و دمای ۴۲ درجه سانتیگراد رشد می کند (۲۶و۲۸).

۱-۲-۱-۲ هلیکو باکترهای *روده ای:*

این گونه از *هلیکو باکترها*، در نواحی تحتانی دستگاه گوارش (شامل نواحی ایلئوم و کلون) انسانها و دیگر پستانداران کلونیزه می شوند، این باکتریها سبب عفونت مزمن، ازدیاد تکثیر سلولهای اپیتلیال و نئوپلازی، می شوند. همچنین (در حیوانات) اختلالات کبدی را ایجاد می کنند.

Helicobacter cinadei

این ارگانیسم در گذشته تحت عنوانCampilobacter cinadei طبقه بندی می شد و اولین بار از روده افراد همجنس باز مبتلا به تورم رکتوم و کلون جدا گردیده است. سندرمی را در ارتباطH.cinadei توصیف نموده اند شامل باکتری و تب همراه با لکوسیتوز و ترومبوسیتوپنی است. این باکتری راعامل گاستریت انسانی مخصوصا در افراد با ضعف سیستم ایمنی گزارش شده است.

Helicobacter fennelliae

این باکتری نیز همانندH.cinadei در گذشته تحت عنوانC.fennelliae نامگذاری می شد و اولین بار از افراد همجنس باز آلوده بهHIV که مبتلا به التهاب رکتوم و کولون بودند جدا گردید. این هلیکو باکتر اوره آز منفی می باشد.

Helicobacter canis

باسیل های باریک مارپیچ با پهنای ۰/۲۵ میکرومتر و طول ۴ میکرومتر می‌باشند. کلنی های سر سوزنی، غیر پیگمانه و آلفا همولیتیک بعد از ۴۸ ساعت روی آگار خوندار در دمای ۴۲ درجه سانتیگراد رشد می کنند. این گونه ها کاتالاز منفی، اوره آز منفی و نیترات منفی هستند و از مدفوع انسان جدا شده است. البته پاتوژنیستی ارگانیسم هنوز نامشخص است.

Helicobacter muridarum

این باکتری مارپیچی شکل و میکروآئروفیل، اولین بار در مخاط روده موش صحرایی جدا گردید. باعث پیدایش گاستریت می شود. این باکتری در دمای ۳۷ درجه رشد می کند.

Helicobacter hepaticus

این باکتری از کبد موشهای مبتلا به هپاتیت مولتی فوکال (چند منطقه ای) جدا گردیده است.. کلنی باکتری در شرایط دمای ۴۲ درجه سانتیگراد رشد نمی کند.

Helicobacter pametensis

باکتری خمیده با عرض ۰/۴ میکرومتر و طول ۱/۵ میکرومتر با یک فلاژل غلاف‌دار و قطبی است گاهی نیز سه فلاژل دارد. در ۴۲ درجه سانتی گراد رشد می‌کند.

Helicobacter pullorum

این ارگانیسم شبیه کمپیلو باکتر است با یک فلاژل منفرد، تک قطبی و فاقد غلاف، سلولها میله های باریک و تا حدود منحنی شکل هستند با طول ۴-۳ میکرومتر که در ۴۲ درجه سانتی گراد رشد می کنند.

Helicobacter bilis

سلول ها کمی مارپیچی هستند. ۰/۵ میکرومتر پهنا و ۵-۴ میکرومتر درازا دارند. سلول های موکوئیدی در محیطهای کشت کهنه شکل می گیرند. کلنی ها باریک با لایه نازک گسترده روی محیط آگار ظاهر می شوند. میکروآئروفیلیک هستند و در ۴۲ درجه سانتیگراد و در ۲۰٪ صفرا و ۰/۴٪ TTC رشد می کنند. اوره آز مثبت هستند .

(**Flexispira rappini**)*Helicobacter rappini*

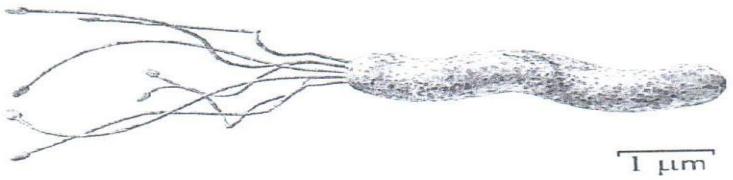
این باکتری از مخاط معده سگ جدا شده است. سلولهای آن میله ای و مشابه H.muridarum است. دارای فیبریل های پری پلاسمیک می باشد. ظاهرا این باکتری قادر است از جفت عبور کرده و سبب نکروز حاد کبد در جنین گوسفند و سقط گردد (۲۶و۲۸و۲۹).

۱-۳-اختصاصات میکروبیولوژی هلیکوباکتر پیلوری:

میکرو ارگانیسمی که بوسیله وارن و مارشال شناخته شد در ابتدا تحت عنوان میکرو ارگانیسم شبیه به کمپلو باکتر (CLO) و سپس کمپلو باکتر پیلوریدیس نام گرفت. هر چند بررسی های بعدی نشان داد که این ارگانیسم متعلق به جنس کمپلو باکتر نیست و نام این ارگانیسم به هلیکو باکتر تغییر یافت. *هلیکو باکتر پیلوری* یک باکتری گرم منفی خمیده مارپیچی شکل شبیه بال پرنده بود که ابتدا در لایه های مخاطی لوله گوارشی انسان پیدا شد. امروزه از طریق بررسی سکوانسRNA ریبوزومی و تعیین قرابت، ارتباط بین باکتریها توانسته اند اختصاصات بیشتری از جنس هلیکو باکتر را تعیین نمایند (۲۹)

۱-۳-۱ مورفولوژی:

هلیکو باکتر پیلوری باکتری گرم منفی از جنس *هلیکو باکتر* می باشد که خمیده مارپیچی، sشکل و میکروآئروفیل است. ابعاد آن ۳/۵ – ۲/۵ طول و عرض آن ۱-۰/۵ میکرون و ۳ نانومتر درازا است، دارای یک یا ۲ پیچ هستند. هلیکو باکتر پیلوری فاقد اسپور و متحرک می باشد. دارای ۸-۴ تاژک غلاف دار به طول ۲/۵ میکرون و ضخامت ۳ نانومتر است که در یک قطب سلول قرار می گیرد (تصویر ۳). هلیکو باکتر پیلوری دارای حرکت چرخشی و خزشی می باشد و در محیط های ویسکوز مثل مخاط معده حرکت آن بهتر و سریعتر می باشد (۳۰).



تصویر۴:شکل شماتیک *هلیکوباکترپیلوری*

هلیکو باکتر پیلوری در حین تقسیم دارای اشکال متنوعی است که نسبت به سایر باکتری ها متفاوت است. به عنوان مثال درE.coli با تشکیل سپتوم و بدون تغییر در مورفولوژی آن سلول از وسط دو تا می شود اما این روند در هلیکو باکتر پیلوری دیده نمی شود. مشاهدات میکروسکوپی از نمونه های بیوپسی افراد مبتلا به زخم معده بیانگر این موضوع بود که هلیکو باکتر پیلوری در حین تقسیم دارای چندین شکل می‌باشد. علاوه بر این که دارای فرم خمیدگی است، چندین شکل دیگر هم شامل u(نعلی شکل) و o(حلقه ای)، E، C، V، Aدرآن دیده می شود. (۳۱).

هلیکو باکتر پیلوری پس از ۱-۲ ساعت در معرض هوا قرار گرفتن در دمای اتاق به شکل کوکسی درآمده و در این حالت میکرو ارگانیسم نمی تواند درsubculture رشد کند (۲۶).

اشکال کوکوئیدی وقتی ایجاد می شوند که پوشش خارجی جدا شده و رشد معمولی متوقف شود و با ایجاد خمیدگی باسیل به داخل سیتوپلاسم قطب های سلولی در مجاورت هم قرار گیرند و. به شکل گرد در می آیند. چنین فرم هایی کوکوئیدی به نظر نمی رسد که بیماریزا باشند. بعضی محققین تصور می کنند که فرم کوکوئیدی فرم مرده یا نابود شده *هلیکو باکتر پیلوری* است در حالی که بعضی دیگر تصور می کنند که حالت غیر فعال *هلیکو باکتر پیلوری* می باشد در حالیکه شکل کوکوئید می تواند نقش اسپور را برای باکتری داشته باشد ولی هیچ مدرکی دال بر این نیست که این شکل از باکتری قابل انتقال باشد (۳۲).

۱-۳-۲ ساختمان ژنتیکی:

هلیکو باکتر پیلوری دارای یک مولکولDNA حلقوی بسته می باشد، اولین بار سکوانس کاملDNA کروموزومی یک سویه از *هلیکو باکتر پیلوری* در سال ۱۹۹۷ توسط مرکز تحقیقاتی در آمریکا (IGR) منتشر گردید. *هلیکو باکتر پیلوری* قادر است در محیطهای متنوعی زندگی کند، اما در مقایسه با باکتریهایی که در محیطهای متنوعی می توانند زندگی کنند دارای ژنوم کوچکی است که شامل ۱۶۶۷۸۷۶ جفت باز یعنیMb ۱/۷ است. (۱/۴ تا ۱/۷۳ مگا جفت باز طول دارد). ژنوم E.coli (Mb ۴/۶) و ژنوم سودوموناس ائروژینوزا (Mb ۵/۸) باز دارند. (ژنوم هلیکو باکتر پیلوری، ژنوم باسیلE.coli است.بعلاوه *هلیکو باکتر* دارای تعداد کمتری تنظیم کننده است. مطالعات زیادی تائید می کند که هلیکو باکتر پیلوری فقط در محیط معده

توانایی حیات دارد و مسیرهایی جهت تولید آنزیم هایی که این باکتری را برای بقای خود در محیط ناسازگار معده لازم دارد، دائما در حال فعالیت و تکاپو هستند.درصدGC این باکتری ۳۵ تا ۴۰٪ می باشد. هلیکو باکتر پیلوری از نظر ژنتیکی غیر یکنواخت و هتروژن است که این خاصیت شرایط را جهت کلونیزه شدن در شرایط سخت معده فراهم می سازد و از طرفی این امکان را فراهم می کند که روشهای مختلفی برای نو ترکیبیDNA و حذف توالیهای بیگانه فراهم می کند (۲۶و۳۳).

در ۴۵٪ از سویه های هلیکو باکتر پیلوری پلاسمید وجود دارد. استانلی و همکارانش، ۱۲ پلاسمید با اندازه های مختلف بین ۱/۸ تا ۶/۳ کیلو جفت باز در سویه‌هایی که از نظر جغرافیایی مختلف بودند را گزارش کردند که در بعضی سویه ها دو پلاسمید با اندازه های مختلف وجود داشت اما اکثرا دارای تنها یک پلاسمید بودند. آنالیز توالی نشان داد که هلیکو باکتر پیلوری دارای سیستم پیشرفته ای برای حرکت، بدست آوردن آهن، تعدیل و تغییرDNA می باشد (۲۵). وجود نواحی بسیار متغیر (Hyper Variable) در ژن های کد کننده ساختار سطحی باکتری می باشد به باکتری این امکان را می دهد که از واکنش های ایمنی میزبان با تغییر در آنتی ژن‌های سطحی خود فرار کنند. (۳۴)

۱-۳-۳ فیزیولوژی و متابولیسم

هلیکو باکتر پیلوری یک ارگانیسم شیمو ارگانوتروف می باشد و متابولسم آن هوازی است. قادر به کاتابولیسم قندها نمی باشد. یعنی نه آنها را اکسید و نه تخمیر، بنابراین هر دو تست (VP, MR) منفی می باشد. قادر به هیدرولیز نشاسته کازئین، ژلاتین و تیروزین نمی باشد. پیگمان تولید نمی کند اما اکثرا کاتالاز و اکسیداز مثبت هستند (۳۵).

این باکتری همچنین از تجزیه سرین، آلانین، آسپارتیک اسید و پرولین انرژی بدست می آورد. متابولیسم پیروات منعکس کننده ویژگی میکروائروفیل بودن این ارگانیسم می باشد، چرخه کربن به طور کامل انجام نمی گیرد و مسیر کلی اکسالات هم در این باکتری وجود ندارد. *هلیکو باکتر پیلوری* اکسیداز و کاتالاز مثبت است و در ۴٪ تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTca) قادر به رشد می باشد. همچنین قادر به تولید آنزیم های اوره آز، آلکالین فسفاتاز، اسید فسفاتاز و لوسین آریل آمیداز می باشد (۳۴).

رشد *هلیکو باکتر پیلوری* در اکسیژن ۵٪ و ۱۰-۵٪ Co_2 صورت می گیرد و تمام سویه های هلیکو باکتر پیلوری در درجه حرارت محدود بین $^{\circ c}$ ۳۳-۴۰ رشد می کنند و این باکتری در درجه حرارت کمتر از $^{\circ c}$ ۲۵ رشد نمی کند. (۲۶)

۱-۳-۴ ساختار دیواره سلولی:

هلیکو باکترها همان ساختار دیواره سلولی باکتری های گرم منفی را دارند. پوشش خارجی این باکتری نسبتا آب دوست (هیدروفیل) بوده و شارژ الکتریکی منفی دارد. پروفایل اسید چرب *هلیکو باکتر پیلوری* تا حدودی غیر معمول است و با نمونه معمول کمپیلو باکترها متفاوت بوده و یکی از دلایل جداسازی این باکتری از جنس کمپیلو باکترها می باشد (۲۸).

اسیدهای چرب این باکتری غالبا ۱۸، ۱۶، ۱۴ و ۱۹ کربنه می باشد. از شایعترین اسیدهای چرب در این باکتری ۲۴٪ تا ۳۱٪ اسید مریستیک، ۲۰٪ تا ۴۵٪ اسیدهای چرب ۱۹ کربنه سیکلو پروپان. بیشترین چربی های موجود در دیواره این باکتری به ترتیب عبارتند از: فسفولیپید ۴ و ۷۳٪ ، گلیکو لیپید ۶ و ۲۰٪ و لیپیدهای طبیعی ۶٪) و از مهمترین فسفو لیپیدها می توان به از فسفاتیدیل اتانول آمین (۷۹/۱٪)، کاردیولیپین و فسفاتیدیل گلیسرول اشاره کرد. اگرچه ترکیبات کلسترول دار در باکتریها نادر می باشد ولی وجود انواع کلسترول گلیکوزیله در سویه های هلیکو باکتر گزارش شده است و می توان از این مارکر برای تشخیص استفاده کرد (۳۶).

۱-۳-۴-۱ ساختار پپتیدوگلیکان:

حدس زده می شود که هلیکو باکتر پیلوری ۴ نوع PBPs تولید می‌کند (۱۹).

۱-۳-۴-۲ غشای خارجی:

مثل بقیه باکتریهای گرم منفی، غشاء خارجی هلیکو باکتر پیلوری دارای LPS، پروتئین های غشا (پورین ها) و لایه های فسفو لیپیدی می باشد.پروتئین های غشا خارجی در چسبندگی و کلونیزاسیون و پاسخهای ایمنی نقش دارد. پورین ها همچنین در انتقال مواد نقش ویژه ای ایفا می کنند. *هلیکو باکتر پیلوری* حداقل ۵ پروتئین غشای خارجی (HopA-E) در محدوده ۶۷-۴۸ کیلو دالتون دارد که این پروتئین ها توانایی ایجاد منافذی را دارند طوری که هر کدام اختصاصی برای سوبسترای خاص می باشند. به نسبت سایر باکتریها قطر منافذ در *هلیکو باکتر* کمتر است و از این نظر با سودوموناس ائروژینوزا شبیه است که می تواند به مقاومت این باکتری در برابر آنتی بیوتیک های قطبی کمک نماید (۱۹).

به نظر می رسد که لیپو پلی ساکارید *هلیکو باکتر* فعالیت بیولوژیکی کمتری نسبت به لیپو پلی ساکارید باکتری های روده ای دارا باشد. با وجودی که آنتی ژن های مرکزی LPS (لیپو پلی ساکارید) مشترک هستند، آنتی ژن های زنجیره جانبی خاص هر سوش می باشند (۳۷).

زنجیره پلی ساکاریدی مستقر بر لیپیدA در باکتریهای مختلف گرم منفی متفاوت است و حتی در بین سویه های مختلف نیز تفاوتهای مختصری دارد. این ترکیب شدیا آنتی ژنیک است. علاوه بر ترکیبات معمول موجود در دیواره سلولی مشخص شده است که بعضی از پروتئین ها که بطور معمول در سیتوپلاسم یا غشا سیتوپلاسمی باکتری مستقر هستند در انتهای فاز لگاریتمی می توانند در دیواره *هلیکو باکتر* مستقر گردند مثل آنزیم اوره آز، کاتالاز، HspBو HspAو سوپر اکسید دیسموتاز.

۱-۳-۵ ساختار آنتی ژنیک:

الف- پروتئین های غشا خارجی:

هلیکو باکتر پیلوری حداقل ۴ پروتئین غشای خارجی در محدوده ۴۸-۶۷ کیلو دالتون دارد. اگرچه تفاوتهای قابل شناسایی از نظر پروتئین های غشا خارجی بین گونه‌های هلیکو باکتر پیلوری وجود دارد ولی همین تفاوتها بین گونه های با منشاهای مختلف جزئی هستند. حضور این پروتئین ها با وزن خاص، سیستم دفاعی با آنتی بادی ویژه ای را می طلبد که خود عاملی است برای شناسایی و تشخیص بیماری ناشی از *هلیکو باکتر* پ‌یلوری به عبارت دیگر ردیابی این پروتئین ها در دیواره خود روش اختصاصی مناسبی برای شناسایی *هلیکو باکتر پیلوری* می باشد (۳۸).

ب- آنتی ژن O:

یکی از اجزا اصلی زنجیره جانبی در این باکتری وجود توالی های تکراری N- استیل لاکتوز آمین که مشابه تیپ ۲ آنتی ژن لوئیس گروه خونی در انسان است. اخیرا شواهدی بدست آمده که آنتی ژنهای این باکتری با تیپ ۱ گروه خونی لوئیس هم تشابه دارد (۱۹).

پ-آنتی ژنهای فلاژل

پروتئینهای تاژکی که ۵۶ و ۵۷ کیلودالتون وزن دارند خاصیت آنتی ژنیک دارند و با آنتی بادیهای تولید شده علیه کمپیلو باکتر ججونی واکنش متقاطع دارند (۳۹).

ت-آنتی ژنهای مربوط به پروتئین های ترشحی:

یکی از آنتی ژنهای *هلیکو باکتر پیلوری* اوره آز آن می باشد که پروتئینی است با وزن مولکولی زیاد و متصل به سلول باکتری که بطور اختصاصی آنرا HM- ((Associated Protein High Molecular cell) :HM-CAP) CAPمی نامند. این آنتی ژن توسط تمام سوشهای *هلیکو باکتر پیلوری* به مقدار بسیار زیاد تولید می گردد (۴۰).

