

زخم‌های پپتیک

دکتر محمدرضا زالی، دکتر محسن نوروزی‌نیا، دکتر حمید محقق شلمانی

زخم‌های پپتیک نقص‌هایی در مخاط دستگاه گوارش هستند که به لایه زیرمخاطی گسترش می‌یابند. این زخم‌ها به علت ترشح مداوم اسید در معده، به راحتی التیام پیدا نمی‌کنند. در حال حاضر، زخم‌های پپتیک یکی از عوامل ایجاد بار اقتصادی بر نظام بهداشتی و درمانی است. به طور مثال در ایالات متحده، هزینه ناشی از این بیماری که شامل از دست دادن شغل، بستری در بیمارستان، معاینه و مراقبت بیماران سرپایی است، سالانه بالغ بر ۵/۵۶ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود. تنها در کشور آمریکا در سال بیش از نیم میلیون نفر دچار زخم می‌شوند و در بیش از چهار میلیون نفر زخم عود می‌کند. سیر طبیعی بیماری زخم‌های پپتیک از بهبودی بدون درمان تا ایجاد عوارض خطرناک که با مرگ همراه است، همانند خونریزی و سوراخ شدن معده، متفاوت است. این بیماری منجر به درد، خونریزی و انسداد معده در افراد می‌شود و از نظر اجتماعی و اقتصادی نیز اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد.

عامل یا عوامل سبب‌شناسی

طی چند دهه گذشته، سبب‌شناسی و پاتوژنز زخم‌های پپتیک دستخوش تغییر و دگرگونی‌های عمده‌ای شده است و این امر در نتیجه پژوهش‌های مستمری است که به منظور شناخت فیزیولوژی اسید و پپسین آغاز شد و با کشف مهارکننده پمپ‌های ترشح اسید در معده ادامه یافت. بیش از یک قرن پژوهشگران و دانشمندان در این زمینه‌ها تلاش کردند که منجر به ایجاد این فرضیه شد که زخم‌های پپتیک ناشی از افزایش ترشح اسید و پپسین هستند. این تفکر سبب استفاده از آنتی‌اسید در درمان زخم‌های پپتیک و پژوهش‌هایی در زمینه مهار ترشح اسید و در نهایت کشف آنتاگونیست گیرنده‌های H_2 و مهارکننده H^+ و K^+ ، ATPase شد. مطالعات گسترده اخیر نشان داده است که تفاوت چندانی در میزان ترشح اسید در افرادی که دچار زخم معده و دوازدهه هستند با افراد طبیعی وجود ندارد. آنچه که در پاتوژنز آنها مهم است، عدم تعادل در عوامل ایجادکننده زخم و سیستم دفاعی مخاطی است. طبق تعریف، ایجاد زخم‌های پپتیک با میزان فعالیت اسید و پپسین در ترشح‌های معده ارتباط دارد. برای ایجاد زخم لازم است اسید به مقدار زیاد ترشح شود. در کسانی که میزان ترشح اسید از ۱۵-۱۲ mEq/W کمتر است، عود زخم به ندرت اتفاق می‌افتد و تجویز داروهای ضد ترشح اسید هم منجر به تسریع در بهبود زخم می‌شود. در شرایطی که ترشح زیاد اسید وجود ندارد، ایجاد زخم معده ممکن است ناشی از عوامل دیگری از جمله مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی^۱، سرطان و عفونت باشد. گرچه زخم‌های معده ممکن است در شرایطی ایجاد شوند که میزان ترشح اسید کمتر است، زخم‌های دوازدهه - به‌ویژه بعد از ناحیه بولب - بیشتر همراه با ترشح اسید است.

¹ Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

بدین ترتیب، تا مدت‌ها فرضیهٔ «بدون اسید، زخم معده وجود نخواهد داشت»^۱ به‌عنوان یک اصل مورد تأیید پزشکان قرار گرفت و بیماران را بر این اساس درمان می‌کردند، تا اینکه در سال ۱۹۸۳ دو دانشمند استرالیایی به نام‌های وارن و مارشال میکروب هلیکوباکتر پیلوری^۲ را کشف کردند که مورد توجه دانشمندان جهان قرار گرفت. آنها در مطالعات متعددی به وجود میکروب منحنی‌شکلی در جدار مخاط معده پی بردند که ابتدا کامپیلوباکتر نامیده شد و سپس میکروب‌شناسان آن را در گروه هلیکوباکترها قرار دادند. از آن به بعد، مطالعات بسیار گسترده‌ای در رابطه با ایجاد ورم معده - دوازدهه، زخم معده و دوازدهه با این میکروب انجام گرفت و ارتباط بین ضایعه‌های فوق و این میکروب مورد تأیید قرار گرفت و به جای عبارت «بدون اسید- بدون زخم» عبارت «بدون میکروب هلیکوباکتر پیلوری- بدون زخم» جایگزین شد. این دگرگونی‌ها موجب شد تا امروز زخم‌های پپتیک را به دو نوع شایع تقسیم‌بندی کنند: ۱- زخم‌های پپتیک همراه با میکروب هلیکوباکتر پیلوری، ۲- زخم‌های همراه با مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی.

بنابراین، امروزه زخم‌های پپتیک را ناشی از دو علت مهم می‌دانند: عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مصرف انواع NSAID ها. همچنین سازوکارهای دیگری نیز در ایجاد زخم‌های پپتیک دخیل‌اند که عمومیت کمتری دارند ولی به‌علت کاهش شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه‌یافته، این علل بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرند.

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

پاتوفیزیولوژی

علی‌رغم محیط اسیدی معده و بلع مواد سمی و مضر، به‌دلیل وجود مکانیسم‌های حفاظتی و ترمیمی در سطح مخاط معده، زخم‌ها به‌طور شگفت‌انگیزی شایع نیستند. اختلال زمینه‌ای در سیستم‌های ترشحی و دفاعی یا مکانیسم‌های ترمیمی، از علل مهم زخم هستند. بیشتر زخم‌ها به‌دنبال مختل شدن مکانیسم‌های فوق ناشی از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و مصرف NSAID ایجاد می‌شوند.

هلیکوباکتر پیلوری

میکروب هلیکوباکتر پیلوری روی موارد حفاظتی دستگاه گوارش و مخاط آن از جمله ترشح اسید، متاپلازی‌های معده، و سیستم‌های حفاظتی و مکانیسم دفاعی مخاط اثر می‌گذارد. هلیکوباکتر پیلوری از علل مهم بیماری زخم‌های پپتیک است و در بعضی از مناطق از جمله ژاپن و جنوب اروپا شیوع هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به زخم‌های معده و زخم‌های دوازدهه بیشتر از ۹۰٪ است. در مناطق دیگر، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخم‌های پپتیک (البته آنهایی که سابقه‌ی مصرف NSAID ندارند) حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد است. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بین افراد در مناطق توسعه‌یافته کاهش یافته است، درحالی‌که خلاف این انتظار می‌رود. این

^۱ No acid, no pepsin = no ulcer

^۲ *Helicobacter pylori*

تغییرات ممکن است نتیجه پیشرفت بهداشت و کاهش سرایت هلیکوباکتر پیلوری در دوران کودکی در کشورهای توسعه‌یافته باشد. در کشورهای در حال توسعه، اغلب کودکان قبل از سن ۱۰ سالگی و در افراد بالغ ۱۰ درصد بین ۱۸ تا ۳۰ سال و ۵۰ درصد بالاتر از ۶۰ سال مبتلا می‌شوند. بیماری زخم پپتیک با شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری ارتباط مستقیم دارد. بنابراین، باید میزان ابتلای افراد به این میکروب را مد نظر قرار داد. طبق مطالعاتی که انجام شده است، میزان شیوع زخم‌های پپتیک در طول عمر افراد ۵ تا ۱۰ درصد است و در افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری این رقم به ۱۰ تا ۲۰ درصد می‌رسد. در مورد هلیکوباکتر پیلوری در ادامه در همین گفتار مطالب کامل‌تری خواهد آمد.

داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی از جمله آسپرین با سنتز پروستاگلاندین‌ها، بر مقدار ترشح اسید و همچنین پیوستگی مخاط معده و مقدار ترشح بیکربنات‌ها و گلوکوتینون و میزان جریان خون مخاطی معده مؤثر هستند. سازمان دارو و غذای ایالات متحده، خطر قابل توجه NSAID را برای دستگاه گوارش - از جمله خونریزی، سوراخ شدن و انسداد پیلور - خاطر نشان کرده است. مطالعات موجود ۱ تا ۴ درصد موارد در سال را در مصرف‌کنندگان غیر انتخابی NSAID نشان می‌دهد. اگر چه آسپرین بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار می‌گیرد، مقدار اندک آن که برای پیشگیری از بیماری‌های ضدانعقادی استفاده می‌شود، منجر به زخم علامت‌دار و عوارض گوارشی شده است.

هلیکوباکتر و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

اثر تجمعی بین هلیکوباکتر پیلوری و NSAID در ایجاد زخم قابل توجه و تا حدودی مبهم است. این سردرگمی جای تعجب ندارد، زیرا هلیکوباکتر پیلوری باعث طیفی از بیماری‌های معده از گاستریت با درگیری غالب آنتروم همراه با ترشح بیش از حد اسید - که منجر به زخم دوازدهه می‌شود - تا پان گاستریت همراه با عدم ترشح اسید، که خطر زخم پپتیک در آن وجود ندارد، می‌شود. دو مطالعه متانالیز و موردشاهدی، اثر سینرژیسم هلیکوباکتر و NSAID را در ایجاد زخم معده و زخم خونریزی‌دهنده تایید کرده است.

