

## مقایسه دو رژیم درمانی در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

دکتر سید محمد کاظم حسینی اصل\*، دکتر مجید اویژگان\*\*، دکتر میترا بصیرت نیا\*\*\*

### چکیده:

در حال حاضر رژیم‌های درمانی متفاوتی علیه *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) وجود دارد. برای مقایسه تأثیر دو نوع رژیم ضد *H. Pylori* در ریشه‌کنی باکتری و بهبود زخم این مطالعه انجام گرفت. بدین منظور بیماران معرفی شده به بخش آندوسکوپی که عمدتاً به دلیل هماتمز، درد اپیگاستر طولانی و مقاوم، یا ملنا بوده و در آندوسکوپی نیز دارای زخم پپتیک بودند در صورتیکه وجود *H. Pylori* توسط دو تست اوره آز و هیستولوژیک تأیید می‌گردید، وارد مطالعه می‌شدند. پراکندگی سنی افراد بین ۱۴ تا ۸۰ سالگی و نسبت مرد به زن  $\frac{M}{F} = \frac{1/1}{1/3}$  بود. ۲۱/۳٪ افراد سابقه مثبت فامیلی زخم پپتیک داشتند. در بین ۶۱ نفر افراد تحت مطالعه در اولین آندوسکوپی، با در نظر گرفتن معیارهای اخراج مربوطه ۱۴ نفر از مطالعه اخراج شدند. ۲۶ نفر رژیم دارویی A و ۲۱ نفر رژیم دارویی B را دریافت کردند. رژیم درمانی A شامل (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار روزانه + آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار + مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار روزانه به مدت دو هفته) و رژیم درمانی B شامل (بیسموت ۱۲۰ میلی‌گرم دو بار + تتراسیکلین ۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار + مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار روزانه به مدت دو هفته) بود. بیماران یک ماه پس از اتمام درمان مجدداً آندوسکوپی می‌شدند و میزان بهبودی زخم و از نظر وجود *H. Pylori* به دو روش (تست اوره آز و هیستولوژیکی) بررسی می‌گردیدند. در بیمارانی که یکی یا هر دو تست اوره آز و رنگ آمیزی نمونه بیوپسی با گیمسا جهت *H. Pylori* مثبت می‌شد از مطالعه اخراج گردیدند. یک ماه بعد، در دومین آندوسکوپی ۱۷ نفر از گروه A و ۱۸ نفر از گروه B مراجعه کردند. پس از آندوسکوپی دوم یک نفر از گروه A و ۳ نفر از گروه B براساس معیارهای اخراج مرحله دوم، از مطالعه اخراج شدند. در گروه A ۶۸/۷٪ و در گروه B ۶۰٪ ریشه‌کنی *H. Pylori* صورت گرفته بود. بهبود زخم در گروه A برابر ۷۵٪ و در گروه B ۶۶/۶٪ صورت گرفته بود. در این موارد بین هیچکدام از دو گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد. در گروه افراد *H. Pylori* منفی شده رژیم B بیش از رژیم A در بهبود زخم مؤثر بوده است (۸۹٪ در برابر ۸۱٪). که در این مورد نیز اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. نتیجتاً رژیم درمانی رژیم درمانی A در ریشه‌کنی و همچنین در بهبود زخم مؤثرتر از رژیم درمانی B به نظر می‌رسد، ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، رژیم درمانی

### مقدمه:

هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) یک باسیل خمیده، گرم منفی با تازکهای متعدد و micro-aerophilic بوده و قدرت حرکت زیاد دارد (highly motive). این میکروب با ترشح اوره‌آز و پروتئینهای دیگر محیط مناسبی را در زیر سطح مخاط معده و در فواصل پرزهای آن جهت

رشد خود مهیا می‌کند. راههای انتقال آن به درستی مشخص نمی‌باشد ولی به احتمال زیاد به طرق زیر از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود: دهانی - مدفوعی (Fecal-Oral) - دهان به دهان (Oral-Oral)

\*استادیارگروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

\*\*استادیارگروه عفونی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

\*\*\*استادیارگروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد



## مواد و روشها:

رنگ آمیزی گیمسا بوده است. همچنین معیار بهبودی زخم بدین صورت بود که زخم کاملاً بهبودی داشته باشد اعم از این که در محل بهبود یافته زخم بافت فیروز دیده شود یا به صورت مخاط سالم در بیاید.

