

هلیکوباکتر پیلوری

عامل مهم در بوجود آمدن بیماریهای معده و دوازدهه

دکتر صادق مسرت

حدود ۳ میکرومومو قطری برابر ۰/۵ میکرومومو دارند و زیر میکروسکوپ الکترونیکی از یک غشاء بسیار صاف واز چهار تا ۶ تازک برخوردارند که از یک سر باکتری خارج می شوند. این باکتری ها گرم (Gram) منفی هستند و در یک فضای میکرو آنروفیل ودر حرارت ۳۷ درجه رشد می کنند. محیط رشد آنها باید حاوی خون اسب یا گوسفند می باشد. رشد آنها معمولاً ۳ روز طول می کشد وکولونی آنها در آگار در حدود یک میلیمتر عرض دارد.

مرکز سکونت باکتری

هلیکو باکتر در قشر موکوس مخاط معده و هم چنین در مخاط تغییر یافته و شبیه به مخاط معده که در اثنی عشر و مری مشهود است (Gastric Metaplasia) میتواند حضور داشته باشد. اما آنتر معده محل اقامت و سکونت اصلی این باکتری میباشد. این باکتری بداخل غشاء موکوسی مخاط نفوذ می کند و در قسمت نوک غشاء و سطح سلولهای مخاطی سکنی می گزیند. بعضی از این باکتری ها به غشاء سلول چسبیده بین دو سلول مخاطی وارد گشته و می تواند تا لامینا پروبریا نفوذ کند.

مکانیسم زندگی باکتری

قدرت حرکت هلیکو باکتر از مهم ترین خاصیت آن برای نفوذ به داخل موکوس و سکنی گزیدن در آن میباشد. تازکهای آن و فرم منحنی شکل به این باکتری اجازه می دهد که با سرعت و بدون محدودیت به موکوس نسبتاً سفت معده نفوذ نماید.

آنزیم اوره آز (Urease) که بمقدار زیاد از طرف باکتری تولید می شود. می تواند از اوره که همیشه در شیر معده موجود است بی کربنات و آمونیاک بسازد و محیط قلیائی در اطراف خود بوجود آورد تا بتواند اسید معده را خنثی سازد و در این محیط زندگی کند و همچنین به مکانهایی از موکوس حرکت کند که کمتر اسید معده در آنجا نفوذ کرده باشد. موکوس هم در اثر آمونیاک آزاد شده از فعالیت باکتری، ساختار خود را از دست داده و بیشتر نفوذ پذیر می شود و امکان دخول بهتر باکتری را در غشاء موکوسی بوجود می آورد. هنگامی که باکتری در مجاورت سلول مخاط ساکن شد شروع به سنتز اوره از می نماید که

مقاله زیر از تلفیق دو مقاله حاصل شده است. یک مقاله بوسیله گروهی از متخصصین گوارشی که در رابطه با هلیکوباکتر پیلوری فعالیت علمی می کنند برای آموزش پزشکان عمومی و داخلی نوشته شده و در آن از آخرین نتایج علمی تا اوایل سال ۱۹۹۴ استفاده شده است. این مقاله از طرف انجمن متخصصین بیماریهای گوارش آمریکا در سال ۱۹۹۴ منتشر شده است (۱). مقاله دیگر گزارشی است که از طرف انجمن ملی بهداشت آمریکا راجع به این باکتری در اوایل سال ۱۹۹۴ مورد تصویب متخصصین و محققین قرار گرفته است (۲). در آخر مقاله خلاصه ای از بررسی های علمی که در این باره در ایران انجام شده است برای اطلاع همکاران ارجمنده، اضافه شده است.

کشف هلیکو باکتر

با وجود اینکه هلیکو باکتر در اواخر قرن گذشته در مجاورت سلولهای مخاط معده دیده شده بود کسی به اهمیت وجود این باکتری در ایجاد ضایعات مخاطی توجه نکرد. در اواخر سال ۱۹۸۰ وارن و مارشال (Marshall & Warren) در ۵۸ مورد از ۱۰۰ بیماری که پشت سرهم از نظر آسیب شناسی گاستریت مزمن و فعال داشتند این باکتری ها را دیدند و آنها را به شکل باسیل هائی که بیچیده هستند شناسائی نمودند و توانستند در ۱۱ نفر از این بیماران باکتری ها را در محیط کشت ثابت نمایند و رابطه بین گاستریت مزمن فعال و حضور این باکتری را به اثبات رسانند.

انواع مختلف باکتری

این باسیل ها نوع جدیدی را تشکیل می دهند. از نظر رشد در هوا و محتویات DNA شبیه نوع کامپیلوباکتر می باشند (Campylos) از نام یونانی به معنی دارای انحناء گرفته شده است) و ابتدا کامپیلوباکتر پیلوری (Campylobacter Pylori) نامیده شدند. از آنجائیکه این باکتری خصائص دیگری دارد که در سایر اعضا کامپیلوباکترها دیده نمی شود در سال ۱۹۸۹ نام جدیدی برای این باکتری یعنی هلیکوباکتر پیلوری (Helicobacter Pylori) انتخاب شد که تاکنون مورد قبول همگان قرار گرفته است. در گربه و سگ و هم چنین بعضی از دیگر پستانداران دیده میشود. این باکتری ها طولی در

احتمالاً در متابولیسم باکتری هم بدون تاثیر نمی باشد.

خاصیت چسبندگی باکتری به سلول

بعد از نفوذ به داخل غشاء موکوسی این باکتری پروتئینهای ترشح می کند (Adhesins) که قابلیت چسبندگی و پیوستگی آنها به غشاء سلول زیاد می نمایند و به این وسیله سکنی گزیدن را عملی میسازند. از آنجا که ترکیبات بیسموتی قابلیت چسبندگی این باکتری را به سلولهای مخاطی از بین میبرند میتوان تصور کرد که قدرت چسبندگی (Adhesion) این باکتری از اهمیت خاص برخوردار باشد.

ایدیمبولژی و پاتوژنز عفونت هلیکو باکتر

این باکتری شایع ترین عفونت را در انسان به عنوان یک پذیرنده طبیعی بوجود می آورد شیوع این عفونت به سن و اوضاع اقتصادی و هم چنین به نژاد وابسته است و ارتباطی به جنس و استعمال دخانیات و مصرف داروهای ضد درد بطور کلی و NSAID بالاخص ندارد.