عوامل دیگر

علی‌رغم این که بیشتر زخم‌های معده و دوازدهه ناشی از هلیکوباکتر یا NSAIDها هستند، این زخم‌ها هنوز ماهیت پپتیک دارند و اسید معده روی آنها اثر سوء می‌گذارد. استفاده از داروهای کاهنده ترشح اسید، به جز چند مورد استثناء، منجر به بهبود زخم و پیشگیری از عود آن می‌شود. به‌طور کلی، عوامل زیادی در ایجاد زخم‌های پپتیک دخیل هستند. بنابراین، وجود هلیکوباکتر پیلوری و استفاده از NSAIDها به‌تنهایی برای ایجاد زخم کافی نیست. اگر چه گاستریت اغلب با هلیکوباکتر و پروستاگلاندین‌های ناشی از NSAIDها همراه است، سالیانه یک درصد از دو مورد مذکور مبتلا به گاستریت مبتلا به زخم نیز می‌شوند. عوامل خطر زیادی برای ایجاد زخم وجود دارد که شامل سیگار کشیدن، افزایش اسید و کاهش ترشح بیکربنات دئودنومی است. اگر چه میزان آسیب‌زایی

(پاتوژن) این عوامل مشخص شده است، تشخیص سهم این موارد در ایجاد زخم در گروه کوچکی که با عفونت هلیکوباکتر پیلوری دچار زخم می‌شوند - در مقابل اکثریت افرادی که دچار زخم نمی‌شوند - مشخص نشده است. آسیب مخاطی ناشی از تروما و ترشح اسید و مواجه با سموم محیطی در تمام افراد به‌طور روزانه اتفاق می‌افتد و مخاط دستگاه گوارش قابلیت قابل توجهی در ترمیم خود دارد. زخم‌های مزمن گوارشی که آسیب مخاطی زیادی دیده‌اند و عمدتاً در معرض اسید معده قرار دارند، از این حیث استثناء هستند. مباحثی که در ادامه خواهد آمد مکانیسم‌های موثر در تشکیل زخم را مشخص می‌کند. متأسفانه درباره زخم‌های آلوده به هلیکوباکتر و زخم‌های غیر عفونی، اطلاعات محدودی وجود دارد. تقریباً مقایسه‌ای در ایجاد زخم‌های ناشی از NSAIDها و زخم‌های غیر NSAID نیز وجود ندارد. در مورد ایجاد زخم توسط عوامل دیگر غیر از هلیکوباکتر و NSAIDها، مطالعات محدودی وجود دارد.

ترشح بیش از حد اسید

اگرچه تنها گروه کوچکی از افراد مبتلا به زخم دوازدهه دچار افزایش ترشح اسید هستند، سطوح بالا و متوسط اسید از ویژگی‌های مشخص زخم دوازدهه، بدون توجه به حضور یا عدم حضور هلیکوباکتر پیلوری، است. زخم‌های دوازدهه به علت ترشح اسید معده و اثر آن روی مخاط روده باریک که از سیستم دفاعی ضعیف‌تری برخوردار است، ایجاد می‌شوند و عفونت هلیکوباکتر نیز روی آن بی‌تأثیر نیست. همراه زخم‌های با عفونت هلیکوباکتر، ۳ عامل در ترشح اسید تأثیر دارد:

۱. یک گروه که هاپیرگاسترینی وابسته به هلیکوباکتر دارند که با درمان هلیکوباکتر کاهش ترشح اسید را شاهد هستیم.

۲. در گروه دیگر هلیکوباکتر باعث ترشح بیش از حد اسید با اثر روی عصب واگ می‌شود.

۳. مبتلایان به زخم دوازدهه به دلیل سالم بودن سلول‌های جداری علی‌رغم آتروفی و گاستریت تنه معده، قادر به ترشح اسید هستند.

بین هاپیرگاسترینی و عفونت هلیکوباکتر در بیماران با زخم دوازدهه و بدون زخم دوازدهه، رابطه وجود دارد. عواملی وجود دارند که سوماتوستاتین را بیشتر از سلول‌های ترشح‌کننده گاسترین سرکوب می‌کنند. در مبتلایان به زخم دوازدهه، ناهنجاری در ترشح اسید از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری شایع‌تر است. نقص ترشح زیاد اسید در افراد با زخم دوازدهه، با نقص سیستم دفاعی دستگاه گوارش همراه است. اگرچه نقص بازدارندگی در افراد بدون زخم دوازدهه نیز دیده می‌شود. ناهنجاری در ترشح گاسترین و سوماتوستاتین و ترشح بیش از حد اسید با ریشه‌کنی هلیکوباکتر، طبیعی می‌شود.

عود زخم در بیمارانی که عفونت هلیکوباکتر پیلوری آنها درمان شده، بیشتر از مواردی است که انتظار می‌رفت. گروهی از افراد هلیکوباکتر منفی، ترشح بالای اسید بدون هاپیرگاسترینی دارند. مکانیسم ترشح زیاد اسید در این بیماران مشخص نیست. در یک مطالعه در ۶ بیمار بدون عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بدون زخم دوازدهه ناشی از NSAID، در پاسخ به غذا و افزایش ترشح اسید، افزایش ترشح گاسترین دیده شد. بعضی موارد بدون عفونت

هلیکوباکتر پیلوری و بدون NSAID، ترشح بیش از حد می‌تواند جزئی از وابسته‌های موسکارین و یا فعالیت بیش از حد واگ باشد، گرچه این موارد به سختی تعیین‌کننده هستند. در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران با زخم‌های عودکننده گوارشی که حتی هلیکوباکتر در آنها ریشه‌کن شده و یا NSAID مصرف نمی‌کنند، ترشح بیش از حد اسید یک عامل مهم است.

ناهنجاری‌های دوازدهه

اکثر مبتلایان به زخم دوازدهه، نقص ترشح بیکربنات دارند که رابطه آن با هلیکوباکتر پیلوری ثابت شده است. این نقص تا حدود زیادی با درمان هلیکوباکتر پیلوری برطرف می‌شود. افزایش ترشح اسید معده و کاهش ترشح بیکربنات منجر به کاهش pH دوازدهه و افزایش متابلازی معده (حضور اپی‌تیلیوم معده در قسمت ابتدایی دئودنوم) در دوازدهه می‌شود. متابلازی معده در دئودنوم باعث دئودنیت و افزایش آسیب ناشی از اسید و احتمالاً مستعد شدن به زخم دوازدهه می‌شود. در یک مطالعه با ۱۸۱ بیمار با دیس‌پپسی بدون زخم در آندوسکوپی کولونیزاسیون، هلیکوباکتر پیلوری در دئودنوم یک عامل مهم پیشگویی‌کننده برای ایجاد زخم دوازدهه بوده است. البته متابلازی ناشی از صدمه مزمن بافت می‌تواند مستقل از هلیکوباکتر پیلوری نیز باشد. ترشح بیش از حد اسید که در مبتلایان به گاسترینوم رخ می‌دهد باعث افزایش قابل توجه متابلازی معده در بافت دئودنوم می‌شود. بنابراین، متابلازی می‌تواند منجر به آسیب مزمن بدون وابستگی به عفونت هلیکوباکتر پیلوری شود.

زخم‌های معده

زخم‌های معده که در قسمت ابتدایی و انتهایی معده و آنتروم و ناحیه پره‌پیلوری ایجاد می‌شوند، با سطوح پایین و یا پایین‌ترین حد طبیعی ترشح اسید همراه است که نشانه کاهش توده سلول‌های پاریتال معده است. این یافته‌ها نشانه‌ای از بین رفتن موکوس اکسینتیک به دلیل آنتریت و آتروفی غدد اکسینتیک است. برعکس، زخم معده که تنه معده را درگیر می‌کند، بیماران مبتلا به زخم در انتهای آنتروم یا زخم معده مرتبط با زخم دوازدهه همزمان دارای سطوح طبیعی یا افزایش یافته ترشح اسید هستند.

ژنتیک، عوامل محیطی و عوامل خطر سایکولوژی

مطالعات روی هلیکوباکتر تجمع خانوادگی، بیماری زخم پپتیک را با الگوی وراثت پلی‌ژنتیک مطرح می‌کند. تجمع خانوادگی زخم دوازدهه و زخم معده از هم متمایز هستند. بستگان درجه اول مبتلایان به زخم دوازدهه سه برابر بیشتر به زخم دوازدهه مبتلا می‌شوند، ولی به همان نسبت به زخم معده نیز مبتلا می‌شوند. برعکس، بستگان درجه یک مبتلایان به زخم معده افزایش ۳ برابری در خطر زخم معده و نه برابری زخم دوازدهه دارند. هیپرپپسینوژنمی به‌عنوان یک نشانگر طبق قوانین اتوزومال غالب مستعدکننده زخم پپتیک در نظر گرفته شده است. پیگیری‌های بعدی موضوع‌های مشابه نشان می‌دهد هیپرپپسینوژنمی به‌علت تجمع خانوادگی عفونت هلیکوباکتر پیلوری است. مواردی که در حقیقت باید در چارچوب هلیکوباکتر پیلوری گنجانده شود.

آیا عوامل ژنتیک در مستعد کردن بیمار به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دخیل هستند؟

آیا عوامل ژنتیک که وابسته به هلیکوباکتر پیلوری نباشند، وجود دارند؟

یک مطالعه ارتباط بین زخم پپتیک و چندین نشانگر ژنتیکی غیرمستقیم را نشان داده است. گروه خونی O و A (فنوتیپ b^{-} , Lewis a^{+}), به‌ویژه افراد غیرترشحی ABH، دارای افزایش خطر زخم دوازدهه بودند. با این وجود، مطالعات دیگر نتوانست ارتباط گروه خونی O با عفونت هلیکوباکتر پیلوری یا با زخم پپتیک را نشان دهد. بنابراین، ارتباط بین بروز آنتی‌ژن Lewis و چسبندگی هلیکوباکتر پیلوری و حضور زخم پپتیک نامشخص است. به‌نظر می‌رسد عوامل میزبان در استعداد به عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و عوارض عفونت، مانند زخم دوازدهه و سرطان مهم باشد. در جریان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، پلی‌مرفیسم اینترلوکین 1β موجب زخم دوازدهه می‌شود ولی اینترلوکین ۶ نیز دخیل است که این مربوط به التهاب ناشی از تأثیر هلیکوباکتر پیلوری و ترشح اسید است. اگر چه اینترلوکین 1β تأثیر محافظتی روی سلول‌ها دارد، ولی مشخص نشده است که آیا سایتوکین پلی‌مرفیسم روی سایر موارد زخم پپتیک با اتیولوژی غیر هلیکوباکتر پیلوری هم اثر دارد یا نه؟ مطالعات روی دوقلوها نشان داده است که استعداد ژنتیکی به زخم‌های پپتیک، هیچ ارتباطی به استعداد ژنتیکی ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری ندارد. گزارش‌ها در دوقلوها (دوتخمکی و تک‌تخمکی) نشان داده که اثر ژنتیک برای ایجاد زخم‌های پپتیک با اثر ژنتیک برای عفونت هلیکوباکتر پیلوری ارتباطی ندارد. اگر چه هیپرپرسیپسینوژنمی ممکن است با عفونت هلیکوباکتر پیلوری ارتباط داشته باشد اما بررسی‌های انجام گرفته در ایتالیا، نوعی ارتباط خانوادگی را در زخم‌های پپتیک ناشی از بالا بودن پرسیپسینوژن گروه A در غیاب عفونت هلیکوباکتر پیلوری نشان داده است. ارتباطی بین زخم پپتیک و چندین نشانگر ژنتیکی غیرمستقیم گزارش شده است.