تجزیه و تحلیل اطلاعات را با استفاده از شاخصهای توصیفی (فراوانی و فراوانی نسبی) انجام داده، و برای مقایسه دو گروه درمانی از آزمون t-test استفاده شد. ( $P < 0.05$ ) از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

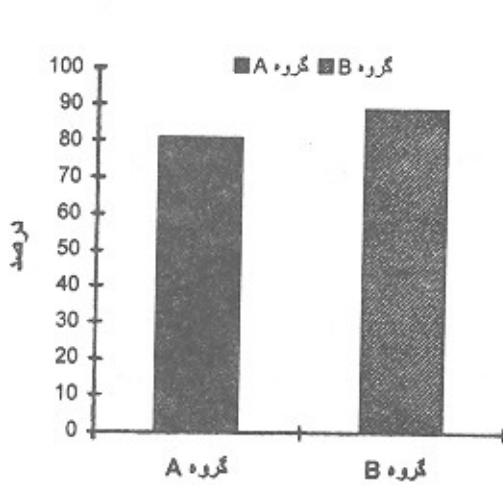
## نتایج:

در طی ۴ ماه ۶۱ بیمار با شرایط فوق به بخش آندوسکوپی بیمارستان مراجعه کردند که ۳۴ نفر (۵۵/۷٪) مرد و ۲۷ نفر (۴۴/۳٪) زن بودند. پراکندگی سنی آنها از ۱۴ تا ۸۰ سال بود و سن متوسط آنها ۵۱ ساله بود. ۱۳ نفر (۲۱/۳٪) سابقه مثبت فامیلی از نظر زخم پپتیک را داشتند. در اولین آندوسکوپی ۱۴ نفر به دلیل منفی بودن از نظر *H. Pylori* در تست اوره آز و یا رنگ آمیزی بیوپسی از مطالعه خارج شده و ۴۷ نفر باقیمانده به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با رژیم A (۲۶ نفر) و یا B (۲۱ نفر) قرار گرفتند. تعدادی از افراد برای آندوسکوپی دوم مراجعه نکردند. لذا ۱۷ نفر از گروه A و ۱۸ نفر از گروه B آندوسکوپی شدند. باز در این مرحله ۳ نفر از گروه B و یک نفر از گروه A به دلیل مثبت شدن یکی از دو تست اوره آز و یا رنگ آمیزی گیمسا از مطالعه خارج شدند و بدین ترتیب ۱۶ نفر از گروه A و ۱۵ نفر از گروه B باقی ماندند.

در گروه A از ۱۶ نفر تحت مطالعه، ۱۱ نفر *H. Pylori* ریشه کن شده بود (۶۸/۷٪) و نیز در ۱۲ نفر healing صورت گرفته بود (۷۵٪). در گروه B از ۱۵ نفر در ۹ نفر *H. Pylori* ریشه کن شده (۶۰٪) و نیز در ۱۰ نفر healing صورت گرفته بود (۶۶/۶٪) (نمودار شماره ۱). طبق نمودار شماره دو در گروه A، ۱۱ نفر (۶۸/۷٪)

