مروری بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری

(چاپ دوم)

نگارنده

اشرف محبتی مبارز

استاد دانشگاه تربیت مدرس

۱۳۹۸

سرشناسه: محبتی‌مبارز، اشرف، ۱۳۳۹ -
عنوان و نام پدیدآور: مروری بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری/نگارنده اشرف محبتی‌مبارز.
مشخصات نشر: تهران: دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۹۷.
مشخصات ظاهری: ۲۰۵ص.: مصور،جدول.
فروست: دانشگاه تربیت مدرس؛ ۲۳٤.
شابک: 978-600-7589-66-3
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
یادداشت: واژه‌نامه. یادداشت: کتابنامه. یادداشت: نمایه.
موضوع: هلیکوباکترپیلوری -- عفونت
موضوع: Helicobacter pylori infections
شناسه افزوده: دانشگاه تربیت مدرس
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۷ ۳م۸ه/ QR۲۰۱
رده‌بندی دیویی: ۰۱٤۲۳/٦۱٦
شماره کتابشناسی ملی: ۵۲۹٤۸٦۹

مروری بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری
نگارنده: دکتر اشرف محبتی مبارز
ویراستار ادبی و فنی: لیلا نجفی زمان
طراح جلد: ترنج
صفحه‌آرا: عیسی حیدری
شماره انتشار: ۲۳٤
شماره پیاپی: ۳۸۷
تاریخ انتشار: ۱۳۹۸
نوبت چاپ: دوم
شمارگان: ۵۰۰
شابک: ۳-٦٦-۷۵۸۹-٦۰۰-۹۷۸ **شابک الکترونیکی:** ۹-۳٤-۸۳۷٦-٦۲۲-۹۷۸
ناشر: انتشارات دانشگاه تربیت مدرس
کارشناس اجرایی: لیلا نجفی زمان
ناظر چاپ: مصطفی جانجانی
لیتوگرافی: ایران گرافیک
چاپ و صحافی: قشقایی
مرکز پخش: تهران، تقاطع بزرگراه‌های آل‌احمد و شهید دکتر چمران، انتشارات دانشگاه تربیت مدرس،
صندوق پستی: ۳۱۸-۱٤۱۱۵، تلفن: ۸۲۸۸۳۰۹٦ دورنگار: ۸۲۸۸۳۰۳۲ نشانی فروش اینترنتی: pub.moderes.ac.ir

مسئولیت صحت مطالب کتاب بر عهدهٔ نگارنده است.

تمام حقوق این اثر برای مرکز نشر آثار علمی دانشگاه تربیت مدرس محفوظ است و تکثیر کتاب به هر روشی بدون اجازه کتبی ناشر موجب پیگرد قانونی می‌شود.