عوامل مؤثر روی پیشرفت زخم

سیگار: سیگار نقش به‌سزایی در ایجاد زمینه زخم در دستگاه گوارش دارد. سیگاری‌ها مستعد ابتلا به زخم هستند و زخم‌های آنها به‌سختی درمان می‌شود و به‌راحتی بعد از درمان عود می‌کنند. در یک مطالعه بین ۷۶۲۴ آمریکایی، عوامل خطر افزایش زخم با مقدار مصرف سیگار آنها رابطه تنگاتنگ داشت. یک مطالعه تحلیلی نشان می‌دهد که برخی پژوهش‌ها، خلاف موضوع فوق را نشان می‌دهند. به‌رحال، شواهد از رابطه بین سیگار و زخم‌های گوارشی در عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری حمایت می‌کند به‌طوری‌که می‌توان سیگار را عامل خطر عود زخم بعد از ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری دانست. در یک گزارش، ۲۵۶ بیمار با زخم دوازدهه و ۳۱ بیمار با زخم معده به مدت ۱۸ ماه بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و درمان زخم پیگیری شدند. عود زخم در ۳ بیمار از ۸۳ بیمار سیگاری (۳/۶٪) در مقابل ۴ بیمار از ۲-۴ بیمار غیرسیگاری (۲٪) دیده شد. سیگار البته تأثیری روی عود و بازگشت هلیکوباکتر پیلوری ندارد. اطلاعات متناقضی در خصوص اثر سیگار در درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد. بنابراین، سیگار به‌عنوان عامل خطر برای زخم‌های پپتیک قبل از درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری محسوب می‌شود. مکانیسم‌های زیادی تأثیر سیگار را روی لایه مخاطی و عوامل محافظت‌کننده تایید

کرده‌اند. در یک مطالعه، تأثیر سیگار و نیکوتین مزمن در تحریک ترشح اسید در سیگاری‌های با سابقه زخم دوازدهه و بدون سابقه زخم مقایسه شد.

داروهای التهابی غیر استروئیدی: داروهای NSAID باعث ایجاد زخم‌های پپتیک حتی بدون وجود هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند و خطر عوارض زخم پپتیک را در بیماران افزایش می‌دهند. در یک مطالعه، سابقه دارویی ۴۹۴ بیمار با زخم‌های پپتیک با ۹۷۲ نفر شاهد مقایسه شدند. در این مقایسه نسبت افراد دارای زخم معده یا زخم دوازدهه در گروه اول به گروه دوم ۵/۹ به ۴/۹ و سوراخ شدن معده یا دوازدهه در گروه اول بیشتر بود. NSAIDها نقش مهمی در ایجاد زخم‌های مقاوم به درمان دارند. علاوه بر این، شایان ذکر است ۴۰٪ از بیماران مصرف‌کننده NSAID اطلاعات دقیقی در مورد مصرف NSAID به پزشک نمی‌دهند.

ویژگی‌های بیماران: ویژگی‌های زیادی در بیماران در درمان زخم‌ها تأثیر دارند:

۱. زخم‌ها در افراد مسن نسبت به افراد جوان به آرامی بهبود می‌یابند. همچنین در افراد مسن استعداد خون‌ریزی زخم‌ها و نیاز به تزریق خون و بستری بلندمدت در بیمارستان بیشتر است.
۲. بیمارانی که همزمان زخم دوازدهه و زخم معده دارند، درمان‌شان به‌سختی و با تأخیر صورت می‌گیرد.
۳. بیماران مبتلا به استرس اولسر ناشی از بستری در بیمارستان، به‌سختی به درمان دارویی و جراحی جواب می‌دهند. این زخم‌ها به‌طور آشکار وابسته به عوامل محرک اختلال فیزیولوژیک مانند داروها و جراحی‌ها هستند. آنها به‌سختی به درمان پاسخ می‌دهند و تا وقتی که بیماری زمینه‌ای برطرف نشود، به درمان به خوبی پاسخ نمی‌دهند. برخلاف یک گزارش که هلیکوباکترپیلوری را در بیماران باعث آسیب به مخاط می‌داند، شواهدی مبنی بر رابطه بین استرس اولسر و هلیکوباکتر وجود ندارد.

ویژگی‌های زخم: عوامل مختلفی روی ویژگی‌های زخم تأثیر می‌گذارد. اندازه زخم به‌طور واضح نقش مهمی در مدت زمان درمان آن دارد. زخم‌های بزرگ به آرامی ترمیم شده و نیازمند درمان حمایتی هستند. در زخم‌های بزرگ قبل از درمان دارویی ممکن است جراحی لازم شود. بنابراین، هرچه زخم بزرگتر باشد، دیرتر خوب می‌شود. بر اساس مطالعه‌ای، ۳ عامل خطر شامل بیمار با سابقه زخم قبلی، اندازه زخم و سیگار با زخم‌های دوازدهه که طی ۴ هفته بهبود نیافته بودند، ارتباط داشتند.

تغذیه: رژیم غذایی نقش به‌سزایی در ایجاد زخم دارد. اگرچه موادی مانند مشروبات الکلی و ادویه‌ها باعث سوء هاضمه می‌شوند، ولی اطلاعات متقاعدکننده‌ای مبنی بر تداوم‌بخشی و عود مجدد زخم‌ها نسبت به غذاهای خاص وجود ندارد. هرچند اطلاعاتی وجود دارد که بعضی رژیم‌های غذایی روی زخم‌ها تأثیر دارند.

رژیم غذایی: غذاهایی که نگهداری می‌شوند و یا از مواد نگهدارنده در آنها استفاده می‌شود، احتمال زخم را افزایش می‌دهند. در جنوب شرق آسیا که مصرف برنج بالاست، در مقایسه با مناطقی که گندم مصرف می‌کنند، زخم دوازدهه شیوع بیشتری دارد. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد، مصرف برنج تازه و یا برنج سبوس‌دار در مقابل

الکل و برنج بدون سبوس و روغن که باعث تخریب مخاط می‌شوند، نقش محافظتی دارند. به‌طور مشابه، این موضوع در مورد گندم سبوس‌دار و آرد گندم نیز صادق است. در جنوب آفریقا زخم دوازدهه در مناطق روستایی در مقابل مناطق شهری شایع نیست. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ذرت محلی نسبت به ذرت صنعتی مقاومت زیادی نسبت به ایجاد زخم دوازدهه ایجاد می‌کند. این مطالعه در مورد انسان تأیید نشده است. نتایج مطالعه‌ای نشان می‌دهد که بافت مخاطی افرادی که مصرف روزانه فلفل در غذای روزانه‌شان دارند، نسبت به زخم دوازدهه مقاومت بیشتری کسب می‌کند.

رژیم ناکافی اسیدهای چرب ضروری باعث ایجاد زخم دوازدهه می‌شود که احتمالاً ناشی از کاهش پرستانوئیدهای مخاطی است. همچنین بیان شده که افزایش اسیدهای چرب غیراشباع در رژیم غذایی نقش محافظتی در مقابل هلیکوباکتر پیلوری دارند. یک مطالعه تأثیر اسیدهای چرب غیر اشباع را در مقابل بیماری‌هایی که زخم و عفونت هلیکوباکتر پیلوری دارند و دارو مصرف کرده‌اند، نشان می‌دهد. اسیدهای چرب تأثیری روی تجمع هلیکوباکتر پیلوری در مخاط معده یا سطح پروستاگلاندین‌ها ندارند. به‌طور مشابه، مطالعات کوهورت روی انسان نشان می‌دهد هیچ‌گونه ارتباطی بین انواع و مقدار چربی خورده شده و ایجاد زخم دوازدهه وجود ندارد. اما افرادی که میوه‌ها و سبزی‌ها، رژیم‌های فیبردار و ویتامین A مصرف می‌کنند با کاهش خطر ایجاد زخم مواجه هستند. قهوه نقش تحریکی زیادی در ترشح اسید و ایجاد سوءهاضمه در بسیاری از افراد دارد که نتیجه آن افزایش ریفلاکس مری است. کافئین موجود در قهوه به تنهایی تأثیرگذار نیست، زیرا با حذف کافئین از قهوه تأثیر قهوه در سوءهاضمه کاهش نمی‌یابد. علی‌رغم تمامی این مشاهده‌ها، شواهدی مبنی بر افزایش عوامل خطر زخم در مصرف‌کنندگان قهوه وجود ندارد. هرچند افزایش مصرف آن با افزایش خطر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری همراه است. در یک مطالعه ثابت شده است که قهوه سوءهاضمه را در افراد بدون زخم افزایش می‌دهد.

در گذشته عقیده بر این بود که شیر نقش عمده‌ای در علامت‌درمانی زخم‌های گوارشی دارد، زیرا ذاتاً دارای خاصیت تسکین‌دهنده است. درحالی‌که به‌علت کلسیم و پروتئین موجود در آن، شیر ترشح اسید را تحریک می‌کند به‌طوری‌که بافر ایجادشده بسیار ضعیف‌تر از اسید موجود است. با این وجود، آسیب اسیدی ناشی از شیر بسیار کم است. شیر انسان حاوی عوامل محافظتی است و شامل عوامل رشد فسفولیپیدهای فعال سطحی و پروستاگلاندینی E₂ است. بنابراین، به این علت است که شیر فعالیت ضد زخمی دارد و خاصیت مقابله با اسید را دارد. با این حال، خوردن شیر نباید برای بیماری‌هایی که سودی برای آنها ندارد برای بهبود زخم‌شان تجویز شود.

عوامل روانی: اهمیت عوامل سایکودینامیک علی‌رغم یک دهه مطالعه در پیدایش زخم‌های گوارشی بحث‌انگیز باقی مانده است. بررسی تظاهرات سایکودینامیک زخم‌ها به علل مختلف مختل بوده است:

۱. مشخص کردن زمان رویداد و عود زخم مشکل است.
۲. در سبب‌شناسی زخم‌ها عوامل متعددی دخیل‌اند و عوامل سایکودینامیک احتمالاً نقش ایجادکننده در یک گروه خاصی از بیماران دارند.
۳. اندازه‌گیری استرس در روان‌شناسی مشکل است. حوادث پراسترس فقط قسمتی از تصویر هستند. سطح استرس، بازتابی از احساس استرس بیمار در مقابل حوادث است.