قبل از اینکه این باکتری شناخته شود زخم معده واثنی عشر را به اشکال متفاوتی تقسیم بندی میکردند بطور مثال در ممالک جهان سوم زخم معده بیشتر دیده میشود و گاستریت مزمن بیشتر به گاستریت آتروفیک و هم چنین سرطان معده منجر می شود اما در ممالک صنعتی بجز در مواردیکه داروهای NSAID مصرف می شود اغلب زخمها متعلق به اثنی عشر بوده و کمتر سرطان معده مشاهده میشود.

شیوع عفونت هلیکو باکتر با بالا رفتن سن در ممالک صنعتی زیادتر می شود به عنوان مثال شیوع عفونت در سن ۱۰ سالگی خیلی پائین و زیر ۵٪ می باشد اما در سن ۲۰ سالگی در حدود ۱۰٪ و در سن ۵۰ سالگی بین ۳۰ تا ۴۰ درصد در افراد مسن تر از ۶۰ سال بین ۴۰ تا ۶۰٪ می باشد. به نظر می رسد که در سنین پائین در افراد نسل جدید کمتر این عفونت دیده میشود. اما در ممالک جهان سوم به علت ابتلاء به عفونت در اولین سالهای پس از تولد، که به وضعیت و شرایط بهداشتی بد آنها وابسته است. تقریباً ۷۵٪ از کودکان مبتلا هستند و احتمالاً این عفونت برای تمام مدت عمر این نسل بطور فعال در آنها باقی می ماند.

رابطه شیوع این باکتری با نژاد و اوضاع اقتصادی

اختلاف بسیار چشمگیری بین نژادهای مختلفه در شیوع این باکتری در ممالک جهان وجود دارد. در آمریکای شمالی به عنوان مثال مردم آفریقائی تبار و اسپانیائی تبار به میزان زیادتری تا افراد اروپائی تبار این عفونت را دارند. در سیدنی (استرالیا) میزان بالاتری از عفونت بین مردمی که از جنوب اروپا به آنجا مهاجرت کرده اند تا مردمی که از شمال اروپا آمده اند مشاهده میشود.

Sitas وهمکاران میزان شیوع این باکتری را در رابطه با اوضاع اقتصادی در کشور انگلستان بررسی نموده اند و نشان داده اند که رابطه مستقیمی بین این دو وجود دارد. میزان عفونت در افراد طبقه پائین جامعه زیادتر

از افراد طبقات بالاست و کودکان افراد طبقه مرفه کمتر عفونت با این باکتری را نشان می دهند. (۳) علت شیوع بالای عفونت این باکتری در طبقات پائین هنوز نامعلوم است، ولی احتمالاً بستگی به وضعیت بهداشت، محیط تنگ خانه و تعداد زیاد افراد خانواده در این گروه دارد.

علت اصلی گاستریت مزمن فعال

عفونت با هلیکو باکتر امروز به عنوان مهمترین عامل بوجود آورنده گاستریت مزمن شناخته شده است. این باکتری باعث ضایعه سلولهاشده و یک التهاب موضعی بوجود می آورد. سلولهای آماسی در گاستریت حاد از تیپ نوتروفیل ها هستند کم کم در اغلب افراد این گاستریت تبدیل به گاستریت مزمن فعال می شود. افراد آلوده بمرور زمان وبا حضور عوامل خطرزای دیگر ممکن است دچار بیماری زخم اثنی عشر و معده بشوند.

رل مهم باکتری در بوجود آمدن بیماری زخم معده و اثنی عشر

در ۹۰٪ از بیماران مبتلا به زخم پپتیک این باکتری دیده شده است با وجود اینکه هنوز مکانیسم بیماری زائی این باکتری کاملاً مشخص نشده است ولی اهمیت این باکتری در ایجاد زخم پپتیک برای همه بررسی کنندگان مورد قبول می باشد.

بیماری زخم معده و اثنی عشر از دو راه ممکن است بوجود آید: یکی ترشح اسید بالا و دیگری عفونت با هلیکوباکتر مکانیسمی که با اسید مربوط است از اهمیت بخصوصی برخوردار است هنگامی که مخاط اثنی عشر آسیب دیده و مورد تهاجم مقدار زیادی اسید که وارد اثنی عشر می شود قرار گیرد یک بافت متاپلاستیک شبیه مخاط معده در مخاط اثنی عشر بدید می آید پس از آن به مرور زمان هلیکوباکتریلوری به مخاط تغییر شکل یافته شده نفوذ پیدا می نماید. ترشح گاسترین از آنتر معده افزایش یافته و اسید معده بالا میرود بخصوص اگر عفونت در مخاط آنتر بسیار پیشرفته باشد. تغییر شکل بافت در اثنی عشر (متاپلازی گاستریک) تهاجم باکتریها را پشت سر داشته و التهابی را بوجود می آورد که بالاخره این التهاب (دنودیت) به زخم منجر میشود.

میزان عود زخم در بیمارانی که مبتلا به زخم اثنی عشر یا معده هستند با حضور این باکتری بسیار بالاست. پس از ریشه کن کردن این باکتری عود زخم کاملاً از بین رفته و سیر بیماری زخم تغییر پیدا می کند و بهبودی طولی مدت بدست می آید. امکان عود یک زخم در بیمارانی که با ((آنتی بیوتیکها (تتراسیکلین و مترونیدازول) و مشتقات بیسموت)) و هم چنین رانیتیدین معالجه شده اند بسیار کمتر از افرادی است که فقط با رانیتیدین معالجه شده اند (۴).

در یک بررسی دیگر بیمارانی که در آنها زخم اثنی عشر عود متعدد داشت و هم چنین هلیکو باکتر داشتند هنگامی که با رانیتیدین یا رانیتیدین + مترونیدازول + آموکسی سیلین معالجه شدند و ۱۲ ماه مورد بررسی قرار گرفتند میزان عود بیماری در افرادی که این باکتری ریشه کن شده بود فقط ۲٪ بود در مقابل میزان عود در کسانی که این

باکتری در آنها هنوز وجود داشت ۸۵٪ بود.