فهرست مطالب

پیشگفتار ..... ز

۱- ویژگی‌های زیستی و فاکتورهای ویرولانس ۱

ویژگی‌های زیستی ۱

فیزیولوژی و بیولوژی مولکولی ۳

ژنوم هلیکوباکتر پیلوری ۳

مورفولوژی ۵

ترکیب دیواره سلولی و ساختار آنتی‌ژنی ٦

اسیدهای چرب دیواره هلیکو باکتر پیلوری ۷

لیپوپلی‌ساکارید ۷

لیپید A ۸

آنتی‌ژن O ۸

اپیدمیولوژی ۹

مکان زیست هلیکوباکتر پیلوری ۱۱

میان‌کنش هلیکوباکتر پیلوری با میزبان ۱۳

فاکتورهای ویرولانس ۱۸

ژن تسریع‌دهنده زخم دوازدهه (dupA) ۱۸

اوره آز ۱۹

جزیره پاتوژنیسیتی cag ۲۰

توکسین واکوئله‌کننده(VacA) ۲٤

لیپو پلی‌ساکارید ۲٦

فلاژل ۲۹
ادهزین BabA ۲۹
ادهزین HpaA ۳۰
ادهزین HopP (SabA) ۳۰
ادهزین AlpA ۳۱
پروتئین التهابی بیرونی (OipA) ۳۱
زیر واحد β آنزیم RNA پلی مراز (Rpoβ) ۳۵
چسبندگی ۳۶
پروتئین فعال‌کننده نوتروفیل(HP-nap) ۳۷
سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ۳۸
کاتالاز (katA) ۳۸
AmiA ۳۸
گلیکوکالیکس ۳۹
ژن Vir. ۳۹
پروتئین‌های شوک حرارتی ۴۰
دی سولفید ردوکتاز ۴۰
پورین‌ها ۴۰

۲- انتقال هلیکوباکتر پیلوری ۴۱
انتقال از فرد به فرد ۴۱
انتقال دهان به دهان ۴۲
انتقال دهانی- مدفوعی ۴۲
انتقال از طریق حیوانات یا ناقلین ۴۳
انتقال از طریق وسایل پزشکی ۴۴
انتقال هلیکوباکتر پیلوری از طریق آب ۴۴
حضور هلیکوباکتر پیلوری در دهان و پلاک‌های دندانی ۴۵
تعریف پلاک ندانی ۴۵

مشخصه‌ها و محتوای میکروبی پلاک دندانی ٤٦
برهم خوردن تعادل جمعیت میکروبی دندان و تأثیر آن بر سلامت ٤٧
شواهد حضور هلیکوباکتر پیلوری در پلاک دندانی ٤٨
جداسازی هلیکوباکتر پیلوری از دهان ٤٩
پلاک دندانی به‌عنوان مخزنی برای هلیکوباکتر پیلوری..... ٥٢
آیا هلیکوباکتر دهان در عفونت معده مؤثر است؟..... ٥٣
هلیکوباکتر پیلوری دهانی چگونه منتقل می‌شود؟..... ٥٤
اهمیت بالقوه هلیکوباکتر پیلوری دهانی..... ٥٥

۳- بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری ٥٧
ورم معده (گاستریت حاد و مزمن)..... ٥٩
گاستریت حاد ٥٩
گاستریت مزمن ٦٠
هلیکوباکتر پیلوری و بیماری زخم پپتیک ٦١
زخم دئودنوم ٦٢
سوءهاضمه یا دیسپپسی بدون زخم..... ٦٤
لنفوم بافت لنفاوی مخاطی (MALT) ٦٤
ریفلاکس معده (GERD)..... ٦٥
گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده و سرطان معده ٦٥
هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده ٦٥
آدنو کارسینوما معده ٦٨
عوامل ویرولانس مرتبط با کانسر معده..... ٦٩
CagA..... ٧٠
VacA..... ٧٠
BabA ٧١
سیگنالینگ سلول‌های اپی‌تلیال معده..... ٧١
پارامترهای میزبانی دخیل در پیشرفت سرطان معده..... ٧١

اختلالات خارج گوارشی ۷۳
ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با لیکن پلان ۷۳

٤- تشخیص هلیکوباکتر پیلوری ۷۵
تشخیص هلیکوباکتر پیلوری براساس آزمون تهاجمی ۷۵
آندوسکوپی ۷۵
کشت ۷۵
کشت نمونه‌ها ۷۷
آزمون هیستو پاتولوژی ۷۸
آزمایش اوره آز نمونه بیوپسی ۷۸
تشخیص هلیکوباکتر براساس آزمون‌های غیرتهاجمی ۷۹
آزمون اوره آز تنفسی ۷۹
آزمون سرولوژی ۸۰
آزمون آنتی‌ژن در مدفوع ۸۲
تشخیص مولکولی هلیکوباکتر پیلوری ۸۲
روش PCR ۸۲
Real time PCR ۸۳

۵- درمان و مقاومت آنتی‌بیوتیک ۸۵
درمان هلیکوباکتر پیلوری ۸۵
مهارکننده پمپ پروتونی ۸٦
آموکسی‌سیلین ۸٦
تتراسیکلین ۸۷
فلوروکینولون‌ها ۸۸
نیتروفورانتوئین ۹۰
ریفابیوتین ۹۰
مترونیدازول ۹۱