۴. عوامل سایکودینامیک لازم است که با مکانیسم‌های بیماری‌زایی دیگر همزمان شوند. این عوامل بیماری‌زا می‌توانند هلیکوباکتر، ترشح زیاد اسید و سیگار و استفاده از NSAID باشد. مطالعات نشان داده‌اند در مصیبت‌های اجتماعی و سوانح طبیعی، پیچیدگی‌های زخم‌های گوارشی رایج می‌شوند. به‌طور نمونه می‌توان افزایش چشم‌گیر زخم‌های گوارشی را در بمباران‌های هوایی لندن توسط آلمانی‌ها نام برد. در پیگیری ۸ هفته‌ای که بعد از یک حادثه زلزله به عمل آمد، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران بدون جراحی فیزیکی که زخم معده داشتند مشابه دو گروه شاهد با زخم معده که تحت استرس زلزله نبودند، بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد بیماران بستری در بیمارستان با زخم پپتیک همراه با صدمه فیزیکی در مقایسه با گروه شاهد، شیوع هلیکوباکتر پیلوری مشابهی داشتند. این اطلاعات بیان می‌کند که عوامل روانی هم زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری و هم زخم‌های غیرهلیکوباکتر پیلوری را به یک اندازه شدیدتر می‌کنند. ساز و کار پاتوفیزیولوژی استرس برای تشکیل زخم تعریف نشده است. این اثرات می‌توانند به‌طور مثال ترشح بیش از حد اسید معده هنگام استرس باشد. ولی تأثیر آن در بیماران با زخم دوازدهه در مقایسه با افراد شاهد مشهودتر است. از طرفی، اثر استرس روحی افراد مختلف متفاوت است که روی اثر آن بر دستگاه گوارش نیز مؤثر است. در کل، یافته‌ای مبنی بر ارتباط بین عوامل روانی و زخم‌های گوارشی به‌عنوان علت و معلول وجود ندارد. یک مطالعه نشان می‌دهد که نگرانی و روان‌رنجوری در یک گروه از بیماران مبتلا به زخم دوازدهه بالا بود. در بعضی از بیماران نمود سایکولوژی، یک پیامد است نه علت بیماری.

اپیدمیولوژی

میزان شیوع زخم‌های پپتیک و عوارض ناشی از آن در یک قرن گذشته دگرگونی‌های قابل‌توجهی داشته است. پیش از سال ۱۸۰۰ میلادی، زخم‌های پپتیک نادر بودند. پاتولوژی زخم‌های پپتیک نخستین‌بار در سال ۱۸۳۵ توضیح داده شد. براساس داده‌های موجود، تا قبل از قرن بیستم زخم‌های پپتیک به‌ندرت قابل شناسایی بودند، ولی تا سال ۱۹۶۰ این میزان رو به افزایش نهاد تا اینکه در اواسط سال ۱۹۷۰ آمار بیمارستانی شامل میزان بستری شدن بیماران در بیمارستان‌ها، اعمال جراحی و مرگ، نشان داد که شیوع این بیماری حداقل در اروپا و آمریکا رو به کاهش بوده است. این امر بیشتر به‌خاطر کاهش بستری شدن بیماران زخم پپتیک بدون عارضه بوده است. همچنین میزان مرگ ناشی از این بیماری و عوارض آن شامل خونریزی و سوراخ‌شدگی^۱، به‌طور مختصری کاهش داشته است. شیوع این بیماری و دگرگونی‌های آن بستگی کامل به عوامل محیطی و متغیرهایی از جمله وجود میکروب هلیکوباکتر پیلوری، مصرف داروهای ضدالتهابی و مصرف سیگار دارد. اپیدمیولوژی بیماری زخم پپتیک به‌دلایل ذیل باید مورد توجه قرار گیرد:

۱. روش شناخت زخم‌های پپتیک از طریق علائم، رادیوگرافی، آندوسکوپی، بستری شدن در بیمارستان، عوارض، جراحی و مرگ.
۲. زمان ارزیابی، زیرا این بیماری به‌طور متناوب ظاهر می‌شود.

¹ Perforation

۳. زخم‌های پپتیک را باید از سایر بیماری‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش از جمله ازوفازیت، دیس‌پپسی‌های بدون زخم و خونریزی‌های ناشی از آن مجزا کرد.
۴. تغییر روش سریع در تشخیص و مراقبت‌های این بیماران به صورت سرپایی.
۵. بهبود در درمان‌های آرایه شده.
۶. تغییراتی که در سیستم کدگذاری و مرگ بیمارستان‌ها به عمل آمده است.

زخم دوازدهه تا سال ۱۹۰۰ نادر بود ولی در نیمه اول قرن بیستم شیوع آن افزایش یافت. شیوع و اپیدمیولوژی زخم دوازدهه به طرز چشمگیری ناشی از عامل‌های مختلف محیطی از جمله هلیکوباکتر، NSAID و سیگار است. البته این عوامل نمی‌توانند تمام مسایل مربوط به روند زمانی و اثر سن در هلیکوباکتر پیلوری را در مورد زخم دوازدهه تفسیر کنند. به‌ویژه اینکه هلیکوباکتر پیلوری پیش از اواخر قرن ۱۹ عفونت شایعی در انسان محسوب می‌شد و نمی‌توان به‌تنهایی افزایش شیوع زخم و افزایش شیوع زخم دوازدهه نسبت به زخم معده را توضیح دهد. در انتهای قرن ۱۹ و همچنین در کشورهای در حال توسعه، هلیکوباکتر پیلوری با پان‌گاستریت مشخص می‌شد که آنتروم و تنه معده را درگیر می‌کرد و موجب کاهش ترشح اسید می‌شد. این مساله، فرد را مستعد سرطان معده و زخم می‌کرد. در مقابل، زخم دوازدهه همراه با گاستریت ناحیه آنتروم بود که مخاط ترشح‌کننده اسید را درگیر نمی‌کرد ولی ارتباطی با گاستریت ناحیه تنه معده و سرطان معده نداشت. این مساله به این خاطر است که برای ایجاد زخم دوازدهه نیاز به مقدار خاصی از اسید معده است که در صورت گاستریت متوسط تنه معده، این مقدار اسید ایجاد نمی‌گردد. در صورتی که سرطان معده همراه با کاهش ترشح اسید است.

تغییر بارز در شیوع زخم پپتیک و گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری نشان‌دهنده تغییرات محیطی است، اگر چه این موضوع هنوز مورد بحث است، در صورتی که عوامل مربوط به میزبان یا عوامل ژنتیک بدون تغییر بوده‌اند. یک تئوری بیان می‌کند که در اوایل قرن ۲۰، بهبود حمل و نقل و بهبود شرایط نگهداری غذا در یخچال سبب شده است که غذاها نیاز به ماده نگهدارنده کمتری داشته باشند و باعث تغییر سریع در رژیم غذایی کشورهای توسعه یافته گردید. بارزترین این تغییرات، تبدیل رژیم فصلی که در آن نمک به‌عنوان یک نگهدارنده استفاده می‌شد به رژیم ثابت میوه‌ها و سبزی‌های تازه در تمام سال بود. علاوه بر این، بهبود کلی بهداشت و نظارت در کشورهای توسعه یافته همراه با کاهش شیوع عفونت‌های کودکی بود که ممکن است سبب کاهش پان‌گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری شود. به نظر می‌رسد در مناطق مختلف دنیا آمار شیوع زخم پپتیک مختلف باشد. متأسفانه مطالعات در مورد زخم پپتیک در جمعیت‌ها محدود است. اطلاعات کمی در این مورد در دسترس است که در ذیل آمده است.

۱. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در شمال و جنوب چین مشابه است. در حالی که مطالعات ۱۰ ساله که از طریق اندوسکوپی در این دو منطقه انجام شده نشان می‌دهد که زخم دوازدهه در جنوب ۲/۴ برابر شمال چین، سرطان در جنوب ۱/۶ برابر شمال چین و زخم معده در جنوب چین شایع‌تر از شمال چین است.
۲. در آفریقای جنوبی از اطلاعاتی که از بیماران گردآوری شده بود شیوع زخم دوازدهه در جمعیت روستایی پایین‌تر از جمعیت شهری بود.

۳. در سنگاپور، هندی‌ها آنتی‌بادی بالاتری نسبت به هلیکوباکتر پیلوری دارند، در حالی که موارد زخم پپتیک در آنها از چینی‌ها پایین‌تر است (لازم به توضیح است که سنگاپوری‌ها از دو نژاد چینی و هندی هستند). اگرچه هلیکوباکتر پیلوری یک علت غالب برای زخم پپتیک در دنیا محسوب می‌شود، به نظر می‌رسد که شیوع زخم معده، زخم دوازدهه و سرطان معده در نقاط مختلف دنیا متفاوت باشد که قابل توضیح با شدت شیوع آن در آن مناطق نیست. البته الگوی استفاده از سیگار و NSAID نیز در آن موثر است. این تغییرات منطقه‌ای احتمالاً وابسته به الگوهای متفاوت شیوع هلیکوباکتر پیلوری است که در مناطق مختلف، ایجاد گاستریت می‌کنند. تغذیه نیز در مناطق مختلف متفاوت است که روی شیوع زخم پپتیک اثر می‌گذارد.

سن و جنس

سن، نقش مهمی در ایجاد زخم‌های پپتیک معده و دوازدهه دارد. گرچه شیوع زخم‌های دوازدهه به‌طور معمول دو دهه زودتر از زخم‌های معده، به‌ویژه در مردان ظاهر می‌شود، ولی شیوع آن در مردان جوان به‌سرعت کاهش یافته و در افراد مسن، به‌ویژه در زنان، افزایش یافته است. این تغییرات نشان‌دهنده ارتباط مستقیم این بیماری با سن است. به دلیل پیچیدگی موضوع به توضیح چند نکته می‌پردازیم:

۱. میزان ابتلا به میکروب هلیکوباکتر پیلوری با سن افزایش می‌یابد. این در حالی است که در سال‌های اخیر میزان شیوع این عفونت در افراد جوان در کشورهای پیشرفته رو به کاهش نهاده است. علاوه بر آن، بهبود وضع بهداشت فردی و محیطی، استفاده از یخچال و تغییراتی که در رژیم غذایی و کاهش تماس با مواد شیمیایی حاصل شده، می‌تواند نقش مهمی را به‌عنوان عوامل محیطی در کاهش این روند داشته باشد.
۲. عوارض ناشی از مصرف داروهای ضدالتهابی در سنین بالا افزایش می‌یابد و میزان بالای مصرف این داروها هم بیشتر در سنین کهولت است.
۳. مصرف سیگار در جوانان به‌ویژه مردان، کاهش یافته، در حالی که در زنان افزایش یافته است. به نظر نمی‌رسد سیگار نقش مهمی در ایجاد عوارض زخم‌های پپتیک در زنان مسن داشته باشد، ولی آنچه که مسلم است زخم‌های پپتیکی که در مردان شایع بود، امروزه به نسبت مساوی در زن و مرد مشاهده می‌شود.