مکانیسم ضایعه بوسیله هلیکوباکتر

بهترین دلیل برای اینکه این باکتری زخم اثنی عشر را بوجود می آورد میزان بسیار پائین عود در بیمارانی است که در آنها این باکتری کاملاً ریشه کن شده باشد. این باکتری مکانیسم هائی دارد که می تواند هم به زنده ماندن خود در شرایط نامساعد در محیط مخاط معده ادامه دهد و هم ضایعات بافتی را بوجود آورد. این مکانیسم ها عبارتند از:

اثر آنزیم اوره آز و ایجاد آمونیاک: اوره آز که ۶٪ پروتئین باکتری را تشکیل می دهد اوره موجود در شیر معده را تجزیه نموده و به بی کربنات و آمونیاک تبدیل می کند. آمونیاک هم از باکتری در مقابل محیط اسیدی محافظت می کند و هم خود ایجاد ضایعاتی را می نماید که بالاخره به از بین رفتن سلول مخاطی و کم شدن قدرت دفاعی موکوس میشوند.

سیتو توکسین ها و سیتوکین ها: سیتوتوکسین ها که بوسیله این باکتری ترشح می شوند در بوجود آوردن ضایعات مخاطی نقش مهمی را دارند. لنفوسیتها و نوتروفیل ها به عنوان سلولهای دفاع کننده در اثر هلیکوباکتر بطرف مخاط حرکت نموده سیتوکین ها (Cytokines) را ترشح می کنند که آنها باعث ایجاد التهاب بسیار حادی در مخاط معده میشوند.

لیپوساکاریدها: هلیکو باکتر لیپوساکاریدهایی را تولید می کند که معمولاً در مقایسه با لیپوساکاریدهای باکتری های اشریشیاکولی (E. Coli) و سالمونلا کمتر توکسیک بوده و به احتمال قوی در بوجود آوردن اولسر رل مهمی را بازی نمی کنند.

نوع انتقال عفونت با این باکتری

چگونگی کسب و انتقال این باکتری هنوز شناخته نشده است هم نشینی نزدیک با افراد در محیط بسته و یا در منزل امکان عفونت را از راه دهان به دهان و یا بوسیله آب و از راه مدفوع به دهان ایجاد می نماید و این ممکن است مهم ترین راه انتقال این عفونت باشد. مطابق بررسیهایی که در انگلستان انجام شده است عفونت موجود در افراد مسن به شرایط زندگی این افراد در زمان بچگی بخصوص در محیط خانوادگی با تعداد زیاد افراد خانواده در محیط کوچک و استفاده از یک تخت با دیگران وابسته است. یک گروه دیگر از محققین با آنالیز DNA باکتریائی نشان داده اند که انتقال این عفونت در بین افراد ۳ نسل از خانواده ای که مبتلا به بیماری زخم اثنی عشر بوده اند وجود داشته است و اعضای فامیل در این بررسی مبتلا به عفونت از هم شده اند امکان عفونت از راه دهان به دهان به علت وجود این باکتری در بزاق و پلاکهای دندان مورد تاکید قرار گرفته است و تحقیقات جدید با استفاده از روش Polymerase Chain Reaction (PCR) نشان داده است که این باکتری در پلاک دندانهای مبتلایان به بیماریهای معده و هلیکو باکتر

وجود دارد.

امکان انتقال از راه مدفوع به دهان هم بوسیله آلودگی آنها امکان پذیر است. بررسی کنندگان در آب چاههای شهر لیما در مملکت پرو توانستند بوسیله متد PCR این باکتری را کشف کنند خردسالانی که از آب چاه استفاده می کردند ۳ مرتبه بیشتر مبتلا به عفونت با هلیکوباکتر می شده اند تا بچه هائی که در منازل زندگی می کردند که آب لوله کشی وجود داشت و در این کودکان هم میزان درصد آلودگی با این باکتری بستگی به وضع اقتصادی خانواده ها داشت یک تیم از بررسی کنندگان در کشور گامبیا و انگلستان توانستند در مدفوع بچه ها باکتری فعال پیدا نمایند که این بررسی هم به نفع شیوع عفونت از راه مدفوع به دهان در شرایط نامطلوب محیط می باشد.

تشخیص و اهمیت هلیکوباکتر از نظر بالینی

از آنجا که ۹۰ تا ۱۰۰٪ از بیمارانی که مبتلا به زخم اثنی عشر هستند عفونت هلیکوباکتریائی دارند به عقیده بعضی از پژوهندگان اثبات وجود عفونت در این بیماران لازم بنظر نمیرسد در بیمارانی که وجود زخم به علت سندرم زولینگر-الیسون (Zollinger-Ellison Syndrome) و یا خوردن داروهای NSAID به عنوان تنها عامل بوجود آورنده زخم در معده مورد سؤال است و همچنین هنگامی که در بیمارانی که این باکتری ها بوسیله درمان ریشه کن شده اند در موارد عود زخم تست وجود باکتری از اهمیت بخصوصی برخوردار میشود.

تستهای تشخیصی

تشخیص حتمی عفونت با هلیکو باکتر یا مستقیماً با دیدن آن در آزمایش میکروسکوپی بافت یا اثبات آن در محیط کشت و یا بطور غیر مستقیم بوسیله تستهای ایمونولوژیکی از راه اندازه گیری پادزهرها برضد هلیکوباکتر و یا بوسیله اثبات وجود آنزیم اوره آز در معده شناخته می شود. این تست ها بطور خلاصه در اینجا بررسی می شوند:

تستهای غیر تهاجمی

تست تنفسی با اوره (Urea Breath Test) این باکتری بوسیله آنزیم اوره آز میتواند اوره را تبدیل به آمونیاک و کربن دی اکسید (CO₂) نماید. چنانچه کربن اوره با C₁₄ یا C₁₃ که رادیو اکتیو می باشند نشاندار شده باشد میتوان از این تست استفاده نمود. برای انجام آن بیمار مقداری از اوره را که کربن آن بوسیله کربن ایزوتوپ نشاندار شده است صرف می نماید، این اوره در برخورد با مخاط معده بوسیله اوره آز باکتری تبدیل به CO₂ و آمونیاک می شود و CO₂ پس از جذب بخون بلافاصله از راه تنفس خارج میشود که می توان آن را وارد محلولی نمود که این محلول به علت رادیواکتیو بودن کربن قابل اندازه گیری است. این تست معمولاً ۴ هفته پس از خاتمه درمان برای اثبات یا عدم اثبات ریشه کنی باکتری در بیمارانی که داروهای مناسب برای ریشه کن

کردن باکتری مصرف کرده‌اند انجام میشود و عدم وجود ماده رادیواکتیو در هوای بازدمی ۲۰ دقیقه یا نیمساعت پس از خوردن اوره دال بر ریشه‌کن شدن موفقیت آمیز این باکتری در بیمار است، امکان انجام این تست به داشتن دستگاه اسپکترومتری (در مورد C13) و یا دستگاه اندازه‌گیری ایزوتوپ بتا (در مورد C14) بستگی دارد. این تست دارای حساسیت ۹۷٪ و ویژگی صد درصد است.

سرولوژی

عفونت مزمن با هلیکوباکتر دارای اثرات ایمنولوژیک موضعی و سیستمیک با ایجاد ایمنوگلوبولین‌های از نوع IgM, IgA, IgG در سرم میشود. تست سرولوژیکی برای شناخت میزان عفونت در جامعه بسیار مفید بوده و از حساسیت بالایی برخوردار است، با ریشه‌کن کردن باکتری تیتراژ پادتن بمقدار کم ولی پس از ماهها پائین می‌آید و از این نظر برای ارزیابی در مورد نتیجه درمان کارساز نیست. در بازار جهانی کیت‌های (KITS) مختلفی با حساسیت بالای ۹۵٪ وجود دارند که به فاصله چند دقیقه در مجاورت با سرم میتوان وجود پادتن‌ها را ارزیابی نمود.

تست‌های تهاجمی

۱- تست اوره آز مانند تست تنفسی از خاصیت آنزیمی اوره آز باکتری که در مخاط معده وجود دارد استفاده میکنند که در آن اوره به آمونیاک و CO₂ تبدیل شده و باعث بالا رفتن PH محیط و تغییر رنگ اندیکاتور میشود. هلیکوباکتر تنها باکتری است که در مخاط معده از غلظت آنزیمی اوره آز بسیار بالا برخوردار است. انواع مختلف تست اوره آز وجود دارد که یا در محیط ژل آگار و یا محلول اوره و اندیکاتور فنل قرمز (Phenol Red) در مجاورت باکتری موجود دریافت بیوپسی رنگ زرد روشن محیط را به قرمز تبدیل میکند.

این تست که نتیجه آن چند دقیقه تا چند ساعت بعد از کنار هم قراردادن بافت با محیط بدست می‌آید ارزان بوده و از این نظر با مخارج بالای تست هیستولوژی و یا کشت در محیط قابل مقایسه نمیشود. از آنجائیکه باکتریها در همه سطح مخاط بطور یکسان وجود ندارند بهتر است دو بیوپسی از محل آنتر در انحناء کوچک و فاصله ۲ تا ۵ سانتیمتری از دریچه پیلور گرفته شود حساسیت و ویژگی این تست خیلی بالا است و چنانچه بیماری اندوسکوپیی شود انجام تست ساده ترین و ارزان ترین روش تشخیصی این باکتری میباشد.

۲- آزمایش هیستولوژی: دیدن باکتریها با هیستولوژی بهترین متد تشخیصی (Gold Standard) است که در آن این باکتریها با متد رنگ‌آمیزی همانوکسیلین ائوزین و یا Giemsa و یا Gram و یا رنگ‌آمیزی اختصاصی (Warthin-Starry) دیده میشوند. این باکتریها یک طول ۳ میکرومتر و قطر ۰/۵ میکرومتر بشکل مارپیچی در داخل مجاریها در مجاورت سلولهای مخاطی بصورت آبوه یا تک تک دیده

میشوند، فایده دیگری که تشخیص باکتری از راه هیستولوژی دارد ارزیابی میزان التهاب و شدت آن در مخاط معده است که بستگی تام با تعداد باکتریهای موجود در سطح مخاط را دارد. از عیوب این متد لزوم انجام اندوسکوپیی و تهیه لام هیستولوژی با مخارج بالای آنست.

۳- متد کشت باکتری: در کشت باکتری کولونیهای بخصوصی بوجود می‌آیند و باکتریها بوسیله خواص آنزیمهای Urease و کاتالاز و اکسیداز قابل تشخیص می‌شوند. فایده مهم این روش تشخیص اختصاصی بودن بالای آن و همراه با رشد باکتری مجاورت قراردادن آنتی بیوتیکها برای تعیین حساسیت و یا مقاومت در مقابل آنها میباشد، از عیوب این متد عدم رشد این باکتری در ۲۰ درصد موارد و مخارج زیاد آن بعلت احتیاج به محیط پیچیده است. محیط رشد باید بمقدار کم اکسیژن داشته و با CO₂ توام باشد باکتری در محیط ۲۷ درجه بعد از ۲ تا ۵ روز رشد میکند. کولونیها به شکل حبابهای بسیار کوچک آبی در سطح آگار قرار دارند. روشهای تشخیصی مختلف همراه با میزان حساسیت و ویژگی آنها فواید و عیوب هر کدام در نمودار زیر آمده است.

نتایج تستهای تشخیصی

بنظر میرسد که روش سرولوژی با صرفه ترین وسیله تشخیصی عفونت است بخصوص هنگامیکه نیازی به انجام اندوسکوپیی برای تشخیص در بیماری که قبلاً احتمالاً برای او اندوسکوپیی انجام گرفته است نباشد، اگر انجام اندوسکوپیی ضروری بنظر برسد تست اوراز با نمونه بدست آمده در اندوسکوپیی بهترین متد تشخیصی است. این تست در اینصورت از حساسیت بالا برخوردار بوده و انجام آن هم بسیار ساده است و هم نسبتاً ارزان است. برای اثبات ریشه کن شدن باکتری، تست تنفسی اگر در دسترس باشد نسبتاً ساده و روش غیر تهاجمی و تقریباً با صرفه است.

انتخاب بیماران برای تست تشخیصی باکتری

و ریشه کن کردن آن

در اوایل سال ۱۹۹۴ انستیتوی ملی بهداشت آمریکا در کنفرانسی که از متخصصین مختلف جهان در رابطه با بیماری زخم پپتیک و رل هلیکو باکتر تشکیل شده بود به این نتیجه رسید که تمام بیمارانی که دچار بیماری زخم پپتیک (اثنی عشر و معده) میباشند باید از نظر وجود باکتری با متد دقیق بررسی شده و در صورت عفونت حتماً با داروهای ضد باکتری و ضد زخم بلافاصله معالجه شوند، اگر بیماری برای مدت طولانی از داروهای مهار کننده اسید برای جلوگیری از عود زخم استفاده میکند باید بلافاصله از درمان ضد باکتری برخوردار شود. همچنین استفاده از داروهای ضد باکتری باید برای معالجه بیماران حامل باکتری که در آنها داروهای NSAID و آسپیرین در ایجاد زخمشان بی تأثیر نیستند پس از قطع آنها باید فراموش نشود. درمان پیشگیرانه برای جلوگیری از ظهور زخم در افراد حامل باکتری که تا کنون سالم بوده اند لازم نیست در انواع دیس پپسی‌ها که همراه با عفونت باکتری است

بصورت ارثی در خانواده آنها دیده میشود و عفونت با این باکتری هم دارند ، ریشه کن کردن باکتری در آنها برای از بین بردن احتمالی خطر سرطان معقولانه بنظر میرسد ، باید بررسیهای ضد باکتری و پیش نگر آینده کاهش یافتن میزان درصد سرطان معده را ثابت کند تا بتوان در جوامعی که سرطان معده با شیوع بالا وجود دارد استفاده از داروهای ضد هلیکوباکتر را برای پیش گیری از سرطان معده توصیه نمود . از آنجائیکه در لنفوم نوع مالت معده (MALT-Lymphoma) عفونت باکتری در ۹۲ درصد بیماران دیده شده است و درمان ضد باکتری باعث از بین رفتن لنفوم مالت معده از نوع زودرس آن شده است، امروزه در لنفومهای محدود به مخاط معده که از نظر هیستولوژی پیشرفته نیستند. درمان ضد باکتری توصیه میشود. بررسیهای آینده نشان خواهند داد که تا چه میزان میتوان در این بیماران خاص فقط ریشه کن کردن باکتری بعنوان تنها روش درمانی به درمان قطعی بیمار موفق شد.

تجربیات بالینی به اندازه کافی وجود ندارد که بتوان در این موارد از داروهای ضد باکتری برای بهبود دیس پپسی استفاده کرد. در بیمارانی که دچار خونریزی پس از زخم اثنی عشر شده اند چند بررسی نشان میدهد که ریشه کن کردن باکتری در افراد حامل باکتری در دراز مدت باعث پیشگیری از خونریزی مجدد می شود، به علت نبودن تجربیات فراوان توصیه میشود که علاوه بر ریشه کن کردن باکتری بهتر است تا کسب نتایج بیشتر طولانی تر در این زمینه باز هم با داروهای ضد اسید برای جلوگیری از عواقب وخیم برای زمان طولانی استفاده کنیم . در حالیکه رابطه زخم پپتیک با هلیکوباکتر مسلم است ولی در پیوستگی ظهور سرطان معده با این باکتری که یک عامل خطرناک محسوب میشود هنوز نتایج بالینی قطعی در دست نیست. از آنجائیکه خطر سرطان معده با پیدایش عفونت این باکتری در خیلی از ممالک اروپائی و آمریکای شمالی بالا است فقط در بیمارانی که سرطان معده

تست های اثبات هلیکوباکتر، حساسیت، ویژگی، فواید و عیوب آن

عیوب	فواید	ویژگی *	حساسیت *	روشهای تهاجمی :
معمولاً دوبیوسی لازم است امکان عدم شناسایی آن در صورت نبودن تجربه وجود دارد امکان منفی بودن کاذب با مصرف آنتی بیوتیک و Semithiconc، اسپره موضعی بیحس کننده و آلودگی با فرمالین وجود دارد آندوسکوپی برای برداشتن نمونه ضروری است.	بهترین متد تهاجمی. استفاده در همه جا. تجربه پاتولوژیست ضروری است	۹۵-۹۹٪	۹۳-۹۹٪	۱- هیستولوژی
مخارج آن زیاد است، نمونه احتیاج بداشتن محیط جهت بردن به آزمایشگاه دارد، نتیجه آن یک هفته طول میکشد ، مصرف آنتی بیوتیک نتیجه را به غلط منفی میکند	امکان تعیین حساسیت به آنتی بیوتیک یا مقاومت در مقابل آن عملی است	۱۰۰٪	۷۷-۹۹٪	۲- تست کشت باکتری
احتیاج به داشتن دستگاههایی برای اندازه گیری کربن نشانه دار C13 یا C14 دارد که در بعضی از مکانها وجود ندارد میباشد مصرف آنتی بیوتیک قبل از تشخیص ممکن است نتیجه را به غلط منفی نماید	نتیجه فوری قابل کسب است روش بسیار ساده است. تعداد هلیکوباکتر موجود را در سطح تمام معده نشان میدهد	۹۰-۱۰۰٪	۹۰-۹۸٪	روشهای غیر تهاجمی ۱- تست تنفسی
تست با وجود ریشه کن کردن باکتریها ماهها و سالها پس از درمان مثبت میماند ولی تیر آن بمرور زمان پس از سه تا شش ماه بیش از ۲۰ درصد پائین می آید	بهترین روش تشخیص و غیرتهاجمی ارزان قیمت است هنگامی که آندوسکوپی نتواند انجام شود	۸۹-۹۹٪	۸۸-۹۶٪	۲- تستهای سرولوژی الیزا (Elisa)

درمان زخم پپتیک ، گذشته ، حال و آینده

قبل از اینکه هلیکوباکتر کشف شود اهمیت آن در بوجود آوردن زخم روشن گردد، برای معالجه زخم پپتیک واز بین بردن درد در بیماران مختلف از داروهای پائین آورنده اسید بهره گیری میشد. اما حال در اغلب بیماران مبتلا به زخم پپتیک بخصوص در زخم اثنی عشر هدف بهبودی کامل اولسر است. متأسفانه ریشه کن کردن باکتری با داروهای ضد میکروبی و مشتقات بیسموت همیشه موفقیت آمیز نیست. قدرت ضد باکتری بعضی از آنتی بیوتیک ها بوسیله اسید داخل معده خنثی میشود. با آنکه مترونیدازول در محیط اسیدی قدرت ضد باکتری خوبی دارد ولی پس از مدتی باکتریها نسبت به آن مقاوم میشوند باکتری هم که در فضای داخل حفره ها قرار دارد بوسیله ماده موکوس که در اطراف آن وجود دارد ممکن است محافظت شده و مانع از نفوذ دارو و اثر سیستمیک آن شود. در حال حاضر بنظر میرسد که برای ریشه کن کردن باکتری باید لااقل از مشتقات بیسموت همراه با دو آنتی بیوتیک یکی مترونیدازول و دیگری تتراسیکلین ویا آموکسی سیلین استفاده نمود که از آن بنام درمان سه دارویی Triple Therapy نام برده میشود.

درمان سه دارویی

درمان سه دارویی از ترکیب مشتقات بیسموتی ، مترونیدازول و همچنین تتراسیکلین یا آموکسی سیلین تشکیل میشود. در این رژیم عوارض جنبی در ۲۵٪ از افراد بوجود می آید و بیشتر شامل خستگی ، تهوع و طعم بد زبان ویا در صورت صرف آموکسی سیلین اسهال عفونتهای اپورتونستیک و کولیت پسودومامرانو می باشد. در نتیجه این عوارض ممکن است بعضی از افراد نتوانند این داروها را تحمل کنند. و میزان ریشه کنی که تا ۷۵ الی ۹۰ درصد گزارش داده شده است پائین بیورد، موفقیت این رژیم بستگی به جلب اعتماد بیماران و صحبت طولانی با آنان دارد به بیماران باید گفته شود که امکان معالجه طویل المدت زخم آنها بستگی به خوردن دارو و تحمل عواقب جانبی آن بمدت چند روز دارد. که در نتیجه موفقیت ریشه کن کردن باکتری بدینوسیله به میزان مطلوب ۹۰٪ افزایش می یابد. مشتقات بیسموت مانند بیسموت سوب سالیلات ۵۰۰ میلیگرم چهار نوبت در روز یا بیسموت کلونیدی ۱۲۵ میلیگرم چهار نوبت در روز مترونیدازول ۲۵۰ میلی گرم چهار نوبت در روز و تتراسیکلین ۵۰۰ میلیگرم یا بجای آن آموکسی سیلین ۵۰۰ میلیگرم چهار نوبت در روز برای مدت دو هفته قبل از غذا باید مصرف شود. بررسی های جدید نشان داده است که مصرف چهار مرتبه در روز لازم نیست و میتوان برای بالا بردن همکاری بیمار دوز روزانه را در دو نوبت صبح و شب بعد از غذا تجویز کرد. عدم موفقیت درمانی در این رژیم در مرحله اول بعلت مصرف نکردن مرتب داروها بوسیله مریض و سپس وجود باکتریهای مقاوم در مقابل مترونیدازول است. در بررسی که بوسیله George و همکاران انجام گرفت و پیگیری بیماران تا ۴

سال ادامه یافت. هیچکدام از ۲۴ بیماری که در آنها باکتری ریشه کن شده بود دچار عود زخم نشدند. (۵) در بررسی دیگری که در آمریکا انجام شد در یک گروه بیماران با یک رژیم سه دارویی همراه با رانییتیدین برای دو هفته ودر گروه دیگر فقط با رانییتیدین برای ۲ تا ۶ هفته مداوا شدند میزان عود اولسر پس از یکسال در گروه اول با اولسر اثنی عشر ۱۲٪ و در گروه دوم ۹۵٪ ودر بیماران مبتلا به زخم معده در گروه اول ۱۳٪ ودر گروه دوم در مقایسه ۷۴٪ بود. عود بیماری فقط به علت عدم موفقیت در ریشه کن کردن باکتری و مصرف داروهای NSAID بود. (۴)

رژیمهای دو دارویی

برای تحمل بیشتر بیماران ابتدا از ترکیب داروی آنتی بیوتیک آموکسی سیلین همراه با داروهای پائین آورنده اسید مانند امپرازول (۲۰ میلیگرم در روز) برای دو هفته استفاده شده است. میزان ریشه کن کردن باکتری در رژیم سه دارویی ۸۴٪ و در رژیم دو دارویی ۷۸٪ در اولین سری گزارش شده است. در حالیکه میزان درصد عوارض جانبی رژیم دوم بسیار پائین بوده است. ولی در مطالعات بعدی در آمریکای شمالی و هم چنین در ایران نشان داد که میزان درصد ریشه کن کردن بوسیله این رژیم دو دارویی در مقایسه با سه دارویی پائین بوده و نمیتواند بعنوان رژیم خوب با موفقیت بالا جهت ریشه کن شدن توصیه شود.

در تکمیل بررسی بالا یک گروه دیگر از ایتالیا (Bazzoli) با رژیم درمانی سه دارویی امپرازول ۲۰ میلیگرم در دو نوبت و کلاریترومایسین ۲۵۰ میلیگرم در دو نوبت در روز و تینیدازول (Tinidazole) پانصد میلیگرم دو مرتبه در روز برای مدت فقط یک هفته موفق شدند در ۹۵٪ از ۶۵ بیمار باکتری را ریشه کن کنند (۶) بجای Tinidazole میتوان از مترونیدازول ۵۰۰ میلیگرم دو مرتبه در روز با امکان ریشه کن کردن ۹۵٪ استفاده نمود. در ۲۳۹ بیماری که با رژیم Bazzoli تا بحال درمان شده اند میزان ریشه کن کردن باکتری بیش از ۹۱٪ بوده است. (۷) بنظر میرسد که از همه این رژیم ها این رژیم که رقیب رژیم سه دارویی بیسموت ، تتراسیکلین یا آموکسی سیلین و مترونیدازول است، بهترین رژیم درمانی باشد. در حال حاضر رژیم سه دارویی بیسموت و تتراسیکلین و مترونیدازول بهترین رژیم درمانی ارزیابی شده است. در صورت عدم دسترسی به ترکیبات بیسموتی میتوان از امپرازول ۴۰ میلیگرم در روز و یا رانییتیدین با دوز بالا یعنی ۳۰۰ میلیگرم دو مرتبه در روز استفاده کرد، داروهای مهار کننده هیستامین با بالا بردن PH معده غلظت آنتی بیوتیک را در سلولهای مخاطی معده بالا برده و اثر ریشه کن کردن آنتی بیوتیک ها را تشدید می نماید. در بررسی های سابق مدت زمان تجویز روش سه دارویی در ابتدا چهار هفته و بعد دو هفته تعیین شده بود در بررسیهای جدید نشان داده شده است که در صورت انتخاب رژیم ایتالیایی Bazzoli با سه داروی امپرازول ، کلاریترومایسین و مترونیدازول یا تینیدازول میزان ریشه کن کردن باکتری با تجویز داروها بمدت یک هفته در مقایسه با دو هفته کمتر

نمی‌شود با درمان یک هفته میزان درصد عوارض جانبی کاهش یافته و از نظر اقتصادی هم درمان با صرفه تر می‌شود.

روش پیگیری با بیماران پس از ریشه کن کردن باکتری

با درمان ضد باکتری اغلب بیماران در فاصله چند روز درد خود را از دست داده و پس از یکسال تا چند سال بدون عود زخم به زندگی عادی بدون دارو ادامه می‌دهند، میزان عود عفونت با باکتری در صورت ریشه کن کردن باکتری در ممالک صنعتی کمتر از ۱ درصد در سال گزارش شده است ولی در ممالک غیر صنعتی عود بیماری که با عفونت مجدد مخاط معده پس از ریشه کن کردن باکتری همراه است تا ۲۰ درصد گزارش داده شده است گرچه پیگیری بیماران با اندوسکوپی از نظر ریشه کن شدن باکتری جالب است ولی از نظر عملی هم در صورت موفقیت و هم در صورت عدم موفقیت در ریشه کن کردن باکتری نحوه پیگیری بیمار تغییر نمی‌یابد. به بیمار باید سفارش شود که در صورت ظهور مجدد درد شکم به پزشک مراجعه نماید. در این حال تجربه نشان داده است که درمان مجدد با همان رژیم سابق یا رژیم دیگر و تاکید بر اینکه مصرف منظم و بدون توقف سه دارو شرط اصلی درمان در ریشه کن کردن باکتریها است با موفقیت رضایت بخشی همراه خواهد بود.

تجارب ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری در ایران

عفونت با باکتری هلیکو در ایران مانند تمام کشورهای جهان سوم بسیار شایع است، در دو گروه مردم از، یعنی مردان عشایر قشقایی که بطور رانندگی از ۱۱ منطقه آنها انتخاب شده اند و در گروه دیگر کارگران کارخانه سایبا و جهان کرج که همه ۳۵ سال به بالا بوده اند آنتی بادی ضد باکتری با روش الیزا در سرم اندازه گیری شده است میزان درصد عفونت در ۴۱۲ مرد عشایری ۸۶/۳٪ و در ۴۷۰ کارگر دو کارخانه مذکور ۹۱٪ بود (۸). از آنجائیکه میزان درصد عفونت در گروههای سنی ۳۵ تا ۴۵ ساله و ۵۵ تا ۶۵ ساله یکسان بود میتوان نتیجه گرفت که عفونت در سنین پائین تر از ۳۵ سال احتمالاً در کودکی کسب شده باشد. از این نظر شاید میتوان تصور نمود که امراض معده و زخم مربوط به هلیکوباکتر باید در ایران بسیار شایعتر از ممالک دیگر باشد همانطوریکه بررسیهای اپیدمیولوژیکی در گروه کارگران ثابت کرده است (۸).

در اولین بررسی که در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر در شیراز انجام شد تأثیر روش درمانی سه دارویی در یک گروه با بیسموت ساب نیترات (Bismuth subnitrate) و تتراسیکلین برای دو هفته و مترونیدازول برای دو هفته بعد با تأثیر درمان با رانیتیدین تنها (Ranitidin) برای چهار هفته در بهبودی کامل زخم اثنی عشر مقایسه شد. پس از ۴ هفته میزان درصد التیام زخم اثنی عشر با ۹۴٪ در اثر مصرف سه دارویی زیادتیر از میزان التیام در بیماران متعلق به گروه رانیتیدین تنها با ۷۶٪ و میزان ریشه کن کردن باکتری در حدود ۴۷٪ در گروه سه دارویی بود. ۸٪ بیماران نتوانستند به علت استفراغ و تهوع در گروه روش سه دارویی

مصرف این داروها را تحمل کنند. در این بررسی نشان داده شده که بیسموت و آنتی بیوتیک به تنهایی بدون مصرف داروهای بائین آورنده اسید قادر به التیام زخم اثنی عشر می‌باشند و خنثی کردن فعالیت هلیکوباکتر و یا ریشه کن کردن آن بهبودی زخم را سرعت می‌بخشد. بعلاوه برخلاف تصور بسیاری از بررسی کنندگان که داروهای مهارکننده هیستامین را برای التیام زخم تا چهار هفته تجویز می‌کنند احتیاجی به تجویز این دارو نیست. (۹)

در بررسی دیگری که در شیراز انجام شد رژیم سه دارویی بیسموت، تتراسیکلین و مترونیدازول (داروی اول برای چهار هفته و داروهای دیگر برای دو هفته) در ۳۹ بیمار با رژیم دیگر امپرازول (Omeprazole) و آموکسی سیلین در ۴۶ بیمار و همچنین رژیم امپرازول آموکسی سیلین و تینیدازول (Tinidazol) در ۴۳ بیمار و هر کدام برای دو هفته با هم مقایسه شدند، با اینکه عوارض جانبی در رژیم اول در ۴۵٪ از بیماران دیده شد ولی فقط ۳ نفر از ۴۳ نفر نتوانستند دارو را تحمل نمایند و مجبور به ترک مصرف دارو شوند در رژیم سه دارویی میزان التیام اثنی عشر با ۹۷٪ بطور معنی دار ($P < 0.01$) بیشتر از میزان درصد التیام زخم در دو رژیم دیگر با ۷۴٪ و ۷۳٪ بود. میزان ریشه کن شدن باکتری هم با ۸۵٪ در رژیم سه دارویی اختلاف فاحشی با موفقیت در ریشه کن کردن باکتری در رژیم های دوم با ۳۵٪ ($P < 0.0001$) و رژیم سوم با ۵۸٪ داشت. ($P < 0.02$) بطوریکه در بیماران ایرانی رژیم کلاسیک سه دارویی بیسموت و تتراسیکلین و مترونیدازول هم از نظر میزان التیام زخم و هم از نظر ریشه کن کردن در مقایسه با دو رژیم دیگر درمانی بهتر بودند. پس از یکسال پی گیری در این بیماران میزان درصد عود دردهای مربوط به زخم در هر سه رژیم به ترتیب با ۱۶٪، ۱۸٪ و ۱۹٪ همسان بود. بنظر میرسد که برای دیدن اختلاف در میزان درصد عود در هر سه رژیم احتیاج به بررسی های طولانی تر باشد (۱۰). در بررسی دیگری که در بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام گرفت، روش سه دارویی کلاسیک (بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین) (داروی بیسموت برای چهار هفته و داروهای دیگر برای دو هفته) با روش دو دارویی امپرازول و آموکسی سیلین با هم در رابطه با سرعت سیر بهبودی زخم و همچنین ریشه کن شدن باکتری در ۹۳ بیمار (۴۵ نفر در گروه اول و ۴۸ نفر در گروه دوم) با هم مقایسه شد. در این مقایسه التیام زخم اثنی عشر پس از دو هفته با ۳۳٪ در روش سه دارویی در مقابل ۷۷٪ در روش دوم اختلاف فاحش داشت ($P < 0.00002$) ولی پس از ۶ هفته در بررسی آندوسکوپی با رژیم دو دارویی میزان درصد التیام زخم با ۶۶٪ کمتر از میزان التیام زخم در رژیم سه دارویی با ۷۷/۶٪ بود با اینکه این اختلاف معنی دار نبود این میزان درصد بالای التیام زخم در رژیم سه دارویی نشانه آن است که با ریشه کن کردن باکتری شتاب التیام زخمها سریعتر است، همانطور که از مطالعات در بیماران شیرازی نتیجه گرفتیم میزان درصد ریشه کن کردن باکتری با روش سه دارویی با ۵۲٪ زیادتیر از میزان با روش دو دارویی یعنی با ۳۰٪ بود

کاملاً ریشه کن شد. سه نفر از این ۶۱ نفر (۹/۴٪) و ۴ نفر از آن ۴۰ نفر که هنوز باکتری داشتند (۱۰٪) در فاصله این مدت دچار خونریزی مجدد شدند و این نشان می‌دهد که میزان درصد خونریزی بوسیله ریشه کن کردن باکتری در مدت یکسال کاملاً پائین می‌آید. (۱۲)

از جمع بندی این بررسی‌ها به این نتیجه می‌رسیم که بر خلاف نتایج بدست آمده در کشورهای دیگر میزان درصد ریشه کن کردن باکتریها در بیماران ایرانی زیاد نیست و پاسخ خوبی به درمانهای معمول در اروپا و آمریکا نمی‌دهند. احتمالاً میزان عود عفونت و عود بیماری باید در بیماران ایرانی در مقایسه با بیماران کشورهای اروپائی زیادتر باشد که این مسئله انتخاب روش درمان اختصاصی را می‌طلبد که میبایستی راجع به آن در بیماران ایرانی مطالعات دقیقتری بعمل آید.

($P=0/056$)، جز در یک بیمار از گروه سه داروئی که بعلت مصرف تتراسیکلین مبتلا به (Ulcerative Esophagitis) شده و مجبور به ترک درمان سه داروئی شد همه بیماران با وجود اینکه ۴۳٪ برای شش روز احساس تهوع میکردند. درمان دو هفته را تحمل نموده و توانستند با موفقیت به پایان درمان برسند. (۱۱)

در بررسی دیگری که در شیراز انجام شد در بیمارانی که مبتلا به زخم اثنی عشر بوده و بعلت خونریزی در بیمارستان معالجه میشدند چنانچه باکتری آنها با تست اوراز مثبت بود با درمان کلاسیک سه داروئی برای ریشه کن کردن باکتری معالجه انجام گرفت. بیماران در گروهی که باکتری ریشه کن شده بود برای دوازده ماه با گروه دیگر که باکتری در آنها ریشه کن نشده بود ولی آنها راتیئیدین ۱۵۰ میلیگرم هر روز مصرف میکردند مقایسه شدند. در ۶۱ بیمار (۶۰٪ از همه بیماران) باکتری

References

- 1- Fennerty M.B. "The Digestive Health Initiative, H.Pylori Education Campaign Scientific Advisory Board" Amer. Gastroenterol. Assoc. and Amer. Gastroenterol. Associ. Foundation, Bethesda, 1994.
- 2- Smoot D.T. and Hamilton F.A. "Summary of the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Helicobacter pylori" Gastrointestinal Diseases Today, 1995; 4:1-10
- 3- Sitas F., Forman D, Jamell J.W.G. et al "Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men" Gut 1991;32:25-28
- 4- Graham D.Y., Lew G.M. Klein P.D. et al "Effect of treatment of Helicobacter infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer" Ann Intern Med. 1992; 116:705-708
- 5- George L.L., Borody T.J., Andrews P. et al "Cure of duodenal ulcer after eradication of H.Pylori" Med.J.Aust. 1990;153:145-149.
- 6- Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S. et al "Short-term low dose triple therapy for eradication of H. Pylori" Eur J Gastroenterol & Hepatol 1994;6:773-776.
- 7- Goddard A. and Logan R. "One-week low-dose triple therapy: new standards for H.Pylori treatment" Europ. J.Gastroenterol.Hepatol. 1995;7:1-3
- 8- Massarrat S., Saberi-Firoozi M., Soleimani A., et al. "Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran" Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995;7:427-433
- 9- Massarrat S., Dehbashi N., Salari S. et al. "Comparison of two treatment regimens (4 weeks ranitidine versus 2 weeks bismuth and tetracycline followed by 2 weeks metronidazole) for acute duodenal ulcer and ulcer relapse" Europ. J. Gastroenterol.Hepatol. 1992;4:877-880
- 10- M. Saberi-Firoozi, S. Massarrat, et al. "Effect of triple therapy or Amoxicillin+Omeprazole or Amoxicillin + Tinidazole + Omeprazole on duodenal ulcer healing, Eradication of H.Pylori and prevention of ulcer relapse over a 1 year follow-up period, a prospective randomized and controlled study" Amer.J.Gastroenterol. 1995;90:1419-1423
- 11- Kashifard M. et al "unpublished data"
- 12- Fakhreih S., Rahemi M., Dehbashi N., et al. "Eradication of H.Pylori vs ranitidine maintenance therapy for prevention of duodenal ulcer bleeding" 4th united European Gastroenterol Week Berlin, Gut 1995, Suppl 2, A236.