ج-هماگلوتین آنتی ژنیک:

این ترکیب به یک رسبتور خاص در سلول های اپتلیال به نام NLBH (N-acetyl neuramy L Lactose Binding Hamagglutinin) متصل می‌شود. این هماگلوتنین حساس به حرارت بوده و توسط پاپائین و پروتئیناز تجزیه می‌شود و مقاوم به پپسین و ترسیپین است. در واقع این عامل فاکتور کلونیزه کننده باکتری است چون قادر است لایه‌ای شبیه به کپسول در اطراف باکتری ایجاد کند (۴۱).

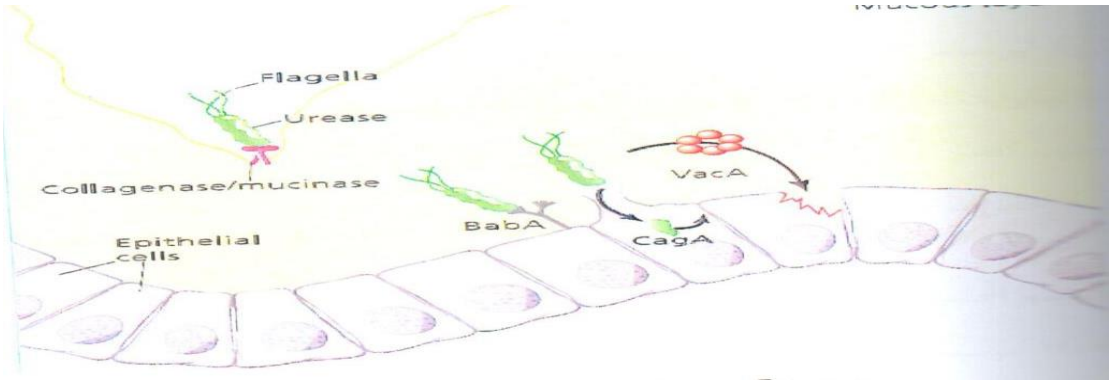
۱-۴-جایگاه هلیکو باکتر پیلوری

زیستگاه اصلی باکتری مخاط معده انسان است، این باکتری درزیر لایه موکوسی در مجاورت سلولهای پوششی بویژه در اطراف اتصالات بین سلولی جایگزین می شود. *هلیکو باکتر پیلوری* ممکن است در هر قسمتی از معده دیده شود، ولی ناحیه آنتروم مناسب ترین جایگاه آن می باشد. این باکتری، در دوازدهه و مری نیز جایگزین می شود. به شرطی که بافت آنها

تغییر کرده و تیپ سلولهای معده جایگزین آنها شود (متاپلازی معده)، ولی اگر سلولهای معده تغییر کند و تبدیل به تیپ سلول های روده گردد (متاپلازی روده)، این باکتری در آن جایگزین نخواهد شد، که این خود دلیل بر اختصاصی بودن باکتری برای سلولهای پوششی معده می باشد. *هلیکو باکتر پیلوری* با داشتن خصوصیات منحصر به فرد مثل آنزیم قوی اوره آز برای از بین بردن شرایط سخت اسیدی، حرکت برای فرار سریع از محیط نامساعد، عوامل زیاد چسبندگی که این باکتری را شدیدا چسبنده به مخاط می کند برای مقاومت در برابر حرکات دودی معده و بسیاری عوامل دیگر، قادر به ماندن در محیط و ایجاد عفونت می باشد. جالب توجه این است که محیط مناسب رشد این باکتری تنها معده می باشد و اختصاصا به طور معمول تنها در این شرایط و محیط قادر به چسبیدن به مخاط و ایجاد عفونت است و به مخاط دیگر و شرایط تمایلی نشان نمی دهد. بنابراین با کشف این باکتری، نمونه های حاصل از معده و مخاط آن نیز به نمونه های ارسالی به آزمایشگاه میکروب شناسی برای کشت و جداسازی عامل عفونت در معده اضافه شدند.یکی از مشکلات عمده در درمان بیماران مبتلا به *هلیکو باکتر پیلوری* عفونت مجدد با سویه های دیگر *هلیکو باکتر پیلوری* است که احتمال کلونیزاسیون این باکتری را در سایر بافت های بدن مطرح می کند. با توجه به این که بافت های لوزه و آدنوئید در مدخل دستگاه گوارش و تنفسی قرار گرفته اند، شاید محلی برای کلونیزاسیون *هلیکو باکتر پیلوری* و مخزنی برای عفونت مجدد با آن باشند (۲۶و۱۹).

۱-۵کلونیزاسیون هلیکو باکتر پیلوری:

بدنبال ورود *هلیکو باکتر پیلوری* به مخاط معده توسط فلاژلهای قطبی اش درون موکوس معدی چسبنده شنا کرده و به سلولهای اپیتلیال معدی می چسبد تنها یک درصد کمی از کل جمعیت *هلیکو باکتر پیلوری* به اپیتلیوم معدی می چسبند کمتر از یک درصد باقی جمعیت در لایه مخاطی معده میمانند و یا توسط پریستالسیس یا مکانیسمهای دیگر پاک می شوند. در طی چسبیدن *هلیکو باکتر* پیلوری یک تمایل به اتصالات بین سلولی اپیتلیال معده وجود دارد، احتمالا *هلیکو باکتر پیلوری* ابتدا به نواحی میکروویلی سلولهای اپی تلیال معده می چسبند سپس میکروویلی برهنه شده و پس رفت می کند و بدنبال چسبیدن محکم تر زوائد به شکل فنجان و پایه ستون به همراه پلیمریزاسیون اکتین و آرایش مجدد اسکلت سلولی ایجاد می شود. چسبیدن محکمتر منجر به افزایش گلیکو پروتئین ها سیالیک اسید در سطح سلول میزبان می شود و به واسطه سیتوتوکسین واکوئله کننده دژنرسانس سلولی آپوپتوزیس ایجاد می شود (۲۶).



تصویر۵: ورودهلیکوباکتر پیلوری به سلولهای اپیتلیال معده

توانایی هلیکو باکتر پیلوری در اتصال اختصاصی به سلول های پوششی معده باعث می شود که این باکتری در برابر حرکات دودی معده، Turn overسلولی و ترشح مداوم موکوس موقعیت تثبیت شده ای داشته باشند. اگرچه هلیکو باکتر پیلوری تقریبا منحصرا به مخاط ناحیه آنتروم معده که اسیدیته کمتر دارد می چسبد اما گاهی در جسم معده تحت شرایط ترشح اسید کم مثلا در بیمارانی که تحت مداوای طولانی مدت آنتی اسید هستند می تواند جایگزین شود. این گونه بیماران در معرض خطر ابتلا به سرطان معده هستند.چسبیدن *هلیکو باکتر پیلوری* مقدمه جایگزینی است و باکتری را نسبت به باکتری های غیر چسبنده ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر مقاوم تر به آنتی بیوتیک ها می سازد. هلیکو باکتر پیلوری به مولکولهای مملو از اسید سیالیک روی غشاء سلولهای مخاطی می چسبد و تشکیل کلنی می دهد. گیرنده های سلولی ادهزینهای *هلیکو باکتر* متنوع هستند مثل آنتی ژن لوئیس b، Nاستیل نورامینیل لاکتوز، لاکتوزیل سرامید سولفات، لامینین، لوئیس x، موسین، هپاران سولفات، دیگریلی ساکاریدهای سولفاته، فسفا تیدیل اتانل آمین، گانگلیوتری اسیل سرامید، ... اینتگرین.

۱-۵-۱چگونگی اتصال هلیکو باکتر پیلوری به سلول میزبان:

ادهزین های ترکیباتی از جنس پروتئین، گلیکو کنژوگه ها و لیپیدها باکتریایی، که در سطح باکتری قرار گرفته و در مراحل اولیه جایگزینی برای ایجاد ارتباط بین سطح سلول میزبان و باکتری دخالت می کنند. بنابراین عموما به عنوان فاکتورهای ویرولانس نیز محسوب می شوند.

۱-۵-۱-۱ لکتین های (هماگلوتینین) سیالیک اسید:

یک هماگلوتینین به وزن مولکولی ۲۹ کیلو دالتون می باشد (هلیکو باکتر پیلوری aA) که به گیرندهN-L استیل نورامینیل لاکتوز موجود در سطح سلول های پوششی معده متصل می شود. اتصال محکم این مولکول ها به گیرنده های سطحی سلول، خود باعث پیدایش ضایعاتی در مخاط می شود. به علاوه اتصال باکتری باعث افزایش جذب توکسین ها و آنتی ژن های باکتری توسط سلول های پوششی می گردد.

۱-۵-۱-۲ ادهزین های متصل شونده به Lewis b

چندین ادهزین در *هلیکو باکتر پیلوری* برای اتصال به آنتی ژن هایLewis با قسمت فوکوز انتهایی (کـه در انسـان هـای بـا گروه خونیo یافت می شود) گزارش شده است، اتصال این ادهزین ها به آنتی ژن های اختصاصی گـروه خـونی بیمـاری زخـم معده و آدنو کارسینومای معده راتوصیف می کند.(۷)

اولین ادهزین *هلیکو باکتر پیلوری* برای آنتی ژن لوئیسb به عنوانBab A کـه از پـروتئین هـای غشـا خـارجیOMP اسـت شناسایی شد. این ادهزین در بعضی از هلیکو باکتر پیلوری ها وجود دارد و آنها قادرند به سلول های اپی تلیال که دارای آنتـی ژن های لوئیسb هستند بچسبند. در سویه هائی که دارای ادهزین *BabA2* و اللهای vacA S1مـی باشـند، ریسـک بـالایی برای سرطان معده وجود دارد.(۷و۱۰)همچنین ادهزینSabA هلیکو باکتر پیلوری به آنتـی ژنSiay1-Lewisx متصـل مـی شود که اینAg توموری شناخته شده است و مارکری برای دیسپلازی معده می باشد (۷۳و۳۳).

۱-۵-۱-۳ آدهزین های متصل شونده به لیپید و سولفات:

هلیکو باکتر پیلوری درin vitro به تعدادی از ترکیبات سولفاته و لیپیدی مثل هپاران سولفات، فسفاتیدیل، اتانل آمـین (PE) و موسین معدی یک پروتئین سولفاته که شدیدا گلیکوزیله است، می چسبد. چسبیدن *هلیکو بـاکتر پیلـوری* بـه سـلول هـای انسانی با مقدارPE موجود در این سلول ها ارتباط دارد. احتمالا پس از واکنش *هلیکو بـاکتر پیلـوری* بـا PE ، اسـفنگومیلیناز جهت هیدرولیز رسپتورهایPE آزاد می شود، لذا دسترسی عمیق تر به مولکول های سطح سلول های خاص در مخاط معـده ایجاد می‌شود(۴۳).

۱-۵-۱-۴ نقش لیپو پلی ساکارید در چسبندگی:

LPS(لیپو پلی ساکارید) *هلیکو باکتر پیلوری* آنتی ژن هایی را بیان می کند که از نظر مولکولی مـی تواننـد تقلیـد آنتی ژن های لوئیس (ab وXوY) را بکنند که در سطح گلیکوکنژوگه های سلول اپی تلیال معده یافت می شوند. آنتـی ژنO در اتصال به لامینین درگیر نیست چون واریان های خشن (فاقد آنتی ژنO) می تواننـد بـه لامینـین بچسـبند. الگوسـاکارید LPS Core به لامینین می چسبد. بر این اساس معتقدند که اتصال اولیه *هلیکو باکتر پیلوری* از یک نوع به نوع دیگر تفـاوت دارد و تحت تغییرات آنتی ژنی قرار می گیرد که این مساله منجر به بیان مختلف آنتی ژن های لوئیس در لیپو پلـی سـاکارید هلیکو باکتر پیلوری می شود علی رغم این اختلافات درLPS هلیکو باکتر پیلـوری روشـن اسـت کـهLPS نقـش مهمـی در چسبیدن ایت باکتری بازی می کند (۱۹).

۱-۵-۱-۵ نقش HSPs هلیکو باکتر پیلوری در چسبندگی:

پروتئین های شوک حرارتیHSPs در چسبندگی *هلیکو باکتر پیلوری* نقش دارند. مقدار60 HSPدر سطح انواع هلیکو باکتر پیلوری با هم متفاوت است و با میزان چسبندگی ارتباط دارد. سولفاتیدها رسپتورهای میزبان برای60 *HSP* و*HSP 70* می باشند. ایجاد استرس (در معرض PH ۲/۵یا ۵ دقیقه در دمای ۴۲ درجه سانتیگراد)، واکنشHSP-Sulfatide را سبب می شود. بنابراین در معده کهPH ۱ تا ۲ است بیانHSP ممکن است القا شود و *هلیکو باکتر پیلوری* هنگامی که وارد معده می شود برای چسبیدن به سلول اپی تلیال آماده می شود (۳و۱۹)

۱-۵-۱-۶ نقشOMPs در چسبندگی:

پروتئین های غشاء خارجی *هلیکو باکترپیلوری* از جمله Hops A-E، Bab A، Hop Z، Aip A،Aip A وAip B و Hpoدر چسبندگی دخالت دارند و پیشنهاد می شود که ممکن است تمام این پروتئین ها در چسبندگی نقش داشته باشند. رسپتور میزبان برایAip A وAip B ناشناخته است (۱۹و۳).

۱-۵-۱-۷نقش(NapA (neutrophil–activating protein در چسبندگی:

این ترکیب عمدتا روی بیماریزائی نقش دارد ولی می‌تواند باعث اتصال *هلیکو باکتر* به مخاط گردد. این اتصال از طریق ترکیبات اولیگو ساکاریدی سولفاته و از جمله آنتی ژن گروه خونی Lex صورت می‌گیرد. نقش این ترکیب در جذب آهن اهمیت آنرا در ایجاد بیماری روشنتر می نماید(۲۶).

جدول ۱-۳: ادهزین ها و پروتئین‌های موثر در بیماریزایی *هلیکوباکترپیلوری* (۲۶)

Protein/gene cluster	Predicted role	Association with H.pylori-related disease
Bab A	Binds to fucosylated blood group antigen on cells Le^b	bab A2 allele has been implicated in peptic ulcer disease and gastric cancer
Sab A	and sialyl- Le^x Binds to sialy antigens and is Le^a involved in activation of neutrophils	None
Sab B	Binding specificity is unknown	Absence of SabB expression via phase variation is associated with duodenal ulcers
OipA	OipA has been reported to assist in IL-8 induction, but this association is not universal	Expression of OipA is linked to cag status and development of duodenal ulcers and gastric cancer
AlpA and AlpB	Inactivation of the alpA and alpB genes results in decreased adherence to gastric epithelial cells and absence of colonization in a guinea pig model	Unknown
HP-NAP	HP-NAP is reported to activate neutrophils and is a possible adhesion to mucin: possible function in	Unknown

	protection of H. Pylori DNA or iron storage	
Plasticity region (jl:p0947-jhp0950)	**Unknown**	**Presence of the plasticity region is associated with development of gastric cancer. MALT lymphoma. and duodenal ulcers**
IceA	**The iceA1 allele encodes a CATG-recognizing restriction endonuclease**	**IceA1 has been associated with peptic ulcer disease, but this association is not universal**
DupA	**The dupA gene encodes a VirB4 ATPase homolog**	**Associated with duodenal ulcers but also with reduced risk for gastric atrophy and cancer**

۱-۶ فاکتورهای بیماریزا:

۱-۶-۱ اوره آز:

یکی از عوامل ویرولانس مهم *هلیکو باکتر پیلوری* آنزیم اوره آز است. این آنزیم وزن مولکولی بالا دارد و یک متالوآنزیم است که ۵۵۰ کیلو دالتن وزن دارد. این آنزیم در *هلیکو باکتر* پیلوری بصورت هگزادایمر حاوی نیکل است و هر واحد آن از ۲ زیر واحد (۲۹/۵ کیلو دالتن) ure Aو (۶۶ کیلو دالتن) ure Bو دو مولکول نیکل تشکیل می شود. بخش فعال آنure B می باشد. این آنزیم درPH کمتر از ۴ فعالیت خود را از دست می دهد و تولید آن در باکتری نیز متوقف می شود ولی با افزایشPH تولید آن افزایش می یابد بطوریکه درPH خنثی حدود ۱۰٪ از پروتئین های *هلیکو باکتر* مربوط به این آنزیم است (۱۹). *هلیکو باکتر پیلوری* ۲ برابر پرتئوس میرابیلیس و ۷ برابر سایر کلی فرم ها اوره آز مثبت است.

مطالعات نشان می دهد که وجود آنزیم اوره از در کلونیزاسیون این باکتری نیز موثر است زیرا سویه های موتان فاقد آنزیم نمی توانند بخوبی در بدن مستقر گردند. از طرفی وجود این آنزیم را در خنثی سازی اسیدیته معده درMicroenvironment اطراف باکتری و بقا باکتری در محیط معده ضروری می دانند.

دو مکانیزم برای نقش اوره آز در تسهیل کلونیزه شدن پیشنهاد شده است:

۱- با ایجاد یک هاله قلیایی اطراف باکتری به زنده ماندن باکتری در PH اسیدی در هنگام ورود باکتری به معده کمک می کند.

۲- با هیدرولیز اوره به آمونیاک یک منبع نیتروژن برای سنتز اسیدهای آمینه فراهم می کند.

آنزیم اوره آز به سلول های مخاط معده آسیب رسانده و به عنوان یک سیتوتوکسین بر روی سلولهای مخاط معده اثر دارد و باعث تخریب اتصالات بین سلولی می شود و منجر به خروج یون ها از سلول ها می شود (۴۴).

۱-۶-۲لیپو پلی ساکارید و نقش آن در بیماریزایی:

لیپو پلی ساکارید *هلیکو باکتر پیلوری* به خاطر ساختار اسیدهای چرب موجود، ظاهرا دارای یک ساختمان غیر سلولی می باشد، این اسیدهای چرب به همراه ۳ هیدروکسی اکتانوئیک اسید ناحیه هیدروف لپید A را می سازند. این اسید چرب در بروسلا و فرانسیلا و استینوباکتر هم دیده می شود.

۱-۶-۳پروتئین CagA(gene associated-cytotoxin)

cytotoxin associated gene protein (cagA) نشانه ای برای مجموعه ای از ژن ها به نام pathogenicity cag islahd (cag PAI) است که آنرا در بیماریزائی *هلیکو باکتر* پیلوری دخیل می دانند و در مجموع باعث ایجاد التهاب در معده می شود. این مجموعه ژنی در همه سویه های *هلیکو باکتر پیلوری* وجود ندارد ولی مشخص شده است که سویه های واجد آن از قدرت بیماریزائی بالاتری برخوردار هستند. طول ژنوم جزایر بیماریزایی حدود ۴۰kb می باشد و تقریبا ۶۰٪ سویه های *هلیکو باکتر پیلوری* واجد این ژن می باشند، عفونت با سویه های+CagA باعث تشدید پاسخ های ایمنی مخاطی و گاستریت بسیار شدید، همچنین با بیماری زخم معده گاستریت آتروفیک سرطان معده مرتبط می باشد و در بیش از ۹۰٪ افراد مبتلا به لنفومای موکوس معده و سرطان معده این ژن یافت می شود.

۱-۶-۴ نقش CagAدر سرطانزایی معدی:

CagA *هلیکو باکتر پیلوری* فعالیت های بیولوژیکی نشان می دهد که یادآور انکوپروتئین های پستانداران است و این یافته ها، احتمال اینکهCagA یک انکوپروتئین باکتریایی بوده و یک نقش کلیدی در سرطانزایی معدی بازی می کند را افزایش داده است (۴۵).

۱-۶-۵ VacA (سیتوتوکسین واکوئله کننده):

توکسین ایجاد کننده واکوئل یکی دیگر از فاکتورهای ویرولانس *هلیکو باکتر پیلوری* می باشد و تنها توکسین خارج سلولی باکتری است و ۹۰-۸۸ کیلو دالتن وزن دارد و تقریبا ۸۲۱ اسید آمینه دارد.روبرت لئونک در سال ۱۹۸۸ برای اولین بار اعلام کرد که *هلیکو باکتر پیلوری* قادر به ایجاد حفره های کوچک در کشت های بافتی است. در سال ۱۹۹۲ ژن مربوط به این توکسین جدا سازی و شناسایی شد نام آن راVacA قرار دادند (۲۶).

کورو نیز نشان داد که این توکسین علاوه بر ایجاد آسیب بافتی در محیط آزمایشگاهی در بدن میزبان انسانی نیز آسیب ایجاد می‌کند. فیگورا و همکارانش یافتند که ۶۷٪ باسیل هایی که در بیماران مبتلا به زخم یافت می شوند این سم را می سازند.این سم از نظر ساختمانی دارای ۴ دومین است، اولین دومین دارای توالی سیگنال است که سبب حمل سم به پری پلاسم می

شود و دومین ۲ خاصیت سمی دارد و دومین ۳ به عنوان گیرنده عمل می کند. آخرین دومین (C-terminal) در انتقال سم از پری پلاسم به سطح سلول نقش دارد، این سم در شرایط عادی پلیمریزه شده و الیگومر تشکیل می دهد که فعالیت سمی کمی دارد ولی در شرایط اسیدی و قلیایی منومر شده و به شدت توکسیک می شود. در نهایت این سم با ایجاد واکوئل در سلولهای ناحیه معده و اثنی عشر باعث صدمه زدن در نهایت تخریب سلولهای پوششی این نواحی می شود (۴۶).

پیشنهاد شده کهVacA علاوه بر نقش فوق در کلونیزاسیون و پایداری اتصال به سلولهای مخاط معده نیز نقش دارد. این ویژگیها سبب شده که توجه بیشتری برای استفاده از آن در تهیه واکسن یا طراحی داروهائی برای درمان عفونتهای حاصل از هلیکو باکتر پیلوری مبذول گردد (۱۹).

۱-۶-۶ *IceA: (ceri epithetlial with contact & induced)*

ژن *iceA هلیکو باکتر پیلوری* اخیرا به عنوان یک شاخص ژنتیکی برای پیشرفت و تکامل بیماری زخم اثنی عشر در شرق شناخته شده است این توسط Peek و همکارانش معرفی شد. *iceA* دارای ۲ ال، *IceA1* و*IceA2* می باشد. ال *IceA1*پروتئین مشابه آنزیم اندونوکلئاز در نایسرلاکتامیکا را کد می کند، *IceA2* پروتئین با ۵۹ اسید آمینه را کد می کند و به *IceA1* وابسته نیست. نقش ژن *iceA* در عفونت انسانی هنوز مشخص نیست. بیان یکی از این دو به شیوع جغرافیایی و به بیمار بستگی دارد (۴۶).

۱-۶-۷ پروتئین *BabA* :

این پروتئین از پروتئین های غشاء خارجی است و واسطه اتصال باکتری به آنتی ژن های گروه خونی لوئیس b در مخاط معده است این پروتئین بطور مستقیم و غیر مستقیم از طریق بر انگیختن پاسخ ایمنی باعث تحریک سلولهای پوششی معده و بروز التهاب می شود. این پروتئین در اتصال *هلیکوباکتر پیلوری* به سلولهای اپیتلیال معده ضروری می باشد.(۵۶ و۴۷و۷و۱۰)

۱-۶-۸ پروتئین *Heat Shock protein: Hsp60,70*

این پروتئین فراوانترین پروتئین سلولی است و جزء عامل پاتولوژیک و استرس های فیزیولوژیک محسوب می شود.پروتئین های شوک حرارتی در هدایت و عرضه آنتی ژن ها از طریق MHC کلاس Iو القای پاسخ سلولهای +TCD8 نقش مهمی دارند. امروزه این نقش *HSP*ها به عنوان مارکری مناسب برای تهیه واکسن های ضد سرطان مورد استفاده قرار می گیرد (۳و۱۹).

۱-۶-۹ نقش حرکت و شکل مارپیچی باکتری در بیماریزایی:

*هلیکو باکتر پ*یلوری باکتری مارپیچی شکل است که به خاطر داشتن ۶-۴ تا فلاژل پوشش دار دارای تحرک زیادی می باشد. داشتن شکل مارپیچی باکتری و حرکت برای کلونیزاسیون باکتری در معده ضروری می باشد. این دو ویژگی باعث نفوذ و انتشار باکتری در لایه مخاطی ویسکوز پوشاننده اپیتلیوم معده می شود. به عبارت دیگر باعث فرار باکتری از PH اسیدی معده و حرکت پرسیتالیتم معده می شود. حداقل ۴ پروتئین در ژنوم هلیکو باکتر پیلوری وجود دارد که در تنظیم ترشح و در کنار هم قرار گرفتن ساختارهای تاژکی نقش دارند. باکتری به کمک فلاژل از سطح موکوس معده عبور و بر روی سلولهای پوششی کلونیزه می شود (۴۸).

۱-۶-۱۰ سایر آنزیم های هلیکو باکتر پیلوری

۱-۶-۱۰-۱ کاتالاز:

این آنزیم در تمام باکتریها با تبدیل پر اکسید هیدروژن به آب و اکسیژن باکتری را از آثار مخرب پر اکسید هیدروژن محافظت می کند. بنابراین برای زنده ماندن باکتری در مخاط معده و احتمالا در واکوئل های فاگوسیتیک کمک می کند. آنزیم کاتالاز هلیکو باکتر پیلوری با وزن مولکولی ۲۰۰-۱۶۵ کیلو دالتن حدودا و زیر واحدهای آن ۵۰-۵ کیلو دالتن می باشد.

۱-۶-۱۰-۲ فسفولیپاز:

هلیکو باکتر پیلوری با داشتن این آنزیم سبب تجزیه فسفولیپیدهای غشاء مانند فسفاتیدیل اتانول آمین شده در نتیجه باعث تخریب غشاء سلولهای اپیتیال و لایه مخاطی می گردد.

۱-۶-۱۰-۳ پروتئاز:

سبب تخریب و هضم غشاء سلولهای اپتلیال و لایه مخاط می شود و بدینوسیله باعث افزایش سیالیت مخاط می گردد *هلیکو باکتر پیلوری* دارای آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز SOD می باشد که در محافظت باکتری درون سلول میزبان نقش ایفا می کند(۴۹).

۱-۶-۱۱جذب آهن:

همانند سایر باکتریهای پاتوژن، *هلیکو باکتر پیلوری* برای بقاء در بدن میزبان، به یک سیستم برای جذب آهن نیاز دارد. آنالیز ژنوم *هلیکو باکتر پیلوری* نشان دهنده این مطلب است که این باکتری چندین سیستم برای جذب آهن دارد یکی از این سیستم‌ها، شبیه سیستم جذب آهن با واسطه سیدروفور به نام سیستم feoدرE.coli با این تفاوت که این سیستم فاقد دو

پروتئین تنظیم (FecI وFecR) می باشد و همینطور درای یک اپرون منفرد سازماندهی نشده است. برخلاف سایر سیستم های مطالعه شده هلیکو باکتر پیلوری، دارای سه کپی از هر کدام از ژنهای کد کننده exbDوfecAوexbB می باشد. سیستم دوم شامل یک ژن شبیهFeoA بدونFeoB می باشد. که این نشان دهنده این موضوع است که باکتری قادر به جذب آهن شبیه سیستم بیهوازی جذب آهن درE.coli می باشد. همچنین، *هلیکو باکتر پیلوری* دارای یک باکتریو فریتین به نام NapAو یک فریتین حاوی آهن سیتوپلاسمی برای ذخیره آهن می باشد.

جدول ۱-۵ فاکتورهای بیماریزا (۵۰)

فاکتورهای بیماریزا	عملکرد
اوره آز	خنثی سازش اسید معده، تحریک کموتاکسی نوتروفیل ها و منوسیت و تولید کموکاین های التهاب زا
پروتئین های شوک حرارتی (HspB)	افزاینده بیان اوره آز
پروتئین های ممانعت کننده اسید	القاء کاهش سطح اسید معده در طی عفونت حاد توسط بلوکه کردن ترشح اسید از سلولهای جدار معده
فلاژل	نفوذ به لایه های موکوس معده و گریز از شرایط اسیدی محیط اطراف
ادهزین	واسطه اتصال به سلول میزبان
موسیناز	برهم زننده مخاط معده
فسفولیپاز	برهم زننده مخاط معده
سوپر اکسید دیسموتاز	جلوگیری از کشندگی فاگوسیتیک بوسیله متابولیت های نوترولیزاسیون اسیژن
کاتالاز	جلوگیری از کشندگی فاگوسیتیک بوسیله متابولیت های نوترولیزاسیون اسیژن
سیتوتوکسین واکوئله کننده	ایجاد حفره در سلولهای اپیتلیال، تحریک مهاجرت نوتروفیل ها به مخاط

۱-۷ مکانیسم بیماریزایی:

سایر آنزیم هایی که بقاء *هلیکو باکتر پیلوری* را در مخاط معده تسهیل می‌کنند عبارتند از: کاتالاز وسوپر اکسید دیسموتاز، هر دو آنزیم باکتری را از اثرات سمی متابولیت های اکسیژن آزاد شده از نوتروفیل های معده محافظت می کنند. علاوه بر این فاکتورهای کلونیزاسیون و نگهدارنده باکتری، هلیکو باکتر پیلوری تعدادی همولیزین و سیتوتوکسین ها را تولید می کند.

پاتوژنز *هلیکو باکتر پیلوری* بعد از ورود باکتری به لومن معده و کلونیزاسیون طی مراحل زیر صورت می گردد:

۱-پایداری در برابر اسید معده:

هلیکو باکتر پیلوری نسبت به اسید معده بسیار حساس است، بنابراین با استفاده از فلاژل بـه سـرعت بـه سـمت مخـاط معـده حرکت می کند از طرفی آنزیم اوره با ایجـادPH قلیـایی محـیط اطـراف بـاکتری (microenvironment) را نسـبتا خنثـی می‌سازد تا باکتری بتواند به مخاط معده برسد. علاوه بر آن باکتری آنزیم دیگری به نام (α-CA) آنهیـدراز آلفـا کربنیـک دارد که بهمراه آنزیم اوره از در کاهش اسیدیته اطراف باکتری دخالت می کند. این آنزیم دی اکسید کربن تولید شده توسط آنـزیم اوره را به بیکربنات تبدیل می کند که خاصیت ضعف قلیایی دارد. در کسانیکه تولید اسید معده کاهش پیدا می کند یا کسـانی که از مواد آنتی اسید استفاده می کنند میزان پایداری *هلیکو باکتر پیلوری* در لومن معده بیش از افراد دیگر می باشد (۵۱).

۲-کلونیزاسیون و ایجاد التهاب و تخریب مخاط معده

اتصال باکتری به سلولهای مخاط معده توسط ادهزین های آن انجام می شود که به طور اختصاصی به رسبتورهای سطح سلول معده به صورت قفل و کلید متصل می گردند. برای این منظور باکتری انواع مختلفی از ادهزین ها را تولید می کند که اهمیـت و خصوصیات آنها (در بند ۱-۴-۱) آمده است. در صورتی که باکتری نتواند خود را در مخاط معده کلونیزه نماید بـه راحتـی از معده شسته و به دوازدهه منتقل می گردد که اگر بتواند در لایه مخاطی این قسـمت کلـونیزه شـود باعـث ایجـاد زخـم در آن می‌گردد. باکتری بعد از اتصال به سلول هدف توسط فاکتورها ی متعدد بیماریزایی خود (در بند ۱-۵ توضیح داده شده اسـت) بویژه *VacA* و *CagA* باعث آسیب به سلول میزبان می‌گردد. در این حالت از سلولهای آسیب دیـده مـواد سـایتوکاین ترشـح می شود که باعث تحریک سیستم ایمنی در مقابل ورود باکتری می گردد. سلولهای دفاعی و مواد مترشحه در آنها باعث ایجـاد التهاب و تورم در منطقه استقرار باکتری می گردد، که به این حالت گاستریت گفته مـی شـود. ادامـه حضـور بـاکتری و عـدم موفقیت سیستم ایمنی در حذف کامل آن باعث ایجاد التهاب مزمن معده و کاهش مخاط معده می گردد.

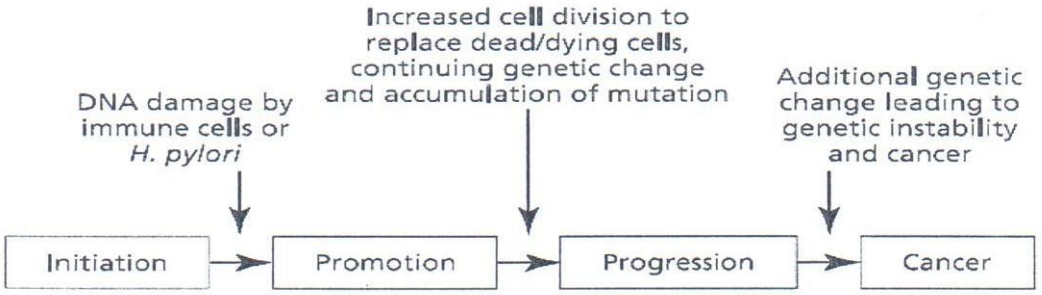
۳-اختلال در ترشح اسید معده:

عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* باعث اختلال در ترشح اسید سلولهای پاریتال معده میشود. به نظر مـی رسـد عفونـت حـاد *هلیکـو باکتر پیلوری* باعث کاهش اسید معده بصورت گذرا می گردد و ممکن است تا یکسال ادامه یابد. در مقابل عفونت مزمن *هلیکـو باکتر پیلوری* باعث کاهش ترشح سوماتواستاتین توسط سلولهای D ناحیه آنتر معده شـده و در نتیجـه باعـث افـزایش ترشـح گاسترین می شود که این خود باعث افزایش ترشح اسید می گردد.

۴-مکانیسم احتمال سرطانزائی

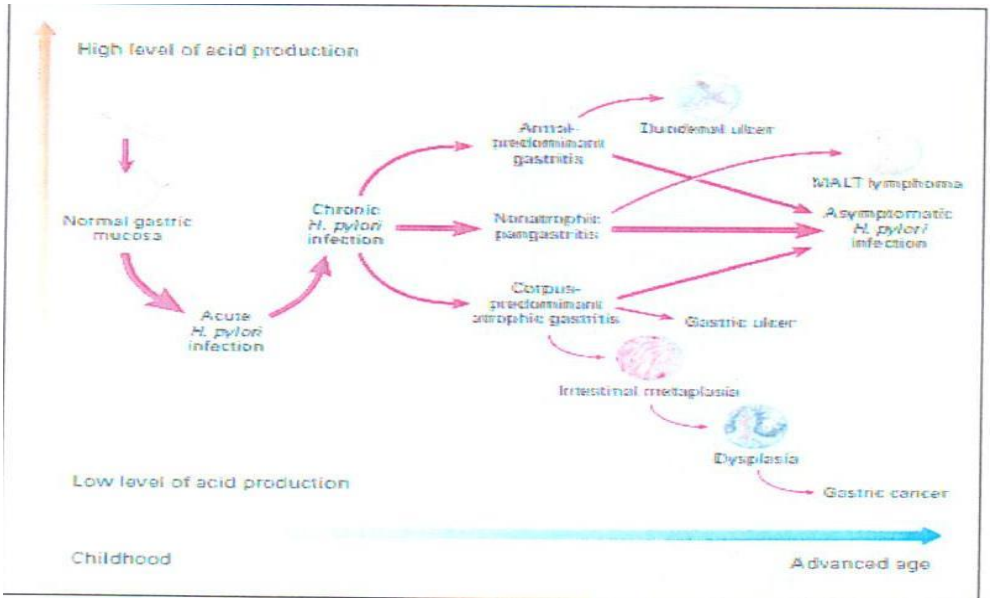
در سال ۱۹۹۴ موسسه بین المللی IARC هلیکو باکتر پیلوری را به عنوان یک عامل کارسینوژن معرفی نمود. بعدها مشخص شد که این عمل مطابق multi-stage تئوری انجام می شود (تصویر ۶).

به نظر می رسد در این تئوری سیستم ایمنی میزبان نقش مهمی داشته باشد زیرا موادی را که برای کشتن باکتری تولید می کند مثل نیتریک اکسید، می تواند باعث آسیب به DNA سلولهای پوششی معده گردد. (مرحله آغازین)، نقش دوم را باکتری و محصولات آن مثل VacAو CagA و babA ایفا می کنند که از یک طرف میزان ریزش سلولهای بافت معده را زیاد می کنند (promotion)، از طرفی میزان مرگ، سلول را کاهش می دهد و باعث ایجاد تغییری در بیان ژنها به سمت سرطانی شدن می شود. آتروفی سلولهای مخاطی معده می تواند زمینه ساز intestinal metaplasia گردد. که در آن سازماندهی سلول بهم خورده و بیش از آنکه شبیه سلولهای معده باشد شبیه سلولهای روده می شود و نهایتا به دیسپلازی تبدیل می شود (۵۱).



تصویر۶: روند سرطانی شدن توسط هلیکوباکترپیلوری

چندین مکانیسم که به وسیله آنهاعفونت هلیکو باکتر پیلوری می تواند منجر به سرطان معده شود پیشنهاد شده است .باکتری باعث ایجاد یک فرایند التهابی مزمن در زیر مخاط می شود. این فرایند هم می تواند باعث ایجاد رادیکالهای آزاد به وسیله سلولهای التهابی گردد.این رادیکالهای آزاد می توانند باعث افزایش دگرگونی DNA در سلولهای مخاطی شوند و هم سبب وارد شدن آسیب به DNA به خصوص در فاز تقسیم که DNA حساسیت زیادی دارد بشوند.آسیب وارد شده می تواند باعث جهش در DNA شود که این خود سرانجام می تواند منجر به نئو پلازی شود.



تصویر۷: سیر طبیعی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

۱-۸ایمنی زایی توسط هلیکو باکتر پیلوری

دفاع میزبان علیه عفونت های میکروبی سیستم پیچیده ای متشکل از واکنش‌های اختصاصی و غیراختصاصی است. در طی دفاع غیر اختصاصی، مکانیسم‌های عمل کننده قبل از رسیدن باکتری به لایه مخاطی معده عبارتند از:

آنزیم لیزوزیم، لاکتوفرین و دیگر ترکیبات ضد میکروبی موجود در حفره دهانی و معده. لایه مخاطی آخرین سد غیر اختصاصی در برابر باکتری می باشد تا مانع رسیدن باکتری به سلول های مخاط معده شود. گلیکوپروتئین های لایه مخاطی سدی ایجاد می کنند که شامل ماده چسبنده شبه لکتین است که از نفوذ باکتری جلوگیری می کند، با این وجود شکل مارپیچی هلیکو باکتر پیلوری و فلاژل آن، باکتری را قادر به نفوذ به سد گلیکوپروتئینی می کند. این ویژگی های *هلیکو باکتر* پیلوری باعث شده که هلیکو باکتر پیلوری یکی از معدود باکتری هایی باشد که قادر است به سلول های اپی تلیال معده نفوذ کند، البته *H. heilmannii* نیز این ویژگی را دارد. *هلیکو باکتر پیلوری* به سلول های اپی تلیال می چسبد و ممکن است به اتصال محکم بین آنها نفوذ کند.

۱-۹ تظاهرات بالینی:

بعد از جداسازی و کشت *هلیکو باکتر پیلوری* از نمونه های بیوپسی معده بیماران مبتلاء به گاستریت توسط وارن و مارشال در سال ۱۹۸۳ و معرفی این باکتری بعنوان عامل اصلی گاستریت فعال مزمن، توجه بسیاری از محققین به این باکتری جلب شد و سالانه تحقیقات بسیار زیادی در این زمینه انجام می گیرد و هم اکنون ارتباط وجود این باکتری با وجود بیماریهای مختلف

دستگاه گوارش مانند سوء هاضمه بدون نشانه (NUD)، زخم معده، زخم دوازدهه، سرطان معـده و لنفومـای معـده بـه اثبـات رسیده است (۵۲).

هلیکو باکتر پیلوری می تواند عامل طیف وسیعی از عفونتها و بیماریها در دستگاه گوارش باشد. که گاستریت یکی از شایعترین انواع آن می باشد. گاستریت به معنای التهاب غیر اختصاصـی سـطح مخـاطی معـده اسـت. از لحـاظ بـالینی شـایعترین علـل گاستریت عفونت با *هلیکو باکتر پیلوری* می باشـد، مصـرف داروهـای ضـد التهـابی غیـر اسـتروئیدی (NSAIDs) و تغییـرات مخاطی ناشی از استرس نیز از سایر عوامل مولد آن می باشد. (۵۳و۹).

نقش *هلیکو باکتر پیلوری* در بیماری زخم پپتیک:

امروزه مدارک قابل قبولی وجود دارد که عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* و بیماری زخم پپتیک را به هم ارتباط مـی دهـد بـیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و ۸۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به زخم معده، دچار عفونت *هلیکو باکتر* پیلوری هستند بـا ایـن وجود تنها نیمی از افراد آلوده به این باکتری مبتلا به زخم پپتیک می شوند. شاید فاکتورهای مربوط به میزبان، بـیش از خـود باکتری در ایجاد زخم پپتیک اهمیت داشته باشند از طرفی همه زخم ها در ارتباط با عفونت *هلیکو باکتر* پیلـوری نیسـت. در این موارد پدیده جریان برگشتی و مصرف داروهای NSAIDs از جمله آسپرین، می تواند علت بیماری باشد.

زخم معده:

شواهدی مبتنی بر این که عفونت هلیکو باکتر پیلوری عامل ایجاد زخم معده در تعداد زیادی از بیماران مبتلا بـه زخـم معـده است، وجود دارد. این زخم ها که فقط در معده وجود دارند در مقایسه با زخم دوازدهه از شیوع کمتـری برخوردارنـد و گـاهی عامل ایجاد این زخم ها مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) می باشد (۲۶).

بیماری زخم اثنی عشر:

شیوع عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* در بیماران دارای زخم دوازدهه بیش از ۹۵٪ می باشد، در حالیکه درصد شیوع عفونت با این باکتری در موارد زخم معده ۵۰٪ می‌باشد. بنابراین ایجاد زخم دوازدهه بدون حضور *هلیکو باکتر* پیلوری غیر معمـول اسـت. در چنین موارد نادری عوامل دیگری مانند مصرفNSAID بیماریCrohn یا، سندرمZollinger - Ellison در بهبـود زخـم اثنی عشر دخالت دارند مطالعات مربوط به درمان عفونت هلیکو باکتر پیلوری و بهبود زخم اثنی عشر اثبات کننده ارتباط بـین آلودگی هلیکو باکتر پیلوری و زخم اثنی عشر می باشد. هنگامی که بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر فقط بـا مصـرف داروهـای مهار کننده اسید بمدت یک ماه درمان می‌شوند، در اکثر آنان، مجددا زخم دوازدهه در سالهای بعد عود خواهد کرد(۴۴).

سرطان معده:

سرطان معده دومین سرطان رایج در دنیا می باشد که عمدتا پیش آگهی بدن هم دارد. بیش از ۹۰٪ سرطانهای معده از نوع آدنوکار سینوم هستند، میزان بروز سرطان معده در نقاط مختلف جهان تفاوت چشمگیری دارد. این بیماری در کشورهای در حال توسعه شایعتر از ممالک صنعتی است (۳۰و۹).

از آنجایی که *هلیکو باکتر پیلوری* عامل رایجترین شکل گاستریت مزمن می‌باشد و به خوبی مشخص شده است که گاستریت مزمن می تواند بعنوان یک ریسک فاکتور برای ایجاد سرطان معده باشد، نقش این باکتری در ایجاد سرطان معده تایید می شود (۵۴).

از طرفی بسیاری از فاکتورهای اپیدمولوژیک که در شیوع *هلیکو باکتر پیلوری* موثر هستند در ایجاد سرطان معده نیز موثرند، مثلا، افزایش شیوع در سنین بالا، شیوع بالاتر هلیکو باکتر پیلوری و سرطان معده در سیاهپوستان و اسپانیایی تبارها، و شرقی‌ها، وجود ارتباط بین این دو عامل با سطح پایین اقتصاد اجتماعی و همینطور زندگی در مکانهای پر جمعیته. علاوه بر این متاپلازی روده ای و گاستریت آتروفیک که دو ریسک فاکتور برای سرطان معده می باشند، با عفونت با هلیکو باکتر پیلوری هم در ارتباط می باشند. بنابراین نقش مستقیم عفونت با این باکتری در ایجاد سرطان معده بصورت جدی تر مطرح می باشد. بطور کلی کشورهایی که میزان عفونت با هلیکو باکتر پیلوری در آنها بالا می باشد، میزان شیوع سرطان معده هم در این کشورها زیاد است (۵۲).

۱-۱۰ ارتباط بیماریهای مختلف هلیکو باکتر پیلوری:

۱-۱۰-۱ بیماریهای عروق قلبی:

بیماری های عروق قلبی از شایعترین علل مرگ و میر و ناتوانی در کشورهای صنعتی در حال توسعه به شمار می روند. تاکنون عوامل خطر زیادی از جمله سیگار کشیدن، فشار خون بالا، چربی خون بالا، دیابت شیرین و زمینه فامیلی بیماری های قلبی برای بیماریهای عروق کرونر شناخته شده است. (۹)

۱-۱۰-۲ کم خونی فقر آهن:

همراهی بین کم خونی فقر آهن و عفونت به هلیکو باکتر پیلوری برای اولین بار در اواخر دهه ۱۹۹۰ در گروهی از آلاسکایی های آمریکایی تبار کشف شد.

مطالعه توسط Nahon و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند سطح سرمی فریتین در بیماران با افزایش آنتی بادی ضد عفونت هلیکو باکتر پیلوری از نوع IgG کاهش می یابد و متعاقبا با کم شدن میزان آنتی بادی ضد عفونت *هلیکو باکتر* پیلوری در اثر درمان، افزایش سطح سرمی فریتین واضح می باشد.

۱-۱۰-۳ سرطان حنجره:

ارتباط *هلیکو باکتر پیلوری* و کانسر حنجره ارتباط غیر مستقیم و مغشوش کننده است، با توجه به اینکه *هلیکو باکتر پیلوری* میزان اسیدیته معده و ریفلاکس را کاهش می دهد پس می توان انتظار داشت که همچنین اثر محافظت کننده ای نیز در برابر کانسر حنجره داشته باشد مطالعات مختلفی که در جهان انجام شده نتایج متفاوتی را در این زمینه ارائه دادند. پاره ای از آنها تائید کننده ارتباط معنی دار بین نقش محافظت کننده *هلیکو باکتر* پیلوری و کانسر حنجره می باشد(۵۵).

۱-۱۱ تشخیص:

بطور کلی روشهای تشخیص *هلیکو باکتر پیلوری* به دو دسته تهاجمی و غیر تهاجمی تقسیم می شوند:

۱-۱۱-۱ روش تهاجمی (Invasive)

۱-روش آندوسکوپی

در این روش با استفاده از بیوپسی بدست آمده از بافت مورد نظر طی آزمایشات تشخیصی وجود یا عدم وجود *هلیکو باکتر پیلوری* بررسی می شود، که یکی از انواع آن در زیر توضیح داده می شود:

آندوسکوپی به روش پاشیدن رنگ فنل رد:

این آزمایش به دلیل استقرار غیر یکنواخت باکتری در موکوس معده و احتمال نبودن باکتری در بعضی از نمونه انجام می پذیرد. به این صورت که بوسیله آندوسکوپ رنگ فنل رد در فضای معده پاشیده می شود. با توجه به اینکه فنل رد در PH بالاتر از هفت تغییر رنگ داده از زرد به قرمز تبدیل می شود در شرایط اسیدی معده، در صورت وجود باکتری بدلیل فعالیت قوی اوره از در مخاط معده اوره تبدیل به دی اکسید کربن شده، در نتیجه محلول رنگی پاشیده شده قرمز رنگ می شود (۹).

۲-تست اوره آز:

این تست سریع ترین روش شناسایی هلیکو باکتر پیلوری است. این روش بطور مستقیم برروی نمونه های بیوپسی معده و با استفاده از محیط های مایع حاوی اوره و ژل آگار انجام می شود. اساس این تست تولید اوره از توسط باکتری است که بیان کننده وجود عفونت می باشد. این آنزیم اوره موجود در محیط را هیدرولیز کرده و تولید آمونیاک می کند و باعث افزایش PH می شود. تغییر PH سبب تبدیل رنگ زرد به قرمز می‌شود که حداقل ۳۰ دقیقه و در حداکثر ۲ ساعت قابل رویت می باشد (۱۹).

۳-بررسی هیستوپاتولوژی:

هلیکو باکتر پیلوری را می توان به وسیله بررسی های هیستوپاتولوژی نمونه‌های بیوپسی معده شناسایی نمود و از طرفی علاوه بر مشاهده ارگانیسم می توان اطلاعات مهم در مورد بافت و درجه التهاب بدست آورد. روش هیستولوژیکی، به عنوان

روش استاندارد طلایی برای تشخیص هلیکو باکتر پیلوری است.البته با در نظر گرفتن این موضوع که حداقل سه تکه درشت بیوپسی برداشته شود و روش مناسبی برای رنگ آمیزی انتخاب گردد. برای آزمایش بافت شناسی نمونه‌ها باید بلافاصله در محلول فرم آلدهید گذاشته شود. اگرچه این ارگانیسم با رنگ آمیزی هماتوکسیلین – ائوزین استاندارد (ارگانیزم، قرمز رنگ و به شکل مارپیچی دیده می شود) قابل مشاهده است ولی در مواردی که تعداد ارگانیسم در نمونه بیوپسی کم باشد، رنگ آمیزی Warthin Starry Silver (باسیلهای خمیده سیاه در یک زمینه زرد دیده می شود) وگیمسا مفیدتر خواهد بود. رنگ آمیزی های هیستولوژی زیادی برای دیدن *H.pylori* گزارش شده است از جمله Warthin -Starry که از رنگ آمیزی های نقره می باشند. گیمسا و Genta ، H&E ، رنگ آمیزی گرم اصلاح شده (باسیل های اسپریل شکل گرم منفی *H.pylor*i مشاهده می‌شود). Gimenez ، Cohen کاربول فوشین، تولوئیدین O، Wayson ، متیل بلولفر، کریستال فست ویوله، اما جهت تشخیص روتین هنوز رنگ گیمسا (اسپریل های بنفش رنگ دیده می شود) به علت سادگی و ارزانی انتخابی می‌باشد (۱۹).

۴-واکنش زنجیره پلی مراز:

PCR برای تشخیص عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* با استفاده از پرایمرها که ژنهای*۱۶sRNA* باکتری را توسعه می دادند، مورد استفاده قرار می گرفت. امروزه محققین از پرایمرهای اختصاصی ژن اوره آز بعنوان سایت هدف و توسعه آن این اطمینان را حاصل می کنند که ارگانیزم های اوره آز منفی نمی توانند در انجام آزمایش اختلال ایجاد کنند زیرا آنها سکانسهای مشابه را نداشته و در تشخیص این باکتری جواب مثبت کاذب نمی دهند (۱۹).

جهت افتراق انواع H.pylori ازروشهای زیر استفاده می شود:

۱-رنگ آمیزی:

در این روش بر روی نمونه بافتی بعد از پروسه بافتی به مدت ۱۸ ساعت رنگ آمیزی ائوزین – هماتوکسیلین انجام شده و سپس برش های بافتی بر روی لام مونته شده و *هلیکوباکتر پیلوری* زیر میکروسکوپ قابل مشاهده است.

۲-کشت:

در حال حاضر جدا سازی هلیکو باکتر پیلوری از نمونه های بافتی با عنوان یک روش تشخیصی خوب مطرح بوده و به صورت روتین انجام می شود. قطعات بافتی در موقع آندوسکوپی برای تشخیص هلیکو باکتر پیلوری باید هرچه سریعتر برای کشت آماده شود زیرا زنده ماندن این باکتری در حضور اکسیژن کمتر می شود. یک خصیصه کلیدی هلیکو باکتر پیلوری میکروائروفیلیک بودن آن می باشد. خیلی از آزمایشگاه ها شرایط میکروائروفیلیک استاندارد را به صورت ۸۵٪ N_2 ، ۱۰٪

CO_2، ۵٪ O_2 جهت رشد *هلیکو باکتر* پیلوری به کار می برند. باکتری در۴ =PH زنده باقی می ماند اما رشد بهینه فقـط در دامنه محدود ۸-۵/۵ = PH صورت می گیرد.

محیط های کشت جامد:

- Brian – hart – infision Agar که حاوی سرم باشد.
- Brucella Agar که حاوی ۱۰٪ خون گاو و ۱٪ ایزوویتالکس باشد.
- Columbia Agar که دارای ۵٪ خون اسب یا گوسفند باشد.
- محیطSkirrow و محیطCampilobacter Agar که دارای خون یا سرم اسب و یا خون گوسفند باشد.
- در محیط غیر اختصاصی شکلات آگارنیز می توان این باکتری را کشت داد.
- Trypticase Agar که حاوی ۵٪ خون گوسفند باشد (۴۸).

محیط های کشت مایع:

- Trypti Broth
- Brucella Broth
- Muller Hinton Broth
- Brian – Hart – Infision Broth

برای جداسازی روتین *هلیکو باکتر پیلوری* عموما از محیط کشت جامد استفاده می شود این محیطها معمولا حـاوی خون یا سایر مواد غذایی مکمل مثل سرم اسب، نشاسته و چارکول (زغال فعال شده) می باشند، مانند آگار حاوی عصاره مغز و قلب گاو (BMI) کمپیلو باکتر سلکتیو آگار CSA و کلمبیا آگار که حاوی خون و گوسفند یا اسب به میزان ۵٪ بـه آن اضـافه شده، بروسلا آگار که حاوی مکمل های غذائی مثل سرم اسب، نشاسته و چارکول(زغال فعال شـده)در۳۷درجـه سـانتیگراد بـه مدت۵-۳روز بهترین رشد را دارد. چون آلودگی با سایر عوامل باکتریایی رشـد ایـن بـاکتری را کـاهش مـی دهـد، حساسـیت محیطهای کشت را می توان با افزودن آنتی بیوتیک های مناسب افزایش داد.

بیشتر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده که به صورت مکمل آماده مصرف استفاده می شوند، کـه در آن آنتـی بیوتیـک هایی مثل ونکومایسن، تری متو پریم، سفزولیدین، آمفوتریسین، پلی میکس B و مواد مکملی همچون ۱۰-۲٪ سـرم گوسـاله، ۲و ۰-۱و ۰٪ سیکلو دکسترین می باشد.

۴-آزمایش اکسیداز:

کلنی مشکوک را روی کاغذ صافی آغشته به معرف اکسید از پخش کرده و ایجـاد رنـگ بـنفش در عـرض ۱۰ ثانیـه مثبت گزارش می شود. تهیه معرف اکسیداز بایستی روزانه باشد. (۱ گرم تترامتیـل پارافنیـل دی آمـین هیدروکلرایـد در ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر حل کرده و در یخچال نگهداری می شود).

۵-آزمایش کاتالاز:

از سطح کلنی با پی پت پاستور استریل مقداری برداشته و آب اکسـیژنه ۳٪ (ml ۱ آب اکسـیژنه ۳۰٪ + ml ۹ آب مقطر) را روی گسترش می ریزیم. ایجاد حباب‌های اکسیژن مثبت گزارش می شود.

۶-آزمایش تایید اوره آز:

یک لوپ از کلنی مشکوک را در لوله حاوی محلول اوره وارد در حرارت ۳۷ درجه سیلیسیوس انکوبه کرده و پـس از ۴ ساعت ظاهر شدن رنگ صورتی – بنفش نشانگر مثبت بودن آزمایش است.

۷-تعیین حساسیت به دیسک های ۳۰ میکروگرم نالیدیکسیک اسید و سفالوتین:

این آزمایش روی محیط آگار خوندار انجام می شود. ابتدا یک میلی لیتر از محیط بروسلا بـروث اسـتریل را در یـک لوله استریل وارد کرده و سپس از چند کلنی *هلیکو باکتر پیلوری* با پیپت پاستور برداشت نموده و در محیط بروسـلا بـراث بـه خوبی مخلوط می شوند. سپس ۰/۱ میلی لیتر از آن را برداشته و روی پلیت آگار خوندار به خوبی پخش کرده و پس از جـذب مایع در سطح پلیت دیسک های مربوطه قرار داده می شوند و پلیت ها به مدت ۴۸ سـاعت در انکوبـاتور CO_2 قـرار گرفتـه و سپس وجود یا عدم وجود هاله عدم رشد در اطراف دیسک ها مورد بررسی قرار می گیرد هلیکـو بـاکتر پیلـوری بـه سـفالوتین حساس و به نالیدیکسیک اسید مقاوم است (۱۹)

۱-۱۱-۲ *غیر تهاجمی (Non - Invasive)*

تست هایی که در آنها از آندوسکوپی استفاده نمی شود، روشهای غیر تهاجمی می باشند کـه شـامل انـواع روشـهای سنجش آنتی بادی بر علیه *هلیکو باکتر* و تست تنفسی اوره آز (Ureas breath test : UBT) و آزمون PCR مدفوع اسـت (۵۶).

۱-۱۱-۲-۱ سرولوژی:

اگرچه *هلیکو باکتر پیلوری* باکتری است که مستقیما به بافتهای مخاطی میزبان حمله نمی کند ولی به علت ترشح لیپو پلی ساکارید پروتئین ها و ترکیبات دیگر، سیستم ایمنی میزبان را تحریک می کند. تست های سرولوژیک به عنوان روشهای غیر تهاجمی جهت تشخیص عفونت *هلیکو باکتر پیلوری* مطرح بوده و صحت آن قابل قبول می باشد. این تستها وجود یا عدم وجود آنتی بادی اختصاصی ضد *هلیکو باکتر پیلوری* را در نمونه سرمی مشخص می نماید مانند تست الیزا

۱-۱۱-۲-۲ تست تنفسی اوره آز (Ureas breath test : UBT)

اصول آزمایش تنفسی اوره بر پایه تولید آنزیم اوره آز توسط هلیکو باکتر پیلوری استوار است. آنزیم اوره آز باکتری اوره نشان دار (حاوی کربن ۱۳ یا ۱۴) را هیدرولیز کرده و آنرا به آمونیاک و دی اکسید کربن نشان دار تبدیل می کند. دی اکسید کربن نشان دار تولید شده از بازدم تنفسی خارج می شود. حال با جمع آوری بازدم تنفسی می توان وجود ارگانیزم را ثابت نمود.

۱-۱۱-۲-۳ مطالعه بر روی شیره معده:

در نتیجه تخریب و تجدید طبیعی مخاط معده باسیلهای *هلیکو باکتر پیلوری* از جایگاه اتصال خود رها شده و به درون شیره معده می ریزند. بنابراین از روشهایی مثل رنگ آمیزی کشت و PCR می توان برای شناسایی باکتری در شیره معده بررسی نمود. البته به علت تماس طولانی باکتری و اسید معده احتمال کشت از حساسیت کمتری نسبت به PCR برخوردار است. روش تشخیصی دیگر انجام آزمایشات بیوشیمیایی بر روی شیره معده می باشد. مقدار اوره موجود در شیره معده در حضور *هلیکو باکتر پیلوری* کاهش می یابد اما یون آمونیوم افزایش خواهد یافت. در نتیجه با اندازه گیری مقدار مواد در شیره معده می توان وجود یا عدم وجود باکتری را بررسی کرد. اما استفاده از این روش به علت تهاجمی بودن نادر است (۵۷).

۱-۱۱-۲-۴ مطالعه بر روی مدفوع:

کشت *هلیکو باکتر پیلوری* که از طریق نمونه های مدفوعی با نتایج منفی همراه بوده است. از این رو محققان به این نتیجه رسیده اند که این باسیل حیات خود را در روده به علت وجود نمکی صفراوی و عوامل رقابتی از دست می دهد. اولین بار توماس و همکارانش در سال ۱۹۹۲ موفق به کشت باکتری از نمونه مدفوع شدند (۵۸).

جهت کشت لازم تا ابتدا نمونه مدفوع در یک بافر مناسب قرار داده شود در مرحله بعد نمونه معلق سانتریفوژ گردیده و سپس روی محیط اختصاصی کشت داده می شود. همچنین می توان از روش PCR با استفاده از نمونه مدفوع جهت شناسایی هلیکو

باکتر پیلوری استفاده می شود. در روش PCR نیاز به زنده بودن باسیل نیست بنابراین از حساسیت بیشتری نسبت به کشت برخوردار است.امروزه در آمریکا از یک روش خاص بنام آنتی ژن اسی (Stool Antigen assay) برای تشخیص هلیکو باکتر پیلوری استفاده می شود (۵۹).

۱-۱۱-۲-۵ مطالعه بر روی ادرار:

در مطالعات انجام شده وجودIgG ضد هلیکو باکتر پیلوری در ادرار به اثبات رسید، بینIgG ادرار وIgG سرم تناسبی در حدود ۹۵٪ موجود می باشد. نهایتا غلظت آنتی بادی های بدست آمده بستگی به حجم ادرار دارد (۱۹)

۱-۱۱-۲-۶ بررسی هلیکوباکتر پیلوری *به روش مولکولی* PCR *:*

واکنش زنجیره ای پلیمراز یا PCR فرایندی پیچیده با تعدادی واکنشگر می باشد و سادگی و راحتی از ویژگی های آن است در واقع PCRزیر بنای پروژه های توالی یابی ژنوم است که هم برای بررسی اطلاعات توالی DNA و هم به منظور مطالعات بعدی ژن ها و محصولات آنها با روش های کار آمد غربالگری به کار می رود.

با استفاده از PCR می توانیم هر ژنی را جدا کنیم و از آن به عنوان ابزار ضروری برای آنالیز و تکرار پذیری DNA مثل تشخیص بیماریهای ژنتیکی شناخته شده در آزمایشگاه های غربالگری بالینی از آن استفاده می شود.

جدول ۱-۱۰: مقایسه مشخصات روشهای متداول در تشخیص *هلیکو باکتر* پیلوری(۳۶)

خصوصیات / روش	حساسیت (٪)	ویژگی (٪)	قیمت	روش تهاجمی	خصوصیات تست
کشت	-	-	++++	بلی	بلی وقت گیر و وابسته به تجربه فرد است، حساسیت آنتی بیوتیکی با این روش قابل سنجش است.
بافت شناسی	۸۰-۹۵	۹۸	++++	بلی	نیاز به مراحل تهیه بافت و رنگ آمیزی بافتی دارد.
UBT	بیش از ۹۰٪	بیش از ۹۰٪	++	خیر	ساده، سریع، مناسب برای پیگیری پس از درمان بوده و منفی کاذب ناشی از مصرف اخیر آنتی بیوتیکها و مهارکننده های پمپ پروتونی دیده می شود.

تست اوره آز سریع	۸۰-۹۵	۹۵-۱۰۰	+	بلی	ساده، نتایج منفی کاذب ناشی از مصرف اخیر آنتی بیوتیک و مهارکننده های پمپ پروتونی دیده می شود.
سرولوژی	بیش از ۸۰٪	بیش از ۹۰٪	+	خیر	ارزان، قابل تحمل برای پیگیری مناسب نیست.
PCR	بیش از ۹۰٪	بیش از ۹۰٪	++++	بلی	ساده –حساس – دقیق

درمان

در دو سال اخیر سه راهنمای کلی و درمانی در رابطه با هلیکوباکتر پیلوری منتشر شده که شامل راهنمایی های کلی از متخصصین گاستروانترولوژی آمریکا (CGA) (۱) و آلمان (۲) و همچنین راجع به درمان ریشه کنی از طرف جامعه متخصصین گوارش کانادا (۳) می باشد . در هر سه گاید لاین درمانی فوق ، اندیکاسیون های درمانی مثل سابق شامل درمان زخم اثنی عشر و معده، پیشگیری از عود سرطان معده در کسانیکه بافت سرطانی برداشته شده و رزکسیون غیرکامل دارند و لنفوم مالت معده می باشد.ولی در رابطه با درمان دیس پپسی اتفاق نظر وجود نداشته است در رابطه با لنفوم مالت چنانچه درجه ی پیشرفت از نوع I و II (Stage I, II)باشد با مثبت بودن هلیکوباکتر پیلوری درمان ریشه کنی انجام گرفته و دو ماه بیماران تعقیب می شوند چنانچه انفیلتراسیون لنفوم بهبود یافت درمان دیگری لازم نمی باشد .چنانچه در این فاصله لنفوم با ریشه کنی بهبود نیافت باید درمانهای شیمیایی از نوع Rituximab و رژیم Chop انجام گیرد .در بیمارانی که تحت درمان NSAID یا آسپرین قرار گرفته و دچار خونریزی از ضایعات معده می شوند و یا اگر سابقه اولسر داشته باشند چنانچه*H.Pylori* مثبت دارند باید ریشه کنی در آنها انجام بگیرد ولی اگر سابقه اولسر یا خونریزی از ضایعات معده نداشته باشند هیچ درمان ریشه کنی با وجود مثبت بودن *H.Pylori* انجام نمی گیرد، انجمن CGA آمریکا راجع به درمان کسانیکه در خانواده آنها سرطان معده دیده می شود نظر قاطع ندارد ولی انجمن متخصصین آلمان اندوسکوپی و برداشتن بافت معده

از چهار منطقه معده(دو عدد از آنتروم و دو عدد از قسمت بالای معده هم از انحنا کوچک و هم از انحنا بزرگ)سفارش می کند . و مطابق شدت گاستریت که آیا فقط محدود به آنتروم باشد یا درتمام معده منتشرشده باشد (Pangastritis) و یا گاستریت شدت بیشتری در قسمت بالای معده داشته باشد (Corpus Predominant Gastritis) و شدت آتروفی مخاط و بروز متاپلازی انتستینال (Intestinal Metaplasia) خطر سرطان معده را بر طبق درجه بندی III و IV موسوم بهOlgim و Olga زیادتر می کند نه تنها ریشه کنی باکتری باید انجام بگیرد بلکه توصیه به انجام اندوسکوپی در درجات بالاتر در فواصل سه تا 5 سال می نماید. از آنجاییکه مصرف داروهای ضد اسیدی از نوع PPI به مدت طولانی تر از یک سال باعث ایجاد آتروفی و تغییرات مخاط می گردد انجمن متخصصین آلمان و آمریکا توصیه می کنند که قبل از درمان طولانی مدت بیماران باPPI تست هلیکوباکتر باید انجام گرفته و در صورت مثبت بودن توصیه می شود ریشه کنی باکتری انجام گیرد .هر دو انجمن توصیه می کنند که برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری باید از تست هایی استفاده شود که وجود عفونت فعلی را با حسا سیت و اختصاصیت بالایی نشان دهند .این تست های غیر تهاجمی شامل اورآز تنفسی Urease breath test (UBT) و اثبات آنتی ژن باکتری در مدفوع بوده و در صورت انجام آندوسکوپی تست اورآز با نمونه بافتی و هیستولوژی به روش Giemsa یاWartin-Starryarry و یا آیمون هیستوشیمی می باشد باید توجه داشت که در هیستولوژی وجود سلولهای گرانولوسیت خود دلیل عفونت با هلیکوباکتر پیلوری است و با همراه دیدن باکتریها فقط به روش Giemsaو یا متدهای پیشرفته تر که در بالا ذکر شد عفونت کاملاً ثابت می شود .در سال های اخیر امکان تشخیص عفونت به وسیله تست های دیگر که به پزشکان با آزمایش خون یا بزاق دهان و یا نمونه ادرار امکان انجام تشخیص را در مطب عملی می سازد .پیشنهاد شده است که هیچکدام مورد اطمینان نمی باشند و از انجام آن باید خودداری کرد .آن چیزیکه هم متخصصین آمریکا و هم آلمان توصیه می کنند ضرورت انجام دو تست هم زمان برای اثبات عفونت هلیکوباکتری می باشد زیرا معتقدند که بعلت وجود حساسیت و اختصاصیت85 تا90 درصد در تست های ذکر شده انجام دو تست هم زمان هم برای اثبات عفونت قبل از درمان و هم برای ریشه کنی عفونت پس از درمان لازم می باشد .فقط هنگامی که بیمار زخم اثنی عشر دارد انجام یک تست و مثبت شدن آن کافی می باشد همچنین چنانچه نمونه بافت که حتما باید از دو منطقه یعنی آنتروم و بدنه بالای معده برداشته شود، بوسیله رنگ آمیزی Giemsa باکتری و هم زمان سلولهای التهابی (Granulocytes) دیده شد وجود عفونت حتمی می باشد و احتیاج به اثبات عفونت با تست دیگر نیست .از آنجاییکه ممکن است گاستریت منتشره در قسمت بالای معده سبب آتروفی مخاط در Corpus شده و اسید معده کم ترشح شود و باکتری ها از پایین معده به بالای معده هجوم کنند لازم است که در هنگام اندوسکوپی نمونه بافت هم از آنتروم و هم از Corpus گرفته شود.

در حالات زیر امکان اینکه باکتری در بافت معده دیده نشود وجود دارد:

.درمان باPPI

.وجود خون در معده

.گاستر کتومی قسمتی از معده

.وجود آتروفی و انتستینال متاپلازی مخاط

.وجود ضایعات سرطانی معده و لنفوم مالت

برای اثبات ریشه کنی موفقیت آمیز باید بعد از 4 هفته پس از اتمام مصرف دارو و درحالت اینکه بیمار داروهای PPI مصرف می کند دو هفته بعد از خاتمه درمان بافت معده مورد معاینه قرار گیرد. معاینه بافت معده و کشت باکتری برای وجود مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک ها هنگامی انجام می تواند بگیرد که لااقل بیماران دو مرتبه از رژیمهای درمانی استفاده کرده باشند .انجمن متخصصین آمریکا و آلمان هر دو معتقدند که موفقیت درمان ریشه کنی باید با انجام تست ها سنجیده شود. موفقیت درمان ریشه کنی با رژیم های مختلف باید حداقل بیشتر از 80 درصد باشد و عواقب مشکل ساز و غیر قابل تحمل رژیم های درمانی باید کمتر از 5 درصد باشد .در کشور آمریکا و در ممالک اروپا انجمن ها درمان رژیم سه دارویی با PPI و آموکسی سیلین وکلاریترومایسین را تو صیه می کردند ولی از آنجاییکه کلاریترومایسین در دهه اول بعد از 2000 در جامعه استفاده شده است و مقاومت در مقابل کلاریترومایسین افزایش یافته است. انجمن ها مانند دو دهه قبل بعلت عدم موفقیت درمانی با این دارو ، از توصیه خط اول درمان با رژیم سه دارویی با محتوای کلاریترومایسین پرهیز می کنند و معتقدند اگر میزان مقاومت باکتری به این دارو بیش از 15 درصد در جامعه باشد باید از رژیم چهار دارویی PPI همراه آموکسی سیلین و تتراسیکلین همراه بیسموت بعنوان خط اول درمان استفاده کرد .انجمن CGA آمریکا در اینجا بعنوان درمان آلترناتیو اضافه کردن مترونیدازول را به درمان سه دارویی با محتویات PPI و آموکسی سیلین و کلاریترومایسین توصیه می کند .در صورتیکه انجمن متخصصین کانادا درمان چهار دارویی PPI و آموکسی سیلین و تتراسیکلین و بیسموت را به مدت 14 روز هم برای خط درمان اول و هم در صورت عدم موفقیت درمانی با رژیم های دیگر بعنوان خط درمان ثانوی توصیه می کند.

مدتهاست که هم در آمریکا و هم در کشورهای اروپایی داروی فورازولیدون ، که در ایران وجود دارد و از آن مدتهاست بجای کلاریترومایسین همراه PPI و بیسموت و آموکسیسیلین برای درمان ریشه کنی استفاده می شود .این دارو به عنوان اینکه ممکن است ماده کارسینوژن باشد در این کشورها وجود ندارد با اینکه در انسان گزارش ثابت شده راجع به خطر بروز آن منتشر نشده است جای بسیار تعجب است که از مترونیدازول برای رژیم ریشه کنی استفاده می شود در صورتیکه خطر ایجاد سرطان، مصرف طویل المدت آن ثابت شده است(۴)

متخصصین انجمن کانادا بر طبق یک بررسی متاآنالیز که موسسهCochrane انجام داده است توصیه می کنند که رژیم درمانی اصولاً باید بجای 7 تا 10 روز به مدت 14 روز انجام گیرد زیرا موفقیت ریشه کنی در 45 بررسی درمان هدفمند

(Intention to treat) به مدت 14 روز با82 درصد در مقابل 7 روز با 73 درصد بوده است .در دوازده بررسی دیگر با یـک رژیم درمان 14 روزه با 84 درصد در مقابل درمان ده روزه با79 درصد موفقیت ریشه کنی داشته است

جدول شماره ۱: تعیین ریسک و خطر پذیری بر اساس راهنمای بالینی آلمان

indivisual at risk / risk constellations	comments
risk gastritis	pangastritis or body-dominant gastritis
first degree relatives of gastric cancer patients	
previous gastric neoplasia	endoscopic resection or partial gastrectomy for gastric adenoma or realy gastric cancer; MALT lymphoma
long-term PPI medication	> 1 year
potential further indication	
atrophy and / or IM	extensive, multifocal atrophy

جدول شماره ۲: تقسیم بندی خطر بر اساس سیستم Olga

OLGA stages	degree of atrophy	body no atrophy	mild atrophy	moderate atrophy	severe atrophy
antrum (including incisura)	no atrophy	stage ۰	stage I	stage II	stage II
	mild atrophy	stage I	stage I	stage II	stage III
	moderate atrophy	stage II	stage II	stage III	stage IV
	severe atrophy	stage III	stage III	stage IV	stage IV

جدول شماره ۳: رژیم های درمانی توصیه شده انجمن آمریکا

Recommendation	Regimen	Definition (see dose table)
First line		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole[a] + tetracycline
Recommended option	Concomitant nonbismuth quadruple (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole[a] + clarithromycin
Restricted option[b]	PPI triple (PAC, PMC, or PAM)	PPI + amoxicillin + clarithromycin PPI + metronidazole[a] + clarithromycin PPI + amoxicillin + metronidazole[a]
Not recommended	Levofloxacin triple (PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole[a] + clarithromycin
Prior treatment failure		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole[a] + tetracycline
Recommended option	Levofloxacin-containing therapy (usually PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin[c]
Restricted option[d]	Rifabutin-containing therapy (usually PAR)	PPI + amoxicillin + rifabutin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple therapy (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole[a] + clarithromycin
Undetermined	Concomitant nonbismuth quadruple therapy (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole[a] + clarithromycin

[a] Tinidazole may be substituted for metronidazole.
[b] Restricted to areas with known low clarithromycin resistance (< 15%) or proven high local eradication rates (> 85%) (see statement 5).
[c] There is some evidence that adding bismuth to this combination may improve outcomes.
[d] Restricted to cases in which at least 3 recommended options have failed (see statement 13).

ان استیل سیستئین(NAC) یک گونه استیله آمینو اسیدال است که به عنوان پادزهر مسمومیت با استامینوفن به کار می رود.

این دارو کاربردهای بالینی گوناگونی دارد که از توانایی آن برای حمایت از سیستم آنتی اکسیدانی و نیتریک اکسید آن سرچشمه می گیرد (۱۳) .ان-استیل سیستئین خاصیت آنتی اکسیدانی مستقیم و غیرمستقیم دارد .گروه تیول آن قادر به برقراری ارتباط با گروهای الکتروفیلی واکنش گر اکسیژن(Reactive oxygen species) می باشد(۱۴-۱۶) .NAC بعد از تجویز خوراکی هم در حیوانات و هم در انسان سریع جذب می شود(۱۷)

NAC به طور رایج در درمان اختلالات متعددی که به استرس اکسیداتیو مربوط می شود مانند برونشیت مزمن استفاده می شود و در محافظت از کلیه در بیماران با نارسایی مزمن و حاد کلیه، کاربرد دارد(۱۸). همچنین سطوح مالون دی آلدئید پلاسما را کاهش مي دهد(۲۱). درنهایت نشان داده شده است که NAC در کاهش حوادث قلبي و عروقي در بيماران همودياليزي مزمن نقش دارد(۲۲) .

اخیرا نیز مطرح شده است که NACخاصیت موکولیتیک داشته و باعث کاهش ویسکوزیته مخاطی می شود.و با خاصیت مذکوردر مخاط معده باعث افزایش رسیدن آنتی بیوتیکهای تجویزی وتاثیر آنها بر هلیکوباکتر می شود ودر نتیجه تاثیردرمانی آنتی بیوتیکها را در ریشه کنی هلیکوباکترافزایش می دهد(۵).

۱,۱.اهداف

- **هدف اصلی:**
- **تعیین نقش ان استیل سیستئین در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری**
- **اهداف ویژه:**

- تعیین توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری بعد از درمان با رژیم ۴ دارویی استاندارد
- تعیین توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری بعد از درمان با رژیم ۴ دارویی استاندارد به اضافه ان استیل سیستئین
- مقایسه توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری یک ماه بعد از اتمام درمان در بیماران هر دو گروه
- **سئوالات و فرضیات:**

✓ تعیین توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری بعد از درمان با رژیم ۴ دارویی استانداردچگونه است

✓ تعیین توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری بعد از درمان با رژیم ۴ دارویی استاندارد به اضافه ان استیل سیستئین چگونه است

✓ توزیع فراوانی هلیکوباکتر پیلوری یک ماه بعد از اتمام درمان در بیماران هر دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی دار آماری ندارد

اهدف کاربردی طرح:

با توجه به اینکه عدم درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کلیه سنین عواقبی نظیر زخم پپتیک ، خونریزی معده ، سوء هاضمه ، بالابردن احتمال کنسل معده در آینده و .... خواهد داشت و با در نظر گرفتن مقاومت بیماران به درمان آنتی بیوتیکی و عدم تحمل بیماران و همینطور عدم ریشه کنی کامل عفونت علیرغم در مان ۴ دارویی ، با نتایج به دست آمده از این مطالعه می توان به بهبود این افراد و درمان آنها کمک کرد .

جدول متغیرها:

نام متغیر	تعریف (کاربردی	نوع متغیر	مقیاس متغیر	واحد اندازه

	و علمی)	بر اساس اهداف تحقیق				بر اساس نوع متغیر			کیفی		کمی		گیری متغیر
		مستقل	وابسته	زمینه ای	مداخله گر	کمی گسسته	کمی پیوسته	کیفی	اسمی	رتبه ای	فاصله ای	نسبتی	
سن	تعداد سالهای گذشته از تولد			*		*						*	**سال**
جنس	جنسیت			*				*	*				
مدت علایم	تعداد ماههای گذشته از شروع علایم			*			*					*	**ماه**
دریافت NAC یا پلاسبو	NACمصرف یا پلاسبو	*						*	*				**پلاسبو/NAC**
ریشه کنی	عدم وجود شواهد عفونت هلیکوباکتر با استفاده از تست تنفسی اوره		*					*	*				**ریشه کن شده/نشده**

بررسی متون

۲. بررسی متون:

Youn و همکاران در سال ۲۰۱۶ تاثیر کمکی NAC با روش first line sequential therapy بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری را ارزیابی کردند آنها ۴۹ بیمار با عفونت فوق را با روش sequential تراپی و دریافت NAC و ۵۰ بیمار را بدون دریافت NAC مورد بررسی قرار داند آنها نتیجه گرفتند که نرخ ریشه کنی با قصد درمان برای گروهی که با روش درمانی sequential تراپی بدون دریافت NAC بودند ۵۸ ٪ می باشد در صورتی که همین عدد برای گروه دیگر با روش درمان sequential تراپی با دریافت NAC معادل ۳ /۶۷ درصد می باشد . آنها در نهایت نتیجه گرفتند که نرخ ریشه کنی عفونت هلیکو باکتر پیلوری با روش sequential و دریافت NAC از لحاظ عددی بالاتر از روش sequential بدون دریافت NAC می باشد ولی هر چند ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری از نظر عددی بالاتر بوده است اما از نظر آماری افزایش میزان ریشه کنی معنی دار نبوده است . بعلاوه تعداد بیماران مورد بررسی در این مطالعه قابل توجه نبوده لذا بررسی ها و مطالعات بیشتری برای اثبات این موضوع مورد نیاز می باشد .

حمیدیان و همکاران در سال ۲۰۱۵ تاثیر خوراکی NAC را بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی کردند آنها ۷۹ بیمار مبتلا به عفونت فوق را در دو گروه درمانی به صورت اتفاقی و راندوم در نظر گرفتند هر دو گروه بیماران یک دوره ۱۴ روزه رژیم ۳ دارو مشتمل بر آموکسی سیلین – کلاریترومایسین – امپرازول را دریافت کردند . گروه مورد آزمایش ۳۸ بیمار بودند و NAC به رژیم دارویشان اضافه شد . و گروه دیگر به عنوان گروه کنترل مشتمل بر ۴۱ بیمار مورد درمان با پلاسبو در کنار رژیم ۳ دارویی قرار گرفتند . ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری حداقل ۴ هفته بعد از توقف درمان مورد بررسی قرار گرفت . نتیجه بررسی آنها نشان داد که نرخ ریشه کنی برای گروه اول یا همان گروه آزمایش ۷۲/۹ درصد می باشد در حالی که این عدد برای گروه دوم یا همان گروه کنترل ۶۰/۹ درصد می باشد . آنها در نهایت نتیجه گرفتند که NAC دارای تاثیر مثبت بر افزایش نرخ ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر با روش درمان ۳ دارویی امپرازول – آموکسی سیلین – کلاریترو مایسین می باشد. و به نظر می رسد که یک روش امیدوار کننده برای ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر می باشد .

مکی پور و همکاران در سال ۲۰۱۱ نقش بالقوه NAC را برای درمان عفونت هلیکوباکتر بررسی کردند آنها نتیجه گرفتند که ارگانیسم هلیکوباکتر پیلوری قادر به ادامه حیات در برابر سیستم دفاعی میزبان می باشد و در برابر درمان آنتی بیوتیک ها بسیار مقاومت کرده که این قضیه منجر به عفونت مزمن می شود . آنها در این مطالعه پیشنهاد دادند که افزودن NAC به رژیم درمانی دارای تاثیر بسزایی در درمان عفونت مزمن می باشد اما برای تعریف کردن دقیق نقش NAC در درمان عفونت مزمن هلیکو باکتر پیلوری مطالعات بیشتری را پیشنهاد کردند

دریک مطالعه در ترکیه در سال ۲۰۰۴ با عنوان ((تاثیر ان استیل سیستئین بر هلیکوباکتر پیلوری)) که بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به دیس پپسی هلیکو باکتر مثبت انجام شده است بیماران به دو گروه مساوی تقسیم شده به یک گروه کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز و لانزو پرازول ۳۰ میلی گرم دو بار به مدت ۱۰ روز وبه گروه دوم رژیم قبلی بعلاوه 400 میلی گرم NAC سه بار در روزبه مدت ۱۰ روز داده شد. یک ماه پس از اتمام دوره درمانی میزان ریشه کنی هلیکو باکتر در دو گروه با هم مقایسه گردید.میزان ریشه کنی باکتری در گروه اول 23.3 درصد ودر گروه دوم که داروی NAC به رژیم انها اضافه شده بود۵۰ درصد بوده است.(۱۱)

در یک مطاله دیگر در ژاپن با عنوان ((تاثیر افزودن پرونئاز بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری)) که بر روی ۱۳۵ بیمار آلوده به هلیکو باکتر تاثیرافزودن داروی پرونئاز(داروئی با اثر موکولیتیک مشابه NAC) به رژیم سه داروئی لانزوپرازول،آموکسی سیلین،مترونیدازول در ریشه کنی هلیکو باکتر مورد بررسی قرار گرفت. به ۶۸ بیمار رژیم سه داروئی ذکر شده به مدت دو هفته داده شد وبه ۶۷ بیمار دیگررژیم سه داروئی بعلاوه داروی پرونئازبه مدت دو هفته داده شد.۴ تا ۶ هفته پس از اتمام درمان میزان ریشه کنی هلیکو باکتر در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. میزان ریشه کنی در رژیم سه داروئی ۷۶,۵٪ ودر رژیم سه داروئی بعلاوه پرونئاز۹۴٪ گزارش گردیده است (۱۲).

در یک بررسی انجام شده در استرالیا با عنوان ((درمان جدید عفونت با هلیکوباکتر پیلوری)) که بر روی موشهای آلوده به هلیکو باکتر انجام گرفته نشان داد که استفاده از NAC به میزان 120میلی گرم روزانه برای ۱۴ روز باعث کاهش میزان هلیکو باکتر و هیدرو فوبیسیتی لایه مخاطی معده شده است. (۱۳)

مواد و روش اجرا

روش کار

در این پژوهش کار آزمایی بالینی و دوسو کور ، تعداد ۱۷۲ بیمار در سال ۱۳۹۶ که به علت دیس پپسی به درمانگاه گوارش بیمارستان امیرالمومنین(ع) مراجعه کرده و اندیکاسیون انجام اندوسکوپی را داشته اند ، به بخش آندوسکوپی بیمارستان امیرالمومنین(ع) ارجاع شد ند و تحت آندوسکوپی به دلیل دیس پپسی قرار گرفتند . در زمان آندوسکوپی از بیمار یک نمونه ازآنتر و یک نمونه از تنه برداشته شده، سپس نمونه ها با تست اوره آز سریع(Rapid Urease Test (RUT تحت بررسی از نظر هلیکوباکترپیلوری قرار گرفتند .سپس دو نمونه جهت پاتولوژی ارسال گردید . هر بیماری که آزمون اوره آز سر یع وی مثبت و توسط مطالعه ی هیستولوژی مشاهده هلیکوباکترگزارش شد به شرطی که مشمول معیارهای خروج نبود، وارد طرح گردید. و بعد از تصویب و دریافت کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی اراک فرم رضایت آگاهانه توسط بیماران تکمیل شد . این بیماران به صورت تصادفی و راندوم با پرتاب سکه به دو گروه تقسیم شدند یک گروه تحت درمان با رژیم استاندارد ۴ دارویی (کلاریترومایسین – آموکسی سیلین – امپرازول – بیسموت) به مدت دو هفته قرار گرفت و گروه دیگر به مدت ۲ هفته تحت درمان با همان رژیم ۴ دارویی استاندارد به اضافه قرص ان استیل سیستئین ۶۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت قرار گرفت . محقق و بیمار از تخصیص گروه ها اطلاعی نداشتند . و هر دو گروه به صورت یکسان و به مدت ۴ هفته پیگیری شدند . در طول این ۴ هفته نیز پیگیری تلفنی از نظر تداوم درمان، عوارض احتمالی و چگونگی مصرف دارو انجام شد و به بیماران نیز آموزش داده شد که در صورت هر گونه ناراحتی یا بروز هر نوع عارضه ای به کلینیک گوارش مراجعه نمایند.

یک ماه بعد از اتمام دوره درمان تمامی بیماران به کلینیک امام رضا(ع) ارجاع داده شدند . در آزمایشگاه کلینیک امام رضا (ع)تمامی بیماران تحت آزمایش با تست تنفسی اوره آز جهت بررسی ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر قرار گرفتند. داده های این تحقیق توسط مشاور آماری که نسبت به گروه بندی ها بی اطلاع بود پس از جمع اوری توسط نرم افزار spss-20 و با ازمون های آمار توصیفی و تحلیلی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه

تمامی بیماران مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان امیرالمومنین(ع) شهر اراک به علت دیس پپسی که تحت آندوسکوپی قرار گرفته و بیوپسی حین آندوسکوپی اخذ شده است و عفونت هلیکوباکتر در جواب بیوپسی گزارش شده است و در زمان مطالعه یک اندیکاسیون ریشه کنی هلیکو باکتر را داشته باشند

سن بالای ۲۰ سال

قبلا رژیم ریشه کنی دریافت نکرده باشند

بیمارانی که طی یک ماه اخیر NAC مصرف نکرده

معیارهای خروج از مطالعه.

۱- وجود بیماری مزمن

۲- سابقه وجود زخم پپتیک

۳- سابقه خونریزی گوارشی

۴- سابقه مصرف دارو در یکسال اخیر

۵- سابقه مصرف آنتی بیوتیک در یکسال اخیر

۶- سابقه مصرف آنتی اسید در یکسال اخیر

۷- سابقه مصرف مهار کننده ی پمپ پروتئین در یکسال اخیر

۸- بارداری که در زمان مطالعه ایجاد شود .

۹- شیر دهی که در زمان مطالعه ایجاد شود

۱۰- وجود بیماری همزمان کبدی

۱۱- وجود بیماری همزمان کلیوی

۱۲- عدم تحمل داروها توسط بیمار

۱۳- تهوع و استفراغ حین مصرف دارو ها

۱۴- سابقه گاسترکتومی

۱۵- سابقه کانسر معده

۱۶- سابقه واکنش آلرزیک به هر یک از اجزا ء درمان

روش تجزیه و تحلیل داده ها

پس از تکمیل فرم چک لیست و ورود اطلاعات در نرم افزار SPSS 20 ، بر اساس اهداف و فرضیات آمار توصیفی شامل جداول و نمودارها و شاخص های پراکندگی و مرکزی بدست آمده و آنالیز تحلیلی با روشهای مناسب همچون آزمون تی ، کای اسکوئر یا معادل ناپارامتری آن انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد. کد اخلاق مطالعه ..... می باشد. نام بیماران به صورت کد در پرسشنامه جمع آوری اطلاعات ذکر گردید. از تمامی بیماران شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه شفاهی و کتبی اخذ گردید. و متعهد شدیم که نتایج خام انتشار نیابد . همچنین در صورت بروز هر گونه عفونت مقاوم به درمان ، یا بروز عوارض مرتبط با آنتی بیوتیک و یا مقاومت دارویی ، بیمار از مطالعه خارج و کلیه اقدامات تشخیصی و درمانی مناسب انجام شد .تمامی اصول و قوانین دستور العمل هلسینکی رعایت شد.

یافته ها

۳. یافته ها:

در این مطالعه کار آزمایی بالینی که با هدف تعیین تاثیر افزودن ان استیل سیستئین به رژیم استاندارد ۴ دارویی جهت ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری به مدت ۱ ماه بر ۱۷۲ بیمار در دو گروه ۸۶ نفره مداخله (رژیم ۴ دارویی + NAC) و کنترل(رژیم ۴ دارویی) انجام شد. در طول مطالعه ۳ نفر از گروه مداخله و دو نفر از گروه کنترل، به دلیل مسافرت،عدم تحمل،نارضایتی از خدمات و ابتلا به سایر بیماری ها نظیر سرماخوردگی ،مطالعه را ترک کردند که این تعداد بر اساس ازمون فیشر در دو گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت و در نهایت ۸۳ نفر در گروه مداخله و۸۴ نفر در گروه کنترل ،تا پایان ۴ هفته در مطالعه ماندند. در هیچ یک از دو گروه سابقه درمان، سابقه کانسر، حساسیت به دارو، وجود بیماری مزمن ،سابقه وجود زخم پپتیک ، سابقه خونریزی گوارشی یا سابقه واکنش آلرزیک به هر یک از اجزا ء درمان وجود نداشت.

دو گروه از نظر برخی از متغیر های دموگرافیک و رفتاری مخدوش کننده یا مداخله گر نظیر سن و جنس در ابتدای پژوهش مقایسه شدند که نتایج آن در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه متغیر های دموگرافیک در دو گروه

متغیر	گروه مداخله N=83	گروه کنترل N=84	عدد P
جنس			
زن	۳۲ (٪۳۸,۵)	۳٦ (٪٤۲,۸)	۰,٤۳۹
مرد	٥۱ (٪٦۱,٥)	٤۸ (٪٥۷,۱)	
سیگار			
بله	۱۹ (٪۲۲,۹)	۲٥ (٪۲۹,۷)	۰,٥۹۱
خیر	٦٤ (٪۷۷,۱)	٥۹ (٪۷۰,۳)	
الکل			
بله	٤ (٪٤,۸)	۳ (٪۳,٦)	۰,۳۱۱
خیر	۷۹ (٪۹٥,۲)	۸۱ (٪۹٦,٤)	
تشخیص			
دیس پپسی غیر اولسری	٦۲ (٪۷٤,۷)	٦٦ (٪۷۸,٥)	۰,۷۲۹
زخم معده	۱۲ (٪۱٤,٤)	۸ (٪۹,٥)	
زخم دئودنوم	۹ (٪۱۰,۸)	۱۰ (٪۱۱,۹)	
مدت ابتلا به دیس پپسی/سال (میانگین±انحراف معیار)	۳±۰,۸۳	۲,۷±۰,۹٤	۰,۰۹۱

سن /سال (میانگین±انحراف معیار)	**٣٨,٦± ٢,٣**	**٤٠±١,٣**	**٠,٢٣٩**

براین اساس و با استفاده از آزمون کای -دو، آزمون دقیق فیشر و آزمون تی گروه های مستقل مشخص شد که دو گروه از نظر توزیع فراوانی جنس،مصرف سیگار ،الکل ،نوع تشخیص ،مدت ابتلا و میانگین سنی تفاوت آماری معنی دار نداشتند($P\geq0.05$).

نرخ ریشه کنی در دو گروه مقایسه شد که بر اساس آزمون کای- دو و مطابق جدول فوق در گروه مداخله بهتر از گروه کنترل بود.

جدول شماره ٢: توزیع فراوانی میزان بهبودی دیس پپسی در هفته دوم و چهارم بر حسب گروه

گروه	متغیر	هفته دوم	هفته چهارم	عدد P
گروه مداخله				
	بهبود کامل	**٤٧%(٣٩)**	**٨٤,٣%(٧٠)**	**٠,٠٠١**
	بهبود نسبی	**٣٧,٣%(٣١)**	**١٠,٨%(٩)**	
	عدم بهبود	**١٥,٧%(١٣)**	**٤,٩% (٤)**	
گروه کنترل				
	بهبود کامل	**٣٩,٣%(٣٣)**	**٧٦,٢% (٦٤)**	
	بهبود نسبی	**٤٥,٢%(٣٨)**	**١٧,٨%(١٥)**	**٠,٠٠١**
	عدم بهبود	**١٥,٥%(١٣)**	**٦% (٥)**	
عدد P		**٠,٠٠٢**	**٠,٠٠١**	

جدول شماره ٢ نشان می دهد که بهبود دیس پپسی در هفته چهارم نسبت به هفته دوم در هر دو گروه کاهش معنی دار داشته است ($P\leq0.05$) اما در هفته دوم و چهارم در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بوده است ($P\leq0.05$).