توزیع جغرافیایی، نژاد و سایر عوامل اجتماعی

تغییرهای قابل ملاحظه‌ای در میزان شیوع این بیماری در مناطق مختلف جغرافیایی جهان مشاهده می‌شود. در ایران، به علت عدم وجود ثبت کشوری، اطلاعات کافی در این زمینه وجود ندارد و نمی‌توان به آن استناد کرد. ولی توزیع آن در کشورهای دیگر متفاوت است. به‌عنوان مثال، شیوع زخم‌های پپتیک در جنوب هندوستان بیش از مناطق شمالی آن است، ولی مطالعاتی که روی یافته‌های اندوسکوپی انجام شده نشان داد که شیوع آن در شمال بیشتر است. مطالعات دقیقی در این رابطه انجام نگرفته است، ولی میزان شیوع زخم‌های معده و دوازدهه ممکن است در مناطق گوناگون، متفاوت باشد. از جمله آنکه شیوع زخم‌های دوازدهه در هندوستان بیش از زخم‌های معده است، در حالی که در ژاپن شیوع زخم‌های معده بیش از زخم دوازدهه است. علاوه بر آن، زخم‌های دوازدهه در

هندوستان همراه با انسداد و تغییر شکل است درحالی‌که زخم‌های معده در ژاپن همراه با سرطان است. این تغییرات براساس شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری قابل توجه نیست. زیرا در هر دو منطقه شیوع این میکروب بالاست. علی‌رغم آن، در برخی از کشورهای در حال پیشرفت که میزان پادتن علیه هلیکوباکتر پیلوری بسیار بالاست، زخم‌های پپتیک شایع نیست. در نژاد سیاه، به‌ویژه در جنوب آمریکا، ممکن است شیوع سرطان معده به‌علت گاستریت آتروفیک باشد. از آنجایی‌که عوامل متعدد از جمله شیوع هلیکوباکتر پیلوری، عوامل ژنتیک، بیماری‌زایی میکروب، سیستم دفاعی بدن، مصرف داروهای ضدالتهابی، سیگار و سایر عوامل محیطی در ایجاد زخم‌های پپتیک دخالت دارند، نمی‌توان به‌راحتی نقش عواملی چون نژاد، مذهب و غیره را در آن مشخص ساخت.

مصرف سیگار

شواهد بسیار قوی وجود دارد که مصرف سیگار به‌عنوان یک عامل خطر در میزان شیوع، تداوم، عود و عوارض زخم‌های پپتیک نقش دارد.

۱. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده‌اند که در سیگاری‌ها خطر ابتلا به زخم‌های معده و دوازدهه افزایش می‌یابد که ارتباط مستقیم با تعداد مصرف سیگار دارد.
۲. سیگار موجب کاهش بهبود زخم و افزایش عود بیماری می‌گردد.
۳. مصرف سیگار خطر عوارض زخم و نیاز به عمل جراحی را افزایش می‌دهد و کاهش طول عمر بعد از عمل جراحی با سیگار ارتباط دارد.
۴. میزان مرگ ناشی از زخم در سیگاری‌ها بیشتر است و روشن نیست که بالا بودن میزان مرگ در ارتباط با ضایعه‌های قلبی و ریوی است یا زخم. ولی با توجه به مسایل فوق، مصرف سیگار به‌عنوان یک عامل خطر مطرح است. البته امروزه با درمان هلیکوباکتر پیلوری این عامل اهمیت کمتری یافته است.

رژیم غذایی

در گذشته، رژیم غذایی را عامل ایجاد زخم می‌دانستند و معتقد بودند غذاهای خاصی از جمله مصرف ادویه‌ها و الکل موجب سوءهاضمه می‌شود، ولی تاکنون شواهد علمی که نشان دهد این عوامل سبب ایجاد زخم شده‌اند، به دست نیامده است. کاهش اسیدهای چرب را در رژیم غذایی یکی از عوامل ایجاد زخم دوازدهه می‌دانند که به دلیل کاهش میزان پروستاگلاندین مخاط است. ولی مطالعات متعدد نتوانسته‌اند این ارتباط را به اثبات رسانند. در رابطه با مواد غذایی نظرات متفاوتی وجود دارد. برای مثال، در جنوب هندوستان که مردم بیشتر برنج مصرف می‌کنند میزان زخم دوازدهه بیش از مردم ناحیه شمال است که گندم بیشتری مصرف می‌کنند. نظریه جالب این است که نگهداری مواد غذایی موجب می‌شود پراکسیداسیون چربی که سیتوتوکسیک بوده و زخم ایجاد می‌کند، جایگزین آنتی‌اکسیدانت‌ها شود. به‌نظر می‌رسد تداخل بین میکروب هلیکوباکتر و رژیم غذایی نیاز به بررسی بیشتری دارد، ولی کاهش گلوکوتائین مخاط بوسیله رژیم غذایی حاوی اکسیدانت‌ها ممکن است قابلیت مخاط و تحمل آن را در مقابل تهاجم عوامل میکروبی و رادیکال‌های تولیدشده کاهش داده و ضایعه‌های التهابی ایجاد نماید.

قهوه یک محرک قوی اسید معده است که در بسیاری از افراد سوءهاضمه یا دیس‌پپسی ایجاد می‌کند و گاهی موجب افزایش واکنش می‌شود. ولی شواهد کافی وجود ندارد که ثابت کند قهوه به‌عنوان یک عامل در ایجاد زخم نقش دارد.

ژن و نقش آن در زخم‌های پپتیک

همراهی زخم‌های پپتیک با نشانگرهای غیرمستقیم ژنتیک گزارش شده است. در افرادی که گروه خونی O دارند خطر ابتلا به زخم دوازدهه بیشتر است. همچنین گزارش‌ها نشان می‌دهند پادتن گروه خونی O دارای گیرندهٔ اپیکال برای میکروب هلیکوباکتر پیلوری است که ممکن است با این مسأله در ارتباط باشد. مطالعات اولیه نشان داد که شیوع زخم‌های پپتیک در افراد خانواده بیشتر است و ۲۰ تا ۵۰ درصد از افرادی که زخم دوازدهه دارند، دارای سابقهٔ خانوادگی زخم دوازدهه هستند. درحالی‌که سابقهٔ زخم پپتیک در افرادی که سابقهٔ خانوادگی ندارند، ۵ تا ۱۵ درصد است. میزان زخم دوازدهه نسبت به زخم معده در وابستگان درجه اول، سه برابر بیشتر است. باید در نظر داشت که در شکل خانوادگی، میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در افراد خانواده به‌صورت تجمعی مشاهده می‌شود.

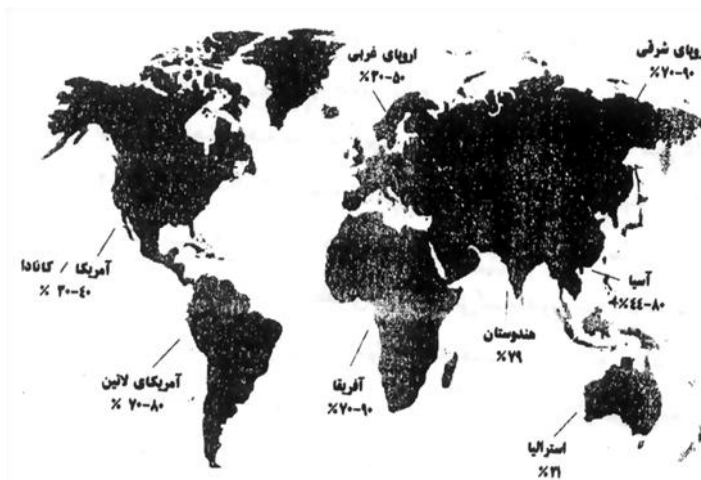
هلیکوباکتر پیلوری

پس از کشف میکروب هلیکوباکتر پیلوری توسط وارن و مارشال، در زمینهٔ نقش این میکروب در پاتوژنز بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی از جمله گاستریت حاد و مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی و در نهایت سیر موارد مذکور به سوی سرطان معده و لنفوم معده، مطالعات گسترده‌ای انجام شده است. امروزه اعتقاد بر این است که حدود ۹۰٪ از زخم‌های دوازدهه و ۷۰٪ از زخم‌های معده ناشی از میکروب هلیکوباکتر پیلوری است. بین ۷۰-۵۰ درصد از افراد جامعه به این میکروب مبتلا هستند و یکی از شایع‌ترین عفونت‌هایی است که جامعه بشری به آن آلوده است. سازمان جهانی بهداشت این میکروب را به‌عنوان کارسینوژن در سرطان معده شناخته است. نقش این میکروب در ایجاد زخم‌های معده و دوازدهه ثابت شده است و مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که درمان این میکروب همزمان با بهبود زخم، از عوارض آن نیز از جمله خون‌ریزی، انسداد، سوراخ شدن و از عمل‌های جراحی و در نهایت از عود زخم جلوگیری می‌کند. بر این اساس، میزان مرگ و میزان بستری در بیمارستان و ابتلاء به زخم دوازدهه و معده ناشی از این میکروب، به‌تدریج رو به کاهش است. این میکروب یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی انسان است و میکروبی است گرم منفی، متحنی-شکل با رشد آهسته در محیط بی‌هوازی که به‌شدت متحرک است. از ویژگی‌های مهم این میکروب تولید فراوان اوره‌آز است. این آنزیم برای کولونیزاسیون میکروب حیاتی است و به‌عنوان نشانگر مهمی در تشخیص این عفونت چه به‌صورت آزمون اوره‌آز موضعی و چه به‌صورت آزمون تنفسی به‌کار برده می‌شود. اوره‌آز اساس آزمون‌های سرم‌شناختی این ارگانسیم است و برای مخاط معده نقش تروفیک دارد. این میکروب به‌طور معمول در خارج سلول مشاهده می‌شود و از این طریق موجب التهاب‌های وسیع در معده می‌گردد که در تمام عمر بیمار تداوم پیدا می‌کند، مگر اینکه تحت درمان واقع شود.