کلاریترومایسین ۹۳
پراکنش مقاومت به کلاریترومایسین ۹٤
استانداردهای کنونی در درمان هلیکوباکتر پیلوری ۹۵
خط اول درمان هلیکوباکتر پیلوری ۹۵
خط دوم درمان هلیکوباکتر پیلوری ۹۷
خط سوم درمان هلیکوباکتر پیلوری ۹۸
درمان چهارگانه ۹۸
دلایل شکست درمان آنتی‌بیوتیکی بر هلیکوباکتر پیلوری ۹۹
مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هلیکوباکتر پیلوری ۹۹
پارامترهای میزبانی ۱۰۰
تک درمانی هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۰
ترکیب چند دارویی در درمان هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۰
راهکارهای جدید درمانی هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۱
آخرین وضعیت درمان هلیکوباکتر پیلوری در ایران ۱۰۱
پروبیوتیک‌ها و درمان هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۲

٦- پاسخ‌های ایمنی دربرابر عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۵
ایمنی در برابر هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۵
سیگنال پیش التهابی۱ مخاطی هلیکوباکتر پیلوری ۱۰٦
ایمنی سلولی دربرابر عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۷
مکانسیم‌های ضدمیکروبی ایمنی سلولی ۱۰۷
لکوسیت‌های چندهسته‌ای، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها ۱۰۸
پاسخ سلول T به عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۹
ایمنی هومورال دربرابر هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۹
پاسخ سلول B و آنتی‌بادی به عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۱۱۰
پاسخ ایمنی محافظتی دربرابر هلیکوباکتر پیلوری ۱۱۱
مکانیسم‌های بالقوه برای فرار هلیکوباکتر پیلوری از سیستم ایمنی ۱۱۱

و مروری بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری

مهار سیستم ایمنی از طریق مهار سلول‌های دندرتیک ۱۱۲

۷- واکسن‌های مؤثر دربرابر هلیکوباکتر پیلوری ۱۱۷
واکسن‌های هلیکوباکتر پیلوری ۱۱۷
واکسن زنده ضعیف شده ۱۱۷
واکسن‌های سلولی کامل غیرفعال‌شده ۱۱۸
واکسن‌های زیرواحدی ۱۱۹
وزیکول‌های غشای خارجی ۱۱۹
واکسن‌های ساخته شده با تکنولوژی DNA نوترکیب ۱۱۹
اوره آز ۱۱۹
سیتوتوکسین واکوئله‌کننده ۱۲۱
DNA واکسن ۱۲۳
واکسن ترکیبی ۱۲۷
VacA + CagA+NAP ۱۲۸
واکسن‌های مبتنی بر اپی توپ ۱۲۹
استفاده از Igy برای کنترل و پیشگیری از عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۱۳۱

۸-آینده تحقیقات هلیکوباکتر پیلوری ۱۳۵
درمان آنتی بیوتیکی ۱۳۵
پروبیوتیک‌ها ۱۳۶
ترکیبات گیاهی ۱۳۷
واکسن ۱۳۸
منابع ۱۳۹
واژه‌نامه فارسی به انگلیسی ۱۶۹
واژه‌نامه انگلیسی به فارسی ۱۷۷
نمایه ۱۸۳