این یک بررسی آینده نگر می باشد که در طی ۴ ماه تعداد ۶۱ بیمار که به دلایل استفراغ خونی (hematemesis)، دفع مدفوع قیری رنگ (melena) و یا با سابقه درد طولانی و مقاوم به درمان اپی گاستر به بخش آندوسکوپی بیمارستان کاشانی شهرکرد معرفی شده بودند، در مطالعه وارد شدند. در ضمن از افرادی که در آندوسکوپی زخم پپتیک داشتند نمونه برداری جهت بررسی هیستولوژیکی (تست استاندارد طلایی) و تست اوره آز انجام شد. تعداد نمونه ها برای بررسی هیستولوژیکی "۳" عدد بوده که از نواحی خم کوچک معده در محل *angularis* و خم بزرگ در محل *prepyloric* و نمونه دیگر از خم بزرگ در ناحیه تنه (body) معده برداشته شد. برای تست اوره آز تعداد دو نمونه از نواحی خم کوچک در محل *angularis* و از خم بزرگ در محل *prepyloric* و تست اوره آز در بالین بیمار به طور bedside انجام گرفت. نمونه ها جهت بررسی هیستولوژیکی در محلول فرمالینی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال می شد و از نظر وجود *H. Pylori* بیمارانی که با هر دو روش یعنی تست اوره آز و بررسی هیستولوژیکی مثبت بودند به طور اتفاقی روی یکی از دو رژیم درمانی A (شامل کپسول امپرازول + 20 mg b.i.d + آموکسی سیلین 500 mg q.i.d + مترونیدازول 250 mg t.i.d) و یا رژیم درمانی B (شامل قرص بیسموت + 120 mg b.i.d + کپسول تتراسیکلین 250 mg q.i.d + قرص مترونیدازول 250 mg t.i.d) هر کدام به مدت دو هفته قرار می گرفتند. یک ماه پس از اتمام درمان مجدداً افراد آندوسکوپی شده و به صورت روش اول از نظر *H. Pylori* بررسی می شدند و میزان ریشه کنی میکروب و نیز بهبود زخم در هر بیمار بررسی و ثبت می گردید.

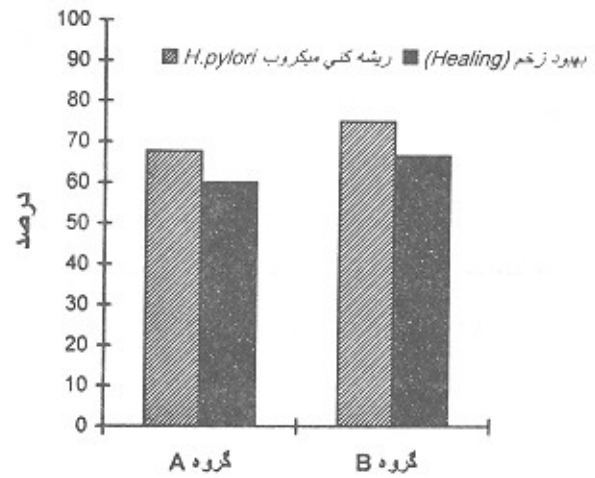
معیار ریشه کنی هلیکوباکتر منفی بودن تست اوره آز و دیده نشدن میکروب در بررسی هیستوپاتولوژیکی با



نمودار شماره ۲: مقایسه درصد بهبود زخم در بیماران *H. Pylori* منفی شده

*H. Pylori* در دیگر ناراحتی دستگاه گوارش بین شیوع *H. Pylori* و بیماری ایمنونوپرولیفراتیو روده کوچک (IPSID) بررسی شده که ارتباطی وجود نداشته است (۷). مطالعات فوق کلاً بیانگر ارتباط *H. Pylori* و مشکلات دستگاه گوارش فوقانی می باشد.

برای ریشه کنی و درمان *H. Pylori* در مشکلات دستگاه گوارش فوقانی نیز مطالعاتی از اوایل کشف باکتری به عمل آمد. این مطالعات نشان دادند که بیسموت اثر ضد باکتریال قابل توجهی دارد، به ویژه اگر با تتراسیکلین و مترونیدازول همراه باشد (۱۰). در یک مطالعه اخیراً رژیم درمانی دوتائی امپرازول و آموکسی سیلین برای ۲ هفته سبب بهبود زخم و رفع درد، سریع تر از رژیم سه تایی مترونیدازول، بیسموت و تتراسیکلین برای ۲ هفته شده است (۶). ولی در همین مطالعه رژیم دو تائی سبب ۳۵/۴٪ و رژیم سه تایی سبب ۵۱/۱٪ ریشه کنی میکروب گردیده است (۶) که مؤید نتایج بهتر رژیم حاوی بیسموت روی *H. Pylori* در مطالعه قبل (۱۰) می باشد. از دیگر نتایج این مطالعه عود زودتر زخم با