اپیدمیولوژی هلیکوباکتر پیلوری

مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که حدود ۵۰٪ از جمعیت دنیا به این میکروب مبتلا هستند و میزان ابتلا در زن و مرد یکسان است. این میکروب در تمام دنیا پراکنده است و از منطقه‌های به منطقه دیگر و از کشوری به کشور دیگر متفاوت است. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، میزان آلودگی در کشورهای در حال پیشرفت بیش از کشورهای پیشرفته است. برای مثال در استرالیا این میزان ۲۱٪ است، در حالی که در چین و هندوستان به ترتیب ۶۶٪ و ۷۹٪ است. بررسی تفاوت شیوع در کشورها نشان می‌دهد که بیشتر آلودگی‌ها در زمان کودکی رخ می‌دهد و با افزایش سن افزایش می‌یابد.

در شهر گوندینگ چین، میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در کودکان زیر ده سال ۳۹٪ است، در حالی که در استرالیا این میزان به ۴٪ تقلیل می‌یابد. پس از ده سالگی میزان آلودگی بین ۰/۵ تا ۲ درصد در سال افزایش پیدا می‌کند. در ایران، شیوع هلیکوباکتر در گروه سنی ۷ تا ۱۸ ساله ۴۰/۹٪ است که با نسبت ۳٪ از سن ۷ تا ۱۸ سالگی افزایش می‌یابد. بهبود شرایط اقتصادی و اجتماعی و شرایط بهتر زندگی موجب کاهش میزان ابتلا در جوانان در کشورهای صنعتی شده است. طبق مطالعه‌ای که در ژاپن و کره جنوبی انجام گرفته است، بتدریج که شرایط اقتصادی و زندگی در جامعه بهبود می‌یابد، میزان آلودگی هم کاهش یافته است. در ژاپن میزان ابتلا در افراد بالاتر از ۴۰ سال ۷۵٪ است، در حالی که در افراد ۳۰ تا ۳۹ ساله ۴۲٪ و ۲۰ تا ۲۹ ساله ۲۶٪ است. در ایران میزان شیوع در گروه سنی بیش از ۴۵ سال ۷۵/۶٪ و در گروه ۱۹ تا ۴۵ ساله ۶۸٪ است. شیب افزایش شیوع هلیکوباکتر، در گروه سنی بالای ۴۵ سال ۱٪ است.



شکل ۱- شیوع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در سطح دنیا

شیوع این میکروب در انسان برحسب سن و منطقه‌ای که زندگی می‌کند، متفاوت است. در کشورهای در حال پیشرفت، بیشتر، کودکان و جوانان مبتلا هستند درحالی‌که در کشورهای پیشرفته، میزان ابتلا به سن بستگی دارد. طبق مطالعه‌ای که در ایران انجام شده است (۲۶)، در زیر ۱۸ سال بین گروه‌های مختلف سنی تفاوت معنی‌داری وجود دارد و این تفاوت را در سن بالای ۱۸ سال نمی‌توان یافت. هر دو عامل محیط و ژنتیک در ایجاد این بیماری مؤثر است.

۱- عوامل محیطی: همان‌طور که اشاره شد، ابتلا به این میکروب در زمان کودکی اتفاق می‌افتد و میزان ابتلا در بزرگسالان ۰/۳ تا ۰/۵ درصد در سال است. عامل مهم در ابتلا به این میکروب، شرایط اقتصادی و اجتماعی افراد است. مطالعات نشان داده‌اند که میزان شیوع در افراد خانواده‌های پرجمعیت و کسانی که از وسایل یکدیگر استفاده می‌کنند، بیشتر است. نبود بهداشت فردی و اجتماعی، نقش مهمی در گسترش بیماری دارد. اگر شرایط اقتصادی، اجتماعی و منطقه‌ای که فرد در آن زندگی می‌کند از نظر بهداشتی بهبود یابد، این میزان به همان نسبت کاهش می‌یابد.

۲- عوامل ژنتیک: عوامل ژنتیک می‌توانند نقش مساعدکننده‌ای در ابتلای بیماری داشته باشند. مطالعه‌هایی که روی دوقلوهای تک‌تخمکی انجام گرفته است نشان می‌دهد که میزان ابتلای آنها بیش از افراد همسن است. این مطالعه نتایج پژوهش‌های قبلی در مورد نقش ژن در زخم‌های پپتیک را مورد تأیید قرار می‌دهد.

۳- تحصیلات: میزان آلودگی و دانش افراد نقش مهمی در شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری دارد. در یک مطالعه نسبت معکوس بین سطح تحصیلات و میزان آلودگی نشان داده شده است.

راه‌های سرایت

انتقال این میکروب از طریق آب در کشورهای پرو و کلمبیا به اثبات رسیده است. ولی راه اصلی انتقال این میکروب از طریق انسان به انسان است و این امر در مطالعاتی که در اردوگاه‌ها و خوابگاه‌ها، افراد خانواده و جمعیت‌های گوناگون انجام گرفته، ثابت شده است. این انتقال نه تنها از پدر و مادر به فرزندان است، بلکه در سایر افراد خانواده هم مشاهده می‌شود. اینکه چگونه این میکروب انتقال پیدا می‌کند، مشخص نیست، ولی بیشترین امکان از طریق مدفوع به دهان است. این میکروب را در مدفوع از طریق انجام PCR و کشت مشاهده نموده‌اند. امکان دیگر انتقال از طریق دهان به دهان است. این میکروب را در پلاک‌های دندان و لثه مشاهده کرده‌اند. همچنین این میکروب ممکن است از طریق محتویات معده به دهان انتقال پیدا کند. بنابراین، هر عاملی که موجب شود محتویات معده به دهان انتقال یابد، می‌تواند در سرایت این میکروب نقش داشته باشد. با وجود مطالعات گسترده‌ای که انجام شده است، هنوز راه‌های انتقال این بیماری به‌طور قطعی مشخص نیست. درحالی‌که اقدام‌های پیشگیری از سرایت بیماری بستگی به شناخت راه‌های دقیق انتقال این میکروب دارد.

بیماری‌زایی

این میکروب در بدن به دو شکل عفونت حاد و مزمن مشاهده می‌شود. شکل حاد گرچه نادر است، ولی در بسیاری از مطالعات تجربی و اپیدمیولوژی مشاهده شده است. ولی آنچه اهمیت دارد نوع مزمن آن است که منجر به گاستریت مزمن و زخم‌های معده و دوازدهه می‌شود (۳۷-۳۵). عواملی را که در بیماری‌زایی این میکروب نقش دارند، می‌توان به دو دسته ۱- عوامل مربوط به کولونیزاسیون و ۲- عوامل مربوط به ایجاد ضایعه در مخاط، تقسیم‌بندی کرد.

کولونیزاسیون

عواملی که در کولونیزاسیون میکروب نقش دارند به این ارگانسیم اجازه می‌دهند با وجود عوامل دفاعی و محیط اسیدی، این میکروب بتواند در سطح مخاط معده حضور پیدا کند، تداوم یابد و ایجاد ضایعه نماید. عوامل مؤثر در کولونیزاسیون عبارتند از:

۱- **تحرک:** متحنی شکل بودن همراه با فلاژل‌های آن، این میکروب را قادر می‌سازد تا به سرعت حرکت کند و خود را از مناطقی که pH پایین دارند به منطقه‌ای که pH نزدیک طبیعی است برساند تا محیط رشد مناسب را فراهم آورد. شکل کم‌تحرک آن خاصیت بیماری‌زایی چندانی ندارد.

۲- **اوره‌آز:** این میکروب بیش از سایر ارگانسیم‌ها قادر به ترشح آنزیم اوره است و برای کولونیزه شدن نقش اساسی دارد، به نحوی که بدون آن قادر به فعالیت در محیط اسید نیست. ولی ساز و کار اصلی آن نامشخص است.

۳- **ایجاد هیپوکلریدری:** یکی از مراحل حیاتی میکروب برای ایجاد عفونت، گذشتن از سد اسید معده است. در مواردی که عفونت به صورت حاد مشاهده می‌شود، میزان ترشح اسید کاهش می‌یابد. اینکه هلیکوباکتر پیلوری چگونه موجب کاهش موقت اسید می‌شود، مشخص نیست. ولی واسطه‌هایی از جمله پروتئین‌های مهارکننده، اسید، لیپوپلی ساکاریدها و سیتوکین‌های ترشح‌شده در مخاط در آن نقش دارند.

۴- **چسبندگی:** توانایی میکروب در اتصال به سلول‌های اپیتلیال معده موجب می‌شود تا با وجود حرکات سریع معده و ریزش سلول‌های اپیتلیال و ترشح‌های معده، بتواند در سطح اپیتلیال حضور پیدا کند و بیماری ایجاد نماید. چسبندگی نقش مهمی در ایجاد سم و تجمع لکوسیت‌ها و سایر عوامل التهابی بر سطح مخاط دارد. اتصال به سطح اپیتلیال ناشی از فیبریل‌های میکروب است که با گیرنده‌های کربوهیدرات در سطح سلول‌های مخاطی یک پیوند محکم ایجاد می‌کند (۴۲، ۴۳). عدم توانایی در ایجاد اتصال به مخاط معده، مانع ایجاد بیماری می‌شود. علاوه بر آن، این میکروب دارای آنزیم Atpase است که از نوسان‌های شدید pH از جمله محیط اسیدی و قلیایی جلوگیری می‌کند و این کار را از طریق کاتالیز: H^+ / NH_4^+ انجام می‌دهد تا pH مناسب ایجاد شود و تداوم پیدا کند.

ضایعه‌های مخاطی

عوامل متعددی در ایجاد ضایعه‌های مخاطی و زخم نقش دارند که مهم‌ترین آنها عبارتند از لیپوپلی ساکارید، که یک گلیکولیپید است و در لایه‌های پوششی میکروب‌های گرم منفی مشاهده می‌شود. این ترکیب موجب تحریک و آزاد شدن سیتوکین و ایجاد مواد اندوتوکسین می‌شود. نقش دیگر لیپوپلی ساکارید دخالت در لامیناسیون سلول اپیتلیال و جلوگیری از سد مخاطی، مهار سنتز ماده ترشح مخاط و تحریک ترشح پپسینوژن است. گفته می‌شود این آثار در هلیکوباکتر پیلوری کمتر از اشرشیاکولی است.

