

## اخبار کنگره‌ها، همایش‌های علمی و مقاله‌های دیگر

۱۲۰۰ - ۱۰۰۰ میلی گرم ریباویرین به مدت ۴۸ هفته دریافت کردند. گروه سوم: ۵۰۵ نفر، سه میلیون واحد انترفرون زیرجلدی یک روز در میان و ۱۲۰۰ - ۱۰۰۰ میلی گرم ریباویرین به مدت ۴۸ هفته دریافت کردند.

بعد از ۴۸ هفته داروهای تمام بیماران قطع شد و سپس به مدت ۲۴ هفته بدون دارو تحت نظر بوده و مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند. نمونه‌برداری از کبد قبل از درمان و ۲۴ هفته بعد از قطع دارو انجام شد. پاسخ به درمان با هدف اولیه منفی ماندن HCVRNA و با اهداف ثانویه بهتر شدن هیستولوژی کبد و نرمال ماندن AST و ALT در مدت ۲۴ هفته بعد از قطع درمان تعریف شد.

نتیجه: پاسخ به درمان در بیماران با دوز بالاتر پگانترفرون ۵۴ درصد و با دوز پایین‌تر پگانترفرون ۴۷ درصد و با انترفرون معمولی ۴۷ درصد در کل بیماران بود. ولی پاسخ به درمان در ژنوتیپ ۱ هپاتیت C با پگانترفرون بارزتر بود. با دوز بالای انترفرون ۴۲ درصد، با دوز پایین‌تر پگانترفرون ۲۴ درصد و با انترفرون معمولی ۲۳ درصد بود. وزن یکی از معیارهای مستقل پاسخ به درمان بود و کسانی که نسبت به وزن، ریباویرین بیشتری دریافت کردند، پاسخ بهتری به درمان دادند. پاسخ به درمان با دوز بالاتر پگانترفرون از نظر آماری نسبت به روش‌های دیگر حائز اهمیت بود.

در این مقاله پیشنهاد شده است که از این پس برای معالجه هپاتیت مزمن C به ویژه در ژنوتیپ ۱ از پگانترفرون به جای انترفرون معمولی و همراه با ریباویرین استفاده شود.

نکته:

برعکس کشورهای غربی، هپاتیت مزمن C در ایران به مراتب کمتر از هپاتیت مزمن B است و کمتر از ۵ درصد هپاتیت‌های مزمن ویروسی را شامل می‌شود. ولی به دلیل استفاده از تزریق خون، فرآورده‌های خونی، داروهای تزریقی، شمار روزافزون بیماران دیالیزی، هپاتیت مزمن C در ایران رو به افزایش است و معالجه صحیح و به‌روز این گونه بیماران باید مورد توجه همکاران قرار گیرد.

آنها به درمان پاسخ نخواهند داد، بنابراین شاید راه حل عاقلانه این است که بیماران حاد را درمان و از مزمن شدن بیماری آنها جلوگیری کرد. به همین دلیل محققان فوق بیماران حاد هپاتیت C را با پنج میلیون انترفرون روزانه به مدت ۴ هفته و سه بار در هفته برای ۲۰ هفته تحت درمان قرار دادند. پس از آن درمان قطع شد و به مدت ۲۴ هفته دیگر آنها را بدون درمان تحت نظر قرار دادند و سپس ارزیابی مجددی صورت گرفت.

روش مطالعه: ۴۴ بیمار هپاتیت حاد در کشور آلمان مورد مطالعه قرار گرفتند. به هر یک ۵ میلیون واحد روزانه به مدت ۴ هفته، سپس یک

### مقایسه پگ انترفرون (Peginterferon $\alpha 2b$ ) با انترفرون معمولی همراه با ریباویرین (Ribavirin) در درمان هپاتیت مزمن C

Michael P. Manns et al. Lancet 2001; 358:958-965  
ترجمه و تلخیص از دکتر قدرت‌الله منتظری دانشیار گروه داخلی و گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه:

حدود ۳۰۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به هپاتیت مزمن C هستند که یکی از عوامل مهم هپاتیت‌های مزمن و مهم‌ترین علت پیوند کبد در سطح جهان است. درمان رایج (برای این بیماری) استفاده از انترفرون، سه میلیون واحد یک روز در میان به مدت ۲۴ تا ۴۸ هفته همراه با ریباویرین است. حدود ۴۰ درصد بیماران به چنین روش درمانی پاسخ مثبت می‌دهند.

مشاهده شده است که با اضافه کردن پلی‌اتیلین گلیکول (Polyethylen glycol) به مولکول انترفرون می‌توان توان بیولوژیک و عمر نیمه (Half Life) انترفرون را افزایش داد. به همین دلیل محققان فوق برای معالجه هپاتیت مزمن C از پگ انترفرون به جای انترفرون معمولی استفاده کردند. چون به دلیل اثر بیولوژیک بهتر و نیمه عمر طولانی‌تر یک تزریق در هفته کفایت می‌کند. بالطبع بیماران نیز پذیرش بهتری خواهند داشت.

روش مطالعه:

مجموعاً ۱۵۳۰ بیمار هپاتیت مزمن B مورد مطالعه قرار گرفتند و به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند.

گروه اول: ۵۱۱ نفر، ۱/۵ میکروگرم پگانترفرون به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، زیرجلدی و هفته‌ای یک بار و ۸۰۰ میلی‌گرم ریباویرین در ۲ دوز منقسم روزانه به مدت ۴۸ هفته دریافت کردند.

گروه دوم: ۵۱۴ نفر، ۱/۵ میکروگرم پگانترفرون به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، زیرجلدی و به مدت ۴ هفته و سپس نیم میکروگرم پگ انترفرون به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، زیرجلدی تا ۴۸ هفته و

### درمان هپاتیت حاد C با انترفرون (Inteferon $\alpha 2b$ )

Jackel E. Manns et al. New England Journal of Medicine, 2001; 345:1452-1458

ترجمه و تلخیص از دکتر قدرت‌الله منتظری دانشیار گروه داخلی و گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه: حدود چهار میلیون نفر در کشور آمریکا مبتلا به هپاتیت هستند. حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد آنها به سمت سیروز کبدی پیشرفت خواهند کرد. حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد آنها سیر مزمن پیدا خواهند کرد و این مهم‌ترین عامل پیوند کبد در کشورهای غربی است. بیماران هپاتیت مزمن C نه تنها هزینه زیادی را برای درمان باید تحمل کنند بلکه حدود نیمی از

تمام بیماران به غیر از یک نفر که در پایان هفته دوازدهم به ناچار داری او قطع شد، انترقرون را به خوبی تحمل کردند. پیشنهاد نویسندگان در این مقاله این است که هیاتیت C را باید در حالت حاد درمان کرد تا مزمن نشود.

نکته: با توجه به شیوع روزافزون هیاتیت C در ایران، عدم وجود واکسن جهت پیشگیری و نیز آزمون بیماری در ۵۰ تا ۸۰ درصد موارد، معالجه بموقع هیاتیت حاد C را باستانی بسیار بااهمیت تلقی کرد. بیماران در این روش معالجه نیاز به درمان طولانی نخواهند داشت. ۲۴ هفته درمان و یا شاید در مواردی حتی مدت زمان کمتر برای درمان این بیماران کافی است. نیاز به استفاده از ریباویرین نیست، هزینه کمتری به بیمار تحمیل می‌شود و بدون شک آثار نامطلوب درمان کمتر ظاهر خواهند شد. با درمان هیاتیت حاد C می‌توان آثار نامطلوب هیاتیت مزمن C را از میان برداشت.

قطعات به دست آمده از رزکسیون جراحی کبد استفاده کرد.

تعداد مطالعات بالینی هنوز کم است:

این که بهترین روش انجام پیوند سلول‌های کبدی به چه صورت باید باشد، هنوز به طور قطعی اعلام نشده است. با این حال برخی از مسایل روشن شده‌اند. بدین منظور می‌توان از سلول‌های کبدی که در دمای بسیار پایین منجمد شده‌اند استفاده کرد و آنها در صورت نیاز قوراً قابل استفاده هستند، اما سلول‌های کبدی آلوژنی که به تازگی جدا شده باشند، مناسبتر به نظر می‌رسند. برای به دست آوردن حداقل تأثیر، لازم است که دست کم یک درصد توده کبدی به داخل طحال یا ورید پورت تزریق شوند. دکتر چامولو (Dr. Chamuleau R.) از آمستردام ضمن بیان این مطلب افزود که سلول‌های پیوند شده حدود دو تا سه روز پس از انتقال فعالیت‌های حیاتی را برعهده می‌گیرند، این تسوری تاکنون در سطح جهان در مورد تعداد کمی از بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد به عمل درآمده است، هرچند که نتایج به دست آمده باعث امیدواری

روز در میان به مدت ۲۰ هفته به صورت تزریق زیرجلدی تجویز کردند. سپس بیماران به مدت ۲۴ هفته دارو دریافت نکردند و بعد تحت ارزیابی مجدد قرار گرفتند. پاسخ به درمان با هدف اولیه منفی شدن HCVRNA در طول ۲۴ هفته بعد از قطع درمان و با هدف ثانویه منفی ماندن HCVRNA همراه با نرمال ماندن ALT و AST تعریف شد.

نتایج: تعداد کل بیماران ۴۴ نفر، معدل سنی آنها ۳۹ سال و ۲۵ نفر از آنها زن بودند. ابتلاء به هیاتیت C به دلایل زیر بود: ۹ نفر از طریق استفاده وریدی مواد مخدر، ۷ نفر از طریق انجام کارهای ته‌اجمی پزشکی، ۱۰ نفر از طریق روابط جنسی و ۱۴ نفر از طریق زخمی شدن با سر سوزن آلوده، در ۴ نفر از بیماران طریق انتقال به درستی مشخص نشد. ۹۸ درصد بیماران (۴۲ نفر از ۴۳ نفر) به درمان پاسخ دادند. در طول ۲۴ هفته بعد از اتمام درمان HCVRNA آنها منفی و ALT آنها در حد نرمال باقی ماند.

### پیوند سلول‌های کبدی: در آستانه ورود به عرصه کاربرد عملی

منبع: سمپوزیوم فالک شماره ۱۲۶ و کنفرانس مطبوعاتی «پیوند سلول‌های کبدی»

۲۴ تا ۳۰ اکتبر ۲۰۰۱ هانوفر - آلمان

ترجمه از: دکتر علی علی‌عسگری

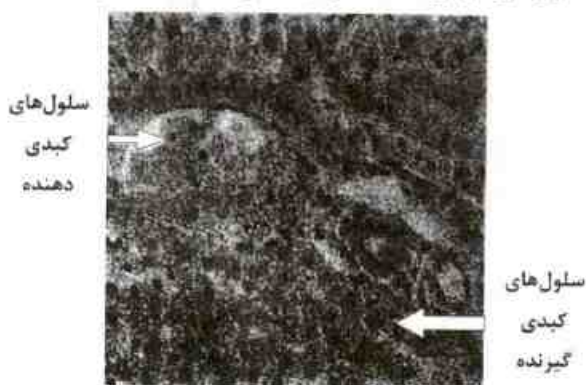
پیوند سلول‌های کبدی، به عنوان یک روش جایگزین محدود به جای پیوند کبد، در مسیر عبور از تسوری به عرصه کاربرد عملی است. در مدت کوتاهی قرار است این روش ابداعی در آلمان نیز به کار برده شود. قابلیت‌ها و محدودیت‌های این روش چند ماه پیش در سمپوزیوم شماره ۱۲۶ فالک (Falk) با عنوان «پیوند سلول‌های کبدی» مورد بحث قرار گرفتند. با این وجود از هم اکنون مشخص شده است که این روش فقط یکی از پله‌های مسیر درمان با سلول‌های پایه‌ای (stem cells) خواهد بود.

روش‌های درمان در نارسایی حاد کبدی و نیز فیروز پیشرونده کبدی محدود هستند. در اغلب موارد پیوند کبد آخرین راه حل شمرده می‌شود، اما بخش قابل توجهی از بیماران قبل از آماده شدن عضو پیوندی می‌میرند. بنابراین ایجاد و کاربرد روش درمان سلولی اهمیت خاصی پیدا کرده است. مدت زیادی است که پیوند سلول‌های کبدی به شدت مورد تحقیق است. این سلول‌های پیوندی می‌توانند در نارسایی حاد کبدی تا زمان رزتراسیون (خودسازی) دوباره کبد، عملکرد کبدی را برعهده گیرند. بنا بر اظهارات پرفسور مانس (Prof. Manns M.P.)، از مدرسه عالی پزشکی هانوفر، این روش در نارسایی مزمن کبدی فرصت لازم را تا زمان انجام پیوند کبد فراهم می‌کند. این روش که در حال حاضر در مرحله تحقیقاتی قرار دارد، می‌تواند برای بسیاری از بیماران کبدی مفید باشد، چرا که سلول‌های کبدی آسان‌تر از کل عضو قابل دستیابی هستند.

دکتر اوت (DR. Ott M.) از هانوفر نیز تأکید دارد که برای به دست آوردن آنها می‌توان از اعضای غیرقابل پیوند، قسمت‌های از اعضا و

#### شکل ۱: نشانه قابل رؤیت پیوند موفق سلول کبدی:

سلول‌های کبدی دهنده در کبد گیرنده قابل ردیابی هستند.



جدول ۱ - پیوند سلول‌های کبدی در نارسایی حاد کبد: استفاده در انسان

منبع	نتیجه	تعداد بیماران	تعداد سلول‌ها	محل ورود
حبیب‌الله ۱۹۹۴، حیدرآباد	انسفالوپاتی کبدی درجه Fa - ۳: ۳ نفر زنده ماندند انسفالوپاتی کبدی درجه fb: ۴ نفر زنده نماندند	۷	$6 \times 10^6 / \text{kg}$ مرده (fetal)، تازه جدا شده	داخل پورت
استورم ۱۹۹۹، پیتزبورگ	۱ نفر بدون پیوند کبد زنده ماند. ۶ نفر با پیوند کبد زنده ماندند. ۲ نفر زنده نماندند.	۹	$10^9 - 10^{10}$ تازه یا منجمد در دمای بسیار پایین	ورید طحالی
سوریانو ۱۹۹۷، هوستون	۲ نفر زنده نماندند. ۱ نفر بدون پیوند کبد زنده ماند.	۳	$4 \times 10^9$	ورید پورت
بیلیر، ۱۱۹۷، کلرادو	۰/۵: بقای درازمدت. ۳/۵: ۱۲ روز زنده ماندند	۵	$10^9 - 10^{10}$	ورید پورت ترانس جوگولار

نتایج تحقیقات جدید در مدل‌های حیوانی نشان‌دهندهٔ ضریب اطمینان بالای این روش است.

دکتر آوت در همین زمینه گفته است که مارکرهای جایگزین (Surrogatemarkers) فقط در صورت استفاده از غلظت‌های بسیار بالا به سمت ریه انحراف پیدا کرده بودند و این مسئله نیز فقط در بخش کوچکی از حیوانات آزمایشگاهی رخ داده بود. عملکرد کبدی در حد متوسط تضعیف شد و ظرف ۵ روز به وضعیت طبیعی برگشت. مطالعات همودینامیک با استفاده از سونوگرافی دوپلکس و داپلر رنگی نیز نتایج منفی داشتند، جریان خون فقط به صورت موقت اندکی افزایش یافته بود. ترومبوز یا هیپرتانسیون پورت مشاهده نشد.

#### کاربرد در بیماری‌های کبدی ارثی:

استفاده از پیوند سلول‌های کبدی در بیماری‌های ژنتیکی کبد نیز امکان‌پذیر به نظر می‌رسد. پروفیسور گوپتا از نیویورک اعلام کرد که پیوند سلول‌های سالم کبدی حداقل در مدل موش‌های می‌تواند در بیماری ویلسون مانع پیشرفت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی شود و حتی آنها را تا حدود درمان کند. البته شرط موفقیت این کار انجام هپاتکتومی وسیع و کامل همراه با درمان با الکلوتید و پیرولیزیدین رتروزین (Pyrrolizidinalkaloid Retrosin) است تا سلول‌هایی که به علت رسوب مس آسیب دیده‌اند، به طور کامل از بین بروند.

نسبت به موفقیت آن شده اند. مطالعات بالینی انجام شده در این زمینه بسیار کم و محدود بوده‌اند و تعداد بیماران مورد مطالعه نیز بسیار پایین بوده است. پروفیسور سوریانو (Prof Soriano H. E.) از شیکاگو مهمترین مطالعات را جمع‌بندی کرده است (جدول ۱)، او تجربیات شخصی خود را از کودکان مبتلا به نارسایی کبد با درجات مختلف در سنین بین ۳ هفته تا ۱۶ سال گزارش کرده است. آسیب کبدی در ۴ نفر از ۵ کودک پس از پیوند خودبه‌خود بهبود یافت، بیماران جوان بعدها به طور موفقیت‌آمیزی تحت عمل پیوند کبد قرار گرفتند نکته مهم، به ویژه برای تحقیقات بعدی، این بود که سلول‌های پیوند شده در کبد گیرندهٔ پیوند به آشکاری قابل ردیابی بودند (شکل ۱) و نیز هیچ گونه عوارض شدیدی در نتیجهٔ پیوند بروز نکرد.

در مدل حیوانی مطمئن:

با این حال، پیوند کبد کاملاً بدون عارضه نیست. مشکلات اصلی عبارتند از:

۱- سلول‌های کبدی منحرف شده از مسیر اصلی که به ریه می‌رسند.

۲- تضعیف عملکرد کبدی

۳- تغییرات همودینامیک جریان خون پورت.

البته هنوز اطلاعات اندکی در مورد ابعاد این خطرات وجود دارند.

اندوسکوپی کپسولی (Capsule endoscopy) یا ارسال کپسول‌های ۳ میلی‌متر قطر و ۷ میلی‌متر طول به داخل دستگاه گوارش، که از راه حرکت آن از دهان تا مقعد در فاصلهٔ ۱۲ ساعت، تصاویر تمام نقاط دستگاه گوارش را به یک دستگاه گیرنده در خارج بدن منتقل می‌کند. مواردی هستند که مراحل مختلف تکامل درون بینی را نشان می‌دهند. اندوسکوپی کپسولی به علت زمان طولانی انتقال آن و وقت‌گیر بودن

#### بیواندوسکوپی (Bioendoscopy) یک گام جدید و

#### تغییردهنده در درون بینی دستگاه گوارش

اختراع تارهای انتقال دهندهٔ شیشهٔ تصویر (glass fibers) انتقال الکتریکی تصاویر به وسیله Chip (Electronic Endoscopy) از نقاط مختلف دستگاه گوارش (معده، روده و کولون) روی صفحهٔ تلویزیون و

منتها قدرت تفکیک آن ده برابر بیشتر از امواج صوتی است و عکس‌های به دست آمده از آن به عکس‌های میکروسکوپی شباهت دارد.

چنانچه برای ایجاد اشعه فلوروسانس از مولکول‌های داخل بافت سلول‌های سرطانی استفاده شود به آن Autofluorescence گفته می‌شود. لازم است از ماده آمینوسولین اسید (S-ALA) که در سنتز پورفیرین‌های (Porphyrines) داخل تومور مؤثر است استفاده شود. سلول‌های سرطانی میزان بیشتری آنزیم‌های مثالی پروتئاز (metalloprotease) و کاتپسین B و D (Cathepsin) نسبت به سلول‌های عادی دارند که به وسیله ماده فلوروسانس ایندوسیانین سبز (Indocyanin green) که تزریق می‌گردد فعال شده با برخورد با نور ماوراء قرمز خاصیت فلوروسانس پیدا می‌کند (Protease activable fluorescent sensor) از این رو می‌توان آنها را مورد شناسایی قرار داد. با این متد در موش‌هایی که پولیپ‌های آدنوماتوز از راه مواتسیون در روده بزرگ و کوچک داشتند مارتن و همکاران توانستند ضایعات بسیار کوچک آدنوماتوز ۵۰ μm را که با اندوسکوپ معمولی قابل رؤیت نیستند شناسایی کنند.

استفاده از مارک‌های توموری مانند کاتپسین B و D پس از تزریق مواد فلوروسانس و به کارگیری اشعه‌های ماورای قرمز از راه اندوسکوپ و تاباندن آن به مخاط در آینده تحول بزرگی را در ضایعات زودرس مخاط و دیس‌پلازی ایجاد خواهد کرد و امکان تشخیص را در هنگام اندوسکوپی به کمک «بیواندوسکوپی» و مولکول‌های اندوسکوپی<sup>۲</sup> به حد تشخیص میکروسکوپی خواهد رساند.

#### منابع:

- 1- Pasricha P.J. and Motamei M. "Optical Biopsies, Bioendoscopy and why the sky is blue : the coming revolution in Gastroenterology Imaging" Gastroenterology: Editorials 2002; 122: 571-75
- 2- Marten K. et al "Detection of dysplastic intestinal adenomas using enzyme-sensing molecular beacons in mice" Gastroenterology 2002; 122: 404-14

Bioendoscopy - ۱  
Molecular Endoscopy - ۲

(سروز صفراوی اولیه، کلانیت اسکروزوز اولیه و هیپاتیت اتوایمون) مشاهده شده است. بیماران سیلیاک و بیماران مبتلا به بیماری‌های اتوایمون کبدی اغلب هابلوتیپ‌های HLA مشترک دارند. در بیوپسی کبدی بیماران سیلیاک، که افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی دارند، معمولاً استئاتوز خفیف یا هیپاتیت خفیف غیراختصاصی دیده می‌شود و به دنبال شروع رژیم فاقد گلوتن معمولاً آنزیم‌های کبدی نرمال می‌شوند. احتمالاً بیماری سیلیاک درمان نشده همراه با ابتلای ساب‌کلینیکال کبدی در برخی بیماران به مرور زمان می‌تواند منجر به ظهور بیماری کبدی شدید گردد.

بررسی نتایج آن (مدت زمان دو سه ساعت برای دیدن عکس‌ها) کاربرد محدودی دارد و فقط برای شناخت ضایعات روده کوچک به کار می‌رود. می‌دانیم شناسایی ضایعات زودرس سرطانی در مخاط مری بارت و یا دیس‌پلازی در مخاط کولون (با سابقه طولانی التهاب مزمن) فقط با برداشتن نمونه‌های زیاد و شناخت مرفولوژی هر یک از مناطق امکان دارد که کاری وقت‌گیر و پرهزینه است. همچنین برای گرفتن بیوپسی از ضایعات مهم کروم‌اندوسکوپی (Chromoendoscopy) با پخش مواد رنگی جذب یا دفع شونده به وسیله سلول‌های بدخیم مخاط دستگاه گوارش نیز کاری سخت و مشکل است که هنوز به علت حساسیت و اختصاصیت غیرمطلوب نمی‌توان از آن استفاده عمومی کرد. استفاده از بیولوژی سلول‌های بدخیم در سال‌های اخیر مورد توجه خاص قرار گرفته و روش تشخیصی بیولوژی «Bioendoscopy» را فراهم کرده است. در این روش نور بر روی سلول‌های مخاط سرطانی فرستاده می‌شود و بر حسب خواص این سلول‌ها نوری که جذب یا دفع و یا پراکنده شده به مرکز ارسال امواج عودت داده می‌شود. این نور بر اساس خاصیت فلوروسانس که ایجاد می‌کند، اطلاعاتی از سلول‌هایی که به آنها می‌تابد را فراهم می‌آورد، زیرا سلول‌ها بر اساس ساختمان ملکولی‌ای که دارند، نور متفاوتی منعکس می‌سازند. با آنالیز اسپکتروسکوپی این نورها می‌توان اطلاعات ارزشمندی را به این ترتیب به دست آورد. اشعه لیزر نیز می‌تواند نور یک شکل (monochromatic) را به بافت ارسال کرده، پس از تحریک مولکول‌های سلول‌های تغییر پیدا کرده، آنالیز شود و تصویرهای اسپکتروسکوپی از بافت مخاط را برای تشخیص فراهم آورد. سلول‌های سرطانی معمولاً یک نور فلورسانس ضعیف قرمز و خیلی ضعیف‌تر سبز را هنگامی که با نور آبی برخورد می‌کنند ایجاد می‌کنند که در بروکتوسکوپی برای شناخت سرطان ضایعات زودرس سرطان مجاری تنفسی در افراد سیگاری مورد استفاده قرار می‌گیرد. خاصیت و قدرت پراکندگی نور پس از برخورد به سلول‌های سرطانی مختلف و طول امواج پراکنده که خیلی ضعیف‌تر از آن خارج می‌شود کاملاً شاخص و خاص است. تکنولوژی توموگرافی نور Coherence (Optical Coherence tomography = OCT) شبیه امواج سونوگرافی است که به جای امواج صوتی از امواج نوری استفاده می‌کند

بیماری سیلیاک در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی: رژیم فاقد گلوتن می‌تواند نارسایی کبدی را برطرف نماید.