نمودار شماره ۱: مقایسه درصد بهبود زخم و ریشه کنی میکروب *H. Pylori*

ریشه کنی *H. Pylori* داشته ولی ۸۱٪ آنها بهبود زخم را داشتند. در گروه B، ۹ نفر (۶۰٪) ریشه کنی *H. Pylori* را داشته ولی ۸۹٪ از آنها بهبود زخم را داشتند. عوارض جانبی عمده در گروه درمانی A شامل سرگیجه، تهوع، طعم بد دهان، خارش بدن و در گروه درمانی B سرگیجه، طیش قلب، تهوع و طعم بد دهان، زخم دهان و خارش و بثورات جلدی بود.

### بحث:

شیوع *H. Pylori* در زخم معده حدود ۷۵-۸۵٪ و در زخم اثنی عشر تا ۹۴٪ ذکر شده است (۹) و همچنین در مطالعه‌ای دیگر شیوع *H. Pylori* در گاستریت مزمن ۷۰/۹٪، در زخم معده ۶۶/۶٪، در دئودنیت ۷۷/۷٪ و در زخم اثنی عشر ۹۲/۸٪ ذکر گردیده است (۳) که هر دو مطالعه شیوع بالای *H. Pylori* در زخم اثنی عشر را در حد بالاترین آمار ذکر می کنند. در بیماران ما که فقط دارای زخم معده بوده اند شیوعی برابر با مطالعات قبل یعنی ۷۷٪ را پیدا کردیم. از طرفی برای احتمال وجود

رژیم دو تایی برابر ۳۳٪ ولی عود دیرتر زخم در رژیم سه تایی در ۶۷٪ می باشد (۶).

نتایج این مطالعه و مطالعه شماره ۱ مؤید تأثیر بیشتر رژیمهای حاوی بیسموت است که در ریشه‌کنی بیشتر، عود کمتر، بهبودی بیشتر زخم خودش را نشان می‌دهد. همین نتایج در مطالعه‌ای دیگر حاوی رژیم بیسموت - آموکسی سیلین - مترونیدازول برای ۲ هفته و ۶ هفته رانیتیدین که سبب ریشه‌کنی ۷۵٪ در *H. Pylori* در زخم اثنی عشر شده، تکرار گردیده است و منجر به بهبودی قابل ملاحظه‌ای در التیام زخم (۱۰۰٪)، عود زخم (۱۲/۵٪) و خونریزی مجدد (۵٪) شده است (۱).

در مقابل این مطالعات رژیمهای بدون بیسموت چنین تأثیری در انسان نداشته است. در یک مطالعه رژیم آموکسی سیلین و مترونیدازول برای دو هفته و یک H<sub>2</sub> بلوکر (مثل رانیتیدین یا فاموتیدین) برای ۴ هفته سبب ۵۶/۷٪ ریشه‌کنی ولی ۷۶٪ بهبودی زخم در زخم اثنی عشر گردیده است (۲). همچنین از این مطالعه می‌توان تأثیر وجود H<sub>2</sub> بلوکر در افزایش ریشه‌کنی *H. Pylori* از زخم را نتیجه گرفت.

در مطالعه ما میزان موفقیت در ریشه‌کنی *H. Pylori* در زخم معده با رژیم درمانی شامل امپرازول و آموکسی سیلین و مترونیدازول ۶۸/۷٪ و در رژیم درمانی شامل بیسموت و تتراسیکلین و مترونیدازول ۶۰٪ بوده است. این دو رژیم اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند و بیانگر برتری هیچکدام نیست. رژیم کلاسیک بیسموت، تتراسیکلین، مترونیدازول ما مشابه مطالعه قبل حدود ۶۰٪ ریشه‌کنی در بر داشته (۱) ولی نسبت به مطالعه دیگر درصد موفقیت کمتری داشته است (۱). گرچه بررسی حاضر در مورد گاستریک اولسر صورت گرفته و احتمالاً به همین دلیل است که دارای درصد پائینی در ریشه‌کنی نسبت به مطالعات دیگر که روی دئودنال اولسر صورت گرفته است و تا ۷۵٪ ریشه‌کنی را نشان می‌دهد است (۱). اگر H<sub>2</sub> بلوکر نیز تجویز گردد میزان

ریشه‌کنی بدون تفاوت آماری معنی‌داری افزایش نسبی پیدا می‌کند (۲). این یافته مشابه یافته مطالعه حاضر است که وجود امپرازول در رژیم درمانی A با ریشه‌کنی بالاتری از *H. Pylori* نسبت به رژیم فاقد امپرازول همراه بوده است. در کل، این تحقیق و تحقیقات دیگر مؤید این نکته هستند که احتمالاً وجود بیسموت در رژیم درمانی، محل زخم در دئودنوم و نیز همراهی یک H<sub>2</sub> بلوکر سبب ریشه‌کنی بالاتری از *H. Pylori* در زخم پپتیک در مقایسه با حالت فاقد این شرایط می‌گردند (۱، ۶، ۲، ۱۰). در مطالعه ما رژیم A که با ۶۸/۷٪ ریشه‌کنی و رژیم B با ۶۰٪ ریشه‌کنی همراه بوده است به ترتیب در کل با ۶۶/۶٪ بهبودی زخم همراه بودند، که مشابه مطالعات قبل نشان می‌دهد هر رژیمی با ریشه‌کنی بالائی همراه باشد با درصد بهبودی زخم بالائی نیز همراه خواهد بود (۶، ۲، ۱). از نگاهی دیگر، چنانچه در مطالعه ما از گروه درمانی A و B، اگر افرادی که باکتری در زخم آنها ریشه‌کن شده بود، را از نظر بهبودی زخم مورد بررسی قرار دهیم در گروه A، ۸۱٪ و در گروه B، ۸۹٪ با بهبودی زخم همراه بوده است. به نظر می‌رسد که این درصد بالا اگر چه از نظر آماری معنی‌دار نیست ولی بیشتر مدیون ریشه‌کنی باکتری ناشی از رژیم حاوی بیسموت است (۱، ۶، ۱۰). در حالی که شایع‌ترین علت خونریزی UGI (Upper gastrointestinal) را ناشی از مصرف داروهای NSAID ذکر می‌کنند (۵) و ۷۱٪ بیماران ما با این مشکل مراجعه کرده بودند فقط ۱۶٪ مصرف داروهای NSAID را ذکر کردند که درصد پائینی است. اگر چه بیماران ما در ابتدا قرار بود که از نظر عود زخم در پی‌گیری طولانی مدت ۶ تا ۲۴ ماه بعد نیز بررسی گردند ولی عملاً به دلیل عدم مراجعه بیماران، این بخش انجام نشد. ولی مطالعات قبل بیانگر این حقیقت هستند که مواردی که با درصد ریشه‌کنی باکتری بالائی همراه بوده عود کمتری داشته‌اند (۶، ۱).

منفی شدن ۲۳٪ از بیماران به علت منفی بودن تست

اغماض بوده است. درصد کمی سرگیجه، تهوع، استفراغ، طعم بد دهان را پیدا کردند که هیچکدام منجر به قطع داروها نگردید.