عوامل فعال کننده لکوسیت - هلیکوباکتر پیلوری ماده‌ای سمی تولید می‌کند که موجب واکنش‌های سیستم ایمنی می‌شود. این ماده بوسیله ژنی کد می‌شود که $Vac A^1$ نامیده می‌شود. پروتئین دیگری که اثرهای سمی نیز دارد و توسط این میکروب ترشح می‌شود به $Cag A^2$ موسوم است که ژن $Cag A$ آنرا سنتز می‌کند. ارتباط تنگاتنگی بین این ماده سمی و ضایعه‌های التهابی از جمله گاستریت، زخم معده و دوازدهه و کارسینوم معده وجود دارد. شایان یادآوری است که تمام میکروب‌های هلیکوباکتر پیلوری دارای ژن‌های $Vac A$ و $Cag A$ نیستند. میکروب هلیکوباکتر دارای دو نوع پروتئین شوک نیز می‌باشد که نقش پادگنی قوی دارند، ولی اهمیت آن در بیماری‌زایی مشخص نیست.

عفونت مزمن - میکروب هلیکوباکتر پیلوری بعد از ورود به معده و اتصال به جدار معده منجر به یک سری نقل و انتقال‌ها می‌شود که در نهایت گاستریت مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه و سایر ضایعه‌ها را ایجاد می‌کند. گفته می‌شود این میکروب تا آخر عمر در محیط معده باقی می‌ماند، مگر اینکه با درمان ریشه‌کن شود. این میکروب ابتدا منجر به تخریب سلول‌های مخاطی و سپس با موادی که ترشح می‌کند، موجب تجمع عوامل التهابی از جمله پلی‌مرفونوکلترها، ائوزینوفیل‌ها و منونوکلترها می‌گردد که شامل سلول لنفوسیت‌های T و B، مونوسیت‌ها و پلاسموسیت‌ها است. این عوامل منجر به ضایعه‌های فولیکولر لنفاوی در مخاط معده شده و ضایعه Malt یعنی همراهی لنفونیدهای بافتی را در مخاط معده ایجاد می‌کنند. در بیوپسی که از مخاط معده به‌عمل می‌آید تجمع پلی‌مرفونوکلترها، لنفوسیت‌ها و فولیکول‌های لنفونیدی مشاهده می‌شود. در بیمارانی که دچار زخم دوازدهه هستند، ضایعه التهابی در آنتروم معده شدید است. درمان این میکروب ابتدا منجر به از بین رفتن پلی‌مرفونوکلترها و به تدریج سایر سلول‌های التهابی می‌گردد.

واسطه‌های التهابی - میکروب هلیکوباکتر پیلوری موجب تحریک و ترشح بسیاری از واسطه‌ها به‌صورت مستقیم از طریق تولیدهای میکروبی از جمله لیپوپلی ساکارید، $Vac A$ و عامل فعال‌کننده نوتروفیل و پورین و یا از طریق ایجاد ضایعه‌های مخاطی می‌شود. در پاسخ به این تحریک‌ها انترلوکین‌های $IL-1$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ باعث تجمع نوتروفیل‌ها در محل ضایعه می‌شوند. علاوه بر آن، متابولیت‌های رادیکال اکسیژن منجر به

¹ *Vacuolating cutotoxic*

² *Cytotoxic Associated Gene*

ضایعه‌های مخاطی و تجمع درشتخوارها می‌گردند که به دنبال آن نفوذپذیری افزایش می‌یابد و تخریب سلول ایجاد می‌شود.

سیر طبیعی عفونت مزمن - بیشتر افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری، بدون علامت هستند و زخم‌های پپتیک در یک ششم از موارد ایجاد می‌شود. ضایعه‌های دیگر از جمله گاستریت آتروفیک، سرطان معده و لنفوم معده با شیوع کمتر حاصل این عفونت مزمن هستند. هلیکوباکتر در برخی از افراد منجر به گاستریت سطحی می‌شود که با گذشت زمان به گاستریت آتروفیک تبدیل می‌شود. گاستریت سطحی ممکن است به سه شکل مشاهده شود. نوع «الف»، شکل واضح گاستریت ناحیه‌ی تنه است. در نوع «ب» بیشتر گاستریت در ناحیه آنتروم است و نوع «الف» و «ب» که هم در آنتروم و هم در تنه مشاهده می‌شود. شیوع این سه شکل به ترتیب ۳۱٪، ۴۵٪ و ۲۴٪ است. پیشرفت عارضه منجر به کاهش اسید معده و کاهش حضور میکروب می‌شود که در بیوپسی ممکن است حضور میکروب به سختی ثابت شود، ولی آزمون‌های سرم‌شناختی مثبت خواهد بود.

پیشگیری و کنترل

مهم‌ترین نکته در پیشگیری اولیه از زخم‌های پپتیک، عدم استفاده از NSAIDها در موارد غیرضروری و تشخیص و درمان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در افراد در معرض خطر است. در بیمارانی که به هر دلیل به تشخیص پزشک مجبور به دریافت NSAID در درازمدت هستند، سرکوب اسید معده با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ یا بازدارنده‌های پمپ پروتون به منظور کاهش احتمال زخم پپتیک پیشنهاد می‌شود. میزوپروستول که یک آنتاگونیست صنایع پرستاکلاندین است نیز انتخاب دیگری است.

هلیکوباکتر پیلوری در بعضی از بیماران به سختی تشخیص داده می‌شود. آزمایش‌های منفی کاذب از مشکلات تشخیصی مهم این عفونت است. نتایج منفی کاذب در آزمایش‌های سرولوژی حداقل در ۱۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. منفی کاذب نتیجه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، مهار کننده‌های پمپ پروتون^۱ و بیسموت است که در درمان بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شود. همینطور خون‌ریزی‌های دستگاه گوارش حساسیت آزمون اوره را کاهش می‌دهد. به هر حال قدم بعد از تشخیص عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، درمان فرد و به عقیده بسیاری از پژوهشگران، خانواده‌ی او برای از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری است.

تشخیص قطعی زخم پپتیک، با استفاده از آندوسکوپی است و مراحل بعدی درمان با توجه به وجود یا عدم وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری است (الگوریتم ۱). درمان زخم‌های پپتیک نیز بر پایه درمان عفونت زمینه‌ای هلیکوباکتر پیلوری (در صورت وجود)، حذف NSAIDها از رژیم دارویی، سرکوب اسید معده و توجه ویژه به پیشگیری از عوارض زخم‌ها (مانند سوراخ شدن معده) برنامه‌ریزی می‌شود، ولی عمل جراحی در بعضی موارد اجتناب‌ناپذیر است. مصرف بی‌رویه NSAIDها به‌طور فزاینده‌ای باعث مقاومت و پیچیدگی زخم‌ها به درمان

¹ Proton-pump inhibitors (PPIs)

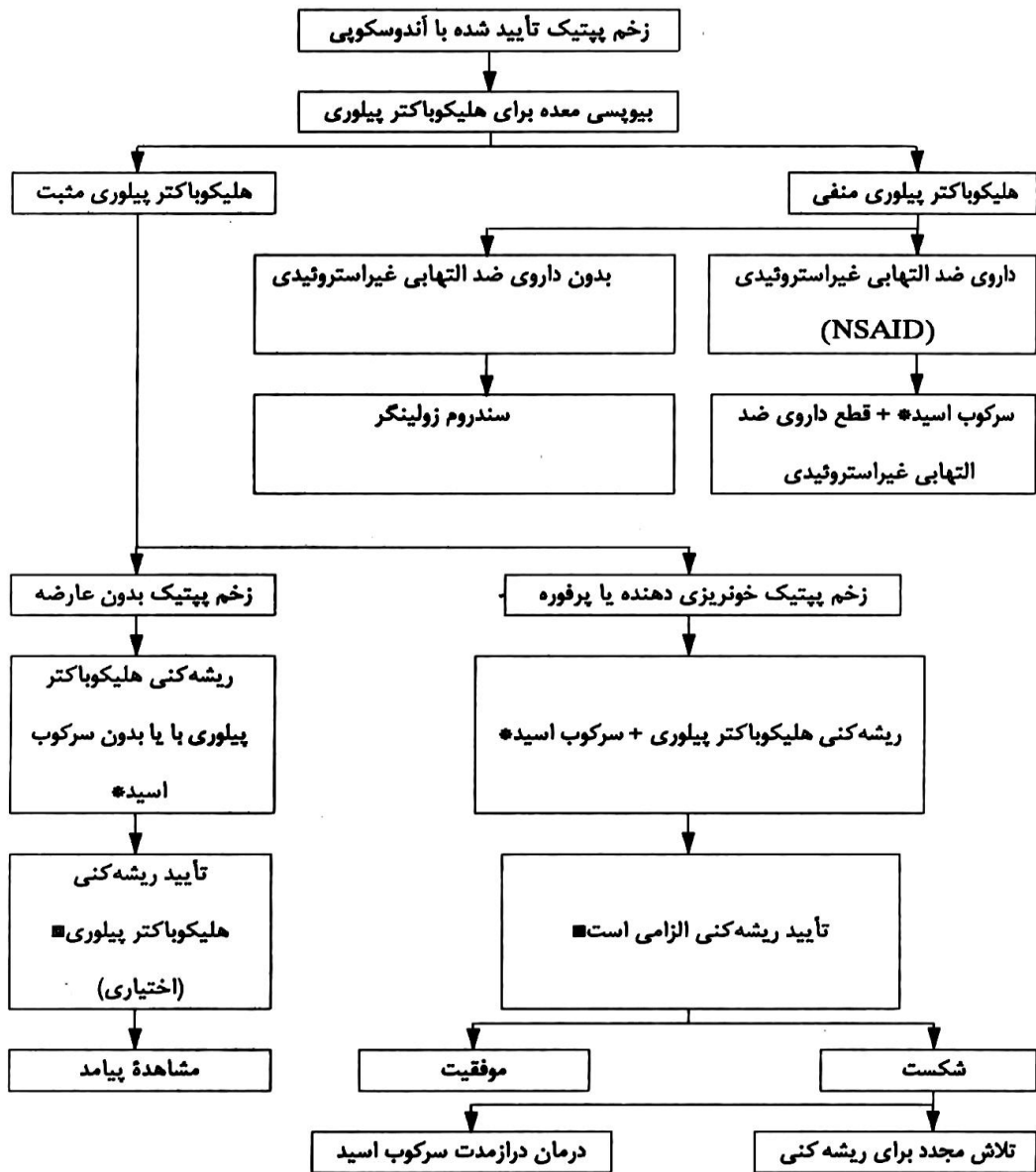
می‌شود. در ارزیابی بیماران مهم است که حالت منفی کاذب هلیکوباکتر پیلوری تشخیص داده شود و مصرف پنهانی NSAID ها مورد توجه قرار گیرد.

مبتلایان به هلیکوباکتر پیلوری و ترشح پایین اسید ممکن است در برابر عوارض NSAID محافظت شوند. در حالی که مبتلایان به زخم پپتیک فعال یا بدون علامت در معرض خطر بالای عوارض NSAID قرار دارد. ۱ تا ۴ درصد بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری که سابقه زخم ندارند، در اندوسکوپی غربالگری، زخم‌های پپتیک خاموش دارند. این گروه احتمالاً بیمارانی هستند که در معرض بیشترین خطر عوارض NSAID هستند. در پژوهشی بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه‌کن شده بود و گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه‌کن نشده بود. در ۲۶٪ از بیمارانی که عفونت هلیکوباکتر پیلوری داشتند، زخم با مصرف ۸ هفته NSAID دیده شد. در حالی که در گروه با درمان ریشه‌کنی موفق هلیکوباکتر پیلوری فقط در ۳٪ موارد زخم پیدا شد. در مطالعه دیگری بیمارانی که سوءهاضمه یا سابقه زخم داشتند برای ۶ ماه تحت درمان NSAID قرار گرفتند. در این بیماران دیده شد که زخم در ۳۶٪ بیماران گروه شاهد به وجود آمد، در حالی که در آن گروهی که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری انجام شده بود، زخم فقط در ۱۲٪ موارد دیده شد. عوارض ناشی از زخم در گروه شاهد ۲۷٪ و در گروه با ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری فقط ۴٪ بود. در یک مطالعه، بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت با سابقه خونریزی زخم، روی NSAID با دوز پایین آسپرین و امپرازول درمانی قرار داده شدند. در بیمارانی که آسپیرین با دوز پایین مصرف می‌کردند، خطر عود خونریزی در گروهی که امپرازول می‌گرفتند با گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آن‌ها ریشه‌کن شده بود فرق معنی‌داری نداشت. در مقابل، بیمارانی که دوز معمول NSAID را ۶ ماه پس از خونریزی ادامه دادند، خطر خونریزی در گروهی که هلیکوباکتر پیلوری آنها ریشه‌کن شده بود، ولی در گروهی که مهارکننده پمپ پروتون مداوم گرفته بودند، ۴٪ بود. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به تنهایی نتیجه بیماری را در کسانی که آسپیرین با دوز کم می‌گرفتند، بهبود بخشید. البته این مطالعه قابل تعمیم نیست، زیرا از ۹ بیمار که به دنبال ریشه‌کنی دچار عود عوارض شدند، ۴ بیمار همچنان عوارض هلیکوباکتر پیلوری داشتند و ۲ بیمار همچنان NSAID مصرف می‌کردند. برخی از متخصصان توصیه می‌کنند در بیمارانی که هیچ عارضه‌ای ندارند یا سابقه عوارض زخم را دارند، قبل از شروع NSAID، آزمون شناسایی هلیکوباکتر پیلوری انجام گیرد و در صورت مثبت بودن، برای درمان آن اقدام شود. در صورتی که برخی دیگر به صورت روتین این کار را توصیه نمی‌کنند، زیرا درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری هزینه زیادی دارد. نویسندگان این متن توصیه می‌کنند قبل از شروع NSAID حداقل آزمون شناسایی هلیکوباکتر پیلوری برای بیمار انجام شود و سپس در خصوص درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری تصمیم‌گیری شود. برخی از موارد زخم که هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی هستند، می‌توانند به عللی مثل گاسترینوما و عفونت ویروسی مربوط باشند، ولی بقیه موارد بدون علت مشخص هستند. این نکته که آیا شیوع یا تظاهر زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی در کنار زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری مثبت در حال افزایش است یا نه، مورد بحث است. همچنین مشخص نیست که آیا این زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی پیامد

بدتری دارند یا اینکه پیامد بدتر آنها به‌خاطر همراهی با بیماری‌های دیگر است که خود این بیماری‌ها پیامد بدی دارند.

سه عارضه شایع زخم‌های پپتیک عبارتند از خونریزی، انسداد (به ویژه تنگی پیلور) و سوارخ شدگی^۱. بدیهی است که تشخیص و درمان به موقع زخم‌های پپتیک، موثرترین راه پیشگیری از این عوارض است. در صورت وقوع عارضه، بررسی بیمار در اورژانس و تعیین مسیر درمان با توجه به شرایط وی، همچنین داوطلب کردن بیمار برای جراحی اورژانس باید در نظر گرفته شود.

^۱ Perforation



* آنتاگونیست گیرنده H₂ یا مهار کننده پمپ پروتون.
 ■ تکرار آندوسکوپی برای تأیید بهبود زخم معده.

1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:614-20.
2. Feldman M, Barnett C. Fasting gastric pH and its relationship to true hypochlorhydria in humans. *Dig Dis Sci* 1991; 36:866-9.
3. Janssen M, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 362-5.
4. Reid J, Taylor TV, Holt S, Heading RC. Benign gastric ulceration in pernicious anemia. *Dig Dis Sci* 1980; 25:148.
5. Goldschmiedt M, Peterson WL, Vuitch F, Feldman M. Postbulbar duodenal ulcer in a patient with pentagastrin-fast achlorhydria. *Gastroenterology* 1989; 97:771-4.
6. Sipponen P. Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 193-6.
7. Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. Peptic ulcer disease in gastrointestinal pathology and its clinical implications. New York. *Igaku-Shoin* 1992; PP. 570-87.
8. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-69.
9. Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol*. 1984;13:289-307.
10. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County: a prospective cohort study. *Gut* 1995; 36:819-24.
11. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:3-12.
12. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 159:23-31.
13. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563-71.
14. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14-22.
15. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:130-42.
16. Rotter JI. Peptic ulcer. In: *The principles and practice of medical genetics*, Emery AEH, Rimoin DL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1983. p.863.
17. Mertz HR, Peterson WL, Walsh JH. "Familial hyperpepsinogenemia" and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:943-6.
18. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:98-101.
19. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med* 1988; 149:541-6.
20. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84-8.
21. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.
22. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.

23. Soll AH, Weinstein WM, Kurata JH, McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-19.
 24. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. H.pylori, the most common bacterial infection in Africa: A random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 28-30.
 25. McCarthy DM. Smoking and ulcers: time to quit [Editorial]. *N Engl J Med* 1984; 311:726.
 26. Ross AHM, Smith MA, Anderson JR, Small WP. Late mortality after surgery for peptic ulcer. *N Engl J Med* 1982; 307:519-22.
 27. Grant HW, Palmer KR, Riermesma RR, Oliver MF. Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake. *Gut* 1990; 31: 997-8.
 28. Tovey FI, Jayaraj AP, Lewin MR, Clark CG. Diet: Its role in the genesis of peptic ulceration. *Dig Dis* 1989; 7: 309-23.
 29. Cohen S, Booth GH. Gastric acid secretion and lower esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med* 1975; 293: 897-9.
 30. Rotter JI. Peptic ulcer In: Emery AEH, Rimoin DL (eds.), *The Principles and Practice of Medical Genetics*. New York, Churchill Livingstone 1983; PP. 863-8.
 31. McConnell RB. Peptic ulcer: Early genetic evidence-families, twins, and markers. In: Rotter JI, Samloff IM, Rimoin DL (eds.), *The Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York. Academic Press 1980;
 32. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. *Lancet* 1983; 1273-4.
 33. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
 34. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
 35. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:73-88.
 36. Graham DY, Adam E, Reddy GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India: Comparison of developing and developed Countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-8.
۳۷. زالی م، ابروانی ش، رئوفی م، نوروزی آ. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در سه گروه سنی ۱۸-۷ سال، ۴۵-۱۹ سال و بالای ۴۵ سال در جامعه سالم شهر تهران. هشتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران. سال ۱۳۷۸ بانک رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ویرایش چهارم، زمستان ۱۳۷۸، ص ۴-۱۷۳۲.
38. Malaty HM, Evans DG, Evans D Jr, Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanic: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813-6.
 39. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102:41-6.
 40. Kuipers EJ, Pena AS, Van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:328-31.
 41. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter Pylori* infection acquired? *Gut* 1993; 34: 1681-2.
 42. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences, a study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120:982-6.
 43. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110: 1031-5.
 44. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications. *Infect Immun* 1994; 62: 2367-74.

45. Webb PM, Knight T, Elder JB, et al. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter* 1996; 1: 79-81.
46. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142:436-9.
47. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-9.
48. Morris AJ, Alt MR, Nicholson GI, et al. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1997; 114:662-3.
49. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 57: 1119-25.
50. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of *Helicobacter pylori* by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994;107: 1573-8.
51. Eaton KA, Morgan DR, Brooks C, Krakowka S. Essential role of urease in the pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in antobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 59: 2470-5.
52. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biologic and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996; 110:926-38.
53. Logan RP. Adherence and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:3-15.
54. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, et al. Expression of Interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gastroenterology* 1995; 108:65-74.
55. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262:1892-5.
56. Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10:39-50.
57. Evans DJ Jr, Evans DG, Takemura T, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63:2213-20.
58. Neilsen H, Andersen LP. Chemotactic activity of *Helicobacter pylori* sonicate for human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Gut* 1992; 33:738-42.
59. Blaser MJ. Role of *VacA* and the *CagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:73-7.
60. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50:4737-40.
61. Villako K, Kekki M, Maaros HI, et al. Chronic gastritis: Progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186: 135-41.
62. Kuipers EJ, Uytendinck AM, Pena AS, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525-1528.
63. Ihamaki T, Kekki M, Sipponen P, Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34-year bioptic follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:485-91.
64. Haruma K, Komoto K, Kawaguchi H, et al. Pernicious anemia and *Helicobacter pylori* infection in Japan: Evaluation in a country with a high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1107-10.
65. Berstad K, Berstad A. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:561-7.
66. Varis O, Valle J, Siurala M. Is *Helicobacter pylori* involved in the pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anemia? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:705-8.