K. Kaukinen et al "Celiac Disease in Patients with severe Liver Disease: Gluten - Free Diet May Reverse Hepatic Failure" Gastroenterology 2002; 122: 881-888

دکتر سیدمحمد ملیح - قوی بخش گوارش بیمارستان شریعتی تهران

مقدمه: افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی در بیماران سیلیاک درمان نشده شایع است (۵۵ - ۷۱۵). بیماری سیلیاک در ۷۹ بیماران که آنزیم‌های کبدی افزایش یافته بدون اتیولوژی مشخص دارند دیده شده است. ارتباط واضحی بین بیماری سیلیاک و بیماری‌های اتوایمون کبدی

بحث: شیوع بیماری سیلیاک در مطالعه فوق (۳/۸٪) حدود ۱۰-۴ برابر بیش از شیوع در مطالعات غربالگری جمعیت‌ها است. از این ۸ بیمار سیلیاک فقط یک نفر تحت درمان طولانی‌مدت با رژیم فاقد گلوتن بوده است لذا رژیم فاقد گلوتن می‌تواند در پیشگیری از رسیدن به بیماری کیدی شدید در بیماران سیلیاک مؤثر باشد. همچنین این خطر وجود دارد که در صورت عدم اتخاذ رژیم فاقد گلوتن و در نتیجه تداوم آتروفی ویلوزیته‌ها در بیماران سیلیاک، بیماری زمینه‌ای کبد در کبد پیوندی نیز پیشرفت کند. لذا توصیه می‌شود که غربالگری فعال بیماری سیلیاک در بیمارانی که پیوند کبد دریافت داشته‌اند صورت گیرد و همچنین نظارت دقیق بر رعایت رژیم فاقد گلوتن در بیماران سیلیاک الزامی است.

از آنجایی که در همه بیماران سیلیاک، علائم و سمپتوم‌های سوءجذب مشاهده شده است به نظر می‌رسد که ابتلای کیدی همراه با بیماری سیلیاک الزاماً عارضه سوءجذب نبوده بلکه یک تظاهر خارج‌روده‌ای بیماری سیلیاک با واسطه مکانیسم‌های ایمونولوژیک وابسته به گلوتن باشد. در ۸ بیمار سیلیاک مطالعه اخیر، بیماری سیلیاک عمدتاً همراه با بیماری‌های اتوایمون کیدی بوده است. در ۲ بیمار مبتلا به سیروز صفراوی اولیه، نارسایی کیدی پیشرفته به سرعت در طی یک و ۳ سال عارض شده است، حال آن که سیروز صفراوی اولیه معمولاً سیر بسیار آهسته‌تری در طی ۲۰-۱۰ سال دارد. همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شده است که هیپاتیت مزمن فعال در بیمارانی که به طور همزمان به بیماری سیلیاک نیز مبتلا بوده‌اند، بیش‌آگهی و خیم‌تری داشته است.

**بیماران و روش مطالعه:** ۴ بیمار با نارسایی کیدی شدید که مبتلا به بیماری سیلیاک بوده و کاندید پیوند کبد بوده‌اند، به دنبال شروع رژیم فاقد گلوتن بهیودی نسبی پیدا کرده و از لیست پیوند کبد کنار گذاشته شده‌اند. به همین علت یک مطالعه آینده‌نگر ۱۸۵ بیمار با سابقه پیوند کبد، با سن متوسط ۵۲ سال (۷۲-۱۷ سال) توسط تست‌های اندازه‌گیری غلظت سرمی آنتی‌بادی‌های Anti-Endomysial Antibody و Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies تحت غربالگری از نظر بیماری سیلیاک قرار گرفتند. و در افراد با سرولوژی مثبت بیوپسی روده باریک برای اثبات یا رد بیماری سیلیاک انجام شد. در ۸ بیمار (۴/۳٪) بیماری سیلیاک مشاهده گردید. در ۶ بیمار، بیماری سیلیاک قبل از مطالعه اخیر تشخیص داده شده بود (۲ بیمار با اسهال و سوءجذب، ۲ بیمار با آنمی آهن و ۲ بیمار با واریس مری). در ۲ بیمار دیگر تشخیص بیماری سیلیاک در پی بررسی اخیر صورت گرفت. در ۳ نفر از این ۸ بیمار سیلیاک، بیماری همراه (آرتریت روماتوئید، کولیت اولسراتیو و نفروپاتی IGA) مشاهده شد. از ۶ بیماری که قبل از مطالعه اخیر تشخیص بیماری سیلیاک داشتند، ۳ نفر مبتلا به سیروز صفراوی اولیه، یک نفر مبتلا به هیپاتیت اتوایمون و یک نفر مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه و یک نفر مبتلا به فیبروز کیدی مادرزادی بوده‌اند. در زمان پیوند کبد فقط یک بیمار از ۶ بیمار فوق‌الذکر تحت رژیم طولانی‌مدت فاقد گلوتن بوده است. از ۲ بیماری که توسط مطالعه اخیر تشخیص بیماری سیلیاک دریافت کرده‌اند، یک بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال و دیگری مبتلا به کلانژیت اسکروزان ثانوی به عمل جراحی بوده است. در هر ۸ بیمار سیلیاک HLA - DQ2 مثبت بود.

#### درمان با APC باعث کاهش عود پولیپ‌های بزرگ بدون پایه کولون متعاقب رزکسیون اندوسکوپیک می‌شود: یک مطالعه راندوم شده و توصیه‌ها

Brooker J. C et al "Treatment with Argon Plasma Coagulation Reduces Recurrence After Piecemeal Resection of Large Sessile Colonic Polyps: A Randomized Trial & Recommendation" *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 371-5

دکتر سیدمحمد طبیب - طوی بخش گوارش بیمارستان شریعی تهران

**روش مطالعه و بیماران:** ۲۴ بیمار با پولیپ بدون پایه کولون (بیش از ۱/۵ سانتی‌متر) که در ۲۲ نفر دیسپلازی یا درجه بالا وجود داشت، پس از رزکسیون کولونوسکوپیک به ۳ گروه تقسیم شدند: (۱) بیمارانی که پولیپ آنان به طور کامل رزکسیون شده و محل پولیکتومی تحت درمان با APC قرار گرفته بود (۲) بیمارانی که پولیپ آنان به طور کامل رزکسیون شده و محل پولیکتومی تحت درمان با APC قرار نگرفته بود (۳) بیمارانی که پولیپ آنان به طور کامل رزکسیون نشده و محل پولیکتومی تحت درمان با APC قرار گرفته بود. پی‌گیری اندوسکوپیک ۳ و ۱۲ ماه بعد صورت گرفت و محل پولیکتومی به طور ماکروسکوپیک از نظر عدد پولیپ مورد بررسی قرار گرفت و ۶ نمونه بیوپسی گرفته شد.

**نتایج:** ۲۱ پولیپ در ۲۱ بیمار به طور کامل رزکسیون شد. این بیماران به ۲ گروه APC (۱۰ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) به طور تصادفی تقسیم شدند. در ۱۳ بیمار رزکسیون کامل پولیپ مقدور نشد (گروه غیرراندوم) که همگی تحت درمان با APC قرار گرفتند. در اولین اندوسکوپیک پیگیری عود پولیپ در گروه APC (۱/۱۰٪) به مراتب کمتر از گروه کنترل (۷/۱۱٪) بود. همچنین در ۶ نفر از ۱۳ بیمار گروه غیرراندوم عود پولیپ رؤیت گردید. به طور کلی از ۲۴ بیمار مورد مطالعه در ۲۷ بیمار حذف کامل پولیپ از نظر ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک پس از یک تا سه نوبت کولونوسکوپیک درمانی تأیید گردید. از ۷ بیمار باقی‌مانده، ۵ نفر جهت جلسات بعدی کولونوسکوپیک درمانی آماده شدند و ۲ بیمار نیز به بخش جراحی ارجاع داده شدند. یکی از بیمارانی که به بخش جراحی ارجاع داده شد بیماری بود که دچار عود پولیپ شده بود و از نظر تکسک‌های اندوسکوپیک پولیپ ایشان غیرقابل رزکسیون بود. بیمار دوم بیماری بود که دچار کانسر کولون در محل دیگری مجزا از محل پولیکتومی قبلی شده بود. در هیچکدام از بیمارانی که دچار عود پولیپ شدند شدت دیسپلازی از خفیف به شدید پیشرفت نکرد.

**بحث:** رزکسیون اندوسکوپیک پولیپ‌های بدون پایه به دلیل مخارج کمتر

کاملاً ضروری است. هیچ یک از پولیپ های عود کرده در مطالعه فوق الذکر از نظر Stage پیشرفت نگردانند، لذا به نظر می رسد که خط مشی اتخاذ اندوسکوپی بی گیری ۳ ماه بعد از رزکسیون اولیه مناسب باشد. در یک مورد عود پولیپ فقط با بیوپسی اثبات شده، لذا توصیه می شود به طور روتین بیوپسی متعدد از محل پولیپکتومی برداشته شود. پولیپ های عود کرده در مطالعه فوق، جهت حذف نیازمند چندین نوبت رزکسیون اندوسکوپی اضافی بوده اند (حتی در حضور استفاده از APC) که علت آن می تواند به دلیل حضور بافت فیبروز باشد که رزکسیون اندوسکوپی را با مشکل مواجه می کند.

توصیه می شود مصرف اسپیرین از ۷ روز قبل از پولیپکتومی در بیماران با پولیپ بزرگ کولون قطع شود.

مجموع ۱۵۳ بیمار سیروتیک (۴۹ درصد) به وقوع پیوست. شش عامل در بهبود فیبروز مؤثر بودند که شامل: (۱) مراحل اولیه فیبروز قبل از درمان (۲) منفی ماندن طولانی مدت ویروس (۳) سن کمتر از ۴۰ سال (۴) وزن کمتر  $27 \text{ Kg/m}^2 < \text{B ml}$  (۵) التهاب کمتر کبد (۶) مقدار ویروس کمتر از  $3/5 \text{ meq/ml}$ .

این مقاله از این دیدگاه حائز اهمیت است که سیروز را نباید بیماری برگشتناپذیر پنداشت. لازم به ذکر است که برگشت سیروز در مواردی همچون هموکروماتوز، هپاتیت اتوایمیون، و سیروز اولیه صفراوی با درمان امکان پذیر است و این موضوعی است که از ۲۰ سال قبل روشن بوده است. حتی بهبود فیبروز در بیماران هپاتیت B با لامیودیون یک حقیقت شناخته شده ای است. این مقاله برگشت پذیری سیروز را در هپاتیت C نوید می دهد.

چگونگی برگشت فیبروز در انسان مطالعه نشده است، و در مورد چگونگی تأثیر داروی ضد ویروس در تعادل عملکرد سه محور: metalloprotein inhibite و metalloproteion، Stellaxe cell گونه اطلاعاتی در دست نیست. شناخت سه محور فوق در ایجاد فیبروز در انسان یک امر ضروری است و نیاز به مطالعات عمیق دارد.

احتیاط ناپذیر است.

داروی جدیدی به نام ADL-2698 در ۷۸ بیمار جراحی شکم (۱۵ بیمار abdominal lyverectomy و ۶۳ بیمار partial colectomy) امتحان شد. این دارو گیرنده های opioid دستگاه گوارش را مهار می کند و به دلیل جذب بسیار اندک اثر سیستمیک ندارد. خوراکی مصرف می شود.

بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروه اول از کیسول های یک میلی گرمی و شش میلی گرم ۲ ساعت قبل از عمل جراحی و دو بار در روز استفاده کردند. در گروه دوم فقط داروفا استفاده شد. مدت زمان مصرف دارو حداکثر ۷ روز بوده است. اثرات مطلوب دارو به صورت زیر

و موربیدیتی کمتر بر رزکسیون جراحی ارجحیت دارد. از معایب رزکسیون اندوسکوپی، تمایل به عود پولیپ است که می تواند همراه با خطر پیشرفت پولیپ به طرف کارسینوم باشد. مزیت APC به سایر روش های الکتروسرژیکال و لیزردرمانی در این است که آسیب بافتی ناشی از APC محدودتر و قابل پیش بینی تر است و همچنین APC جهت درمان سطوح وسیع مخاطی مناسب می باشد.

APC باعث تخریب بافت های آدنوماتوزی می شود که متعاقب رزکسیون کماکان باقی مانده اند و لذا بدین ترتیب باعث کاهش عود می شوند. حتی هنگامی که رزکسیون کامل پولیپ مقدور نباشد استفاده از APC باعث پیشگیری از عود پولیپ در ۵۴ درصد بیماران می شود.

علی رغم استفاده از APC متعاقب پولیپکتومی کولونوسکوپی، کماکان خطر عود پولیپ وجود دارد. لذا انجام اندوسکوپی های پیگیری

### اهمیت پگ انترفرون آلفا ۲ - ب (Pegylated interferon) و ریباورین در برگشت فیبروز کبدی بیماران هپاتیت مزمن C

Thierry Poynard et al, "Impact of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin on Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C" *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1314

ترجمه و تلخیص از دکتر قدرت الله منطری

نویسنده اثرات رژیم های مختلف درمانی هپاتیت مزمن C را که توسط محققین دیگر در چهار مقاله جدا از هم قبلاً منتشر شده بود، مورد ارزیابی مجدد قرار داد. مجموعاً ۳۰۱۰ بیمار هپاتیت مزمن C مورد مطالعه قرار گرفتند. ده رژیم درمانی در مطالعات قبلی به کار گرفته شده بود که استفاده از انترفرون ساده پگ انترفرون و ریباورین را با دوزهای مختلف، جدا و با هم شامل می شد.

روش Metavir Score برای ارزیابی هیستولوژی یک کبد مورد استفاده قرار گرفت تغییر یک واحد در Metavir Score حائز اهمیت تعریف گردید.

بهبود التهاب در ۳۹ درصد (استفاده از انترفرون به مدت ۲۴ هفته) تا ۷۳ درصد (پگ انترفرون + ریباورین) گزارش گردید که از نظر آماری حائز اهمیت بوده است ( $p < 0.001$ ). برگشت سیروز در ۷۵ بیمار از

### مهیار اختصاصی گیرنده های Opioid بعد از عمل جراحی

Akiko Tahuchi et al "Selective Postoperative Inhibition of Gastrointestinal Opioid Receptors" *New Eng. J. Med.* 2001;345:935-940

ترجمه و تلخیص از دکتر قدرت الله منطری

یکی از مشکلات بیماران بعد از جراحی شکم ایلئوس است. ایلئوس به دو دلیل در آنها اتفاق می افتد: (۱) استفاده از مشتقات تریاک جهت تسکین درد بعد از عمل جراحی (۲) فعال شدن گیرنده های opioid جهاز هاضمه بعد از عمل جراحی. به هر دلیل چه به علت مشتقات تریاک و چه فعال شدن گیرنده های آن فشار ماهیچه های صاف روده بالا رفته و در عین حال حرکات دودی کند می شود. در نتیجه ایلئوس

کاهش یافت ( $p=0.03$ )، مصرف ۶ میلی‌گرم دو بار در روز بهتر از یک میلی‌گرم بوده است.  
در نتیجه مصرف داروی ADL-2b698 بعد از عمل جراحی شکم توصیه می‌شود.

سرطان رکتوم آنها قابل عمل بود اثر رادیوتراپی (۲۵ Gy) در پنج مرتبه هر دفعه ۵ Gy) قبل از عمل جراحی را در دو گروه که یکی فقط جراحی شده بودند (Mesorectal excision) تا دو سال بعد در روی مرگ و میر بیماران مطالعه کردند، در هر دو گروه میزان زنده ماندن ۸۲ درصد بود ولی میزان عود سرطان در روده در گروه درمان با رادیوتراپی ۲/۴ درصد در مقابل گروه بدون درمان با ۸/۲ درصد بود ( $p<0.001$ ). مطالعه عوامل مساعد نشان داد که هر چه تومور فاصله‌اش تا محل مخرج کمتر باشد (۵ سانتیمتر یا بیشتر) و همچنین در مراحل I و II تومور (مطابق طبقه‌بندی TNP) پاسخ تومور به رادیوتراپی مساعدتر بودند.

#### ارزیابی آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع برای چگونگی ریشه‌کنی باکتری

Okada T. et al. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 594-9  
اوکادا و همکاران در ۴۷ بیمار پس از ریشه‌کنی که به وسیله چند متد از جمله بیوپسی و کشت باکتری کنترل شده بود نشان دادند که تست انجام شده HpSA (Helicobacter Pylori Stool Antigen) که در طول ۱۲ دقیقه، ۹ بار اندازه‌گیری شده بود با دقت بیش از ۹۰ درصد (Accuracy) دو هفته بعد از درمان به خوبی ریشه‌کنی را نشان می‌دهد، حساسیت تست ۹۵/۷ درصد بود، اندازه‌گیری‌های بعد از دو هفته حساسیت را نمی‌توانست بالا ببرد و نتیجه ریشه‌کنی در ۲۴ نفر از ۴۷ بیمار را که ریشه‌کنی آنها کامل بود تغییر دهد.

مورد ارزیابی قرار گرفت:

خروج اولین باد شکم از ۷۰ ساعت به ۴۹ ساعت تقلیل پیدا کرد ( $p<0.03$ ). اولین اجابت مزاج از بعد از ۱۱۱ ساعت به ۷۰ ساعت تقلیل پیدا کرد ( $p=0.01$ ). ساعات سیری بیمار از ۹۱ ساعت به ۶۸ ساعت

#### رابطه عفونت هلیکوباکتر پیلوری با سرطان معده

Naomi Uemura et al "Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer" N Eng J Med, 2001; 345: 784-789  
ترجمه و تخیص از دکتر قدرت‌الله منطری

از ۱۵۲۶ بیمار با تشخیص‌های زخم اثنی‌عشر، زخم معده، هایپرپلازی معده و دیس‌پپسی بدون زخم، ۱۲۴۶ نفر عفونت هلیکوباکتر پیلوری داشتند و ۲۸۰ نفر فاقد آن بودند. بیماران فوق به طور متوسط ۷/۸ سال تحت نظر قرار گرفتند. عفونت مثبت یعنی مثبت شدن حداقل یکی از تست‌های سرولوژیک، هیستولوژیک و یا اورده‌از تعریف شد. عفونت منفی یعنی منفی شدن هر سه مثبت فوق.

سرطان معده در ۳۸ نفر (۲/۹ درصد) با عفونت مثبت به وجود آمد در صورتی که هیچ یک از بیماران بدون عفونت با هلیکوباکتر پیلوری سرطان معده به وجود نیامد. در کسانی که زمینه گاستریت آتروفیک، گاستریت کوربوس، و متاپلازی روده‌ای داشتند خطر ابتلا به سرطان معده بیشتر بوده است. سرطان معده در ۴/۷ درصد بیماران دیس‌پپسی بدون زخم، در ۲/۴ درصد زخم معده و ۲/۲ درصد یولپ هیپرپلاستیک معده به وجود آمد ولی در هیچیک از بیماران زخم اثنی‌عشر، سرطان معده دیده نشد.

#### رادیوتراپی در سرطان رکتوم

Kapitejin E. et al. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 638-46  
کاپیتین و همکاران در یک بررسی کنترل شده در ۱۸۰۵ بیماری که

### تازه‌های هلیکوباکتر پیلوری در کنگره گاستروانترولوژی آمریکا

اردیبهشت ۱۳۸۱

#### عوامل بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری:

بیشتر باکتری از نوع ژن Dip A را با ریسک خطر ۶/۶ در مقابل بیماران بدون این زخم دارند. متاپلازی اینتستینال (IM) در آنتروم معده بیشتر با ژن vac A از نوع S1m1 و IM در قسمت بدنه معده بیشتر با bab A2 و آتروفی پیشرفته در آنتروم با vac A s1m1 و آتروفی در قسمت بالای معده با cag A بستگی دارد، در بررسی A. J. Morris از گلاسکو (انگلستان) در ۶۴۲ بیمار نشان داده شد که بیماران مبتلا به زخم دوازدهه (۲۱۳ نفر)، فقط ۴۷ درصد cag A مثبت هستند و ۵۳ درصد مبتلایان عامل cag A را ندارند. در بیمارانی که فقط در آندوسکوپی گاستریت و عفونت هلیکوباکتر پیلوری داشتند، ۳۰/۷ درصد آنها cag A مثبت داشتند.

با پیشرفت تحقیقات و شناخت خواص ژنتیک باکتری بیشتر پی به اختلاف‌های سوش‌های مختلف که هر کدام قابلیت ایجاد ضایعات خاصی را در مخاط معده دارند برده می‌شود. محققان اسکاتلندی در ۴۳ نفر از اقوام بیماران مبتلا به سرطان که مخاط معده آنها قابلیت ترشح اسیدی به علت آتروفی پیشرفته نداشت نشان دادند که وجود ژن cag A و تیپ vac A از نوع s8/m1 و همچنین نوعی که در مخاط معده باعث تولید Interleukin 13 می‌شود هر سه عامل مهمی برای این تغییرات مخاطی هستند. Y. Yamakoa و همکاران از ژاپن در ۱۷۲ بیمار با عفونت هلیکوباکترهای ژنتیک cag A, vac A, Bab A, Ice A, Dip A را مورد بررسی قرار دادند و معتقدند که بیماران مبتلا به زخم دوازدهه

## اپیدمیولوژی باکتری:

پراکندگی هلیکوباکتریلوری در محیط باعث شده که با متدهای معمول به کار برده شده تا به حال نتوانستند باکتری را در آب و مواد غذایی ثابت کنند. H.Zhang و همکاران از آمریکا عصاره غلیظی از ده نمونه گوشت و دوازده نمونه از مواد غذایی پخته شده تهیه کردند و به کمک ایمونولوژی (Immunomagnetic beads) و PCR با سه Primer (مختلف) توانستند در نیمی از این عصاره‌های آنتی‌ژن‌های هلیکوباکتریلوری را کشف کنند. این محققین معتقدند که در غذا هم هلیکوباکتریلوری باید وجود داشته باشد. آقای M. Dulcien و همکاران از برزیل در ۵۸۲ نفری که دست‌کم ۲۵ درصد آنها به هم خویشاوند درجه یک و دو و سه بودند و عفونت در ۶۸ درصد آنها وجود داشت عوامل ژنتیک و محیطی از جمله اوضاع اقتصادی افراد، چگونگی هم‌زیستی در یک خانواده و استفاده از یک محل خواب، وضع بهداشتی خانواده، اعتیاد به سیگار و تماس با حیوانات در منزل و عفونت‌های پارازیتی روده در رابطه با عفونت بررسی کردند. آنها معتقدند که بین عوامل بررسی شده، عامل ارثی در عفونت نقش ندارد بلکه دو عامل مهم یعنی استفاده از یک محل خواب و سن زیادتر باعث عفونت بیشتر می‌شود.

W.Leung و همکاران از چین در مطالعه ۴ ساله که در ۱۱۸ نفر با میانگین سنی ۵۲ سال انجام دادند و ۵/۱ درصد آنها آتروفی و ۹/۳ درصد IM در بدنه معده ظاهر شده بود نشان دادند که از عوامل جنس، الکل و سیگار، فقط سیگار تأثیری در پیشرفت این ضایعه در مخاط بالای معده دارد.

I. Dettori و همکاران از ایتالیا عفونت هلیکوباکتریلوری را در ۱۹۲ بیمار مبتلا به Coeliac disease و ۳۷۸ فرد شاهد بررسی کردند و نشان دادند که عفونت در بیماران سلیاکی با ابتلاء ۲۵ درصد به طور چشمگیر کمتر از گروه کنترل با ۴۳ درصد است. این عفونت در بچه‌های مبتلا به این مرض دیده نمی‌شود.

## تشخیص هلیکوباکتر:

M.P. Dore و همکاران از آمریکا در ۴۵ نفر که همه عفونت به H.p داشتند پنج روش هیستولوژی، تست تنفسی UBT، تست سریع اوره‌آز، سروولوژی و وجود آنتی‌ژن H.p در مدفوع را با هم مقایسه کردند. میزان دقت تشخیص (Accuracy) با تست تنفسی یا ۹۵ درصد بالاتر و با تست مدفوع یا ۸۹ درصد پائین‌تر از همه بود و در تست‌های دیگر میزان دقت شبیه هم (۹۳ تا ۹۴ درصد) بود.

A. Leodolter و همکاران نخی نایلونی به طول ۹۰ سانتیمتر را برای به دست آوردن مخاط معده جهت کشت ساخته‌اند؛ نخ را به مدت یک ساعت با مخاط معده مجاور می‌سازند و نمونه فراهم می‌آورند (Entero-test). نتیجه کار قابل مقایسه با اندوسکوپی گزارش شده است. در ۳۳ نفر از ۳۴ نفر که قبلاً آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند و به علت مقاومت باکتری درمان نشده بودند، نتیجه مثبت به دست آمد. شاید

استفاده از نخ نایلونی بتواند روزی روزگاری جهت به دست آوردن کشت جایگزین اندوسکوپی شود.

Wienbeck و همکاران از آلمان میزان عفونت در ۱۰۸۷ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه را که در دو سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ مورد اندوسکوپی قرار گرفته بودند (با میزان ۴۴/۷ درصد) بسیار پائین یافتند. بخصوص در بیماران بالای ۷۰ سال میزان درصد عفونت کمتر بود.

C.F. Craig و همکاران در ۶۴۲ بیماری که ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در آنها انجام شد نشان دادند عامل وجود cag A تأثیری در میزان ریشه‌کنی ندارد، میزان ریشه‌کنی در عفونت همراه با cag A یا ۸۳٪ برابر در ۷۵/۶ درصد در افراد بدون این عامل بود.

## درمان ریشه‌کنی:

M. Suga و همکاران از ژاپن ۳۲۷ بیمار را به طور راندوم با دو داروی Rabeprazole و کلاریترومایسین و داروی سوم که یا آموکسی‌سیلین (یک و نیم گرم) و یا مترونیدازول (۷۵۰ میلی‌گرم) در روز بود معالجه کردند که این بیماران در مقایسه با هم، به مترونیدازول (۸۱٪ ریشه‌کنی) بهتر جواب دادند تا به آموکسی‌سیلین (۶۸٪ ریشه‌کنی). این اختلاف با  $p < 0.002$  کاملاً معنی‌دار بود.

Calvet و همکاران از اسپانیا چند صد بیمار را برای ریشه‌کنی به طور راندوم به دو گروه تقسیم کردند و در یک گروه با سه داروی کلاسیک «تتراسیکلین (۵۰۰ میلی‌گرم دو مرتبه در روز) و مترونیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و بیسموت (۱۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز)»، همراه با امپرازول (۲×۲۰ میلی‌گرم) و یا با «آموکسی‌سیلین (۲×۱ میلی‌گرم) و کلاریترومایسین (۲×۵۰۰ میلی‌گرم)»، همراه با امپرازول (۲×۲۰ میلی‌گرم) درمان کردند. و نشان دادند که میزان درصد عواقب در گروه اول یا ۳۰ درصد و در گروه دوم با ۳۳ درصد، تقریباً برابر هم بود. میزان ریشه‌کنی بر مبنای تمام بیماران وارد بررسی شده (ITT) با ۸۲/۷ درصد در گروه اول شبیه گروه دوم با ۷۷/۳ درصد بود. میزان ریشه‌کنی بر مبنای بیمارانی که کاملاً بررسی را تمام کردند (Per protocol = PPI)، در گروه اول ۸۸/۵ درصد و در گروه دوم ۸۶/۳ درصد بود.

بررسی دیگر از P. Maria از آمریکا در ۴۲ بیماری که نیمی از آنها لاقل سه و چهار بار با رژیم‌های مختلف درمان شده و امکان ریشه‌کنی ناموفق بود بیماران را با درمان کلاسیک تتراسیکلین (۲×۵۰۰ میلی‌گرم) و مترونیدازول (۲×۵۰۰ میلی‌گرم) و بیسموت (۲×۲۴۰ میلی‌گرم) همراه با امپرازول (۲×۲۰ میلی‌گرم) معالجه نمودند و در ۹۵ درصد آنها موفق به ریشه‌کنی کامل شدند. آنها درمان ریشه‌کنی را با داروهای کلاسیک به عنوان امکان درمان اولیه هر بیمار مورد سؤال قرار می‌دهند.



## Fasciola Hepatica

Sotudehmanesh M. MD

A 28 years old woman presented with RUQ colicky abdominal pain since 2 years No fever, chills, weight loss or Pruritus.

PE: Nothing

WBC:3700(7% eosinophilia)

LFT, Alk.Ph, ESR, Bil : All WNL

UGI endoscopy: DU, +ve RUT treated with A-H.P regimen with relative response

Ultrasonography: Top normal CBD diameter

One month later again colicky abdominal pain

EUS was done

## فاسیولا هپاتیکا

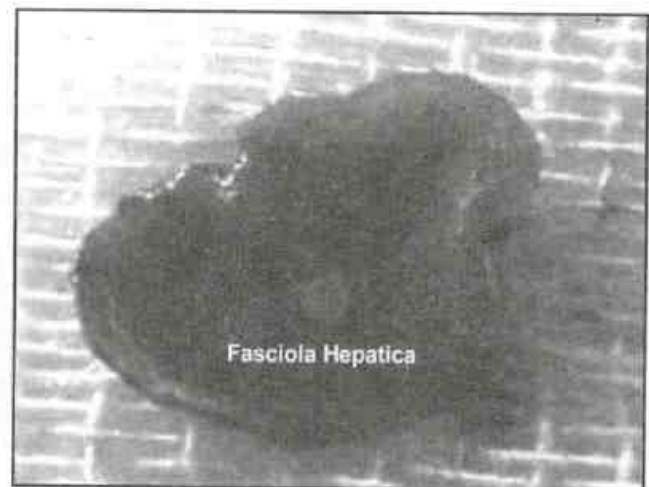
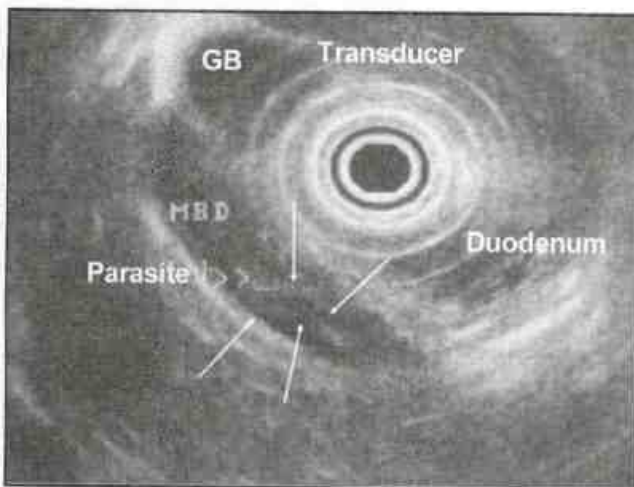
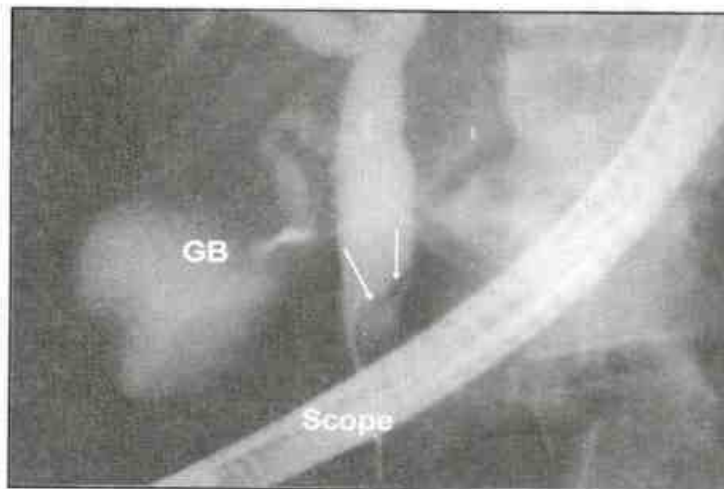
دکتر مسعود ستوده‌منش

### شرح حال بیمار

بیمار خانم ۲۸ ساله که با درد کولیکی از ۳ سال قبل مراجعه کرده است، در معاینه مشکل خاصی ندارد، در آزمایش‌های انجام شده در حد طبیعی است. سونوگرافی شکم طبیعی قطر مجرای کلدوک ۶ میلی‌متر گزارش شده است. اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی نیز طبیعی است. اندوسونوگرافی انجام شده است.

ای‌آرسی‌پی نشاندهنده نقص پرشدگی در قسمت تحتانی کلدوک است که بعد از انجام بست، انگل فاسیولا خارج شد. مطالعه پارازیتولوژی تشخیص را محرز کرد.

بیمار تحت درمان با تری کلایندازول قرار گرفت و علائم کاملاً مرتفع گردید.



## خلاصه مقالات ارائه شده در دومین سمینار یک روزه هلیکوباکتریلوری

دانشگاه علوم پزشکی تهران - ۷ خرداد ۱۳۸۱

دومین سمینار یک‌روزه هلیکوباکتریلوری در ساعت ۸/۳۰ صبح هفتم خرداد گذشته در بیمارستان شریعتی تهران برگزار شد. مسئول جلسه ضمن ابراز خوشحالی از افزایش تعداد مقالات و شرکت کنندگان سمینار نسبت به اولین سمینار H.p (خرداد ۱۳۸۰)، هدف از برگزاری این سمینارها را تشویق و راهنمایی جوانان در تحقیق بیشتر در مورد H.p با توجه به فراوانی آلودگی به این باکتری و امراض معده در ایران بیان کرد و افزود با توجه به اهمیت سلامتی جامعه، به جای تحقیقات گسسته و بی هدف لازمست که تحقیقات هدفمند و گروهی صورت گیرد چرا که تحقیقات تکراری و بی‌هدف به دلیل تناقض در نتایج نه تنها برای شرکت کنندگان در سمینارها مفید واقع نمی‌شوند بلکه سبب سردرگمی و دل‌سردی می‌گردند. جلسه با ارائه ۱۱ مقاله علوم پایه و ۷ مقاله بالینی ادامه یافت و در پایان هر سخنرانی حدود ۵ دقیقه پرسش و پاسخ صورت گرفت. خلاصه مقالات ارائه شده در همین شماره مجله گوارش به چاپ رسیده است.

در پایان سمینار، پروفیسور مسرت ضمن تشکر از شرکت چشمگیر جوانان محقق و مفید بودن مطالب ارائه شده و تأکید بر ضرورت مطالعات بیشتر اپیدمیولوژی، دیانگنوستیک و درمان، ضرورت تحقیق در موارد زیر را یادآور شد:

۱. اجراء و استاندارد کردن آزمایش‌های سرولوژی تشخیص H.p در ایران با توجه به سوش‌های میکروبی جدا شده از بیماران.
۲. تعیین cutoff تست‌های سرولوژی (حداقل میزان آنتی بادی H.P در افراد سالم ایرانی)
۳. تعیین میزان شیوع آلودگی به این باکتری در مناطق مختلف کشور
۴. تعیین این که چه گروهی باید تحت درمان واقع گردند؟
۵. تحقیقات بیشتر علوم پایه‌ای و ایمنولوژی و ژنتیکی
۶. اهمیت تحقیقات درمان با داروهای گیاهی ایران

در این جلسه کمیته‌های تحقیقاتی گروه H.p ایجاد شد که شامل رشته‌های زیر است:

۱) میکروبیشناسی (۲) ایمنولوژی (۳) پاتولوژی (۴) بیماری‌های گوارشی (۵) بیوشیمی (۶) اپیدمیولوژی (۷) درمان با داروهای گیاهی (۸) ژنتیک مولکولی

اکثر شرکت کنندگان در این سمینار به یکی از این گروه‌ها وابسته شدند و مقرر شد از هر گروه یک نماینده انتخاب و هر دو ماه یک بار جلسه نمایندگان گروه برای هدفمند کردن و سامان‌دهی به تحقیقات، پیگیری و تداوم بخشیدن به ضرورت‌های تحقیقات H.p در ایران تشکیل گردد و گزارش کار به اطلاع کلیه اعضاء رسانده شود. مسئولان رشته‌های تخصصی از بین حضار و به شرح زیر انتخاب شدند:

۱) میکروبیولوژی: دکتر فریده سیاوشی، دانشکده علوم دانشگاه تهران (۲) ایمنولوژی: دکتر عبدالفتاح صراف نژاد، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران (۳) بیوشیمی: دکتر محمد دوستی (۴) داروهای گیاهی: فرحناز نریمان، گروه زیست‌شناسی دانشگاه (۵) ژنتیک مولکولی: دکتر احمدی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی کرمان (۶) بیماری‌های گوارشی: دکتر صادق مسرت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

در *in vivo* جلوگیری می‌کنند.

در این مطالعه اثرات ضد میکروبی لاکتوباسیل‌های جدا شده از منابع انسانی را برای پیشگیری از رشد هلیکوباکتریلوری در *in vitro* با روش‌های Mixed culture tes و Agar spot test مورد مطالعه قرار گرفت. با انجام آزمایش‌های فوق مشاهده شد که لاکتوباسیلوس‌ها می‌توانند در *in vitro* از رشد هلیکوباکتریلوری جلوگیری کنند همچنین اسید لاکتیک خالص یا غلظت ۳ درصد مانع رشد هلیکوباکتر می‌شود. درحالی که غلظت ۳ درصد پراکسید هیدروژن هیچ اثر ممانعت‌کننده‌ای بر روی هلیکوباکتریلوری ندارد. نتایج نشان می‌دهد که فعالیت ضد میکروبی لاکتوباسیلوس‌ها بر روی هلیکوباکتریلوری به احتمال زیاد بستگی به تولید لاکتیک اسید دارد.

بررسی اثرات آنتاگونیستی لاکتوباسیلوس‌های جدا شده از منابع انسانی بر روی هلیکوباکتریلوری در *in vitro*

حسین جمالی‌فر، محمدرضا فاضلی، احمدرضا شاهرودی، محمد شریف‌زاده، محمدحسن شیرازی  
گروه بیوتکنولوژی دانشکده داروسازی دانشکده علوم پزشکی تهران  
گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
گروه میکروبیشناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیماری‌زایی هر پاتوژنی بستگی به اتصال آن به یک سلول و یا بافت میزبان دارد. هلیکوباکتریلوری با اتصال به سلول‌های اپیتلیال معده سبب گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده در انسان می‌شود. لاکتوباسیلوس‌های با تولید موادی همچون یاکتریوسین، اسیدلاکتیک و هیدروژن پراکسید اثرات ضد میکروبی داشته، از رشد و کلونیزه شدن بسیاری از میکروب‌های از جمله هلیکوباکتریلوری هم در *in vitro* و هم

## بررسی آسیب DNA توسط هلیکوباکتری پیلوری در شرایط *in vitro*

محمد پورعلیجان، حسن‌نژادانی، فریده سیاوشی، مسعود رضا سهرابی، رضا ملک‌زاده  
 دپارتمان میکروبیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران، دپارتمان رادیولوژی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**مقدمه:** در چند سال اخیر محققین زیادی ارتباط هلیکوباکتری پیلوری را با آسیب DNA مورد آزمایش و بررسی قرار داده‌اند و به نتایج جالبی رسیده‌اند. این نتایج به صورت *in vivo* و *In vivo* نشان داد که Hp می‌تواند یک عامل مؤثر در ژنوتوکسی‌سیتی باشد و سرطانزایی را در حیوانات آزمایشگاهی القاء کند. مطالعات اپیدمیولوژیکی نیز نشان داد که در نواحی که میزان سرطان معده بالا است، میزان شیوع Hp نیز بالا می‌باشد. در این مطالعه همچنین آسیب DNA رده سلولی مورد نظر توسط Hp مورد آزمایش قرار گرفت. این عمل به وسیله آزمایش ویژه‌ای به نام آزمون میکرونوکلن بررسی شد. آزمون میکرونوکلن یک روش سیتوژنتیکی غیرمستقیم برای نشان دادن آسیب‌های وارده به کروموزوم است. میکرونوکلن به صورت هسته‌های گرد و بیضوی هستند که در سیتوپلاسم سلول ظاهر می‌شوند و شکل آنها کاملاً شبیه به هسته سلول است اما اندازه آنها از هسته سلول کوچکتر می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** بیماران در گروه‌های گاستریت، زخم و سرطان قرار داده شدند. از بیوپسی بیماران کشت Hp در محیط بروسلا آگار در شرایط میکرواثریوئیک تهیه شد. سوسپانسیونی از کشت تازه باکتری در محلول بافر تریس نسکی تهیه شد. تعداد باکتری مطابق با کدورت لوله استاندارد شماره ۵ مک‌فارلند تنظیم شد. در مرحله بعد باکتری‌ها با روش سونیکیت کردن روی یخ لیز شدند. سپس عصاره‌های حاصل از لیز باکتری (Lysate) با غلظت‌های مختلف به سلول‌های کشت شده سرطانی تلقیح شد و بعد از ۴۸ ساعت به کشت سلول‌های سیتوکالازین  $\beta$  اضافه شد. بعد از مدت ۴۸ ساعت دیگر سلول‌های روی لام‌های تثبیت شدند و از هر لام تعداد ۱۰۰۰ سلول دو هسته‌ای شمارش شد و تعداد میکرونوکلنوس ایجاد شده در هر غلظت یادداشت شد.

**نتیجه:** پس از شمارش تمام لام‌های تهیه شده تعداد میکرونوکلنوس در غلظت‌های مختلف با هم و با کنترل مقایسه شدند. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که Hp قدرت ژنوتوکسی‌سیتی دارد. این عمل در نمونه‌های به دست آمده از بیماران مختلف با یکدیگر متفاوت است. نتایج به صورت مفصل‌تر ارائه خواهد شد.

## اثبات زنده بودن فرم کوکوئید هلیکوباکتری پیلوری و بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری با روش فلوسیتومتری

سحر هنرمند، دکتر عبدالفتاح صراف‌نژاد، دکتر فریده سیاوشی، رضا صفرعلیزاده، بیبا انصاری  
 هلیکوباکتری پیلوری یک عامل مهم در زخم معده و اثنی عشر و گاستریت است و به عنوان فاکتور مهمی در سرطان معده نقش دارد. این باکتری به دو فرم اسپریل و کوکوئید وجود دارد. گروهی معتقدند فرم

کوکوئید، فرم مرده و غیرفعال است و گروهی دیگر آنرا فرم زنده ولی غیرقابل کشت در شرایط معمول آزمایشگاهی می‌دانند و عقیده دارند که فرم کوکوئید می‌تواند عامل مهمی در انتقال باکتری و حتی عود مجدد بیماری پس از درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. هدف از این تحقیق اثبات زنده بودن فرم کوکوئید هلیکوباکتری پیلوری با فلوسیتومتری است که سریعترین و دقیق‌ترین متد برای سنجش زنده بودن باکتری‌های معرفی شده است. همچنین بررسی حساسیت فرم اسپریل و کوکوئید این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها با روش فلوسیتومتری مورد توجه می‌باشد.

در این روش، از فرم اسپریل و کوکوئید هلیکوباکتری پیلوری در محیط مایع، سوسپانسیون باکتریایی تهیه شد و یک کنترل منفی حاوی باکتری‌های کشته شده با هیپوکلریت سدیم ۵ درصد در نظر گرفته شد. پس از رنگ‌آمیزی باکتری‌ها با رودامین ۱۲۳ و فیکس کردن نمونه‌ها با نتایج توسط یک فلوسیتومتر به صورت نمودار نمایش داده شد. همچنین در این روش اثر غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها در زمان‌های مختلف روی فرم اسپریل و کوکوئید در محیط مایع با روش فلوسیتومتری می‌تواند بررسی شود.

**نتایج و بحث:** با توجه به نمودارها و منحنی‌های داده شده توسط فلوسیتومتری نشان داده شد که فرم کوکوئید باکتری همانند فرم اسپریل زنده و قدرت جذب رنگ رودامین ۱۲۳ را دارد بنابراین دارای تنفس سلولی بوده و از لحاظ متابولیک فعال است. باکتری‌های زنده به دلیل تنفس سلولی قدرت جذب رودامین را دارند ولی باکتری‌های کشته شده فاقد توانایی جذب رودامین هستند. و همچنین درصد زنده بودن باکتری‌ها با فلوسیتومتری نشان داده شده است. نتایج اولیه بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی فرم اسپریل و کوکوئید هلیکوباکتری پیلوری نشان می‌دهد که این فرم مقاومت بیشتری نسبت به فرم آنتی‌بیوتیک‌ها در مقایسه با فرم اسپریل دارد. و همچنین فلوسیتومتری شاید بتواند با حساسیت و سرعت عمل بیشتری نسبت به متد رایج برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتری پیلوری نتایج دقیقی ارائه دهد.

## شیوع هلیکوباکتری پیلوری در بیماری پپتیک اطفال

دکتر مه‌ری نجفی، دکتر طاهره فلسفی، دکتر فاطمه مشیری، زهرا فرغام‌پور، فرحناز فریمان، دکتر محمود احمدی، دکتر قلام‌رضا خانی

**مقدمه:** شیوع عفونت هلیکوباکتری پیلوری در اطفال بخصوص در کشورهای در حال توسعه مسئله مهمی است با وجود این مطالعات در این زمینه در ایران بسیار کم و ناقص است. لذا بر آن شدیم تا شیوع آن را در کودکانی که به علت مسائل پپتیک به مرکز طبیبی کودکان مراجعه می‌نمایند و تحت اندوسکوپی فوقانی قرار می‌گیرند ارزیابی کنیم.

**روش کار:** ۲۲ بیمار مورد اندوسکوپی قرار گرفتند (بیمارانی که سابقه مصرف داروهای متوقف کننده اسید و یا آنتی‌بیوتیک در ۲ هفته اخیر داشتند از مطالعه حذف شدند) سن بیماران از ۳ تا ۱۵ سال

۸۵ - ۱۶ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت کشت از محیط کلمبیا آگار با خون فشرده انسانی و سرم جنین گوساله همراه با آنتی‌بیوتیک‌های وانکومایسین، پلی‌میکسین و تری‌متوپریم در شرایط میکروآنروفلیک و بخار اشباع استفاده شد. تشخیص باکتری با استفاده از روش‌های استاندارد انجام پذیرفت. همچنین روش اوره‌آز سریع، رنگ‌آمیزی گیمسا با استفاده از نمونه بیوپسی و روش الیزا نیز با استفاده از سرم بیمار انجام پذیرفت. نتیجه حداقل کشت مثبت، یا حداقل اوره‌آز و هیستولوژی هر دو مثبت، یا حداقل اوره‌آز سریع همراه الیزا و یا هیستولوژی همراه الیزا مثبت به عنوان آلودگی و استاندارد طلایی در نظر گرفته شد. سپس افرادی که آلوده محسوب شدند آنها را با کیت استاندارد Helico Blot 2.1 (Gene lab Singapore) مورد مطالعه قرار دادیم.

پاندهای ظاهر شده در این روش نشان‌دهنده این نکته است که در ساختمان سوبه هلیکوباکتریلوزی آلوده‌کننده بیمار چه آنتی‌ژن‌هایی وجود داشته است.

نتایج: از ۸۵ بیمار مورد مطالعه، ۴۷ نفر (۵۵/۳٪) با روش استاندارد طلایی فوق، عفونی تشخیص داده شدند و ۳۸ نفر (۴۴/۷٪) منفی تشخیص داده شدند. از بیماران عفونی شده ۳۷ نفر جهت تشخیص علیه هر یک از آنتی‌ژن‌های هلیکوباکتریلوزی مورد مطالعه قرار گرفتند. از میان اینها ۱۱ نفر مبتلا به آدنوکارسینوما و متاپلازی روده‌ای، دو نفر بیوپسی نرمال، ۱۹ نفر گاستریت مزمن و ۵ نفر گاستریت حاد داشتند. در معاینه آندوسکوپی، ۱۹ نفر مبتلا به دنودنیت، ۴ نفر NUD، ۴ نفر دیس‌پسی و بقیه نامشخص بودند. آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های ۱۱۶ (cag A)، ۱۰۰، ۹۷، ۸۹ (vac A)، ۸۴، ۷۸، ۶۶ (اوره‌آز B)، ۶۱، ۵۸ (HSP)، ۵۷، ۴۵، ۳۷، ۳۵، ۳۰ (اوره‌آز A)، ۲۴ و ۱۹/۵ کیلو دالتون مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که ۹۴/۷ درصد از بیماران مبتلا به دنودنیت به سوبه‌های cag A+ و در حالی که در بیماران NUD و دیس‌پسی این میزان به ترتیب ۷۵ درصد و ۷۵ درصد بوده است. بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما و متاپلازی، ۸۱/۸ درصد و در بیماران مبتلا به گاستریت ۸۳ درصد به سوبه‌های cag A+ آلوده بوده‌اند. در افراد نرمال این میزان ۵۰ درصد بوده است. در افراد نرمال آنتی‌بادی علیه ۴۵ و ۳۵ کیلو دالتون دیده نشد.

بیماران مبتلا به گاستریت حاد، ۱۰۰ درصد سوبه‌های cag A+ بودند ولی در بیماران مبتلا به گاستریت مزمن ۷۹ درصد سوبه‌های cag A+ بودند.

نتایج نشان داد که ۳۰ سوبه (۸۱٪) cag A+ و ۵۷ سوبه (۱۹٪) cag A- بودند. سایر آنتی‌ژن‌ها پراکندگی قابل توجهی را در وضعیت‌های مختلف پاتولوژیک نشان دادند.

بحث: با توجه به این که در دنودنیت و گاستریت حاد بیشترین فراوانی سوبه‌های cag A+ دیده می‌شود، ارتباط بین شدت بیماریزانی و این آنتی‌ژن از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. به علاوه در گاستریت

(میانگین: ۹/۴ سال) بود. از تمام بیماران ۳ نمونه بیوپسی از آنتر جهت کشت، هیستولوژی و رنگ‌آمیزی گیمسا و اوره‌آز سریع گرفته شد. تمام بیمارانی که کشت مثبت داشتند یا حداقل دو تست دیگر غیر از کشت آنها مثبت بود از نظر ابتلاء به عفونت مثبت تلقی شدند. کلاً ۸۲ بیمار سه تست (کشت، اوره‌آز و رنگ‌آمیزی) مثبت، ۹ نفر فقط کشت مثبت، ۲ نفر کشت و رنگ و ۷ نفر کشت و اوره‌آز و ۱۰ بیمار تست اوره‌آز و رنگ‌آمیزی مثبت داشتند. تنها ۲ نفر رنگ‌آمیزی و ۱۲ نفر فقط تست اوره‌آز مثبت داشتند.

نتایج: کلاً ۱۱۰ بیمار عفونت Hp داشتند (۵۰٪) شیوع عفونت در ضایعات مختلف گاستریت (۴۴/۲٪) گاسترودنودنیت (۵۹/۴٪) اولسر معده (۱۰۰٪) و اولسر آنتی‌عشر (۶۸/۲٪) و دنودنیت (۷۵٪) بود. در ضمن ۴ بیمار با ظاهر آندوسکوپی کاملاً نرمال از نظر ابتلاء به عفونت مثبت بودند.

ضایعه پاتولوژی در ۲۰ بیمار (۱۸/۲٪) به صورت گاستریت مزمن خفیف و در ۴۴ بیمار (۴۰٪) گاستریت مزمن متوسط و در ۴۶ بیمار (۴۱/۸٪) گاستریت مزمن فعال شدید بود.

ندولاریته آنتر در (۷۰/۴٪) بیماران با عفونت هلیکوباکتر وجود داشت. که یافته خوبی جهت تشخیص عفونت در بجه‌هاست.

در ضمن حساسیت و اختصاصی بودن هر تست ارزیابی شد و برای تست اوره‌آز حساسیت = ۹۰٪ و اختصاصیت = ۷۵٪ و برای هیستولوژی و رنگ‌آمیزی گیمسا حساسیت = ۸۵/۵٪ و اختصاصیت = ۸۳٪ و برای کشت حساسیت = ۹۰/۹٪ و اختصاصیت = ۸۴/۶٪ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: شیوع عفونت هلیکوباکتریلوزی در اطفال مبتلا به بیماری پیتیک در ایران قابل توجه است و لذا در هر بیمار با مشکلات پیتیک بخصوص بعد از ۱۰ سال نیاز به آندوسکوپی و بررسی عفونت را ایجاد می‌کند.

### بررسی سوبه‌های مختلف هلیکوباکتریلوزی در بیماران مراجعه کننده به مرکز آندوسکوپی شهید بهشتی کاشان

دکتر محمود صفاری، دکتر محمدعلی منولی، دکتر حسن شریفی، دکتر طاهره خامه‌چیان  
دانشگاه علوم پزشکی کاشان

مقدمه: هلیکوباکتریلوزی یکی از عوامل مهم زخم معده، لنفوم MALT و کانسر معده محسوب می‌شود و سه عامل محیط، باکتری و میزان در پاتوژنیته این باکتری دخیل هستند. تحقیقات نشان داده است که ساختمان آنتی‌ژنی باکتری در شدت بیماری نقش مهمی دارد و طی مطالعات متعدد در کشورهای توسعه‌یافته، مشخص شده است که سوبه‌های دارای آنتی‌ژن cag A متجر به بیماری‌های شدیدتر می‌گردند. لذا هدف این مطالعه بررسی آنتی‌بادی علیه cag A در بیماران Hp می‌باشد.

روش کار: نمونه بیوپسی معده ۸۵ بیمار [۴۹ نفر مرد (۵۷/۵٪) و ۳۶ نفر زن (۴۲/۵٪)] با میانگین سنی ۴۶/۳ سال و دامنه سنی

بودند که نشان از وجود آلودگی به صورت مزمن و فعال داشت. وفور آنتی‌بادی رابطه معنی‌داری با تعداد افراد یک خانواده نشان می‌داد در حالی که رابطه بین وفور آنتی‌بادی و میزان درآمد خانواده یک رابطه معکوس بود.

اخیراً مطالعه دیگری جهت بررسی ارتباط بین بیماری‌های عروق کرونر Coronary Heart Disease (CHD) و باکتری هلیکوباکتریلوری انجام شد. لازم به توضیح است که در سال‌های اخیر عوامل میکروبی مختلفی را به عنوان ریسک‌فاکتورهای CHD ذکر نموده‌اند لذا صد نفر بیمار که با انجام آنژیوگرافی وجود پلاک و با گرفتن عروق کرونر در آنها به اثبات رسیده بود از نظر IgG ضد باکتری مذکور آزمایش شدند و مشخص گردید که ۷۰٪ بیماران و ۸۲/۴٪ افراد سالم (در ۶۰ نفر گروه کنترل) دارای آنتی‌بادی می‌باشند. با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار آماری بین این دو گروه نقش باکتری هلیکوباکتریلوری در بروز CHD منتفی گردید.

### میزان شیوع کارسینوم معده در مبتلایان به هلیکوباکتریلوری در استان خوزستان

دکتر رحمت‌الله اصفهانی، دکتر اسماعیل حمادی  
بخش داخلی بیمارستان گلستان - اهواز

**مقدمه:** با توجه به شیوع نسبی کانسر معده و این که از علل شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان و زنان می‌باشد و همچنین طبق گزارش آژانس بین‌المللی بررسی کانسر کلاسیک که هلیکوباکتریلوری را در گروه «I» کارسینوژن‌ها قرار داده یعنی ارتباط قطعی با کانسر معده داشته است، در این مطالعه بر آن شدیم که ارتباط عفونت هلیکوباکتر و آدنوکارسینمای معده را در استان خوزستان مورد بررسی قرار دهیم.

**اهداف:** هدف این مطالعه بررسی ارتباط هلیکوباکتریلوری با آدنوکارسینمای معده ناحیه cardia و ناحیه Non-cardia و همچنین مقایسه زنان و مردان مورد مطالعه و مقایسه هیستولوژی کارسینوم معده Non-cardia و ارتباط آن با H.P

**روش و نمونه‌های مورد مطالعه:** در این مطالعه ۷۸ مورد کارسینوم معده ناحیه Non-Cardia و ۱۴ مورد کانسر معده ناحیه Cardia با تأیید دوبار توسط پاتولوژیست و تعیین نوع هیستولوژی در لیست مطالعه قرار گرفتند.

در مقابل به همان تعداد افراد فوق افراد کنترل که دارای شرایط زیر بوده‌اند و اولاً در همان گروه سنی بودند و ثانیاً هیچ گونه سمپتوم از دیسپسی نداشتند و ثالثاً در آندوسکوپی هیچ گونه پاتولوژی مشاهده نگردید. رابعاً داوطلب و غیربستری در بیمارستان بوده‌اند از کلیه افراد مورد نظر بی‌ویسی از ناحیه آنتر برداشته شد.

روش تشخیص هلیکوباکتریلوری هیستولوژیک و روش رنگ‌آمیزی گیمسا (GIEMSA) بوده است.

پس از گروه‌بندی افراد در گروه‌های ده ساله و همچنین جدا کردن

حاد نیز این رابطه به وضوح دیده می‌شود. همچنین در سرطان و متاپلازی نیز این آنتی‌ژن از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. در سایر حالت‌های پاتولوژیک فراوانی این سویه‌ها کمتر دیده می‌شود.

در سایر موارد اختلاف قابل توجهی بین گروه‌های مختلف بیماران دیده نشد. نکته دیگر این که با توجه به این که ۸۱/۱ درصد سویه‌ها cag A+ بودند نشان می‌دهد که الگوی فراوانی سویه‌های cag A+ در مطالعه ما شبیه کشورهای مثل ژاپن، تایوان، کره و ترکیه است. در این کشورها اکثر قریب به اتفاق سویه‌های جدا شده از بیماران cag A+ هستند ولی در کشورهای اروپائی ۵۰ تا ۶۰ درصد سویه‌های cag A+ و در مراکش ۳۰ درصد سویه‌ها cag A+ هستند. به همین جهت در کشورهای مثل ایران، مطالعه ارتباط آنتی‌ژن cag A+ و شدت بیماری باید با دقت بیشتری مد نظر قرار گیرد.

### مطالعه بیماران و افراد سالم از نظر ابتلاء و آلودگی به هلیکوباکتریلوری با تست‌های مختلف تشخیصی در اهواز

دکتر محمدجواد کجیاب<sup>۱</sup>، محمدعلی مشهدی‌زاده<sup>۱</sup>، منصور امین<sup>۱</sup>، عبدالله صفی‌خانی<sup>۱</sup>، دکتر پرویز پاکزاد<sup>۲</sup>، سیدعلی علوی‌مقدم<sup>۳</sup>

- ۱- گروه میکروبیشناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۲- آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۳- آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۴- گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تهران

در یک طرح تحقیقاتی از صد بیمار مبتلا به گاستریت و دئودیت که تشخیص بالینی آنها با انجام آندوسکوپی توسط پزشک متخصص صورت گرفته بود نمونه بی‌ویسی تهیه شد و تست‌های اوره‌آز و رنگ‌آمیزی سیتولوژیک انجام شد که به ترتیب ۴۶٪ و ۵۲٪ از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت بودند. سپس IgG و IgA اختصاصی بر علیه باکتری مذکور با روش الیزا اندازه‌گیری شد که ۸۲٪ دارای IgG و ۳۹٪ دارای IgA بودند. به عنوان کنترل ۵۰ نفر بدون سابقه ناراحتی گوارشی و دارای سن و جنسیت مشابه بیماران انتخاب شدند و در آنها نیز آنتی‌بادی‌های مذکور اندازه‌گیری شدند که این افراد ۷۰٪ دارای IgG و ۲۲٪ دارای IgA بودند. مقایسه آماری نتایج نشان داد که وفور هر دو کلاس آنتی‌بادی در بیماران اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشت و جنسیت رل مهمی در وفور آنتی‌بادی نداشت. به طور کلی وفور آنتی‌بادی در مقایسه با گزارش‌های مختلف از نقاط در حال توسعه جهان چندان بالا نبود.

در تحقیق دیگری که جهت تعیین وفور آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتریلوری در یک جمعیت سالم در گروه سنی ۱۵ تا ۲۰ سال و ۴۵ تا ۵۰ سال و در هر دو جنس و به منظور ارزیابی نقش فاکتورهای اپیدمیولوژیک در این مورد انجام شد از بین ۲۶۴ نفر وفور کلی IgG ۵۷/۲٪ و IgA ۱۰٪ بود. وفور آنتی‌بادی به طور معنی‌داری با ازدیاد سن افزایش می‌یافت لیکن جنسیت نقش مهمی در وفور آنتی‌بادی نداشت. گروه مسن‌تر به میزان قابل توجهی دارای هر دو آنتی‌بادی به طور توأم

بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه و تقریباً مشابه با نتایج مطالعات دیگر فراوانی نسبی این باکتری در کودکان سنین پیش از دبستان ۴۸٪ گزارش گردید. فراوانی نسبی آنتی‌بادی هلیکوباکتر در مناطق پرجمعیت با اختلاف معنی‌داری بیش از مناطق کم‌جمعیت بود. تفاوت معنی‌داری از نظر فراوانی این آنتی‌بادی در بین دو جنس وجود نداشت.

به این ترتیب لازم است عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در کودکان و پیشگیری از عوارض مقطعی و درازمدت آن جدی تلقی شود.

### بررسی مجموعه پروتئینی سوبه‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری توسط تکنیک SDS-PAGE

بهاره شجاع صفار، میترا یوسفی، فاطمه شاه‌حسینی، زهرا رضوانی، ندا مرادین، لیلای عرب‌جوادی، دکتر شهرام تیموریان، دکتر فریده سیاوشی، گروه میکروبیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران

یکی از روش‌های طبقه‌بندی باکتری‌ها استفاده از Protein profile است که ما از روش SDS-PAGE برای بررسی الگوی پروتئین جهت طبقه‌بندی سوبه‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری استفاده کردیم. باکتری‌های را از بیوسبی‌های تهیه شده از بیمارستان شریعتی از بیماران دارای سرطان، زخم معده بزرگسالان و کودکان به دست آورده، در محیط کشت blood Agar, selective کشت داده، پس از آن از محلولی مناسب حاوی SDS و  $\beta$ -Mercaptoethanol برای لیز باکتری‌ها استفاده کردیم. سپس روی SDS-PAGE (12% Acrylamid) با ولتاژ ۲۰۰ ولت به مدت ۲ ساعت الکتروفورز کردیم. بعد از آن ژل رنگ‌آمیزی کرده (در رنگ‌آمیزی از روش‌های Coomassie blue و نیرات نقره استفاده شد که روش نیرات نقره از حساسیت بیشتری برخوردار است.) مطالعه را صورت دادیم.

این مطالعات بر روی نمونه‌های بیشتری در حال ادامه بررسی است. جهت تجزیه و تحلیل دقیق نشانه‌های ژل‌های مربوطه را اسکن کرده، از نظر موقعیت Pick و شدت بند آنها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

### شکل خمیده و تقسیم سلولی در هلیکوباکتری پیلوری

لیلا عرب‌جوادی، بهاره شجاع صفار، میترا یوسفی، زهرا رضوانی، ندا مرادین، فاطمه شاه‌حسینی، دکتر شهرام تیموریان، دکتر فریده سیاوشی، بخش میکروبی‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران

روش تقسیم در باکتری‌های به روش دوتایی است که با تشکیل سپتوم، رشد جداریه سلول، و سپس جدا شدن دو سلول دخترتی مشخص می‌شود.

بر اساس مطالعات انجام شده هلیکوباکتر پیلوری در حین تقسیم دارای اشکال متنوعی است که نسبت به سایر باکتری‌های متفاوت است به عنوان مثال در E.Coli با تشکیل سپتوم و بدون تغییر در مورفولوژی آن سلول از وسط دوتا می‌شود اما در H.pylori این روند مشاهده نمی‌شود. هدف از این تحقیق مشاهده این اشکال متنوع است.

دو جنس و آنالیز آماری با روش آماری Fisher و chi-square این نتایج حاصل شد.

نتایج: اولاً گروه کارسینوم ناحیه cardia ۱۴/۲۸٪ در مقابل به ۵۷/۱۴٪ افراد نرمال مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری بوده‌اند که نشان می‌دهد که عفونت هلیکوباکتر در گروه کارسینوم کاردیا پائینتر از افراد طبیعی بوده و به عبارت دیگر ارتباط خاصی بین هلیکوباکتر پیلوری و کارسینوم Cardia یافت نشده است.

دوماً در گروه کارسینوم ناحیه Non cardia افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری ۵۶/۴۱٪ در مقابل ۲۹/۴۸٪ در افراد کنترل بوده است که پس از آنالیز آماری در سطح اطمینان ۹۵ - ۹۰٪ و ضریب خطای ۵ تا ۱۰ درصد می‌توان اظهار نظر کرد که اختلاف معنی‌داری وجود داشته که با هر دو روش آماری تأیید شد.

سوماً مردان و زنان مبتلا به کارسینوم معده N.Cardia به تفکیک نیز از نظر ارتباط با هلیکوباکتر پیلوری یا همدیگر اختلاف معنی‌دار نداشته‌اند.

چهارماً، از نظر هیستولوژی اگرچه در نوع Intestinal عفونت H.pylori بیش از انواع دیگر است اما پس از آنالیز آماری این اختلاف معنی‌دار نبوده است.

بحث: به نظر می‌رسد که نتایج این تحقیقات با نتایج جهانی یکسو باشد اما جهت کاهش ضریب خطا پیشنهاد می‌شود اولاً تعداد موارد یا case بیشتری مورد مطالعه قرار گیرد و ثانیاً روش تشخیص هلیکوباکتر پیلوری با روش سرولوژی از طریق تست آنتی‌بادی احتمال مثبت شدن بیشتری را شامل می‌شود چون با پیشرفت کانسر به علت آکلریدی، به تدریج از تعداد هلیکوباکتر پیلوری‌ها در بافت کاسته می‌شود و تشخیص آنها را در پاتولوژی مشکل می‌سازد.

### بررسی فراوانی آنتی‌بادی‌های سرمی هلیکوباکتر پیلوری در کودکان سنین قبل از دبستان شهر اصفهان در نیمه اول سال

۱۳۸۱

دکتر مرگانه مختاری - استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

امروزه سن ابتلا به بیماری‌های خوش‌خیم و همچنین بدخیم معده رو به کاهش است. یکی از علل اتیولوژیک زخم‌های معده و دئودنوم همچنین لنفوم و کارسینوم معده ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری است که به اسانی قابل درمان است. به نظر می‌رسد کلونیزاسیون این باکتری در معده کودکان به مدت طولانی یکی از علل ابتلا به گاستریت، زخم‌های پپتیک و همچنین نئوپلاسم‌های معده در جوانی باشد. به همین دلیل طی یک مطالعه مقطعی - توصیفی به بررسی فراوانی ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان سنین قبل از دبستان پرداخته شد.

این مطالعه بر روی سرم ۵۷۴ کودک سنین قبل از دبستان در منطقه پرجمعیت و کم‌جمعیت شهر اصفهان انجام شد.

ساختمانی متعددی از جمله کاهش تعداد اسیدهای چرب، افزایش طول زنجیرهای اسیدهای چرب و نیز از دست دادن گروه فسفات را متحمل شده است.

این تغییرات در لیپید A باعث تغییر خواص آنتی‌ژنیک باکتری می‌گردد و لذا تحریک سیستم ایمنی بر علیه این باکتری کمتر می‌شود، در نتیجه ویرولاسی باکتری افزایش پیدا می‌کند و عفونت به صورت مزمن و درازمدت در بدن شخص باقی می‌ماند.

#### ۲- قسمت کربوهیدراتی

همان‌طور که اشاره شد خود از دو قسمت تشکیل شده است: الف: قسمت مرکزی یا Core که از یک طرف توسط یک پیوند گلیکوزیدی ۶ → ۱ به لیپید A و از طرف دیگر به قسمت خارجی یا O-chain اتصال می‌یابد.

این قسمت شامل ۱۵ تا ۲۰ عدد مونوساکارید است که از انواع: گلوکز، D-β-گالاکتوز، D-گلیسر و D-مانوز - D-هیپتوز، ۳-داکسی - مانوز و ۲-اکتالوزونیک اسید می‌باشد.

این قسمت واسطه اتصال لئوسیت‌های T فعال شده می‌باشد و تغییر در ساختمان آن باعث ایجاد سوش‌های مختلف هلیکوباکتریلوری می‌شود. همچنین می‌تواند با اتصال به قسمت پروتئین لامینین لایه Basal lamina باعث اتصال باکتری به دیواره معده گردد. O-chain قندهای: β و D-گالاکتوز، D-β-گلوکز که به صورت تکراری قرار می‌گیرند تشکیل شده است و توسط مونوساکارید D-β-گلوکز - N استیل به مونوساکارید گلیسر و D-مانوز - D-هیپتوز قسمت Core اتصال می‌یابد. این قسمت حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد با آنتی‌ژن‌های لویسی موجود بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال معده همخوانی دارد. بنابراین می‌تواند باعث ایجاد واکنش‌های خودایمنی شده و تخریب بافت دیواره معده را به دنبال داشته باشد. لذا می‌تواند در یکی از راه‌های تشخیصی غیرتهاجمی برای انجام مطالعات آینده‌نگر، جزء لیپوپلی ساکاریدی هلیکوباکتریلوری مورد توجه قرار گیرد.

#### معرفی متدهای مولکولی در رده‌بندی هلیکوباکتریلوری

مینزا بوسفی، بهاره شجاع صفار، ندا مرادین، فاطمه شاه‌حسینی، زهرا رهنوالی، لیلیا عرب‌جووانی، دکتر شهرام تیموریان، دکتر فریده سیبوشی

گروه میکروبی‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران

- رده‌بندی (Classification): قرار دادن موجودات زنده در گروه‌های تاکسونومیک (Taxa) که بر اساس تشابهات و خویشاوندی انجام می‌گیرد.

- شناسایی (Identification): عبارتست از فرآیند تشخیصی که یک نمونه تازه جدا شده را به یکی از گروه‌های نام‌گذاری شده متعلق می‌سازد.

- انواع رده‌بندی باکتری‌ها:

رده‌بندی فیلوژنیک (۲) شیمیوتاکسونومی (۳) رده‌بندی بر اساس

روش کار: از بیوپسی فرد مبتلا به زخم معده روی محیط بروسلاو آگار کشت داده شد و سپس از آن sub تهیه کرده و بعد از ۴۸ ساعت در فواصل زمانی مشخص لام تهیه نموده رنگ‌آمیزی گرم صورت گرفته و زیر میکروسکوپ مشاهده شد.

نتایج: در حین تقسیم چندین شکل مشاهده شده علاوه بر فرم S که دارای یک خمیدگی است چندین شکل دیگر هم شامل U (نعلی شکل) و O (حلقه‌ای) و E و C و Y و A دیده شد.

همان‌طور که در مقالات گفته شده شکل خمیده این باکتری برای حرکت آن در محیط‌های غلیظ مثل مخاط معده است ولی شاید شکل خمیده مرحله‌ای از تقسیم سلول باشد و جاهای زاویه‌دار آن محل‌های تقسیم باشد.

#### اهمیت بیوشیمیایی لیپوپلی ساکاریدهای «LPS» غشاء خارجی هلیکوباکتریلوری

جواد زوار رضا - محمود دوستی

گروه بیوشیمی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

امروزه به دلیل این که هلیکوباکتریلوری یکی از عوامل اصلی ایجاد بیماری‌های مزمن گوارشی معده و روده است و از طرفی آلودگی گسترده‌ای از این باکتری در بین مردم وجود دارد (بیش از نیمی از مردم جهان به این باکتری آلوده‌اند) به دلایل فوق مطالعه جوانب مختلف باکتری در دست انجام است.

پروتئین‌ها و لیپوپلی ساکاریدهای (LPS) غشاء خارجی باکتری از لحاظ بیوشیمیایی بسیار پراهمیت می‌باشند. این ترکیبات به هلیکوباکتریلوری خاصیت آنتی‌ژنیک می‌دهند و لذا سیستم ایمنی بدن را تحریک و آنتی‌بادی بر علیه باکتری ایجاد می‌کنند. لذا می‌تواند ساختار پروتئین‌ها و لیپوپلی ساکاریدهای غشاء خارجی هلیکوباکتریلوری از نظر شیمیایی کاملاً شناخته شوند. در این نوشتار ساختار لیپوپلی ساکاریدهای هلیکوباکتریلوری مورد بررسی قرار می‌گیرد.

(LPS) غشاء خارجی هلیکوباکتریلوری از دو قسمت تشکیل شده است: ۱ - قسمت لیپیدی که به آن لیپید A گفته می‌شود ۲ - قسمت کربوهیدراتی که خود از دو قسمت تشکیل شده است: الف - قسمت مرکزی (Core) ب - قسمت خارجی (O-chain)

#### ۱ - قسمت لیپیدی A

این ترکیب از داخل به خارج دارای ترکیباتی نظیر: اتانول آمین، دی‌گلوکز آمین و اسیدهای چرب:

- 1/ 3-hydroxy hexadecanoid acid (16:0,3 OH),
- 2/ hexadecanoic Acid (16:0)
- 3/ 4-hydroxy octadecanoic Acid (18:0.0 OH)
- 4/ octadecanoic Acid (18:0)

تشکیل گردیده است. این قسمت در هلیکوباکتریلوری تغییرات

## ۱- انواع متدهای بررسی ژنومیک:

RFLP Fingerprinting, Reverse Hybridization line Probe Assay, Type specific - PCR, RAPD - PCR

## ۲- انواع متدهای بررسی پروتئومیک (الکتروفورز):

- 1) Nondenaturing gels & continuous buffer system
- 2) denaturing gels & discontinuous buffer system
- 3) Isoelectric focusing

## سرولوژی (۴) رده بندی عددی

اما بهترین الگو برای رده بندی باکتری ها استفاده از متدهای مولکولی است که ژنوم باکتری ها را با هم مورد مقایسه قرار می دهد (Direct genomic data)

در عین حال همان طور که می دانیم نتیجه بیان ژنوم هر موجودی پروتئین های سازنده آن است، یعنی اگر ما با روشی پروتئین های باکتری را استخراج کرده و الگوی باندینگ (banding) پروتئین ها را با هم مقایسه کنیم می توانیم پی به شباهت ها و یا تفاوت های ببریم (indirect genomic data)

### Strong association between H.pylori and atrophy in the proximal gastric mucosa: a population based biopsy study in a high risk area for gastric adenocarcinoma

Malekzadeh R, Derakhshan M H, Sotoudeh M, Abedi Ardakani B, Hazdanbod A, Merat S, Sotoudehmanesh R, Naseri Moghaddam S, Tavangar S M, Ali Asgari A, Sadjadi A, Yoonessi A, Nouraei S M, Kadivar M, Arshi S

**INTRODUCTION:** Atrophic gastritis as a precursor of gastric adenocarcinoma has significant relationship with H.pylori infection in distal stomach. This association has not been well-described in proximal stomach, especially in cardia. Increasing incidence of adenocarcinoma in gastric cardia and its precancerous lesions in some countries mandate more investigations to understand the role of H.pylori in the pathogenesis of this peculiar cancer.

**AIM & METHODS:** For determination of H.pylori-associated atrophic gastritis in different topographic regions of stomach, 510 asymptomatic persons aged 40 or older, permanent residents of Ardabil province in northern Iran who registered in a national upper GI survey, were selected on a cluster sampling basis. Following an informed consent and light sedation, all underwent complete esophagogastroduodenoscopy with video endoscope and at least 6 biopsies were taken from 6 pre-defined standard sites. Well-oriented specimens were examined by experienced pathologists and reported on the basis of modified Sydney classification for presence and type of gastritis, atrophy, and H.pylori infection.

**RESULTS:** Number of satisfactory specimens in the six standard sites was 500, 503, 498, 497, 501, and 492 respectively. H.pylori was found in 67.2% of Bx1, 67.2% of Bx2, 61.2% of Bx3, 57.9% of Bx4, 52.1% of Bx5 and 49.8% of Bx6. Atrophic changes in mucosa were reported in 37.4%, 41.7%, 40.4%, 38.4%, 34.7% and 28.9%

respectively. Calculated odd ratios and their 95% confidence intervals for each biopsy site were as follows:

**CONCLUSION:** Strong association between H.pylori infection and atrophic gastritis in proximal parts of stomach may explain the recent changes in cardia/antral cancer proportion in some geographic areas. We need more investigation to identify importance of H.pylori in development of glandular neoplastic lesions in cardia.

#### Atrophic gastritis and H.pylori relationship in different biopsy sites of gastric mucosa

Biopsy Site	N	Odds of HP in Atrophy	Odds of HP in non atrophy	OR	95% CI
Bx1 (Prepyloric, 2cm of pylorus)	500	2.22	1.95	1.14	0.77 - 1.68
Bx2 (Distal antrum, lesser curvature)	503	2.44	1.82	1.34	0.92 - 1.97
Bx3 (Proximal antrum, greater curvature)	498	2.14	1.30	1.64	1.13 - 2.39
Bx4 (Distal body, lesser curvature)	497	2.08	1.08	1.92	1.32 - 2.80
Bx5 (Proximal body, greater curvature)	501	1.95	0.81	2.42	1.65 - 3.54
Bx6 (Cardia, just below z line)	492	1.96	0.76	2.58	1.72 - 3.88



## Susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains Isolated from Children to Different Antibiotics and Bismuth subcitrate

Falsafi T.<sup>1</sup>, Mobasheri F.<sup>1</sup>, NARIMAN F.<sup>1</sup>, NAJAFI M.<sup>2</sup>

1-Departement of Biology and Microbiology, Az-zahra University

2-Departement of Pediatric Gastroenterology, Children Medical Center of Tehran

The resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics leaves great influence on treatment outcome. Routine antimicrobial susceptibility testing should be a simple, inexpensive and standardized method. In vitro susceptibility testing for fastidious organisms like as *Helicobacter pylori* that requires complex media, incubation in atmosphere other than ambient air, and are slow growing are problematic. We studied the in vitro susceptibility of 70 *Helicobacter pylori* strains isolated from children (aging from 4 to 15 years old) to several antibiotics. We also studied the in vitro activities of bismuth subcitrate against these strains. The antibiotics tested were: nitroimidazoles (metronidazole, tinidazole), ampicillin, amoxicillin, tetracycline, clarithromycin, erythromycin, and ciprofloxacin. We used screening agar method and modified disk diffusion method for testing susceptibility of strains to nitroimidazoles, and bismuth subcitrate; modified disk diffusion method for testing susceptibility of the strains to the others selected agents. Our results showed a high prevalence of resistance to metronidazole

## Development of a Transport-enrichment Medium to Increase the Recovery Rates of *Helicobacter pylori* from Gastric Biopsies

Falsafi T.<sup>1</sup>, Zarghampour Z.<sup>1</sup>, Mobasheri F.<sup>1</sup>, Nariman F.<sup>2</sup>, Najafi M.<sup>3</sup>

1- Department of Biology-Microbiology, Azzahra University

2- Department of biology and Chemistry, Faculty of Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

3- Department of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: Children Medical Center of Tehran

Culture is considered as gold standard. However, it is difficult to use for different reasons. The main reason is that special conditions are required for specimen transportation. The second requirement is the speed in processing of the sample to increase the probability of recovering organisms. The detection rate of *Helicobacter pylori* by culture using "modified-campy-thio" was compared to that of Cary Blair transport medium and also to results of a rapid urease test. For this purpose, three similar gastric biopsies from 30 symptomatic child patients were placed in the tubes containing modified-campy-thio, Cary Blair, or urea broth. After transport to the laboratory, modified-campy-thio medium was incubated immediately in microaerophilic conditions and 1-3 days later, 20 µl was streaked on the

campy-blood-agar plates and incubated. In the case of Cary Blair, the biopsies were immediately cultured in the modified-campy-blood-agar plates and incubated. The results showed a detection rate of 40% and 13% for modified-campy-thio and Cary Blair respectively. To better understand the role of modified-campy-thio in culture yield, the recovery rate of *Helicobacter pylori* from culture using modified-campy-thio medium was compared to detection rate of a rapid urease test for 122 patients with suspected *Helicobacter* infection.

The rate of *Helicobacter pylori* detection was 57% and 58% for culture and rapid urease test respectively. When the MCT was used as only a transport medium without incubation, evidence was obtained that the more efficient recovery from MCT medium is due to its enrichment potency, rather than its transport capacity.

We concluded that the modified-campy-thio transport medium, is very effective in recovery of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies.

Key words: *Helicobacter pylori*, biopsy, transport, modified campy-thio

## In Vitro Adhesion of *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Children to Epithelial Cells

Falsafi T.<sup>1</sup>, zarghampour Z.<sup>1</sup>, Samadi-Bahrami Z.<sup>2</sup>

1- Department of Biology-Microbiology, Azzahra University.

2- Department of Cellular Biology, Pasteur Institute of Iran,

Background: Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells is though to be important in the pathogenesis of infection. Children represent a particularly important population group who may help to clarify our understanding of *Helicobacter pylori* infection mechanism.

Aim: To compare and evaluate the adherence of *Helicobacter pylori* strains to epithelial cells in specimens isolated from children demonstrating different features of chronic gastritis.

Methods: *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric biopsies of 14 children showing mild to sever chronic gastritis were compared in respect to their adherence efficiency. Viable cell counts was used for detecting quantitatively the *Helicobacter pylori* adherence to Hep-2, and KB cells.

The optimal conditions for a such study was found: a Hep-2 monolayer of 80% confluence, a ratio of 100 bacteria/host-cell as inoculums size, 1 hour as the incubation time, and four times as the number of washing before CFU analysis. Negative control was *Escherichia coli* Hb101, which showed any adherence in these conditions.

Results: A correlation was observed between the percentage of adherence to Hep-2 cells and the severity of gastritis. Also, several subcultures of strains caused a

significant diminution in their adherence rate to Hep-2 cells. Adherence rate of the strains to KB cells was lower than their adherence to Hep-2 cells.

Conclusion: Correlation between the severity of gastritis and the higher adherence to Hep-2 cells, also the lower adherence of the same strains to KB cells, indicates a direct relation between the number, and the nature of adherence factors and their roles in pathogenesis of *Helicobacter pylori*.

### Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in distal esophagus and its etiologic role in esophageal injury

Latifi Navid S; Siavoshi F; Malekzadeh R, Mokhtari Azad T; Sohrabi, M.R; Safar Alizadeh R

Microbiology Department, Faculty of Science, Tehran University, Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail address: slatifi@khayam.ut.ac.ir

*H.pylori* colonization is associated with chronic gastritis, peptic ulcer, and adenocarcinoma of the distal stomach. *H.pylori* may colonize columnar-lined esophagus, although its etiologic role in esophageal adenocarcinoma is unproven.

This study was designed to examine the prevalence of *H.pylori* infection in stomach and esophagus of patients suffering from gastritis, peptic ulcer or cancer. 138 biopsies were taken, 69 from the esophagus and 69 from the stomach of dyspeptic patients. Rapid urease test was performed in endoscopy room for the primary diagnosis of *H.pylori* infection. Biopsies were cultured and the identity of isolated bacteria was confirmed by microscopy and biochemical tests. The results of this study show that *H.pylori* colonizes the esophagus of patients with gastritis or duodenal ulcer but not the esophagus of individuals with gastric ulcer or cancer. *H.pylori* was isolated from esophageal biopsies of 10/69 (14.5%) patients, including 8/47 (17.02%) with gastritis, and 2/16 (12.5%) suffering from ulcer. Gastric-type metaplasia of Barrett's esophagus which appears suitable for colonization of *H.pylori* was not found in 8/10 (80%) of patients with *H.pylori* infected esophagus. Histological analysis of esophagus of these patients revealed no tissue injury. However Barrett's esophagus was found in 13/47 (27.6%) patients with gastritis. Positive cultures of *H.pylori* were obtained from 12/13 (92.3 %) gastric biopsies. Esophageal biopsies of only 2/13 (15.4%) patients were also positive for *H.pylori*. One of the latter had severe inflammation and the other suffered from ulcer. Such symptoms were not observed in patients with Barrett's esophagus who were not infected with *H.pylori*. The results of this study suggest that *H.pylori* colonization in Barrett's esophagus leads to esophageal inflammation or ulcer ( $P < 0.001$ ). This is

confirmed by the finding that such tissue injuries were not found in patients who were colonized with *H.pylori* in their esophagus, but did not have Barrett's esophagus.

### Neutralization of *Helicobacter pylori* cytotoxicity on Vero cells by omeprazole micronized

Latifi Navid S<sup>1</sup>; Siavoshi F<sup>1</sup>; Mokhtari-Azad T<sup>2</sup>; Malekzadeh R<sup>3</sup>; Sohrabi M.R<sup>3</sup>; Massarrat S<sup>3</sup>

1- Microbiology Department, Faculty of Science, Tehran University.

2- Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences.

3- Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail address: slatifi@khayam.ut.ac.ir

BACKGROUND/AIMS: Omeprazole is a gastric parietal cells proton pump inhibitor that is also active against *H.pylori* in vitro. This study was designed to examine the neutralization of *H.pylori* cytotoxicity on Vero cells by omeprazole micronized in strains isolated from gastritis, ulcer, cancer and Barrett's ulcer, to determine whether omeprazole can inhibit vacuolation of the Vero cells induced by cytotoxin of *H.pylori* or by urease. The effect of omeprazole on motility of *H.pylori* was assessed using concentrations lower than MIC.

MATERIALS AND METHODS: The antimicrobial activity of omeprazole micronized was studied by determining the MICs for 15 cytotoxic and four non-cytotoxic *H.pylori* strains. Water extract of the cytotoxic bacteria (concentrated culture supernatant) and different concentrations of omeprazole were added to Vero cells in culture. Also extracted urease from *H.pylori* strains with urea (10 Mm) and omeprazole were added to Vero cells in culture. The inhibitory effect of omeprazole on motility of *H.pylori* was tested in semi-solid medium.

RESULTS: MIC<sub>90</sub> of omeprazole micronized was 20 µg/ml. MICs for cytotoxic and non-cytotoxic strains were similar. Omeprazole could inhibit induced vacuolation by the water extract of cytotoxic *H.pylori* strains in Vero cells. It could also inhibit vacuolation induced by urease. Inhibition of vacuolation strains was assessed microscopically and by the neutral red method. It was also found that omeprazole inhibits the motility of *H.pylori* strains at concentrations lower than MIC.

CONCLUSIONS: The results of this study suggest that omeprazole micronized could neutralize the vacuolation effect of *H.pylori* cytotoxin on Vero cells probably by targeting v-type ATPase. The bacterial motility was also inhibited by low concentrations of omeprazole. The results

of this study considers omeprazole micronized as an effective drug which targets important virulence factors of *H.pylori* including, vacuolating cytotoxin, urease, and motility.

### Susceptibility of *Helicobacter pylori* to six Iranian plants.

Nariman F<sup>1</sup>, Eftekhari F<sup>1</sup>, Falasafi T<sup>2</sup>, Habibi Z<sup>2</sup>

1 - Department of biology and Chemistry, Faculty of Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

2 - Department of biology, Faculty of Sciences, Al Zahra University, Tehran, Iran

*Helicobacter pylori* is the major worldwide cause of bacterial gastrointestinal infections. These infections are reported at high rates not only in adults but also in children. The increasing rate of these infections and the emergence of antibiotic resistance in *H.pylori* strains lead us to seek new sources of treatment. The aims of this research was first to study the antimicrobial activity of 6 native Iranian plants. (*Thymus kotchyanus*, *Glycyrrhiza aspera*, *Ligustrum vulgare*, *Juglans regia*, *Xanthium brasiliacum*, and

*Trachyspermum copticum*) against 70 clinical isolates of *H.pylori* from children and later, to fractionate the extracts with the best anti-*H.pylori* activity in order to identify the effective substance(s).

Aqueous and organic crude extracts were prepared from aerial parts, roots, or seeds, and the antimicrobial activity was compared using the disk sensitivity tests. All plant extracts showed anti-*H.pylori* activity to some extent but the most active ones were organic extracts of *X. brasiliacum* and *T. copticum*. In comparison the lowest sensitivity to metronidazole and Tinidazole was observed. Minimum inhibitory concentrations (MIC) for both mentioned extracts were determined using broth and agar dilution methods against 14 selected *H.pylori* isolates. The results showed a range of 62.5-250 µg/ml for *X.brasiliacum* and 31.25-250 µg/ml for *T. copticum*, Fractionation of the extract from *X.brasiliacum* on silica gel column and thin layer chromatography followed by chemical analysis of the biologically active fractions using HNMR (500 MHz) spectroscopy showed that at least 2 substances were present, a flavonoid and a xanthanolate.

## گزارش نخستین جلسه گروه هلیکوباکتریلوری ایران

برنامه‌های پژوهشی و ایجاد یک زیربنای مشترک برای تکمیل نتایج به منظور پیشرفت کارهای پژوهشی نیز از مواردی بود که در این جلسه در باره آن صحبت شد. در پایان این جلسه قرار شد که نمایندگان گروه، انجام دو پروژه تحقیقاتی زیر را در اولویت کاری خود قرار دهند:

الف: ایجاد بانک بیولوژیک شامل اطلاعاتی از افراد با بیماری‌های مختلف معده، نمونه‌های بیوپسی معده، سرم و سوبه های هلیکوباکتریلوری، نمونه های ادرار و مدفوع.

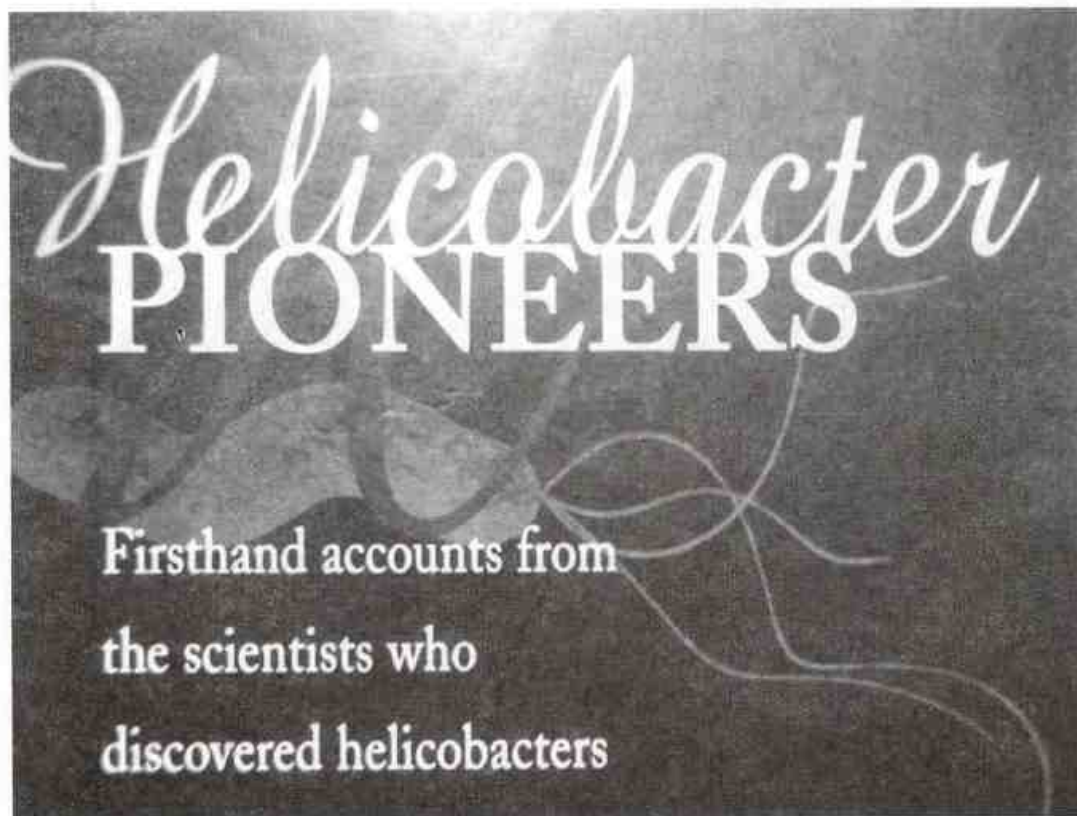
ب: تعیین میزان شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری در نقاط مختلف ایران با استفاده از روش‌های سرولوژی براساس مقایسه کیت‌های طراحی شده در ایران، با کیت‌های خارجی، در مورد هر دو قسمت بالا پیشنهادات اعضای محترم و تمام علاقمندان در جلسات آینده مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

در روز ۲۱ خرداد گذشته، نخستین جلسه گروه هلیکوباکتریلوری در ایران با حضور دکتر مسرت، دکتر صراف نژاد، خانم دکتر نریمان و دکتر سیاوشی (مسئولان گروه‌های تخصصی) برگزار شد. در این جلسه در مورد سمینار یک روزه هلیکوباکتریلوری بحث و بررسی انجام گرفت و قرار شد با شرکت کنندگان در سمینار خرداد ۸۱ تماس حاصل شود و نظرات و پیشنهادهای آنان در مورد برگزاری بهتر سمینار سال آینده پرسیده شود. همچنین پیشنهاد اعلام موجودیت یک شبکه اطلاع‌رسانی مستقل در آدرس شبکه بین‌المللی مرکز تحقیقات گوارش و کبد مطرح و مقرر شد که در آینده نزدیک ارتباط اعضای گروه هلیکوباکتریلوری از طریق همین شبکه برقرار شود.

تبادل اطلاعات در مورد تمام پایان نامه‌ها و طرح‌های پژوهشی انجام شده در مورد هلیکوباکتریلوری و مقالات چاپ شده از ایران در مجلات داخلی و خارجی به منظور جلوگیری از تکرار کارهای تحقیقاتی از جمله مسائلی بود که در این جلسه مورد بحث و مشورت قرار گرفت. تشویق و ایجاد همکاری در

## پیش‌تازان کشف هلیکوباکتریپیلوری

ترجمه و تلخیص: سردبیر



باری مارشال محقق استرالیایی که همراه با وارن نقش هلیکوباکتریپیلوری را در ایجاد زخم اثنی‌عشر و معده در سال ۱۹۸۲ ثابت کردند به تازگی کتابی منتشر کرده‌اند که در کنگره جهانی گاستروانترولوژی که در سال ۲۰۰۲ در سان‌کوک برگزار شد به شرکت کنندگان هدیه می‌شد. در این کتاب سرگذشت فعالیت‌های دانشمندان مختلف جهان از قرن نوزدهم تا سالی که او موفق به اثبات رابطه این باکتری با زخم پپتیک شد، بازگو می‌شود. انتشار این کتاب نشان داد که از یک قرن پیش اعتقاد به تئوری عفونت مخاط معده و در نتیجه ایجاد زخم وجود داشته است. مارشال این عقاید را از محققینی که با اوتماس گرفته‌اند جمع‌آوری و در این کتاب منتشر کرده است.

باکتری را نیز نقاشی کرده بود. دانشمند دیگر به نام فیترجرالد (Fitzgerald) از دانشگاه دابلین در ایرلند، در سال ۱۹۲۴، متوجه شد که در معده پستانداران باید مقداری زیادی آنتریم آورده‌ان وجود داشته باشد که باعث آزاد شدن حجمی از آمونیاک در شیره معده می‌شود که غلظت آن ۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از خون است و از طریق ورید پورت بنا غلظت فراوان به کبد رهسپار می‌شود. میزان غلظت آمونیاک در خون

### گام‌های نخست:

از نخستین کسانی که به وجود باکتری مرموزی در معده پی برده بودند، دانشمندی به نام بیزوزرو (Bizzozero) از ایتالیا بود که در سال ۱۸۹۲ به عنوان پاتولوژیست این باکتری را در مخاط معده سگ و انسان مشاهده و آن را به نام Spirilli نامگذاری کرد. بیزوزرو تصویر این

رابطه مستقیم با غلظت آمونیاک در شیرۀ معده داشت. لیبر (Lieber) که اکنون در نیویورک راجع به نقش الکل در ایجاد

امراض کبدی کار می‌کند در مقاله‌ای از مشاهدات خود در سال ۱۹۵۸ در مورد آمونیاک شیرۀ معده می‌گوید که بعد از درمان با تتراسیکلین، آمونیاک به طور چشمگیری تا ۵ درصد غلظت قبلی پائین می‌آید و به این نتیجه می‌رسد که آمونیاک موجود در شیرۀ معده باید منشأ باکتریایی داشته باشد.

پزشک دیگری به نام لیکودیس (Lykoudis) در شهر آتن به علت این که خود چندین بار مبتلا به خونریزی ناشی از زخم پپتیک شده بود در سال ۱۹۵۸ به طور تصادفی به مصرف آنتی‌بیوتیک روی آورد و پس از آن مشاهده کرد که تمام ناراحتی‌های ناشی از زخم معده او کاملاً ناپدید شده است. او این درمان را در چند بیمار در مطب خود انجام داد و در آنها هم این بهبود را مشاهده کرد. نتیجه این روش درمانی چنان بود که تصمیم گرفت تمام بیماران مبتلا به زخم معده و اثنی‌عشر را با آنتی‌بیوتیک معالجه کند. دارویی که او به بیماران می‌داد شامل ترکیبات Oxyquinidine و سولفانیزول همراه با استرپتومایسین سولفات و ویتامین A بود که ۶ تا ۸ مرتبه در روز برای مدت ۱۰ روز به بیماران می‌داد. بهبود بیماران او موجب شد که کسان زیادی از نواحی مختلف یونان به طرف مطب او در آتن رهسپار شوند. او خود این ترکیبات را تهیه می‌کرد و تقاضای او از وزیر بهداشت آن زمان برای ساخت این دارو با وجود موافقت اولیه وزارت بهداشت، به علت مخالفت جامعه پزشکی یونان که اسید را عامل به وجود آوردن زخم می‌دانست متوقف ماند. نویسنده این مقاله معتقد است که آقای لیکودیس در مدت ۲۰ سالی که از زندگی‌اش باقی‌مانده بود بیش از سی هزار بیمار را با این روش معالجه کرده است و این در حالی بود که او خود داروها را تهیه می‌کرد و بدون داشتن اجازه رسمی از وزارت بهداشت یونان به بیماران می‌داد. مقاله او که در سال ۱۹۶۶ برای چاپ به یک مجله آمریکایی سپرده شده بود رد شد و جالب آن که فعالیت چند بیمار صاحب مقام و طرفدار این پزشک از جمله رئیس جمعیت صلیب سرخ آتن برای دریافت اجازه رسمی ساخت این دارو بی‌نتیجه ماند.

### از علاقه به رنگ‌آمیزی باکتری تا کشف هلیکوباکتر

رابین وارن (Robin Warren) راجع به کار خود می‌گوید که علاقه زیادی به رنگ‌آمیزی باکتری‌ها در پاتولوژی داشتم و از جمله از رنگ‌آمیزی Gram-Stain که باکتری‌ها را آبی پررنگ می‌کند ولی بافت را رنگ نشده باقی می‌گذاشت می‌گوید. او همچنین از Warthin-starry استفاده می‌کرد که سبب می‌شد باکتری‌های زیادی از نوع اسپیروکت‌ها (Spirochetes) که رنگ خاکستری تیره داشتند در مخاط معده با عدسی که کمی بزرگ می‌کند مشاهده کند. او فکر می‌کرد که این باکتری نباید از خارج به داخل معده وارد شده بلکه باید در آنجا رشد کرده باشد. وارن رویهمرفته در نیمی از بیوپسی‌های مخاط معده این باکتری‌ها را تشخیص می‌داده است. او می‌گوید هنگامی که تصمیم گرفتم در مورد این باکتری یک مقاله علمی بنویسم، باری مارشال که می‌باستی به عنوان یک آسیستان دانشگاه در هر سال یک تز بنویسد از آنجائی که از پروژه‌های تحقیقاتی بخش گوارش خوشش نیامده بود نزد من آمد. مارشال شنیده بود که من فرضیه به وجود آمدن گاستریت را در نتیجه عفونت مخاط به وسیله باکتری می‌دانم. او ابتدا شک داشت که با من همکاری کند. در شروع کار قرار گذاشتیم که برای این بررسی او در هنگام اندوسکوپی از قسمت‌های مختلف معده از ۲۰ بیمار بیوپسی بردارد، اما بعدها که خودش به رابطه باکتری‌ها با گاستریت آنتروم پی برد، موافقت کرد که نمونه مخاط صد بیمار را به طور سیستماتیک بردارد و رابطه علائم بیمار را با گاستریت بسنجد. مارشال بزودی دریافت که علائم بیماران با وجود یا عدم وجود باکتری بستگی ندارد. من هم از آنجائی که شباهت باکتری‌ها را با کامپیلوباکتر (Campylobacter) دیدم تقاضای کشت باکتری را در شرایطی مشابه شرایط کشت در کامپیلوباکتر به بخش میکروبیولوژی دادم و از آنها خواستم با روشی که خانم آنیر به کمک لی در دانشگاه سیدنی پیدا کرده بودند این کار را

در یک مقاله دیگر آقای ژائو (Xiao) از چین می‌نویسد که بعضی از پزشکان چینی در دردهای معده به این نتیجه رسیده بودند که انواع آنتی‌بیوتیک‌ها اثربخش هستند، تأثیر فورازولیدون که در درمان گاستروانتریت نتیجه‌بخش بود اولین بار در سال ۱۹۷۲ در ۱۲ بیمار مبتلا به زخم در یک مجله شاندونگ منتشر شد و از آن پس هزارها بیمار مبتلا به زخم با این دارو معالجه می‌شدند. در مطالعه کنترل شده تصادفی که در سال ۱۹۸۳ در مقایسه با دارونما انجام گرفت بهبود زخم بعد از تجویز ۶۰۰ میلی‌گرم از این دارو برای دو هفته در ۷۹/۲ درصد در مقابل ۲۴ درصد گروه دارونما به اثبات رسید.

در آکسفورد استیمر (Steer) رابطه باکتری را با مخاط معده در اسکرینینگ عکس‌های الکترونی میکروسکوپی

انجام دهند.

### مارشال: نتیجه فراموشکاری و پنج روز تعطیلات بود؟

پس از ۳۴ بار کشت پشت سر هم، هنوز موفق به کشف باکتری نشده بودیم. اما در مرتبه سی و پنجم کشت این باکتری کشف شد و داستان از این قرار بود که تکنیسین میکروبیولوژی به علت تعطیلات چند روزه عید پاک فراموش کرده بود که کشت مخاط نفر ۳۵ را قبل از شروع تعطیلات به دور بیندازد، بعد از تعطیلات چند روزه هنگامی که قصد دور انداختن محیط کشت را داشت متوجه ظهور کولونی‌های باکتری شد که نشان می‌داد وقت زیادتری برای کشت این باکتری لازم است. ما از این باکتری یک عکس میکروسکوپی الکترونی برداشتیم که معلوم شد این باکتری مجهز به تارچه است که بیشتر در نوع فعال گاستریت مخاط معده بخصوص در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر دیده می‌شود. برای این که پی ببریم که این باکتری‌ها علت ایجاد گاستریت فعال معده هستند یا نه؟ و برای این که بدانیم که آیا این باکتری واقعاً در انسان قادر به ایجاد گاستریت است، باری مارشال، من و همسر، همگام با آقای مورس (Morris) در نیوزیلند اولین کسانی بودیم که باکتری را به شکل سوسپانسیون خوردیم و چند نفر از ما ناراحتی گوارشی پیدا کردند که بهبود یافتند. آزمایش میکروسکوپی از مخاط معده نقش این باکتری را در ایجاد گاستریت حاد ثابت می‌کرد. قدم بعدی ما بررسی‌های دو سر کور برای درمان این باکتری در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر بود که به همراه باری مارشال به انجام رساندیم و توانستیم این رابطه را اثبات کنیم.

### رابرت وارن: یک کار تحقیقی درخشان بود؟

وارن می‌گوید در ده سال گذشته پرسش‌های بسیاری از من و باری مارشال شده که آیا این نتایج عاقبت یک تحقیق درخشان خوب برنامه‌ریزی شده بوده است یا شانس، یا دزدیدن عقاید دیگران یا خواست خدا (Serendipity) که من جواب می‌دهم قسمت آخر خواست خدا بوده است. هنگامی که من باکتری‌ها را دیدم ترجیح دادم که بیشتر به چشمم اعتقاد داشته باشم تا به محتویات کتاب‌های کلاسیک و مورد قبول همه، من همیشه سعی کرده‌ام که مسائل را به طور منطقی حل کنم. سابقاً رشته ریاضی را که مورد علاقه‌ام بود برای تحصیلات انتخاب کرده بودم و می‌دیدم که مسائل پیچیده را می‌توان یا فرمول‌های ساده بیان کرد. همه این‌ها در ژوئن ۱۹۷۹ به من کمک کرد که کارم را تمام کنم. تحقیقات درخشان؟ نه، من یک پاتولوگ هستم نه یک محقق. اما پاتولوژی را با دیدگاه تحقیقاتی انجام می‌دادم. این که از کسی این عقاید را گرفته باشم؟ من نمی‌دانستم که قبل از من هم کسانی این یافته را دیده‌اند، هیچکس در یک جزیره تنها نمی‌ماند.

باری مارشال در مقاله ۳۷ صفحه‌ای خود، حکایت چگونگی این تحقیق را به صورت شفاف بیان می‌کند. او در ۱۹۵۱ در شهر کنگوری

(Kelgoorlie) استرالیا که استخراج سنگ‌های معدنی مهم‌ترین پستوانه اقتصادی آن است به دنیا آمد. پدر او هم تجارت می‌کرد و هم صیاد بود. باری در سن ۵ سالگی مورد تهاجم سنگی قرار گرفت که در نتیجه با سرم Tetanus و آنتی‌بیوتیک مداوا شد. در ۷ سالگی هم مبتلا به آلرژی ناشی از خوردن ماهی شد که با تزریقات پوستی آنتی‌ژنی گرفته شده از خرچنگ دریایی (Lobster) معالجه شد. او می‌گوید در خیابان ما خانه‌ای وجود داشت که چون همیشه دو اتومبیل در مقابل آن پارک بودند مورد توجهم قرار گرفته بود. از مادرم سؤال کردم چرا این خانواده دو اتومبیل دارند او گفت به این دلیل که منزل متعلق به یک پزشک است. شاید همین موضوع باعث شد که برای من شغل پزشکی دارای جاذبه خاصی شود. در دبیرستان علاقه من به رشته علوم و ریاضی کم نبود، اما در ریاضی آنقدر قوی نبودم و فکر کردم که اگر در رشته پزشکی تحصیل کنم و موفق شوم خواهم توانست به طور تفریحی به علوم ریاضی و الکترونیک نیز بپردازم. تحصیلات مقدماتی پزشکی من در سال ۱۹۷۵ تمام شد (Bachelor of Medicine) در امتحانات عمومی طب نتوانستم در قسمت شفاهی در ۱۹۷۸ قبول شوم ولی در سال بعد در شهر پرت (Perth) موفق به قبولی شدم.

از برنامه‌های آموزش رزیدنتی پزشکی یکی هم این بود که هر سال شرح حال یک بیمار که از نظر علمی خوب مطالعه شده است را به صورت کنفرانس سالانه ارائه کنیم. در شهر پرت هر سال مسابقه دو انجام می‌شد و چون هوای شهر بسیار گرم بود خیلی از دوندگان دچار گرم‌زدگی و یا پائین آمدن فشار خون می‌شدند. در یکی از آنها استاتوس ایلپتیکوس (Status epilepticus) ظهور کرد و در معاینه بیمار با اندازه‌گیری تب رکتال متوجه شدم که حرارت بدن او ۴۲/۵ درجه سانتیگراد شده است. به کمک چند نفر این بیمار گرم‌زاده و بی‌هوش را وارد استخر آب کردیم و او را روی آب نگهداشتیم. به مرور زمان او به هوش آمد و کنجکاوی من برای اندازه‌گیری پارامترهای خون در این بیمار و بیماران دیگر که در آن روز به بیمارستان رجوع کرده بودند زیاد بود ولی متأسفانه به علت تعطیل بودن آزمایشگاه نمی‌توانستم پارامترهای خون بیماران را در همان روز اندازه‌گیری کنم. برای جلوگیری از همولیز، خون‌ها را فوری به خانه آوردم و در یخچال منزل نگهداری کردم. علاقه من برای تحقیق در این روز زنده شد. برای انجام پروژه تحقیقی خود به سرپرست قسمت داخلی رجوع کردم و او به من دو پیشنهاد کرد، یکی این که شیوع یافته‌های اندوسکوپی ۲۰ هزار بیمار را که در آن بیمارستان در سال‌های گذشته انجام شده بود جمع‌بندی کنم و کار دیگر هم این بود که به من پیشنهاد شد که در بخش پاتولوژی به آقای وارن مراجعه کنم، زیرا ایشان مدت‌هاست که علاقه دارد با رزیدنتی که در قسمت گوارش بیماران را از نظر اندوسکوپی معاینه می‌کند در مورد میکروب‌هایی که او در مخاط معده دیده است همکاری کند.

یک روز نزد رابرت وارن رفتم و از چگونگی پروژه تحقیقی او مطلع

هیستولوژی مخاط معده را در بیماران مبتلا به زخم اثنی‌عشر و زخم معده کرده است یا نه؟ خوشبختانه یک بررسی از مگنوس (Magnus) که در کلینیک مایو انجام گرفته بود به دست آوردیم. ایشان در همه ۲۵۶ بیمار مبتلا به سرطان اثنی‌عشر، علائم گاستریت را دیده بود، در صورتی که در ۹۳ درصد از زخم‌های معده این یافته دیده شده بود. این حقیقت با عقاید متخصصین گوارش تطابق نمی‌کرد.

### ارسال نتایج به مجلات علمی

من و آقای وارن تصمیم گرفتیم که نتایج را با عکس‌های خوب به مجله Lancet بفرستیم و رابطه اولسر و gastritis و باکتری را در این نامه بیان کنیم. در همان موقع نتایج را برای کنگره گوارش استرالیا نیز همراه با یک خلاصه فرستادیم که در نامه جوابیه نوشته شده بود که از ۶۷ مقاله فرستاده شده فقط ۵۶ مقاله مورد قبول آنها قرار گرفته است و این کار نتوانست موافقت کمیته پذیرش مقاله را جلب کند. او می‌نویسد «واضح است که کسی با نظر ما موافق نبود و اصل وجود اسید و تأثیری که داروهای مهارکننده رسپتور (H2-Receptor) در بهبود زخم و برای پائین آوردن آن داشتند مورد قبول همه بود. چگونه من می‌توانم این اصل روشن در سیستم گوارش را مورد سؤال قرار دهم؟ من که یک جوان ۳۱ ساله بودم و در یکی از دورترین نقاط جهان کاملاً تنها زندگی می‌کردم و حتی محلی هم برای کار در دانشگاه حتی در شهر خودم پیدا نکرده بودم چگونه می‌توانستم خلاف اعتقادات دیگران گام بردارم. در اوایل سال ۱۹۸۳ به چندین کارخانه دارویی از جمله SKF و Glaxo نامه نوشتم و تقاضای هدیه ترکیبات بیسموت (Denol) را دادم. به مرکز تحقیقات ملی هم نامه برای کمک مالی نوشتم اما همه تقاضای مرا رد کردند. هیچکس علاقه نشان نداد که انقلابی در جهان گاستروانترولوژی انجام گیرد. بخصوص این که تمام کارخانه‌های دارویی در استرالیا نماینده کارخانه‌های بزرگ اروپا و آمریکا بودند و آنها فقط رفرنس‌ها و بروشورهای علمی بیسموت را برایم می‌فرستادند. در آن موقع تأثیر بیسموت برای بهبود زخم و عود کمتر آن پس از بهبود، ثابت شده بود. به یکی از کارهای Papadimitriou و همکاران که در آن مخاط معده پس از درمان زخم با بیسموت مورد بررسی قرار گرفته بود رجوع کردم و دیدم که باکتری‌هایی که قبل از درمان در عکس الکترونی میکروسکوپی وجود داشتند پس از درمان با بیسموت در این عکس‌ها دیده نمی‌شدند. مطالعه در رفرنس‌ها نشان داد که بیسموت از چند دهه پیش برای عفونت‌های روده ناشی از باکتری با موفقیت داده می‌شود. برای من این موضوع بسیار پراهمیت شد. از همکار بیولوژیست خواهش کردم که در محیط کشت این باکتری که در آن موقع CLO (Campylobacter Like Organism) نام داشت بیسموت اضافه کنند و رشد این باکتری را با حضور بیسموت ببینند. این آزمایش نشان داد که این ماده شیمیایی از رشد باکتری کاملاً جلوگیری می‌کند و برای من روشن شد که علت عدم عود زخم در بیماران درمان شده با

شدم او می‌خواست از سرنوشت بیمارانی که هیستولوژی معده آنان را دیده بود مطلع شود. در لیست بیماران نام بیماری را دیدم که خودم او را معاینه کرده بودم و از درد شکم می‌نالید. در اندوسکوپی او، بدون این که ضایعه دیگری داشته باشد، یک گاستریت شدید گره‌ای شکل (nodular gastritis) وجود داشت. او در میکروسکوپ باکتری‌ها را به من نشان داد و اظهار کرد که درد او ممکن است به علت عفونت باشد (NUD). علاقه من به تغییرات بافت در مجاورت باکتری که آقای وارن از بیماران مختلف نشان می‌داد زیاد شد و تصمیم گرفتم که از ۲۵ نفر بیماری که او باکتری را در مخاط آنها همراه با تغییرات مرفولوژی دیده بود، بررسی لازم را در مورد عادات و نوع غذا و علائم دیگر آنها انجام دهم. بررسی‌ها نشان دادند که اغلب آنها زخم داشتند و از درد شکم رنج می‌کشیدند. تصمیم گرفتیم که برای شناخت بهتر این باکتری، کشت مخاط معده را در بیماران عملی کنیم. با وجود این که این باکتری‌ها در رنگ‌آمیزی Gram دیده می‌شدند کشف آنها در بخش میکروب‌شناسی همیشه ناموفق بود. ما همیشه ظرف حاوی محیط کشت را بعد از دو روز بدور می‌انداختیم. در ۱۸ آوریل ۱۹۸۲ مخاط معده بیماری را کشت داده بودیم ولی به علت تعطیلات عید پاک این ظرف از نظر دور مانده بود و در ۲۳ آوریل، بعد از تعطیلات، مورد بررسی قرار گرفت.

پنج روز پس از شروع تعطیلات و در اولین روز کار، تکنیسین آزمایشگاه با تعجب کولونی‌های باکتری را مشاهده کرد و مجدداً کشت دیگری از کولونی آن انجام داد و آن را بعد از یک هفته مجدداً رؤیت کرد. از آن به بعد تصمیم گرفتیم مشخصات بالینی و ضایعات اندوسکوپی صد بیمار را که اندوسکوپی می‌شوند و نوع و شدت Gastritis و تجمع باکتری‌ها را مطالعه کنیم. این کار را در آن بیمارستان انجام دادیم ولی دوره رزیدنتی من در بیمارستان تمام شده بود و من مجبور بودم جانی برای کار در شهر پورت‌هدلند (Port Hedland) تهیه کنم. نتایج بررسی از این صد بیمار را به مرور زمان برای من می‌فرستادند و من تمام داده‌ها را برای متخصص آمار می‌فرستادم. نتیجه نشان داد که رابطه بسیار مستقیمی بین عفونت مخاط و وجود باکتری‌ها در ۶۵ بیمار از ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت وجود دارد، در صورتی که هیچ رابطه‌ای بین علائم، نوع تغذیه و شغل و مصرف دارو وجود نداشت. مگر آن که افرادی که مخاط معده آنها باکتری داشت، بیشتر از درد شکم و نفخ شکایت داشتند. در ۱۳ بیماری که همه DU داشتند باکتری هم دیده می‌شد به طوری که این رابطه خیلی معنی‌دار بود ( $p < 0.001$ ).

### عدم پذیرش مقاله در جلسه پزشکان محلی

ما می‌خواستیم نتایج مطالعه و رابطه بین Gastritis و DU و باکتری را در جلسه عمومی پزشکان محلی گزارش کنیم. ولی آنها از قبول مقاله من امتناع کردند. انتقاد آنها این بود که گاستریت باید در بیماران مبتلا به زخم معده دیده شود نه در بیماران مبتلا به زخم اثنی‌عشر. من سعی کردم که در رفرنس‌ها ببینم که آیا کسی مطالعه

(Adrienne) که همراه با همسر همکارم (وارن)، که او هم پزشک بود ما را همیشه یاری می‌کردند و کار علمی ما را نوشته و تصحیح می‌کردند از این که دست به چنین اقدامی زده و خودم را با باکتری عفونت داده بودم سخت ناراضی بود. و مادر چهار فرزند کوچک که عهده‌دار تربیت آنها بود مرا تقبیح می‌نمود. او نمی‌خواست که خودش و فرزندانش در این آزمایش تحقیقی درگیر شویم. من سعی کردم که او را متقاعد کنم که تمام همکاری که این باکتری را در تعداد زیادی از افراد سالم دیده‌اند نظریه بی‌اهمیتی و بی‌ضرر بودن این باکتری را دارند. آدریان مرا تهدید کرد که حتماً باید آنتی‌بیوتیک مصرف کنم والا حق آمدن به خانه را ندارم. به همین دلیل، برای ۱۴ روز نینیدازول Tinidazole سه گرم در روز خوردم. بعد از آن مجدداً تقاضای اندوسکوپی کردم. بدبختانه تمام باکتری‌ها از بین رفته و چندین بیوپسی که گرفته شده بود اغلب کاملاً عادی بودند. مطالعه رفرنس‌های زیاد بالاخره مرا به آنجا رساند که دریافتیم گاستریت حاد ذکر شده در رفرنس‌ها هم از نظر بالینی، با توجه به علائمی که در خودم دیده بودم، توأم بوده است.

#### کشف باکتری ولی باز هم ۸ سال انتظار!

در پی‌گیری برای کسب بودجه برای تحقیق، با نماینده کارخانه SKF که سایمتیدین را به بازار آورده بود تماس گرفتیم. ابتدا برای کامپیوتری تهیه کردند که بتوانم یافته‌های خود را وارد آن کنم. ولی هم این کمپانی و هم کمپانی‌های مختلف از ترس این که مبادا آنتی‌بیوتیک به جای آنتاگونیست‌های گیرنده H2 برای درمان جلوگیری از عود زخم متداول شود از کمک اصلی سرباز زدند. بالاخره من توانستم برای انجام یک بررسی دو سر کور بالینی با مترونیدازول و بیسموت در بیماران مبتلا به زخم اثنی‌عشر از دولت استرالیا کمک مالی را برای یک سال دریافت کنم. این برای اولین مرتبه بود که می‌توانستم بدون دغدغه خاطر و بدون قبول پیشنهادات شرط‌دار از کارخانه‌ها، به کار تحقیقاتی مشغول شوم. خوشبختانه به کمک کارخانه Proctor & Gamble در آمریکا که Pepto-Bismol را برای اسهال تولید می‌کرد توانستم هزینه تأمین مسافرت خود را به آمریکا فراهم کنم و با چند مرکز بخش گوارش شهرهای مختلف تماس بگیرم. بالاخره طرح مطالعه بالینی خود را پس از تماس با مراکز مختلف به شکل پروتوکل درمانی در چهار گروه، گروه اول با بیسموت به تنهایی، گروه دوم با سایمتیدین به تنهایی، گروه سوم با بیسموت و آنتی‌بیوتیک و گروه چهارم سایمتیدین با آنتی‌بیوتیک، در ۱۹۸۴ شروع کردم. نتایج این تحقیق را در اگوست ۱۹۸۶ در کنفرانس دانشگاه ویرجینیا گزارش کردم و حضار را به اهمیت این باکتری در ایجاد زخم پپتیک متقاعد ساختم. اما باید اذعان کنم که برخلاف انتظارم که این موضوع بلافاصله مورد توجه قرار گیرد، ۸ سال دیگر طول کشید تا در فوریه ۱۹۹۴، در کنفرانسی که از طرف انستیتوی ملی سلامتی (NIH) با شرکت نخبگان رشته گوارش در آمریکا تشکیل شده بود، نظر من مورد موافقت همگان قرار گیرد.

بیسموت باید با ریشه‌کن شدن یا ضعیف شدن باکتری رابطه داشته باشد. بالاخره پس از تماس زیاد موفق شدم که کمک مالی برای انجام بررسی در درمان زخم اثنی‌عشر را با سایمتیدین در مقایسه با DeNol انجام دهم. گرچه تعداد بیمار در هر گروه ۱۵ نفر بود، دیدم که در بیماران درمان شده با بیسموت، گاستریت کاملاً بهبود یافته در صورتی که هیچ کدام از بیماران درمان شده با سایمتیدین چنین تغییری را نشان ندادند. در یک نفر از این ۱۵ نفر بیمار، اولسر عود کرده بود که مجدداً با ترکیبات بیسموت او را مداوا کردم. این بیمار یک التهاب زخم در دهان پیدا کرد که مجبور شدم به او علاوه بر بیسموت، مترونیدازول هم بدهم. پس از درمان کامل زخم بیمار را اندوسکوپی کردم و از مخاط معده بیوپسی برداشتم، دیدم که هیچ باکتری در مخاط او دیده نمی‌شود و این اولین بیماری بود که تصور کردم افزودن یک آنتی‌بیوتیک با بیسموت باعث ریشه‌کنی کامل باکتری شده است. در ۱۰ بیمار دیگر به همین طریق عمل کردم و در بررسی مخاط این بیماران مشاهده کردم که در ۸ نفر باکتری ریشه‌کن شده است.

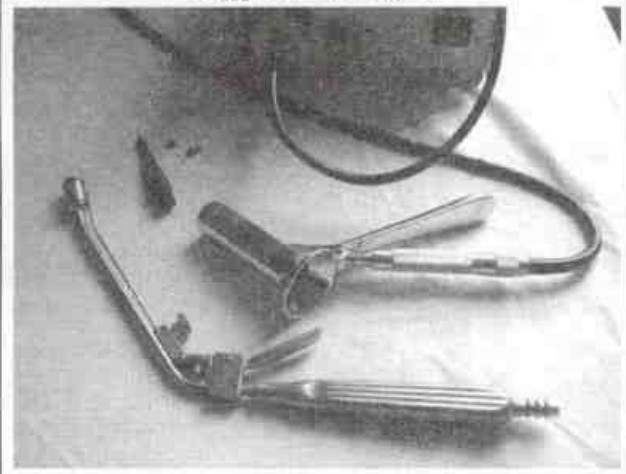
#### آزمایش روی حیوانات و ... خودآزمایی!

برای اثبات این که گاستریت واقعاً در اثر این باکتری ایجاد شده است، سعی کردم که در خوک که مبتلا به اولسر هم می‌شود و امکان اندوسکوپی و گرفتن مخاط معده از آن وجود داشت، سیر ایجاد گاستریت را پس از عفونت حیوان با باکتری تعقیب کنم. خوشبختانه به علت چاپ مقاله ما در Lancet امکان گرفتن بودجه تحقیقاتی برایمان ساده‌تر شد. تحقیقات عملی ما در این حیوان با وجود چندین عمل در اوایل ۱۹۸۴ به نتیجه نرسید. تصمیم گرفتیم یکی از همکاران مرا اندوسکوپی کند و از مخاط معده من دو بیوپسی بردارد، یان هسلوپ (Ian Hislop) که مرا اندوسکوپی کرد از من نپرسید که علت اندوسکوپی من چیست، بررسی مخاط معده من نشان داد که من گاستریت ندارم، ما از یک بیمار مقدار زیادی باکتری کشت شده در Blood Agar تهیه کرده بودیم و باکتری به صورت سوسپانسیون در ۳۰ سی سی Peptom borth حفظ شده بود. من بعد از این که ۴۰۰ میلی‌گرم سایمتیدین خورده بودم، این مایع را در ۱۲ ژوئن ۱۹۸۴ صرف کردم. ۷ روز بعد از خوردن این مایع، صبح زود احساس تهوع و استفراغ کردم که سه روز طول کشید. در استفراغ فقط مقداری شیر معده روشن و صاف بالا آمده بود که هیچ اسید نداشت. از آقای هوسلپ مجدداً تقاضای اندوسکوپی و برداشتن مخاط معده کردم، از روز قبل ناشتا مانده بودم و اندوسکوپی برایم بسیار سخت و همراه با ناراحتی زیاد بود. بلافاصله پس از برداشتن بیوپسی معده‌ام رنگ‌آمیزی Gram را انجام دادم که دیدم مثبت شده و در هیستولوژی هم علائم التهاب حاد در مخاط سطحی معده (Superficial gastritis) همراه با باکتری دیده شد. چون حال بد بود جریان را به همسرم اطلاع دادم و او فهمید که مریضی من به دست خودم ایجاد شده است. همسرم آدریان



وارد شود. کارخانه Storz در آلمان یک Hemorrhoid-Ligator را تولید می‌کند که شماره قطعه آن ۲۵۲۱۱ (Product Nr.) است.

۲ - وسیله انسداد هموروئید



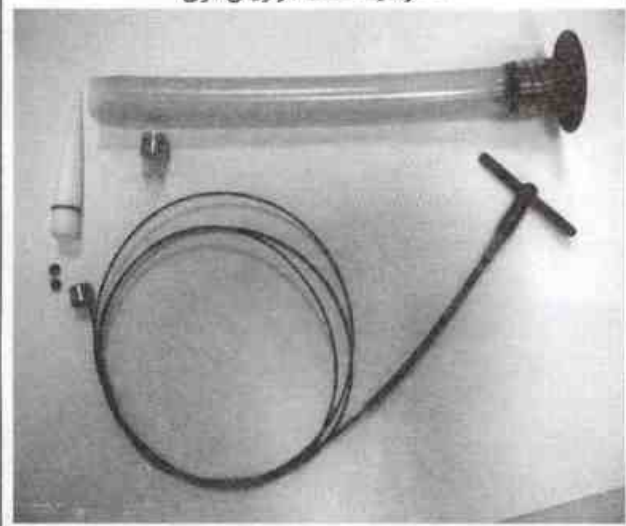
آدرس کارخانه:

Karl Storz GmbH, postfach 230, Mittel Str 8  
78503 Tuttlingen / Germany  
Tel. 0049-7461-7080  
Telefax: 0049 - 7461 - 708105

۳ - وسیله برای انسداد واریس‌های مری (تصویر ۳). به وسیله باندهای لاستیکی حلقوی که روی حلقه به صورت دیلاته شده قرار گرفته و با مکیدن واریس به داخل حلقه و گذراندن یک استوانه دیگر روی آن باعث جابجایی حلقه لاستیکی به پایه قسمت واریس که خارج از حلقه قرار گرفته است می‌گردد. نام دستگاه به وسیله شرکت Pauldrach در آلمان به آدرس زیر فروخته می‌شود.

Pauldrach Medical GmbH,  
Porsche St. 22  
30827 Garbsen/ Germany  
e-mail: endoman@t-online

۳ - وسیله انسداد واریس مری



## تجهیز مراکز اندوسکوپی با وسایل درمانی لازم:

تجهیز مراکز اندوسکوپی با وسایل لازم برای درمان بیماران از وظایف مسئولان رشته گوارش است. متأسفانه خیلی از مسئولان از داشتن وسایل لازم و ضروری یا به علت نداشتن بودجه کافی و یا عدم آشنایی از چگونگی و محل سفارش وسایل محرومند. برای اطلاع همکاران، بخصوص متخصصان گوارش که در بیمارستان‌ها کار می‌کنند لازم دانستیم که به سه وسیله بسیار مهم که در درمان اندوسکوپی بیماران نقش اساسی را دارند اشاره کنیم و آدرس شرکت‌ها را برای تناسب مستقیم جهت تعیین قیمت و سفارش وسایل یاد شده گزارش کنیم:

۱- دیلاتاتور تنگی‌های مری و آناستوموزها پس از عمل جراحی\* و رزکسیون (تصویر ۱) این دیلاتاتورهای به وسیله یک سیم راهنما (Guide wire) که ابتدا از محل تنگ به وسیله کانال اندوسکوپ عبور داده می‌شوند و بعد اندوسکوپ را با به جا گذاشتن سیم راهنما خارج کرده و دیلاتاتورها را که از مواد محکم پلاستیکی درست شده به قطرهای مختلف دارای یک کانال وسطی جهت عبور روی سیم به محل تنگنا آورده و باعث دیلاتاسیون می‌شوند.

۱- وسیله دیلاتاسیون تنگی‌های مری



آدرس نمایندگی کارخانه Madel + Rupp به شرح زیر است:

Mandel + Rupp GmbH,  
post fach 2254, 40479 ERKRATH / Germany  
Tel. 0049 - 2104 - 94680  
Telefax: 0049 - 2104 - 946868  
E-Mail: Mandel - Rupp @t-online.de

۲- انسداد هموروئید (Hemorrhoid Ligator) (تصویر شماره ۲) بر اساس انسداد هموروئید از راه آوردن حلقه لاستیکی روی پایه هموروئید که به وسیله دستگاه لیگاتور به داخل حلقه فلزی مکیده می‌شود و حلقه لاستیکی ه روی حلقه فلزی سوار شده است با جابجایی آن به وسیله حلقه استوانه شکل دیگر بر روی پایه هموروئید قرار می‌گیرد. دستگاه لیگاتور را به یک دستگاه ساکشن برای مکیدن هموروئید اتصال می‌دهد و باید از راه آنوسکوپ به محل هموروئید

\* این دستگاه چون ساخت آمریکا است در ایران قابل سفارش نیست ولی کسانی که در کشورهای اروپایی اقامت دارند می‌توانند از نمایندگی‌ها از جمله شرکت مربوطه در آلمان خریداری کرده، یا خود به ایران بیاورند.

نمی‌دهند و دست‌هایشان را به سوی ایران می‌کشایند، معنویست، خوش‌رفتاری، خونگرمی مردم و آشنائی با یک تمدن کهن، وصف‌ناپذیر و خیره‌کننده است. پیش‌فرض‌ها نیز ممکن است اصلاح شوند، اما نیازی به ترک خصوصیات انتقادی خود نیستید، ایرانی‌ها انتقادپذیر هستند و فرصت بسیاری پیش رو دارند و بنابراین می‌توانند بهترین امیدها را به آینده داشته باشند.

سفر ما توسط دولت جمهوری اسلامی ایران ترتیب داده شده بود و بخش عمده آن توسط واحد ارتباطات بین‌المللی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران و با کمک دفتر فرهنگی بریتانیا در تهران برنامه‌ریزی شد.

### گزارشی از روند صدور گواهینامه انجام اندوسکوپي توسط انجمن پزشکان متخصص گوارش و کبد

در شماره گذشته اطلاع دادیم که مسئولیت صدور گواهینامه انجام اندوسکوپي به انجمن پزشکان متخصص گوارش و کبد ایران واگذار شد و شرایط آن را که توسط انجمن گوارش اعلام شده بود درج کردیم. در پی این خبر، گروه زیادی از پزشکان متخصص برای دریافت این گواهینامه اقدام کرده، مدارک لازم را به انجمن گوارش ارسال کردند.

بر اساس مقررات اعلام شده پزشکی که سابقه انجام اندوسکوپي را دارند و دوره‌های مربوط به آن را در مراکز مورد قبول گذرانده‌اند واجد شرایط دریافت این گواهینامه هستند و طی چند ماه گذشته انجمن گوارش گواهینامه بیش از ۲۰ نفر از این پزشکان را که از نقاط مختلف کشور ارسال شده بود صادر کرد.

مدارک ارسال شده توسط پزشکان متقاضی دریافت گواهینامه در جلسه هیئت‌مدیره انجمن مطرح می‌شود و در صورتی که این مدارک کافی باشند و توانائی انجام اندوسکوپي توسط متقاضی محرز باشد یا صدور گواهینامه موافقت می‌شود. در مواردی که این مدارک از نظر اعضای هیئت مدیره انجمن کافی تشخیص داده نشوند این امکان وجود دارد که از متقاضی دریافت گواهینامه، آزمایش حضوری به عمل آید که این آزمایش توسط اساتید عضو انجمن و در مراکز تخصصی گوارش انجام می‌شود. در صورتی که فرد متقاضی از عهده آزمایش برآید با تأیید استاد ممتحن گواهینامه او صادر می‌شود و در صورتی که این توانائی محرز نشود به متقاضی پیشنهاد می‌شود که برای یافتن مهارت‌های لازم در دوره‌های آموزشی و بازآموزی شرکت کند. برخی از متقاضیان دریافت گواهینامه انجام اندوسکوپي، از ابتدا، برای دریافت آموزش‌های لازم و طی دوره‌های آموزشی اعلام آمادگی می‌کنند که انجمن گوارش برای این گروه از متقاضیان اقدام به تشکیل دوره‌های بازآموزی خواهد کرد.

### پلهایی به سوی ایران

ترجمه دکتر محمد یعقوبی

Stuart Spencer, David Sharp

"The Bridges to Iran" Lancet, 2002; 359:1960

مثنی که در پی می‌آید بخشی از گزارش دو تن از پزشکان شرکت‌کننده در دومین کنگره گوارش و کبد انجمن گوارش در تهران است که در شماره اخیر مجله لنست چاپ شده است.

تخت جمشید که قبل از ویرانی توسط اسکندر کبیر پایتخت امپراطوری کهن ایران بود، توسط کارگران مزدبگیر ساخته شد و نه توسط بردگان. سلسله هخامنشیان، علاوه بر ابداعاتی که در آبیاری، راه‌سازی، علوم و بانکداری داشتند، پذیرای قوانین آزادخواهی نیز بودند. تنها افرادی که با نظر جرج بوش، رئیس جمهور آمریکا در مورد قرار دادن جمهوری اسلامی ایران در سر دسته فهرست «محور شیطانی» موافق باشند، ممکن است دولت ایران را انتقادناپذیر بدانند. البته مواردی انتقادی (عدم رعایت حقوق بشر، نقض آزادی مطبوعات و غیره) مطرح شده است.

احساس هر دوی ما در مورد بدگمانی غرب به ایران - که پیش از دیدار اخیرمان از آن کشور، خانواده و همکاران ما به شدت نگران آن بودند - تأثرانگیز است. همچنان که به طور معمول در این موارد ملاحظه می‌شود، از این نوع کشمکش‌ها که بین دولت‌ها جریان دارد علائمی در خیابان‌ها یا دانشکده‌های پزشکی مشاهده نمی‌شود. ایران از استانداردهای آموزشی بالایی برخوردار است. دانشگاه‌ها و سیستم بهداشتی - درمانی آن به خوبی بنا شده‌اند و تأمین اعتبار می‌شوند. ایران، مدل دانشگاه علوم پزشکی را به شیوه غربی ترجیح می‌دهد و دانشگاه‌ها مسئول خدمات بهداشتی - درمانی نیز هستند. به همین دلیل، شهر بزرگ و پرجمعیتی مثل تهران به سه بخش تقسیم شده است. ۴۰ دانشکده پزشکی و ۱۷ مجله پزشکی در ایران وجود دارد که پنج مجله به زبان انگلیسی هستند. استانداردهای تولیدی که با کیفیت خوب چاپ و کاغذ و استفاده از رنگ‌های مختلف همراه است، بالا می‌باشد. اما در حال حاضر، هیچ یک از مجلات توسط سازمان‌های عمده فهرست‌نگاری دنیا، پذیرفته نشده‌اند. متأسفانه، به نظر ما، مؤلفان مقالات با دانشگاهی که مجله را چاپ می‌کند، ارتباط بسیار نزدیکی دارند. کادر آموزشی و کارکنان دولتی و دانشگاهی که در پنج روز فشرده سفر خود به تهران، شیراز و اصفهان ملاقات کردیم، به یادگیری از کشورهای دیگر، بسیار مشتاق هستند. کشمکش‌های سیاسی بین‌المللی در این بین جایی ندارند و سفر ما با سفر مهمانان دیگری از کشورهای غربی هم‌زمان شده بود.

اکنون، ایران مشغول بازسازی مؤسسات، ساختمان‌ها، خیابان‌ها و فرودگاه‌هایش است. علوم پزشکی کشور از پس سایه‌ها پدیدار می‌گردد و خصوصاً در بخش روش‌های کاری و متدولوژی، لایق تسویق و کمک است. پاداش کسانی که به خصوص برخی رهبران غربی گوش فرا

## گزارشی از سخنرانی ماهانه انجمن در ۲۴ بهمن ۱۳۸۰ تازه‌هائی از بیماری‌های التهابی روده (IBD)

دکتر علی کشاورزبان (مرکز طبی Rush در شیکاگو)

### محیط طبیعی داخل روده:

مقاومت خوب مخاط  
قدرت مصنوعیت بالای مخاط  
ترمیم عادی مخاط

عوامل محیطی + عوامل ارثی (ژن NOD2)

### محیط دگرگون شده داخل روده:

نفوذپذیری مخاط  
مصنوعیت ناقص مخاط  
ترمیم غیرعادی مخاط

تازه‌هائی از بیماری‌های التهابی روده (IBD) موضوع سخنرانی دکتر علی کشاورزبان، استاد مرکز طبی Rush در شیکاگو (آمریکا) بود که در روز ۲۴ بهمن ۱۳۸۰ در جلسه ماهانه انجمن گوارش و کبد ایران ایراد شد. این سخنرانی (که با استقبال قابل توجهی روبرو شده بود) در سالن کنفرانس شهید رهنمون در بیمارستان دکتر شریعتی تهران برگزار شد و سواى مطالب ارزنده، از نکات جالب این است که دکتر کشاورزبان که در آن سوی دنیا، سرگرم کار طبابت، تحقیق و تدریس است، فرصت کافی برای سفر به این سوی دنیا هم پیدا می‌کند. با تشکر از ایشان برای حضور و سخنرانی در جلسه انجمن گوارش و کبد ایران، خلاصه‌ای از این سخنرانی را می‌آوریم:

بیماری IBD نتیجه از دست رفتن تعادل و توازی است که باید بین فاکتورهای ضایع کننده و محافظ در محیط درونی روده برقرار باشد و اختلال آن باعث می‌شود مخاط و سیستم ایمنی و همچنین جریان ترمیم مختل شود. تعادل این عوامل مثبت و منفی، تحت تأثیر عوامل محیطی و نیز ارثی (ناشی از ژن NOD2 در کروموزوم 16Q12) است.

### هدف درمان

هدف درمان بیماری‌های التهابی مزمن روده حرکت در جهت فروکشی بیماری (Remission) و حفظ آن، شناختن عواقب همراه بیماری (پوکی استخوان، عفونت و آسه، سنگ کلیه، دردهای ناشی از آرتریت، سنگ کیسه صفرا، سندرم کولون تحریک‌پذیر) است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که خیلی از دردهای همراه این بیماری ممکن است به علت وجود سندرم کولون تحریک‌پذیر (IBS) باشد که در ۴۰ درصد بیماران مورد بررسی دیده شده است. این آمار در کل جامعه و بین کسانی که به پزشکان عمومی مراجعه می‌کنند ۱۹ درصد است.

عفونت‌های همراه این بیماری و اسهال ممکن است ناشی از کولونیزه شدن مخاط روده با کلوستریدیوم دیفیسیل (*Clostridium difficile*) باشد. اسهال ممکن است با بیماری ارتباطی نداشته و ناشی از عدم جذب اسیدهای صفراوی در بیماران مبتلا به کرون باشد که تحت عمل جراحی برداشتن ضایعه روده قرار می‌گیرند. باکتری‌های ممکن است در روده کوچک به علت افزایش رشد، باعث اختلال شوند (Bacterial Overgrowth) یا تنگی (Stricture) سبب درد و استفراغ شود. گاهیگاهی هم علائمی مانند اسهال ممکن است به دلیل 5-ASA باشد.

### درمان دارویی

درمان دارویی این بیماری شامل درمان مرسوم (Conventional therapy)، درمان‌های بیولوژیکی، درمان‌های تغییردهنده سیستم ایمنی و درمان‌های غیرمرسوم (Unconventional) باشد.

درمان‌های مرسوم شاید سولفاسالازین، بالاسالازین (Balasalazine) و السالازین (Olsalazine) و استروئید باشند. داروی 5-ASA از راه دهانی و یا بخصوص به شکل تنقیه در IBD محدود به سمت چپ مؤثر است. بیماران ممکن است به دوز مرسوم ۲ گرم گرم جواب ندهند که در این صورت باید مقدار آن را به ۴ گرم تا ۸ گرم افزایش داد. 5-ASA در محیط اسیدی pH=۳ و کمتر اثر ندارد و باید pH محیط برای اثربخش شدن آن حدود ۷ باشد. داروی استروئید برای فروکشی بیمار (Induction) بسیار مؤثر است. بودزنوئید (Budesonid) حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد ضعیف‌تر از پردنیزولون (Prednisolon) است و در بیماری‌های التهابی روده که شدید نباشند مؤثر است و با عواقب جنبی و سیستمی پردنیزولون همراه نیست. ولی به نظر می‌رسد که در مورد

**نکاتی در مورد مقالاتی که برای مجله ارسال می‌شوند**

\* - تا جایی که ممکن است در نگارش مقاله از کلمات اصیل فارسی استفاده کنید و مقاله را در سه نسخه تایپ شده و در صورت امکان همراه با دیسکت (فایل) ارسال فرمایید.

\* - عنوان مقاله، نام و نام خانوادگی نویسنده یا نویسندگان، عنوان دانشگاهی و مرتبه علمی آنها، محل کار، محل تحقیق، ضمیمه مقاله (شامل عکس، تصویر، دیسکت و...)، نشانی دقیق و شماره تلفن نویسنده مسئول را در صفحه اول ذکر فرمایید.

\* - مقالات پژوهشی باید به غیر از خلاصه شامل مقدمه، مواد و روش کار، نتایج، بحث و فهرست منابع باشد خلاصه مقاله به زبان فارسی و انگلیسی و هر کدام در حداکثر ۲۵۰ کلمه که از یک صفحه A4 تجاوز نکند باشد.

\* - مقدمه باید کوتاه باشد و در آن به زیربنای مطالعات و هدف پژوهش (بدون اشاره به جزئیات) پرداخته شود. در بخش مواد و روش، باید به طور واضح چگونگی انتخاب موارد، تعداد، مشخصات و روش کار قید شود. چگونگی استفاده از آمار و اسم همکار متخصص آمار و سایر همکاران متخصص غیرپرستک باید در تحقیق آورده شود. نتایج باید جمع‌بندی شود و بدون ذکر تمام جزئیات گزارش شود. از آوردن حداقل زیاد خودداری و در ادغام جداول کوشش شود. در بخش بحث به مقالات اصلی موجود در مسئله مورد پژوهش اشاره شود و بخصوص به آخرین گزارش‌هایی که منتشر شده‌اند توجه و نتایج با آنچه که از گزارش‌ها به دست آمده است، مقایسه شود و اختلافات مورد بحث قرار گیرد. در حاتمه بحث در چند سطر نکته‌های مهم نتایج، مجدداً به عنوان چکیده اصلی که پژوهشگران به آن رسیده‌اند برای خواننده بازگویی شود.

\* - در صورتی که می‌خواهید مقاله‌ای را برای مجله گوارش ترجمه کنید قبلاً با شورای نویسندگان هماهنگی فرمایید.

\* - مقالاتی که حاوی گزارش معرفی موارد و بیماری‌های نادر هستند (Case Report) باید کوتاه باشند.

\* - ذکر منابع علمی (References) به ترتیب زیر صحیح است:

\* نام خانوادگی، حرف اول نام [I] \* [E] عنوان مقاله [E] \* اسم مجله \* سال انتشار [I] \* شماره سالانه (Volume) [I] \* صفحه اول مقاله مرجع [-] \* صفحه آخر مقاله مرجع (مثال):

I-Pixley F., Wilson D., McPherson K., Mann J. "Effect of vegetarianism on development of gallstones in women" Brit. Med. J. 1985;29:11-12

(شماره مسلسل مجله فقط در مجلاتی که در هر شماره از صفحه یک

شماره‌گذاری می‌شوند، آورده شود.)

\* - در صورت شرکت بیش از ۶ نویسنده در مقاله، نام سه نفر اصلی ابتدا ذکر و نام بقیه با et al (در فارسی و همکاران) خلاصه شود.

\* - در صورت استفاده از مأخذهای کتابی، (۱) نام نویسندگان مقاله (۲) عنوان مقاله در کتاب (۳) نام مؤلف کتاب (۴) عنوان کتاب (۵) نوبت چاپ (۶) محل انتشار کتاب (۷) نام ناشر (۸) سال انتشار کتاب (۹) اولین و آخرین صفحات مقاله ذکر شود.

\* - مأخذهای (References) که در متن مورد اشاره‌اند باید شماره مسلسل معطوف به متن را داشته و معتبر و قابل پیگیری باشند و در پایان مقاله ذکر شوند.

\* - در بالای هر جدول باید عنوان آن که نشانگر محتویات جدول است درج و جدول‌ها به ترتیب نمره‌گذاری شوند. تصویرها و شکل‌ها باید واضح و قابل چاپ و دارای تعریف مختصر و شماره مسلسل معطوف به متن باشند.

\* - نویسنده اصلی باید در نامه همراه با مقاله تضمین کند که مقاله تا به حال چاپ نشده و با برای مجله دیگری در ایران ارسال نشده است. مجله ابرادای به انتشار مقالات ارسالی که همزمان به مجلات خارجی نیز فرستاده می‌شوند ندادند.

**امتیازهایی که به نویسندگان مقاله در مجله گوارش تعلق می‌گیرد:**

۱- نویسندگان مقالات تحقیقی در مجلاتی که هنوز به عنوان پژوهشی شناخته شده‌اند، مطابق مصوبه پیشتهادی کمیسیون نشریات پزشکی تا ۶۰ درصد امتیاز چاپ مقاله در مجلات پژوهشی را دریافت خواهند کرد.

۲- همکاری که به مجله گوارش مقاله می‌دهد در استفاده از امکانات انجمن گوارش (آرانه امکانات و تسهیلات، اعزام به همایش‌های جهانی و...) در اولویت قرار دارند.

یوکی استخوان خیلی کمتر از پردنیزولون زیانبخش باشد. در شرایطی که بیماران وابسته به درمان استروئید باشند (Stroid dependent) و در پی کم شدن استروئید با عود بیماری مواجه شویم باید از درمان‌های ضدسیستم ایمنی (Immunomodulator) استفاده کنیم. در اینجا آزاتیوپرین (Azathioprine) و متوترکسات (MTX) کاملاً مؤثر هستند و در حفظ ریمیسیون با کم کردن استروئید و یا قطع آن کمک مؤثری در کنترل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌کنند. مشکل درمان با آزاتیوپرین و یا متوترکسات مدت زمان سه و چهار هفته‌ای تا بروز تأثیر آن است. با به کار بردن متوترکسات ۲۵ میلی‌گرم به شکل آمپول در زیر جلد یا داخل عضله هر هفته یک مرتبه ممکن است این مدت در درمان بیماری کرون کاهش یابد.

از آنجائی که 6 Mercaptopurine و MTX به تیوگوانوزین (Thioguanosine) تبدیل می‌شوند که اثر آن در مغز استخوان و عدم فعالیت آن چشمگیر است، لذا هنگام درمان با این دارو باید کنترل سلول‌های خونی هر ماه و همچنین آنزیم‌های کبدی هر چند ماه انجام شود و حتماً در تمام این بیماران داروی اسید فولیک (Folic Acid) به دلیل اثرات آنتی‌فولات آن به میزان یک میلی‌گرم در روز داده شود.

داروی سیکلوسپورین (Cyclosporine) در بیماری کرون مؤثر است، بخصوص هنگامی که بیماران مبتلا به کرون با فیستول به پردنیزولون جواب نداده باشند. اثر این دارو در همان هفته اول بروز می‌کند ولی برای مدت زمان کوتاهی بیمار در رمیشن می‌ماند و مدتی بعد از قطع دارو، بیماری دوباره بروز می‌کند. به علت بروز ضایعات کلیوی نمی‌توان این دارو را در بیماری کرون و UC شدید طولانی‌تر از سه ماه تجویز کرد.

از داروهای دیگر مورد بحث، میکوفنولات (Mycophenolate) است که با یک گرم در روز مؤثر است. تالیدومید (Thalidomid) که آثار آرامبخش آن چشمگیر بود ولی به دلیل ضایعات جنینی مطرود شده بود در بیماری IBD و کرون دوباره مطرح شده است و مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی درمان با این دارو هنوز در مرحله تجربی است.

گروه سوم داروها، شامل داروهای بیولوژیکی است که در صدر آن Anti TNF قرار دارد. داروی کارخانه آن Infliximab در ایجاد رمیشن بیماری کرون بسیار مؤثر است که این اثر پس از یک تا دو هفته بروز می‌کند ولی پس از ۸ هفته از بین می‌رود و باید مجدداً درمان با آن را برای حفظ رمیشن شروع کرد. تجربه کاربرد این دارو بیش از دو سال نیست اما باید گفت که اثر آن تا دو سال مطمئن است.

داروهای پروبیوتیک (Probiotic) یا باکتری‌های مختلفی که کمک به ایجاد فضای طبیعی روده می‌کنند مؤثرند و هنگامی که عفونت در بیماری کرون نقش داشته باشد با دادن مِترونیدازول و سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin) می‌توان با آن مقابله کرد.

استرس (Stress) و ازدیاد سلول‌های Mast (موضوع تحقیق فعلی اینجانب)، می‌توانند در ایجاد بیماری کرون دارای نقش باشند.

Tab. 3

## Survival rate according to resection [4]

	5 year survival rate
Resection <sub>EA</sub>	94 – 95%
Resection <sub>EB</sub>	49 – 50%
Resection <sub>EC</sub>	8-9%

EMR. All these criteria were fulfilled in our patient and therefore endoscopic mucosectomy could be performed instead of conventional, surgical therapy with likewise curative approach (table 3)<sup>(4)</sup>.

To differentiate between mucosal cancer T<sub>1(m)</sub> and tumor lesions, which infiltrate into the submucosal layer T<sub>1(sm)</sub> and to exclude enlarged paragastric lymph nodes, a careful endoscopic ultrasonography is required.

Pretherapeutic staging of EGC by conventional endoscopy alone can lead to an understaging of submucosal tumors. However endoscopic ultrasonography tends to overstage mucosal lesions<sup>(7)</sup>. Nevertheless, comparing the gold standard of histological examination and the combination of conventional endoscopy with ultrasound, tumor lesions limited to the mucosa can accurately be classified in 92,2% of cases<sup>(8)</sup>. Endoscopic ultrasonography seems to compensate the understaging of conventional endoscopy and therefore contributes better pretherapeutic staging of early gastric lesions.

In case of incomplete resection, a second attempt is suggested, if the lesion fulfills the criteria for endoscopic resection<sup>(4)</sup>. However, if histological examination of the resected

tissue shows a more advanced stage than previously expected, a surgical therapy should follow. Recent data suggest that future tumor lesions can be prevented probably by Helicobacter pylori eradication, if a HP-test has been positive<sup>(9)</sup>. In the case of complete resection, annual follow-up examinations by endoscopy are recommended<sup>(4)</sup>.

Operative mortality in radical operation of EGC lies between 0,78%<sup>(11)</sup> and 4,1%<sup>(12)</sup>. Postoperative complications occurred in 7,8%<sup>(11)</sup>. The rate of complications after EMR was 0,52% due to perforation<sup>(13)</sup> and 10,2% due to bleeding, which could be controlled by endoscopic treatment in all cases<sup>(14)</sup>. To our knowledge no treatment related deaths were reported.

The 5 and 10-year survival rates in patients with EGC did not show a statistically significant difference when comparing retrospectively a group of 56 patients, who underwent conventional surgical therapy with a group of 410 patients, who were treated successfully by mucosectomy<sup>(10)</sup>.

Further studies are needed to confirm these preliminary encouraging results and to establish this method as a first line therapy in properly selected patients.

## Conclusions:

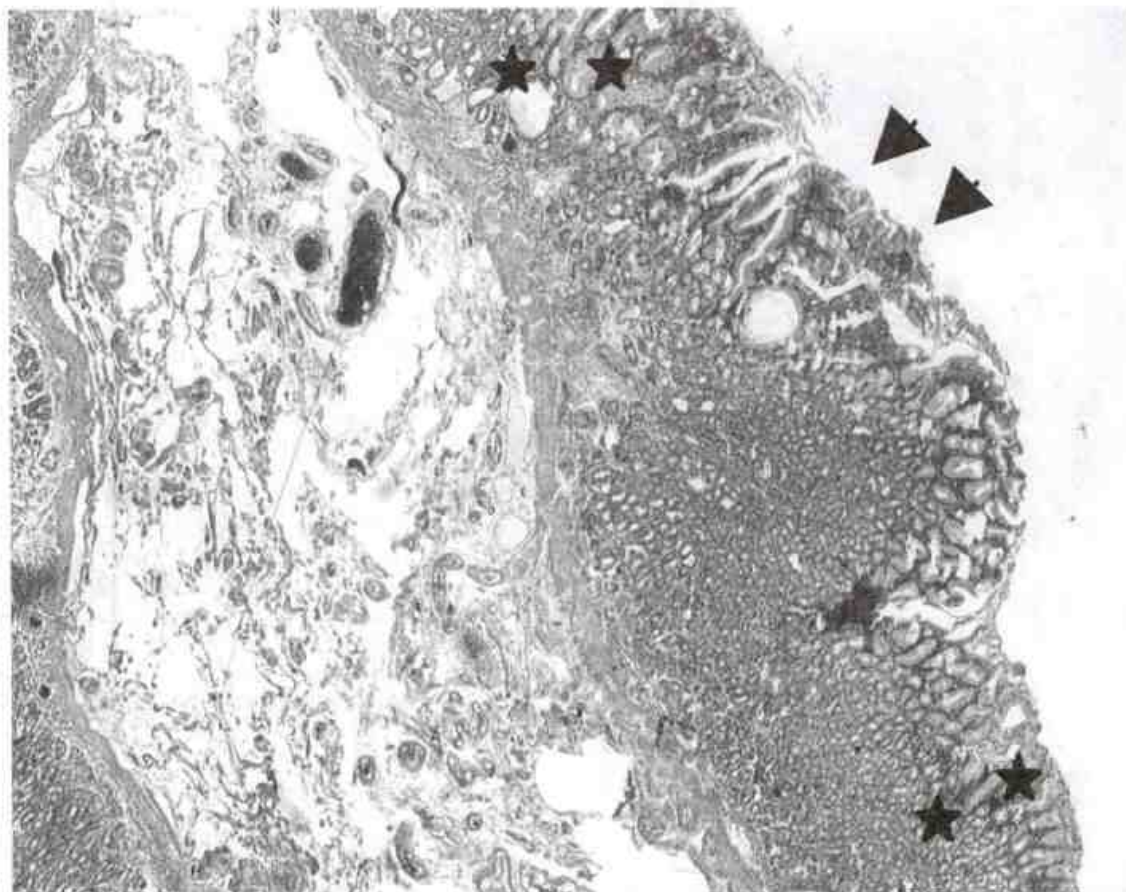
Endoscopic mucosectomy is considered to be a curative therapy for a subgroup of patients with early gastric cancer<sup>(4)</sup>. The early stage can be confirmed by pretherapeutic staging using both conventional endoscopy and endoscopic ultrasonography<sup>(7,8)</sup>. In this case all the known criteria for mucosectomy were met. Moreover we consider endoscopic mucosectomy to be the only chance of curative therapy for patients who carry a poor risk for surgery.

Further studies will show whether this procedure will become the method of first choice in well-selected operable patients.

## REFERENCES

- Tada M, Tanaka Y, Matsuo N, Shimamura T, Yamaguchi K: Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 98-102, 2000
- Tada M, Karita M, Yanai H, Takemoto T: Endoscopic therapy of early gastric cancer by strip biopsy. *Gan To Kagaku Ryoho* 15: 1460-1465, 1988
- Torii A, Sakai M, Kajiyama T, Kishimoto H, Kin G, Inoue K, Koizumi T, Ueda S, Okuma M: Endoscopic aspiration mucosectomy as curative endoscopic surgery: analysis of 24 cases of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 42: 475-479, 1995
- Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma. *Gastric Cancer* 1: 10-24, 1998
- Tada M, Tokiyama H, Matsumoto Y, Yanai H, Okita K: Early gastric cancer. *Nippon Rinsho* 54: 1371-1374, 1996
- Torii A, Sakai M, Inoue K, Yamabe H, Ueda S, Okuma M: A clinicopathological analysis of early gastric cancer: retrospective study with special reference to lymph node metastasis. *Cancer Detect Prev* 18: 437-441, 1994
- Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, Tokiyama H, Nakamura H, Tada M, Okita K: A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* : 361-365, 1999
- Yanai H, Matsumoto Y, Harada T, Nishiaki M, Tokiyama H, Shigemitsu T, Tada M, Okita K: Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 46: 212-216, 1997
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G: Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 639-642, 1997
- Tada M: Endoscopic resection for early gastric cancer. *Acta Endosc* 28: 87-95, 2000
- Mizumoto S, Misumi A, Harada K, Arima K, Hirata T, Yoshinaka I, Ogawa M: [Evaluation of endoscopic mucosal resection (EMR) as a curative therapy against early gastric cancer]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1992; 93: 1071-1074
- Guadagni S, Catarci M, Kinoshita T, Valenti M, De Bernardinis G, Carboni M: Causes of death and recurrence after surgery for early gastric cancer. *World J Surg* 1997; 21: 434-439
- Inoue H, Kawano T, Tani M, Takeshita K, Iwai T: Endoscopic mucosal resection using a cap: techniques for use and preventing perforation. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 477-480
- Tanabe S, Koizumi W, Kokutou M, Imaizumi H, Ishii K, Kida M, Yokoyama Y, Ohida M, Saigenji K, Shimao H, Mitomi H: Usefulness of endoscopic aspiration mucosectomy as compared with strip biopsy for the treatment of gastric mucosal cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 819-822

Fig. 2:



**A complete, curative tumor resection (R0 resection) was achieved, as defined by complete histopathological work up of the specimen - normal gastric mucosa at the resection margins indicated by asterisks**

invasion. Moreover, lymph node metastases were present more often in ulcerated lesions located in the upper third of the stomach and with a diameter of more than 20mm<sup>(6)</sup>.

In contrast, tumors without ulceration and strictly limited to the mucosa with a diameter smaller than 20mm showed no lymph node metastases and were therefore candidates for endoscopic

therapy<sup>(6)</sup>. Based on histopathological and statistical data, revised criteria for EMR of early gastric cancer were published recently by the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) (table 1,2)<sup>(5)</sup>.

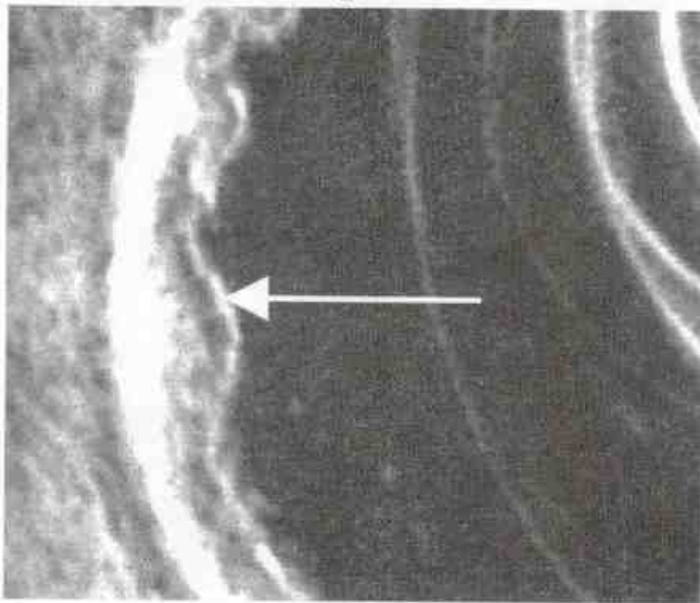
According to JGCA, tumor-infiltration into the submucosal layer not beyond a depth of 0.5mm in histological examination (SML1, submucosal microinvasion layer 1) does not exclude

**Tab. 2**

**Endoscopic mucosal resection according to the new classification of JGCA [4]**

	depth	histology	ulcer in the tumor	VM (vertical margin), LM (lateral margin)	ly v
R <sub>EA</sub>	T1	papillar or tubular	no ulcer	no tumor infiltration within 1mm of LM	ly0 v0
R <sub>EB</sub>	no residual tumors but not evaluable as "Resection EA"				
R <sub>EC</sub>	VM (+) or LM (+)				

**Fig. 1:**



**Endoscopic ultrasound revealed only a minimal thickened mucosal layer corresponding to the endoscopically detected lesion**

resolution EUS there was neither evidence for submucosa invasion nor signs of lymph node involvement. Considering the high risk of open surgery in this patient and the suitable type of that lesion aspiration-mucosectomy was performed as follows:

A needle for injection of 10 ml physiological saline solution was deposited beneath the lesion to elevate the submucosa along with the lesion, from the muscularis propria lying underneath. Subsequently a transparent plastic cap with an outer diameter of 14,0 mm (Olympus MAJ 291) guiding a snare, fitted to the tip of a conventional endoscope (Olympus GIF Q140) was brought into contact with the elevated lesion. Using the suction of the endoscope the target area was drawn into the plastic cap first. Secondly the electrosurgical snare was closed and activated. The resected single piece was retrieved for histological examination. Two hemoclips controlled a minor bleeding. The patient could be mobilized stepwise and discharged home after a few weeks. Histopathological examination confirmed complete resection of the tumor and limitation to the mucosal layer (R<sub>0</sub>, R<sub>EA</sub>). There were no signs of recurrence of the malignancy in the first follow up examination four months later.

**Results:**

Microscopic examination of the resected tissue (1,5 x 1,0 x 0,5cm) showed lamina propria and submucosa of the anterior wall of gastric corpus with only one area of high-grade epithelial dysplasia with focal transition into an infiltrative well-differentiated adenocarcinoma of papillary subtype (Figure 2, indicated by arrows), (ICD-O-C 8260/3; G1). The UICC stage was defined as pT1(m), N0, M0; UICC stage IA (according to UICC 1997). It infiltrated the lamina propria but did not reach the submucosa. A complete, curative tumor resection (R0 resection;

corresponding R<sub>EA</sub> resection according to JGCA 1998; table 1 and 2) was achieved, as defined by complete histopathological work up of the specimen. Figure 1 demonstrates normal gastric mucosa at the resection margins (indicated by asterisks). DNA sequencing of p53 after microdissection revealed a normal, wild type p53 gene. Table 3 shows the survival rate according to resection R<sub>EA</sub>.

During the first follow-up endoscopy four months later the concerning area was easily detected because of still present hemoclips. The subsequent histological examination of five biopsies displayed fibrosis, regenerative hyperplasia and chronic inflammation of the mucous membrane, but definitively no signs of persisting malignancy. Testing for Helicobacter pylori was negative confirming a successful eradication.

**Discussion:**

Aspiration mucosectomy with the aim of complete removal of the whole tumor is considered to be suitable only for early gastric cancers (EGC) without lymph node metastases. Therefore the indication has to be defined and identified very carefully. Distinguishing features to differentiate between EGC with lymph node metastases and EGC without metastatic lesions of the lymphatic nodes were described by Torii in 1994<sup>(6)</sup>. In his study, surgically resected early gastric carcinomas (n=217) were examined histopathologically. A positive correlation between the probability of lymph node metastases and the depth of invasion, the lesions diameter, possible ulcerative changes and the location was found. In EGC limited to the mucosa the incidence of lymph node metastases was only 3.4%, whereas the incidence was 23.5% in EGC with submucosal

incidence of lymph node metastases and the depth of invasion, the lesions diameter, possible ulcerative changes and the location was found. In EGC limited to the mucosa the incidence of lymph node metastases was only 3.4%, whereas the incidence was 23.5% in EGC with submucosal

**Tab. 1**

**Endoscopic mucosectomy of early gastric cancer has a high probability of cure if it meets the following criteria (JGCA):**

<b>Macroscopic criteria:</b>	superficial elevated subtype (Type 0 IIa) of 20mm or less in diameter or superficial depressed subtype (Type 0 IIc) of 10mm or less in diameter and no ulcerative change in the lesion;
<b>EUS criteria:</b>	tumor limited to the mucosal layer, T1(m);
<b>Histological criteria:</b> <b>Resection EA:</b>	tumor limited to the mucosal layer T1(m), papillary or tubular subtype, no ulcer and no ulcer scar, vertical margin negative VM(-), no tumor cells within 1mm of lateral margin LM(-), neither lymphatic nor venous invasion (ly0,v0).

## Endoscopic aspiration mucosectomy – a possibility for curative therapy of early gastric cancer (A case report)

Capka E., MD<sup>1</sup>, Jürgensen C., MD<sup>1</sup>, Koszka C., PhD, MD<sup>1</sup>, Kulamarva G., MD,  
Tannapfel A., MD<sup>2</sup>, Stölzel U., MD<sup>1</sup>

1-Dept. of Gastroenterology, Metabolic Disorders, Endocrinology, Oncology and Infectiology, Medizinische Klinik II, Klinikum Chemnitz, Teaching Hospital of the University of Leipzig, 09009 Chemnitz, Germany

2- Dept. of Pathology, University of Leipzig, Germany

### Abbreviations:

EGC = Early Gastric Cancer

EMR = Endoscopic Mucosal Resection

JGCA = Japanese Gastric Cancer Association

### Postal address for correspondence:

PD Dr. med. U. Stölzel, head of the department, Medizinische Klinik II,

Klinikum Chemnitz GmbH, Teaching Hospital of the University of Leipzig,

Flemmingstraße 2, D – 09009 Chemnitz, Germany, E-mail: u.stoelzel@skc.de

**Key words:** early gastric cancer, diagnosis, endoscopical therapy, mucosectomy

### Introduction:

The decision whether to perform endoscopic mucosectomy or surgery in the treatment of gastric cancer is of considerable clinical importance. Endoscopic therapy for gastric cancer is indicated only, if complete removal of the tumor is possible and no lymph node metastases are found.

The procedure was developed from endoscopic polypectomy and was first performed in Japan 15 years ago. It is now increasingly accepted as a versatile procedure in treating early gastric cancers. Since superficial or depressed subtypes of early gastric cancer (EGC) are common and are difficult to grasp with conventional snares, new techniques have to be found for easy and complete resection of such lesions. Moreover, it is also important to remove such superficial lesions completely. Strip biopsy, first done by Tada in 1983 opened the possibility for total resection with a surrounding safe margin of healthy tissue. However, only 65% of the lesions can be resected in one piece and special endoscopes with two channels are required<sup>(2)</sup>. In 1992, Torii introduced the endoscopic aspiration mucosectomy technique for removing lesions up to a diameter of 20mm in a single piece using conventional One-Channel-Endoscopes<sup>(3)</sup>. The alternative methods used, such as destroying the tumor with ethanol-injection, laser-thermo-coagulation or electrocoagulation were abandoned, largely because they did not allow subsequent histological examination of the specimen<sup>(4)</sup>.

Here we report a female patient with an early gastric cancer fulfilling the criteria of the Japanese Gastric Cancer Association for mucosectomy<sup>(1)</sup> mentioned below. Aspiration mucosectomy was carried out to remove the gastric lesion successfully. On examining the specimen histologically, the tumor was demonstrated to be confined to the mucosa with a margin of healthy tissue all around (R<sub>0</sub>, R<sub>EA</sub>). There were no signs of recurrence of the malignancy in the first follow up examination four months after the procedure. We consider aspiration mucosectomy to be a convincing method for treating early gastric cancer in particular for patients who are unfit for surgery due to their concurrent medical condition.

### Patient characteristics:

A 78-year-old female patient had undergone a total-

endoprosthesis of the right knee 6 months earlier, for a valgus-gonarthrosis with consecutive fracture of the right proximal tibia. Her prosthesis had to be explanted four months after the first surgery due to repeated fistulas and the development of signs of sepsis. In order to eliminate the focus of infection, an amputation above the right knee was performed. Subsequently, she developed renal failure (Creatinine 446µmol/l) secondary to septicemia and her general condition deteriorated. Based on a pre-existing mitral regurgitation congestive heart failure developed after intravenous fluid administration.

Hematemesis led to an endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract revealing several ulcers of the gastric antrum (Forrest III). Moreover, a suspicious, reddish, slightly elevated area, without ulceration, 4mm in diameter in the mucous membrane of the anterior wall of stomach 50cm from the upper incisors in half inversion was observed. The histopathological examination of biopsies obtained from the suspicious area displayed atypical cells and cell nuclei and a rebiopsy was recommended. As the urease-testing was positive for *Helicobacter pylori*, triple - eradication therapy (amoxicillin, clarithromycin and omeprazol) was given orally for seven days followed by a second endoscopy. While ulcers of the antrum had been healing up in the meantime, the morphological characteristics of the suspicious area in the anterior wall were unchanged. The second biopsy showed an adenoma with high-grade epithelial dysplasia and infiltration of the mucosa by an early adenocarcinoma of tubular subtype.

Because of co-existing illnesses the patient was considered unfit for surgery. After stabilizing the patient's general condition she agreed to an endoscopic aspiration mucosectomy.

### Methods:

Conventional video-endoscopy and endoscopic ultrasonography (EUS 7 and 20 MHz) were used for pretherapeutic staging and evaluation of the depth of infiltration. The lesion fulfilled the criteria for aspiration mucosectomy as mentioned below (see discussion): It was identified as an adenocarcinoma limited to the mucosal layer of histological tubular and macroscopic elevated subtype lacking ulcerative changes and smaller than 20mm in diameter<sup>(1,4,5)</sup>. Using high