نتایج درصدهای به دست آمده در ریشه کنی باکتری و بهبودی زخمها در مطالعه ما که پایین تر از دیگر مطالعات قبلی است احتمالاً می تواند ناشی از عدم تمکین بیمار در مصرف داروها، پایین بودن تأثیر (efficacy) داروهای ایرانی نسبت به نوع خارجی و یا احتمال مقاومت داروئی میکروب در ایران ناشی از مصرف بی رویه و خودسرانه در بیمار باشد. ضمن این که محل زخم در مطالعه ما را نیز می توان به عنوان یکی از عوامل احتمال یاد کرد. این عوامل را می توان در مطالعات آینده مورد بررسی قرار داد.

اوره آز و یا رنگ آمیزی بیوپسی با گیمسا می تواند ناشی از مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها، داروهای H<sub>2</sub> بلوکر و یا دقت پاتولوژیست باشد.

از نتیجه کلی این مطالعه چنین به نظر می رسد که دو رژیم مورد استفاده در بهبود زخم برتری بر یکدیگر نداشتند. در گروه A، علیرغم ریشه کنی بیشتر ولی بدون اختلاف معنی دار نسبت به گروه B، (۶۸/۷٪ در برابر ۶۰٪) در بهبود زخم، ضعیف تر از گروه B ولی بدون اختلاف معنی دار است (۸۱٪ در برابر ۸۹٪)، که این نتایج نیز مثل نتایج مطالعات قبل، تأثیر بیشتر حداقل در بهبودی زخم بر اثر رژیم استاندارد و کلاسیک شامل بیسموت + تتراسیکلین و مترونیدازول را نشان می دهد (۱۰).

عوارض داروئی دو رژیم درمانی فوق خفیف و قابل

#### منابع:

- ۱- دولتشاهی شهاب. تأثیر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در عود زخم اثنی عشر. مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۶(۴): ۲-۲۵۰، ۱۳۷۷.
- ۲- میکائیلی جواد؛ ملک زاده رضا؛ انصاری رضا؛ خطیبیان مرتضی. رژیم درمانی سه داروئی آموکسی سیلین + مترونیدازول ۲ هفته + H<sub>2</sub> بلوکر ۴ هفته در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و بهبود زخم اثنی عشر. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۶(۴): ۷۰-۲۶۵، ۱۳۷۷.
- 3- Adibfar P.; Mirsalehian A.; Ghofrani H.; Alavi M.; et al. The association of *H. pylori* with gastritis and peptic ulcer. MJIRI. 5(1-2): 276-85, 1991.
- 4- Chesney P. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer diseases. JAMA, 15(7): 276-85, 1994.
- 5- Isenberg JL.; McQuaid KR.; Laine L.; Walsh JH. Acid peptic disorders. In: Yamade T. Textbook of gastroenterology: From Lippincott Company. Philadelphia: USA, 1393-4, 1995.
- 6- Kashifard M.; Malekiadeh R.; Sivoshi F.; Massarat S. The comparison of the effectiveness of triple (bismuth plus 2 anti microbials) therapy versus omeprazol plus antimicrobial in peptic ulcer healing. Gowareh, 2(11-12): 22-5, 1998.
- 7- Malekzadeh R.; Kaviani MJ.; Tabei SZ.; Abdollahi B.; et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and immunoproliferative small intestinal diseases. Arch Irn Med, 1(2): 1-4, 1999.
- 8- McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Issebacher KJ.; Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine: From McGraw Hill Company. NewYork: USA, 1379-80. 1994.
- 9- Peterson WL.; Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman MS.; Charschmidt BF.; Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 604-19, 1998.

- 10- Radjabi P.; Fatollahzadeh B.; Moazam D.; Mirsalehian A.; et al. Antibacterial effects of bismuth compounds and its synergy with tetracycline and metronidazol on *Helicobacter pylori*. MJIRI, 9(3): 201-4, 1995.
- 11- Siavoshi F.; Nourali Ahari F.; Zeinali S.; Hashemi Dogoheh MH.; et al. Yest protects *Helicobacter pylori* againts the environmental stress. Arch Irn Med, 1(1): 2-8, 1998.
- 12- Soll AL. Gastritis. In: Bennch JC.; Plum F. Cecil textbook of medicine; From WB Sannders Company, Philadelphia: USA. 639, 1996.