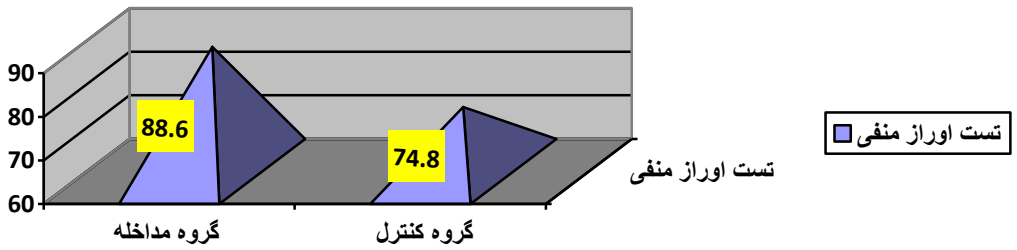
عوارض مصرف دارو در طول مدت ۴ هفته و در انتهای مطالعه بررسی و ثبت شد که بر اساس ازمون دقیق فیشر و کای اسکوئر مطابق جدول شماره ۳ بود.

جدول شماره ۳ : عوارض دارویی اعلام شده در طول مدت درمان بر حسب گروه

عارضه	گروه مداخله N=83	گروه کنترل N=84	عدد P
تهوع	۱۲(۱۴,۴%)	۱۰(۱۱,۹%)	۰,۳۴۵
استفراغ	۲(۲,۴%)	۲(۲,۴%)	۱
سردرد	۴(۴,۸%)	۵(۵,۹%)	۰,۴۵۹
سر گیجه	۹(۱۰,۸%)	۶(۷,۱%)	۰,۳۱۹
اسهال	۲(۲,۴%)	۰(۰%)	۰,۰۳۱
یبوست	۱۸(۲۱,۷%)	۱۵(۱۷,۸%)	۰,۳۴۹
ناراحتی یا درد شکم	۱۱(۱۳,۲%)	۹(۱۰,۷%)	۰,۲۱۰
بی اشتهایی	۱۰(۱۲%)	۸(۹,۵%)	۰,۳۸۲
نفخ شکم	۷(۸,۴%)	۴(۴,۸%)	۰,۰۰۴
تلخی دهان	۹(۱۰,۸%)	۶(۷,۱%)	۰,۲۱۱
تغییر چشایی	۶(۷,۲%)	۳(۳,۶%)	۰,۰۰۱
سرخی پوست	۲(۲,۴%)	۲(۲,۴%)	۱
خارش پوست	۶(۷,۲%)	۷(۸,۳%)	۰,۶۷۳
تب	۲(۲,۴%)	۱(۱,۲%)	۰,۵۱۰
کل بیمارانی که عارضه ای داشتند	۳۶(۴۳,۴%)	۳۶,۲%	۰,۰۰۱

همانگونه که در نمودار شماره ۱ دیده می شود .پاسخ به درمان بر اساس منفی شدن تست اوراز تنفسی سریع Rapid Urease Test (RUT) پس از ۴ هفته در دو گروه بر اساس آزمون کای اسکوئر در گروه NAC کمتر از گروه کنترل بود (88.6% CI95% :85.2%-89.6% در برابر 75.9% - 72.4% : CI95% 74.8%).

نمودار شماره ۱: مقایسه توزیع فراوانی تست اوراز منفی در هفته چهارم در دو گروه



میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در دو گروه بر حسب متغیر های دموگرافیک نیز بررسی و مقایسه گردید که بر اساس آزمون کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر مطابق جدول شماره ۴ در دو گروه تفاوت آماری معنی دار نداشت($p\geq0.05$).اما در مقایسه زیر گرو ههای مورد بررسی ریشه کنی هلیکو باکتر در مردان،افراد سیگاری ،مصرف الکل ،مبتلا به زخم دئودنوم و گروه سنی زیر ۳۰ سال یا بالای ۵۰ سال کمتر و دشوار تر بود($\mathbf{P\leq0.05}$).

جدول شماره ۴: مقایسه میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در دو گروه بر حسب عوامل دموگرافیک

متغیر	گروه مداخله N=83	گروه کنترل N=84	عدد P بین دو گروه	عدد p درون گروهی
جنس				
زن	%۸۸,۲	%۸۶,۶	۰,۷۸۲	۰,۰۰۱
مرد	%۷۴,۳	%۷۲,۸	۰,۴۹۸	
سیگار				
بله	%۱۶,۹	%۱۸,۴	۰,۳۴۸	۰,۰۰۱
خیر	%۹۲,۱	%۹۴,۴	۰,۴۳۹	
الکل				
بله	%۵۶,۹	%۶۲,۱	۰,۳۱۰	۰,۰۲۱
خیر	%۸۲,۸	%۸۴,۱	۰,۲۹۳	
تشخیص				
دیس پپسی غیر اولسری	%۸۵,۹	%۸۱,۵	۰,۴۵۹	۰,۰۰۱
زخم معده	%۷۳,۹	%۷۱,۷	۰,۴۵۸	
زخم دئودنوم	%۶۵,۳	%۶۶,۶	۰,۲۱۱	
سن /سال				
کمتر از ۳۰ سال	%۷۰,۳	%۷۳,۸	۰,۸۲۰	۰,۰۰۱
۳۰ تا ۵۰ سال	%۸۸,۷	%۸۶,۱	۰,۳۹۶	
بالای ۵۰ سال	%۶۹,۹	%۷۱,۶	۰,۱۳۹	

بحث

نتیجه گیری و پیشنهادها

۵. بحث:

در این مطالعه کار آزمایی بالینی در دو گروه ۸۶ نفره مداخله (رژیم ۴ دارویی + NAC) و کنترل(رژیم ۴ دارویی) جهت ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری کمتر از ۴٪ بیماران هر دو گروه مطالعه را ترک نمودند که هیچ یک به دلیل مرگ یا عارضه جدی مرتبط با درمان نبود. به همین دلیل جایگزین انجام نشد . مطالعه برروی بیمارانی انجام شد که صرفا سوء هاضمه داشتند و در بررسی اندوسکوپی این سوء هاضمه نیز عمدتا (به صورت میانگین ۷۵٪)عملکردی بود و کمتر از ۲۵٪ اولسر معده یا دئودنوم داشتند

در مطالعه کرمی و همکاران ( ) نیز از مجموع ۲۳۲ کودک ۸ تا ۱۸ ساله مراجعه کننده با دیس پپسی تنها ۲۸ بیمار (۱۲٪) دیس پپسی عضوی داشتند و مابقی بیماران مورد بررسی مبتلا به دیس پپسی عملکردی بودند. در مطالعه Guillemot وهمکاران ( ) نیز ۷۲٪ موارد سوء هاضمه عملکردی بود .

در مطالعه ارج و همکارن ( )۶۰ درصد بیماران مبتلا به سوء هاضمه در بیوپسی دارای گاستریت مزمن بوده و 20 درصد متاپلازی و 5 درصد گاستریت فعال داشتند 6 درصد بیماران مورد مطالعه دارای بیوپسی نرمال بودند . در مطالعه Camilleri همکاران(۱)El-Serag و همکاران(۲)Castillo و همکاران نیز تنها ۱۲٪ تا ۱۵٪ بیماران مبتلا به دیس پپسی اختلال عملکردی داشتند و در سایر موارد حد اقل یک اختلال عضوی یافت شد . که علت این اختلاف عموما به روش نمونه گیری و معیار های ورود به مطالعه می باشد . چراکه در مطالعه ما با هدف ریشه کنی هلیکو باکتر عموما بیماران مبتلا به سوء هاضمه عملکردی وارد شدند و بسیار از بیمارهای عضوی از معیار های خروج بود. به طوریکه سابقه درمان، سابقه کانسر، حساسیت به دارو، وجود بیماری مزمن ،سابقه وجود زخم پپتیک ، سابقه خونریزی گوارشی یا سابقه واکنش آلرزیک در نمونه های مورد بررسی ما منفی بود و دو گروه از نظر برخی از متغیر های دموگرافیک و رفتاری مخدوش کننده یا مداخله گر نیز یکسان بودند . بنابر این متغیر های مخدوش کننده و مداخله گر به حد اقل ممکن رسیدند . و بر این اساس علل دیس پپسی به دست آمده ،به عنوان شیوع علل ، قابل استناد نمی باشد.

دیس پپسی در هفته چهارم نسبت به هفته دوم در هر دو گروه کاهش معنی دار داشت که نشان دهنده تاثیر درمان بر بهبود علائم است . اما در هفته دوم و چهارم در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود. در مطالعه سعادت نیا و همکاران (۱) نیز میزان کاهش دیس پپسی در رژیم هفت و ده روزه به ترتیب ۷۰ درصد و ۷۹,۲٪ بود.

در مطالعه Vaira و همکاران در ایتالیا با رژیم ترتیبی شامل پانتوپرازول آموکسی سیلین برای ۵روز اول و سپس پانتوپرازول کلاریترمایسین تینیدازول برای ۵ روز دوم، میزان بهبودی ۸۹ درصد گزارش شد(۲۴).

در یک مطالعه مروری ساختارمند، که ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری دردرمان سوء هاضمه را مورد ارزیابی قرار داد ، حدود نـه درصد کاهش ریسک را تخمین زدند.(۱۲) یک مطالعه متا آنالیز دیگر نیز بهبود علائم را با میزان Odd Ratio (OR) حدود ۱/۹ در افراد ریشه کن شده نشان داد(۱۵). در مطالعه متاآنالیز کهَ از چین گزارش شده از ۱۲۷ مطالعه، هفـت مطالعـه دارای شـــرایط کامـــل ورود بـــوده انـــد، وبطـــور متوســـط ریشـــه کنـــی هلیکوبـــاکتر بـــا (4.98 ,2.62) 3.61 =OR در بهبود علائم نقش داشته است(۳)

نتایج همه مطالعات فوق هم راستا با نتایج مطالعه ما می باشند . اما دلیل تفاوت در نسبت های بهبودی عموما مرتبط بـا نـوع رژیم درمانی درمانی می باشد. NAC با خواصی نظیر سنتز گلوتاتیون، خنثی کردن رادیکال های آزاد ،بـه ویـژه هیدروکسـیل رادیکال ، مهار مسیر های مرگ سلولی (نکروزیس و آپوپتوزیس) و کاهش تولید اکسیدنیتریک (۷) در کاهش بیشـتر علامـت بالینی دیس پپسی موثر بوده است.

یبوست ، تهوع ، احساس ناراحتی شکم و بی اشتهایی به ترتیب از عوارض شایع گزارش شـده در هـر دو گـروه بودنـد . تغییـر احساس چشایی در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود و در مجموع نیز نسبت عوارض گزارش شده در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود . اما عارضه جدی و وخیم که منجر به عدم همکاری و قطع درمان باشد گزارش نشد.

در دوزهای ۱۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز یا کمتر، -Nاستیل سیستئین خوب تحمل مـی شـود در ایـن دوز، عـوارض جـانبی غیر معمول است، اما ممکن است تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات پوستی موقت، استفراغ، درد اپی گاستر، و یبوست ایجاد شـود در دوزهای بسیار بالاتر نیز ممکن است ، عوارض جانبی مانند سردرد، وزوز گـوش،لرز، تـب و واکـنش آنافیلاکتوئیـد بیقـراری شدید، تشنجهای مداوم و ادم مغـزی نیز ایجاد شود(۲۷). که در مطالعه حاضر گزارش نشد . اختلاف شیوع عـوارض بـه دسـت آمده عموما مرتبط با تعداد داروی تجـویز شـده مـی باشـد . همچنـین مشـخص شـده اسـت کـه NAC تـداخل دارویـی بـا نیتروگلیسیرین و ترکیبات مشابه آن دارد و احتمال هیپوتانسیون را در این موارد بـه شـدت بـالا مـی بـرد (۴) . ولـی تـداخل دارویی ان استیل سیستئین با هیچ یک از اجزاء رژیم درمانی ۴ دارویی مورد استفاده ذکر نشده است.

بر حسب عوامل دمو گرافیک نیز میزان ریشه کنی هلیکو باکتر در زیر گرو ه های مورد بررسی در زنان کمی بیشـتر از مـردان بود . در اکثر مطالعات انجام شده ، شیوع هلیکو باکتر پیلوری در مردان بیشتر از زنان می باشد (۱-۳)

اما در خصوص پاسخ به درمان بر حسب جـنس ، مطالعـه چنـدانی وجـود نـدارد . در یـک مطالعـه آمـده اسـت کـه میـزان ایمونوگلوبولین IgM در زنان به ویژه در حول و حوش سنین بلوغ بیشتر می باشد . همچنین اسـتروژن زنانـه باعـث تحریـک سیستم ایمنی می گردد حال آنکه تستوسترون ایمونو ساپرس می باشد (۱).

و در مطالعه حاضر نیز ، این تفاوت را می توان به متابعت درمانی بیشتر، تداوم درمـان ، مصـرف کمتـر سـیگار و الکـل مربـوط دانست.

در مصرف سیگار و الکل میزان ریشه کنی هلیکو باکتر به مراتب کمتر بود . همچنین ریشه کنی هلیکو باکتر در زخم دئودنوم دشوار تر از اولسر معده بود . مطابق سایر مطالعات نیز شیوع هلیکوباکترپیلوری در سیگاریها بیشتر وریشه کنی آن بـا موفقیـت کمتری همراه است(۱۹و۲۰)

در نهایت پاسخ به درمان و میزان ریشه کنی هلیکو باکتر بر اساس آزمون Rapid Urease Test (RUT) پس از ۴ هفتـه در گروه مداخله (رژیم ۴ دارویی + NAC) بیشـتر از گـروه کنتـرل شـد. (۸۸,۶٪ در برابـر ۷۴,۸٪) . در مطالعـه YOON و همکاران ،افزودن NAC با روش sequential تراپی در ۵۰ بیمار با عفونـت هلیکـو بـاکتر پیلـوری هـر چنـد ریشـه کنـی هلیکوباکتر پیلوری از نظر عددی بالاتر بوده است اما از نظر آماری افزایش میزان ریشه کنـی معنـی دار نبـوده اسـت .. در ایـن مطالعه تعداد بیماران مورد بررسی قابل توجه نبوده و نوع درمان بکار رفته نیـز روش sequential تراپـی بـوده اسـت کـه اساسا با مطالعه ما متفاوت است. اما هم راستا با مطالعه مـا در چنـدین مطالعـه(۵و۱۴و۷و۸و ۱۱و۲۲) دوزاژ ۴۰۰ تـا ۱۲۰۰ میلیگرم ان استیل سیستئین خوراکی بر حداقل ۴۰ بیمار تا حد اکثر ۸۰ بیمار در ترکیب بـا رژیـم ۳ و ۴ دارویـی در ریشـه کنی هلیکو باکتر پیلوری در محدوده ۶۰ تا ۸۵٪ تاثیر مثبت داشته است .

در همه این مطالعات تاثیر NAC بر هلیکو باکتر پیلوری معده یررسی شده اسـت و دلیـل اخـتلاف در نتـایج نیـز متـد هـای ارزیابی ریشه کنی و رژیم های درمانی مختلف بوده است . مکانیسم تاثیر NAC را هم عموما به کاهش لایه محـافظ مخـاطی در معده(gastric barrier mucus) افزایش نفوذ پذیری و کاهش ویسکو الاستیسیته(viscoelasticity) مخـاط معـده مرتبط نموده اند.

یکی از توانایی های هلیکو بکتر پیلور ی ایجاد بیوفیلم (Biofilm) یا شبکه پیچیده ای از پاتوژن ها که توسط مواد پلیمری خارج سلولی محافظت می شوند ، می باشد(۳۵).مقاومت باکتریایی وبقای آن در بیوفیلم بسیار زیاد است، به طوری کـه ، مـواد شیمیایی (آنتی بیوتیک ها، ضد عفونی کننده ها) و مواد بیولوژیکی به سختی به این لایه نفوذ می کنند و به همین دلیل ریشه کن کردن هلیکو باکتر بسیار دشوار است(۳).

به همین دلیل، رویکردهای دارویی جدید به منظور جلوگیری از تشکیل بیوفیلم، ریشه کـن کـردن بیـو فـیلم هـای از پـیش ساخته شده و افزایش نفوذ پذیری آنتی بیوتیک ها،و غلبه بر مقاومت میکروبـی ، مـورد توجـه قـرا ر گرفتـه اسـت. ان اسـتیل سیستئن قادر به شکستن پیوند های دی سولفیدی و کاهش ویسکوزیته لایه مخاط است(۳۷) .NAC حتی در دوزهای بـالا ایمن و قابل تحمل است و عوارض جانبی آن هم چندان شایع نمی باشد(۲۴). همچنین مطالعـات متعـدد نشـان داده انـد کـه

NAC منجر به کاهش تشکیل بیوفیلم، ادهرنس باکتری ها وماتریکس پلی ساکاریدی خارج سلولی در انواع باکتری های گـرم منفی و گرم مثبت می شود(13,15,17, 38,39) بنابر این اگر چه هنوز به درستی تاثیر ان استیل سیسـتئین بـر بـاکتری هلیکو باکتر روشن نشده است . اما افزودن ان استیل سیستئین خوراکی به رژیم ۴ دارویی ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در بیماران مراجعه کننده با دیس پپسی ، احتمالا منجر به افزایش میزان ریشه کنی باکتری و بهبود علائم خواهد شد.

فهرست منابع

1. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease. Gastroenterology . 2009; 136:1863–1873.
2. Gerdes K., Maisonneuve E. Bacterial persistence and toxin-antitoxin loci. Annu. Rev. Microbiol. 2012; 66:103–123.
3. Xie C, Yi J, Lu J, Nie M, Huang M, Rong J, Zhu Z, Chen J, Zhou X, Li B, Chen H. N-Acetylcysteine Reduces ROS-Mediated Oxidative DNA Damage and PI3K/Akt Pathway Activation Induced by Helicobacter pylori Infection. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018;2018.
4. .Johannes G, Kusters. Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Kuipers Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. . 2005;1,14-19
5. .Algood, H. and Cover, T. Helicobacter pylori PERSISTENCE. An overview of interactions between H. pylori and host immune defenses. American Society for Microbiology. 19(4), 594-613.
6. Yvonne, T.H.P. Van, Duynhoven. Rob, de Jonge. (2002). Transmission of Helicobacter pylori, A Role for Food. Bulletin of the World Health Organisation.2006; 79(5): 455-460.
7. Bittencourt PFS, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DMM. Gas troduodenal peptic ulcer and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. J Pediatr (Rio J) 2006; 325-34.
8. Ahmadi E, Amini K, Sadeh M. Prevalence of cagA, cagT, cagE, vacA and hrgA in Helicobacter pylori isolated from patients with gastric cancer using Multiplex PCR. Feyz 2018; 21(6): 562-8.
9. Tan HJ, Rizal AM, Rosmadi MY, Goh KL. Role of Helicobacter pylori virulence factor and genotypes in non-ulcer dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21: 110-115.
10. Dubois, A. and Boren, T,Helicobacter pylori is invasive and it may be a facultative intracellular organism. Cellular Microbiology.2007. 9(5); 1108-1116.
11. Rahimi-Fard N, Mirsalehian A, Maleknejad P, Ebrahimi-Daryani N. Helicobacter Pylori Attachment To 7 Mamalian Cell Lines . Tehran Univ Med J. 2006; 64 (2) :172-179
12. Kusters, J. G., Van Vilent, A. H. M. and Kuipers, E.. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clinical Microbiology reviews2006.. 19(3); 449-490
13. Harry, L. Mobley, T. George, L. Mends, andstuart. Hazell, Physiology and Genetics. American Society for Microbiology.2001.4.101-106
14. Eshaghi M, Ghasemian Safaee H, Havaee A A, Navab Akbar F, Salehi R, Tavakoli H et al . Assessment of babA2 genotype frequency in H. Pylori and its relationship with digestive tract diseases in patients in Isfahan's Alzahra Hospital. SJKU. 2008; 13 (3) :21-27
15. Pakbaz Z, Shirazi M H, Pourman M R, Ranjbar R, Hoseini M, Vaise Malekshahi Z et al . Frequency of sialic acid binding adhesin gene in Helicobacter pylori isolated from patient with gastroduodenal diseases. SJKU. 2013; 18 (2) :114-120
16. Janulaitytė-Gunther D, Gunther T, Pavilonis A, Kupčinskas L. What Bizzozero never could imagine–Helicobacter pylori today and tomorrow. Medicina. 2003;39(6):542-9.
17. Mcgee, DJ. Coker. Tester, TL.The Helicobacter pylori flbA flagellar biosynthesis and regulatory gene in required for motility and virulence and modulates urease of Helicobacter pylori and protteus mirabilis. J Med Microbial. 2002; 51(11); 958-70.
18. Suerbaum,SAchtman,M.Helicobacterpylorirecombination,population structure and human migrations,Int,JMed.Microbiol.2004;294:133-139
19. Bormann, R.(1962). Handbuch der spezieleh patologis anatomic and histologic, ed tenke fand lubarsch O, ft5, Berlin springer, 4.(۱)
20. Reddy R, Penland RL, Osato MS, Graham DY. Maintaining and shipping Helicobacter pylori on agar stabs. Helicobacter. 2011 Jun;16(3):252-3.
21. .Johannes G, Kusters. Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J.Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Kuipers Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands2005.
22. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. Elsevier Health Sciences; 2015 Oct 28..
23. Collie L, Balows A, Sussman M. Microbiology and microbial infections (Topley & Wilson's). InMicrobiology and microbial infections (Topley & Wilson's) 1998. Arnold..
24. Solnick, J. V. D. Schauer, B. Emergence of diverse Helicobacter species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clin Microbial. Rev2001.; 14; 59-97.

25. Chan, FKL. KFTO, J. CY Wu, MY Yung,. T, WKLeung. Kwok. Et al. Eradication of Helicobacter pylori and Risk of Peptic Ulcers in Patients Starting Long Term Treatment with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, a Randomized Trial.2002
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007 Jun 1;56(6):772-81.
27. Goodman KJ. P. correa. Transmission of Helicobacter pylori Among Siblings. 2000:358-62..
28. Suerbaum, S. Achtman, M. Helicobacter pylori recombination, population structure and human migrations, Int, J.Med. Microbiol.2004; 294: 133-139.
29. McColl, KEL. Murray, Ls. Gillen, D.Walker, A. Randomised Trial of Endoscopy with Testing for Helicobacter pylori Compared with Non-invasive – Testing Alone in the Management of Dyspepsia. BMJ2002; 324:999-1002.
30. Chalk P.A., Roberts A.D., Blows W. M. Metabolism of pyruvate and glucose by intact cells of Helicobacter pylori studied by 13C NMR spectroscopy. Microbiology1996; 140:2085-2092.
31. Higashi, H. Tsutsumi, R. Fujita, A.Yamazaki, S.Asaka, M.Azuma, T. Hatakeyama, M.(2002). Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by Variation in the tyrosine phosphorylation sites. Proc Natl Acad Sci USA; 99:14428-33.
32. Annelie, Lundin. Diversity and persistence Helicobacter pylori. Stockholm. (2004). ISBN.91-7349-8858.
33. Williams, CL. (1997). Helicobacter pylori, Bacteriology and laboratory diagnosis, J.Inf, 34,1-5.
34. Karima, TM. Bukhari, SZ. Ghais, MA. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer diseases. Saudi Med J.May2006.;27(5):621-6.
35. Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of Helicobacter pylori CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science. 2000 Feb 25;287(5457):1497-500.
36. Hu QZ, Jang CH. Using liquid crystals for the real-time detection of urease at aqueous/liquid crystal interfaces. Journal of Materials Science. 2012 Jan 1;47(2):969-75.
37. Suerbaum,SAchtman,M.Helicobacterpylorirecombination,population structure and human migrations,Int,JMed.Microbiol2004;294:133-139
38. Logan RP. Adherence of Helicobacter pylori. Aliment pharmacol Ther 1996; 10:3-15
39. Linden, Sara. BMC, Grubb-salen. Lund, fredagen, den. Helicobacter pylori binding to gastric mucins and host glycosylation changes after inoculation. Fakultetsopponent: Professor Dallas Swallow University College London, UK2004; 17.91
40. Lin, DB. Nieh, WT. Wang, HM. Hsiao, MW. Ling, UP. Changlai, SP.Ho, MS. You, SL. Chen, CJ. .Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection among preschool children in Taiwan. Am J Trop Med Hyg1999;61:554-558
41. Oh JD, Kling-Bäckhed H, Giannakis M, Xu J, Fulton RS, Fulton LA, Cordum HS, Wang C, Elliott G, Edwards J, Mardis ER. The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis Helicobacter pylori strain: evolution during disease progression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006 Jun 27;103(26):9999-10004.
42. Asaka M, Kato M, Takahashi SI, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, Murakami K, Satoh K, Sugano K. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter. 2010 Feb;15(1):1-20.
43. Algood, H. and Cover, T.Helicobacter pylori Persistence. An overriew of interactions between H.Pylori and host immune defenses.American Society for Microbiology2006. 19(4). 597-613.
44. Grebowska A,Rechciski T,Bak-Romaniszynl,(2006). Potential role of LPS in the outcomeof H.pylori related disease. Pol J Micobial; 56(1):25-30.
45. Harrisonś Principles of Internal Medicinevol. II 16th Ed. (2005). Part 12-page 1752.
46. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. Epidemiology & Infection. 2005 Aug;133(4):645-52..
47. PATRICK, MURRAY.KEN, S ROSENTHAL. MICHAEL, A.PFALLER MEDICAL MICROBIOLOGY. FIFTH EDITION. Section 4, bacteriology, chapter.2002 33.pp339.
48. Shawna, L. Fleming. Ph. D.Foreward by David Hymann. DEADLY DISEASEA AND EPIDEMICS Helicobacter pylori. World H ealth Organization2007. Pp15-23.

49. Naja, N Kreiger, T Sullivan. Helicobacter pylori infection in Ontario: Prevalence and risk factors. Can J Gastroenterol.2007; 21(8):501-506.
50. Graham, Y.Qureshi WA.Antibiotic – resistant Helicobacter pylori infection and its treatment. Cur Pharm Des.2000; 6:1537-44.
51. Leontiadis GI,Sharma VK:Non-gastrointestinal tract association of Helicobacter pylori infection. Arch Intren Med 159:925-940,1990.
52. Grebowska A,Rechciski T,Bak-Romaniszynl.Potential role of LPS in the outcomeof H.pylori related disease. Pol J Micobial2006; 56(1):25-30.
53. Bahú MD, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2003 Feb 1;36(2):217-22..
54. Miciulevi-ien-,J. alkauskas, H.Jonaitis, L.Kiudelis, G.Tamoši-nas, V.Praškevi-ius, A.Kup-inskas, L.Berg, D.Helicobacter pylori genotypes in Lithuanian patients with chronic gastritis and duodenal ulcer. Medicina (Kaunas).2008; 440-454.
55. Yula E, NAĞIYEV T, Köksal F. Gastrik Dokulardaki Helicobacter pylori DNA'sının Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi ile Tespitinde Kullanılan İki Farklı Primer Setinin Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2010;30(4):1166-70.
56. Chey WD, et al. ACG clinical guideline: Treatment of Helicobacter Pylori infection. Am J Gastroenterology2017;112:212-228.
57. Fischbach W, et al. S2K-guideline Helicobacter Pylori Gastroenterology ulcer disease. Z. Gastroentrol 2017;54:167-206.
58. .Fallone C. A, et al. The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter Pylori infection in adults. Gastroenterology2016;151:51-69.
59. Mohammadi M. et al. Furazolidon, an underutilized drug for H. Pylori eradication: Lessons from Iran. Dig Dis Sci 2017; in press
60. .Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH. N-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress .Toxicology 1996;15;108(1-2): 57-60
61. .Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. Free Radic Biol Med 1989;6(6): 593-7.
62. Dekhuijzen P. Antioxidant properties of Nacetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2004;23(4): 629-36.
63. Moldeus P, Cotgreave I, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: Nacetylcysteine. Respiration 1986;50 Suppl 1: 31۴۲-
64. Borgström L, Kågedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. Eur J Clin Pharmacol 1986;31(2): 217-22.
65. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Ruellan N, Phan O, Lacour B, et al. The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. Kidney Int 2005;67(6): 2288-94.
66. Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. Circulation 2004;27;109(3): 369-74
67. Tepel M, Van Der Giet M, Statz M, Jankowski J,Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. Circulation 2003;107(7): 992-5
68. .Rujjanawate C, Kanjanapothi D, Amornlerdpison D, Pojanagaroon S. Anti-gastric ulcer effect of Kaempferia parviflora. Journal of ethnopharmacology. 2005 Oct 31;102(1):120-2.
69. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N. Effects of N-acetylcysteine on first-line sequential therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized controlled pilot trial. Gut and liver. 2016 Jul;10(4):520.
70. Hamidian SM, Aletaha NS, Taslimi R, Montazeri M. An additive effect of oral N-acetyl cysteine on eradication of Helicobacter pylori. Journal of pathogens. 2015;2015.
71. MAKIPOUR K, FRIEDENBERG FK. The potential role of N-acetylcysteine for the treatment of Helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 841-843

72. Gurbuz AK, Ozel AM, Ozturk R, Yildirim S, Yazgan Y, Demirturk L. Effect of N-Acetyl Cysteine on Helicohacter pylori. Southern Medical Journal. 2005 Nov;98(11):1095
73. Gotoh A, Akamatsu T, Shimizu T, Shimodaira K, Kaneko T, Kiyosawa K, Ishida K, Ikeno T, Sugiyama A, Kawakami Y, Ota H. Additive effect of pronase on the efficacy of eradication therapy against Helicobacter pylori. Helicobacter. 2002 Jun;7(3):183-91
74. ,٧۴Huynh HQ, Couper RT, Tran CD, Moore L, Kelso R, Butler RN. N-acetylcysteine, a novel treatment for Helicobacter pylori infection. Digestive diseases and sciences. 2004 Nov 1;49(11-12):1853-61.
75. Karami H, Ghasemi M, Khademloo M. Evaluation of Clinical Manifestations and Therapeutic and Diagnostic Progression of Dyspepsia in Children Referred to Boo-Ali Hospital of Sari in 2005-2006. J Mazandaran Univ Med Sci. 2007; 17 (59) :115-121Arj A, Ehteram H, Mortazavi TS, Taghadosi M, Mousavi SG, Vakili Sohr Foroozani Z. Efficacy of stool antigen test for the non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients referred to GI clinic of Kashan Shahid Beheshti Hospital during 2007-8. KAUMS Journal (FEYZ). 2011 Apr 15;15(1):15-20.
76. Guillemot F, Ducrotté P, Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. Gastroentérologie clinique et biologique. 2005 Mar 1;29(3):243-6.
77. Arj A, Ehteram H, Mortazavi TS, Taghadosi M, Mousavi SG, Vakili Sohr Foroozani Z. Efficacy of stool antigen test for the non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients referred to GI clinic of Kashan Shahid Beheshti Hospital during 2007-8. KAUMS Journal (FEYZ). 2011 Apr 15;15(1):15-20.
78. .Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 543–52.
79. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 643–54.
80. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR III, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 985–96 .
81. .Moradimoghaddam F, Saadatnia H, Arbabi H. THE CORRELATION BETWEEN ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI AND IMPROVEMENT SYMPTOMS BY FOUR DIFFERENT REGIMES IN PATIENTS WITH CHRONIC DYSPEPSIA. J Urmia Univ Med Sci. 2010; 21 (3) :266-272
82. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Apr;146(8):556-63.
83. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation at Helicobacter pylori eradication treatment for non ulcer dyspepsia. BMJ 2000; 321:659-64 .
84. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. BMJ 1999; 319: 1040-4
85. Xi Jin, You-ming Li Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia. .Helicobacter, 2007, 12 (5):541-6
86. Kopke RD, Jakson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to the clinic. Hear Res. 2007;226(1-2):114-25.
87. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine— a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. Curr Opin Pharmacol. 2007;7(4):355-359.
88. .Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol. 1997;29(5):941-947.
89. .Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, Lopez Quinones M, Collazos Parra T (1996) Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: A population-based study of transmission pathways. Am J Epidemiol 144:290–299
90. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parsonnet J (1995) Biologic sex as a risk factor for Helicobacter pylori infection in healthy young adults. Am J Epidemiol 142:856–863

91. .Broutet N, Sarasqueta AM, Sakarovitch C, Cantet F, Lethuaire D, Megraud F (2001) Helicobacter pylori infection in patients consulting gastroenterologists in France: Prevalence is linked to gender and region of residence. Eur J Gastroenterol Hepatol 13:677– 684
92. Morell V (1995) Zeroing in on how hormones affect the immune system. Science 269:773–775
93. Rajashekhar V, Bhasin DK, Ray P, Vaiphei K, Sharma BC, Singh K. Helicobacter pylori infection in chronic smokers with non ulcer dyspepsia. Trop Gastroentrol 2000 Apr-June; 21(2): 71-2
94. .Gonzalez Carro P, Legaz Huidobro ML, Perez Roldan F, Esteban Lopez Jamar JM, Valenzuela Gamez JC, Ponte Tellechea A, Ruiz Carrillo F, Pedraza Martin C, Diaz de Rojas F, Saez Bravo JM. Efficacy of Helicobacter pylori eradication in non-ulcer dyspepsia. J Med Clin (Barc). 2004 ; 122 (3): 87-91.
95. CAMMAROTA G, BRANCA G, ARDITO F, SANGUINETTI M, IANIRO G, CIANCI R, TORELLI R, MASALA G, GASBARRINI A, FADDA G, LANDOLFI R, GASBARRINI G. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant Helicobacter pylori: a clinical trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 817-820.
96. .MAKIPOUR K, FRIEDENBERG FK. The potential role of N-acetylcysteine for the treatment of Helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 841-843.
97. .ASLAM S, TRAUTNER BW, RAMANATHAN V, DAROUICHE RO. Combination of tigecycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded bacteria on vascular catheters. Antimicrob Agents Chemother.۱۵۵۸-۱۵۵۶ :۵۱ ;۲۰۰۷

98. .EL-FEKY MA, EL-REHEWY MS, HASSAN MA, ABOLELLA HA, ABD EL-BAKY RM, GAD GF. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. Pol J Microbiol 2009; 58:261-267.
99. DRAGO L, DE VECCHI E, MATTINA R, ROMANÒ CL. Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa on orthopedic prosthetic materials. Int J Artif Organs 2013; 36: 39-46 .
100. ۲Karbasi A, Hossein SH, Shohrati M, Amini M, Najafian B. Effect of oral N-acetyl cysteine on eradication of Helicobacter pylori in patients with dyspepsia. Minerva gastroenterologica e dietologica. 2013 Mar;59(1):107-12.
101. .SMITH A, BUCHINSKY FJ, POST JC. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 144:338-347
102. .HEINDL JE, WANG Y, HECKEL BC, MOHARI B, FEIRER N, FUQUA C. Mechanisms and regulation of surface interactions and biofilm formation in Agrobacterium. Front Plant Sci 2014; 5: 176.
103. .BALSAMO R, LANATA L, EGAN CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010; 19: 127-133.
104. .MILLEA PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. Am Fam Physician 2009; 80: 265-269.
105. .QUAH SY, WU S, LUI JN, SUM CP, TAN KS. N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of Enterococcus faecalis. J Endod 2012; 38: 81-85.
106. Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl- L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. Appl Environ Microbiol.۴۸۲۲-۴۸۱۴ :۶۹ ;۲۰۰۳
107. .SCHWANDT LQ, VAN WEISSENBRUCH R, STOKROOS I, VAN DER MEI HC, BUSSCHER HJ, ALBERS FW. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. Acta Otolaryngol 2004; 124: 726-731.
108. .HUYNH HQ, COUPER RT, TRAN CD, MOORE L, KELSO R, BUTLER RN. N-acetylcysteine, a novel treatment for Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci 2004; 49۱۸۶۱-۱۸۵۳ :

109. .ZHAO T, LIU Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. BMC Microbiol۱۴۰ :۱۰ ;۲۰۱۰

The role of N-acetyl Cysteine in the eradication of H.Pylori

Abstract

Background: Helicobacter pylori is the most common chronic bacterial infection in humans. This bacterium plays a major role in the pathogenesis of chronic gastritis, gastric ulcer, gastric cancers, and mucosal lymphoma. So eradicating it is very important. But the effect of treating drugs 3 and 4 on its eradication has gradually diminished. N-acetylcysteine (NAC) has antioxidant and mucolytic effects. And leads to the destruction of Helicobacter biofilm. But there are limited studies in this field, although most of them have confirmed the impact of NAC on Helicobacter pylori eradication, but the statistical significance of this effect has not been proven in all studies. Therefore, we decided to study the role of NAC in eradicating Helicobacter pylori by designing this study.

Materials and Methods:

In this double-blind clinical trial, 167 patients who underwent endoscopy due to dyspepsia. At the time of endoscopy, a sample of the anter and a sample of the trunk was removed from each patient, then the samples were examined by Rapid Urease Test (RUT) for Helicobacter pylori. These patients were randomly divided into two groups. One group It was treated with standard 4-drugs (clarithromycin-amoxicillin-omeprazole-bismuth) for 2 weeks and the other group was treated with the same 4 standard drugs regimen for 2 weeks plus N-acetylcysteine 600 mg every 12 hours. both groups were followed up for the same 4 weeks. Ultimately, a Rapid Urease Test was performed to investigate the eradication of Helicobacter infection.

Results:

In this study, dyspepsia decreased significantly in both groups during the fourth week compared to the second week. Constipation, nausea, abdominal discomfort and anorexia were the most common side effects reported in both groups. Demographic factors were not effects in responding to treatment. Finally, response to treatment and eradication rate of Helicobacter pylori based on the Rapid Urease Test (RUT) after 4 weeks in the intervention group (NAC + 4) was greater than the control group.

Conclusion:

Although the effect of N-acetylcysteine on the Helicobacter pylori is still unclear, it is probably due to the mechanism of breaking down the di-sulfide bonds and reducing the viscosity of the mucus layer and reducing the formation of biofilms, is effective on eradication of Helicobacter pylori. Therefore, the addition of oral N-acetylcysteine in patients with dyspepsia is likely to increase the rate of bacterial eradication and symptom relief.

KeyWords: dyspepsia, Helicobacter pylori, N-acetylcystein