پیشگفتار

برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ حضور باکتری خمیده کوچک در بیوپسی معـده بیمـاران مشاهده شد و دانشمندان متوجه شدند زخم معده و گاستریت توسط یک بـاکتری (کـه بعدها هلیکوباکترپیلوری نام‌گذاری شد)، ایجاد می‌شود. بری مارشال و روبین وارن بـا کشت نمونه‌های بیوپسی معده بیماران موفق به جداسازی و شناسایی این بـاکتری‌هـای مارپیچی شدند. کشف هلیکوباکتر پیلوری و اهمیت آن در بیماری‌های دستگاه گوارش یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در علم پزشکی طی قرن گذشته بوده است. هلیکوباکتر پیلوری با مصرف غذا و آب آلوده منتقل و به‌طور اختصاصی در اپیتلیـوم معـده انسـان کلونیزه و سبب القای التهاب می‌شوند. هلیکوباکتر پیلوری بـالغ بـر ٦٠ هـزار سـال در مخاط معده انسان کلونیزه و در این مدت باکتری و میزبان با یکدیگر سازگار و ارتبـاط پیچیده‌ای بین آنها ایجاد شده است. بیش از نیمی از جمعیت دنیا به این بـاکتری آلـوده هستند، میزان آلودگی در کشورهای در حال توسعه از این مقدار هم بیشتر است. میزان آلودگی به این باکتری در ایران بالا است. شیوع آن در بخش‌های شمالی و جنوبی ایران ۸۵ درصد با موارد متعددی از زخم و سرطان معده گزارش شده است. امـروزه اعتقـاد بر این است که این باکتری یکی از مهم‌ترین عوامل سرطان معده می‌باشـد. ۹۰ درصـد بیمارانی که سرطان معده پیشرفته دارند، آلوده به هلیکوباکترپیلوری بـوده‌انـد. از زمـان کشف این باکتری هر چند زمان زیادی نمی‌گذرد ولی تحقیق و مطالعات فراوانی دربارهٔ این باکتری و پاسخ‌های میزبان علیه آن روشن شده اسـت. سـؤال‌هـای زیـادی دربـارهٔ

عفونت هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد، هنوز روشن نیست چرا در بعضی از افراد این باکتری منجر به زخم و در بعضی دیگر بدون علائم است. تخمین زده می‌شود سالانه سرطان‌های ایجاد شده توسط این باکتری ۵/۵ درصد کل سرطان‌ها را به‌خود اختصاص دهد. مطالعات نشان داده درمان ناقلین باعث کاهش نرخ سرطان می‌شود. اگر چه درمان با رژیم چند دارویی در حال انجام است اما مقاومت‌های دارویی نیز روز به‌روز در حال افزایش است و حتی احتمال ابتلای مجدد پس از درمان نیز وجود دارد، بنابراین با توجه به اهمیت جهانی و ملی عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بروز مقاومت‌های دارویی و خطر تبدیل گاستریت به سرطان در معده، شناخت این باکتری از جنبه‌های مختلف انتقال، درمان و تشخیص ضروری است تا برای کنترل هرچه بهتر این باکتری گام‌های مؤثری برداشته شود. آشنایی با عملکرد ژن‌های این باکتری دانش ما را به مکانیسم‌های بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری افزایش و توسعه درمان‌های نوین را سرعت می‌بخشد.

این کتاب نتیجه بیش از ۱۰ سال تحقیق بر روی انتقال، درمان، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، بیماری‌زایی ، واکسن و تشخیص هلیکوباکتر پیلوری در ایران است که به‌صورت پایان‌نامه و رساله به دانشجویان ارشد و دکتری باکتری‌شناسی داده شده است و حاصل آن چاپ بیش از ۵۰ مقاله علمی در مجلات معتبر داخلی و بین‌المللی در زمینه، درمان، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، پاتوژنز، ایمنی و واکسن هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد. لازم است از دانشجویان عزیز خانم لیلیَ شکوهی‌زاده، مونا کربلایی‌زاده، فخری حقی، کتایون برهانی و آقایان امین طالبی، امید تیمورنژاد، عباس یادگار، محمد علی حقیقی و داود اسماعیلی دانشجویان ارشد و دکتری باکتری‌شناسی که در اجرای این پروژه‌ها در پایان‌نامه‌ها و رساله‌های دکتری خود با اینجانب صمیمانه همکاری نمودند، تشکر نمایم.

اشرف محبتی مبارز

استاد میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی