

The Role of *Helicobacter Pylori* in Human's Diseases and Health

Farideh Siavoshi ^{1,*}

¹Department of Microbiology, School of Biology, University College of Sciences, Tehran University, Tehran, Iran

ABSTRACT

After a long time of searching for microbial agents responsible for gastric disorders, in 2005 the noble prize was given to Robin Warren and Barry Marshall for the isolation of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) from human stomach and discovering the association between *H. pylori* infection and gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer. Currently, an important part of research on digestive diseases is concerned with microbiology of *H. pylori* and its control, with the aim of preventing peptic ulcers and gastric cancer. Reports indicate that peptic diseases are developed as the consequence of interaction between *H. pylori* infection, genetic background of the human host, and the lifestyle of individuals. As most of *H. pylori*-infected individuals are asymptomatic, the role of host genetics and lifestyle might be more important than what previously suggested. Up to now investigators have not been successful to show that *H. pylori* isolates from gastritis, ulcer, and cancer are different. *H. pylori* acquisition occurs during childhood and food ingestion and close contact of infant with mother are the most probable routes of bacterial transmission. High frequency of *H. pylori* infection in many human populations indicates that the bacterium might have been established in yeast as an environmental host. Inside yeast *H. pylori* is protected from environmental stresses and can have access to plenty of food. Furthermore, yeast can serve as a reservoir for *H. pylori*, which facilitates bacterial spread in the environment as well as within human hosts. It has been suggested that *H. pylori* could have jumped from an intermediate host to humans and migrated along with human host from Africa to different geographic regions of the world. Peptic ulcer and gastric cancer are the important consequences of *H. pylori* infection that can be treated or prevented, in most of the cases, by antimicrobial therapy. Reports indicate a considerable decrease in peptic ulcers; however gastric cancers is one of the important issues in medical practice. Reports show high incidence of gastric cancer in northern provinces of Iran including Mazandaran, Guilan, Golestan, and Ardabil. High-incidence regions of gastric cancer are located in Asia and comprise a cancer belt that passes through Japan, Korea, certain regions in China, and Northern Iran. In Iran gastric cancer is the most prevalent cancer in men and the third cancer in women. Ardabil is the highest in the incidence of gastric and esophageal cancers. Eradication of *H. pylori* has been recommended in cases of gastric ulcer and those patients at the risk of gastric cancer. Occurrence of a considerable number of *H. pylori*-infected individuals in different human populations without symptoms indicates that *H. pylori* might be a beneficial human commensal microorganism rather than a pathogen.

Keywords: *H. pylori*, Epidemiology, Peptic ulcers, Gastric cancer

please cite this paper as:

Siavoshi F. The Role of *Helicobacter Pylori* in Human's Diseases and Health. *Govaresh* 2019;24:128-139

*Corresponding author:

Farideh Siavoshi, PhD

University of Tehran, Enghelab avenue, Tehran

14176-14411, Iran.

Tel: + 98 21 61112460

fax: + 98 21 66492992

E-mail: Farideh.siavoshi@yahoo.com

Received: 04 Apr. 2019

Edited: 01 Aug 2019

Accepted: 02 Aug 2019

نقش هلیکوباکتر پیلوری در بیماری و سلامت انسان

فریده سیاوشی^{۱*}^۱ بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، ایران

چکیده

پس از سال‌ها جستجوی دانشمندان برای پیدا کردن رابطه بین میکروب‌ها و بیماری‌های معده، در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل پزشکی به رابین وارن و باری مارشال برای جداسازی هلیکوباکتر پیلوری از معده انسان و کشف رابطه آن با بیماری‌های معده اعطا گردید. امروزه بخش مهمی از تحقیقات بیماری‌های گوارشی مربوط به مطالعه میکروبیولوژی هلیکوباکتر پیلوری و نحوه کنترل آن بمنظور پیشگیری از بروز زخم و سرطان معده اختصاص دارد. مطالعات نشان داده که عفونت هلیکوباکتر پیلوری، ژنتیک میزبان و عادات روزمره میزبان انسانی در تعیین نوع عارضه گوارشی موثر هستند. از آنجا که اغلب افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بدون عارضه هستند، نقش عوامل دیگر بیشتر مطرح می‌شود. دانشمندان تا بحال موفق نشده‌اند نشان دهند که سویه‌های جدا شده از گاستریت، زخم یا سرطان متفاوت هستند. زمان ورود باکتری به دستگاه گوارش انسان دوره کودکی و احتمال‌ترین راه خوردن، آشامیدن و تماس نزدیک مادر به فرزند مطرح می‌شود. شیوع زیاد باکتری در بسیاری از جوامع بشری نشان می‌دهد که شاید باکتری در مخمر به عنوان یک میزبان محیطی مستقر می‌شود، که نه تنها از استرس‌های محیطی حفظ می‌شود و به مواد غذایی دسترسی دارد بلکه انتشار آن در محیط و بین میزبان‌های انسانی توسط مخمر تسهیل می‌شود. در تایید این موضوع، گفته می‌شود که هلیکوباکتر پیلوری از یک میزبان واسطه به انسان منتقل شده است و همراه انسان از آفریقا به نقاط جغرافیایی مختلف مهاجرت کرده است. زخم پپتیک و سرطان معده پیامدهای مهم عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند که در بسیاری از موارد با درمان آنتی‌بیوتیکی عفونت باکتری قابل درمان و پیشگیری می‌باشند. شیوع زخم پپتیک به دلیل درمان آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری رو به کاهش است ولی سرطان معده همچنان مشکل پزشکی مهمی بشمار می‌آید. شیوع بالای این سرطان در نواحی شمالی ایران شامل استان‌های مازندران، گیلان، گلستان و اردبیل گزارش شده است. مناطق پر شیوع سرطان معده در آسیا قرار دارد و به صورت کمربندی از ژاپن، کره، مناطقی در چین و شمال ایران می‌گذرد. در ایران سرطان معده شایعترین سرطان در مردان و سومین در زنان است. اردبیل پر شیوع‌ترین منطقه از نظر شیوع سرطان معده و مری است. ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری باید در موارد زخم و آنهایی که تحت خطر ابتلا به سرطان هستند صورت گیرد. به دلیل این که عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بسیاری از جوامع بشری شایع و اغلب بدون عارضه است، این امکان مطرح می‌شود که شاید هلیکوباکتر پیلوری نقش بیشتری در سلامت انسان داشته باشد تا در بیماری.

کلید واژه: هلیکوباکتر پیلوری، اپیدمیولوژی، زخم پپتیک، سرطان معده

گوارش / دوره ۲۴، شماره ۳ / پاییز ۱۳۹۸ / ۱۳۹-۱۲۸

تاریخچه:

تا اواخر قرن نوزدهم وجود باکتری‌های مارپیچی در نمونه‌های بافت و شیره معده انسان همیشه توجه پاتولوژیست‌های اروپایی را بخود جلب می‌کرده است (۱) ولی به دلیل این که نمی‌توانستند این میکروارگانیسم‌ها را کشت بدهند و مطالعه کنند، موضوع ارتباط آنها با بیماری‌های گوارشی به فراموشی سپرده شد. تا این که در سال ۱۹۸۳ در استرالیا یک محقق علاقمند به نام باری مارشال^۱ که با یک استاد پاتولوژیست به نام رابین وارن^۲ کار می‌کرد توانست با استفاده از محیط کشت غنی شده و گرمخانه‌گذاری در شرایط میکروآتروفیلی (کم اکسیژن)، هلیکوباکتر پیلوری را از بیوپسی معده افراد مبتلا به بیماری‌های گوارشی کشت بدهد. معمولاً کشت بیوپسی‌ها پس از ۴۸ ساعت منفی

*نویسنده مسئول: فریده سیاوشی

تهران، خیابان انقلاب، دانشگاه تهران

صندوق پستی ۶۴۵۵-۱۴۱۵۵

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۱۲۴۶۰

نمابر: ۰۲۱-۶۶۴۹۲۹۹۲

پست الکترونیک: Farideh.siaoshi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۱/۱۵

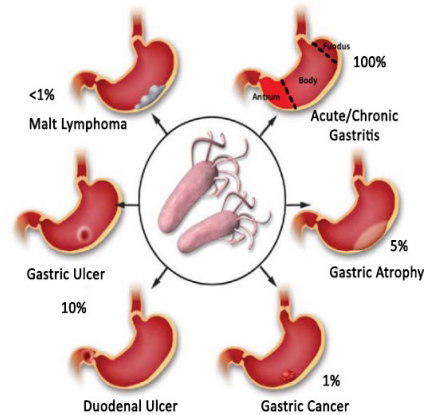
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۸/۰۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۱۱

1. Barry Marshall
2. John Robin Warrens

بصورت آسیب‌های شدیدتر یعنی زخم پپتیک بروز نماید و یا در حدود ۱٪ منجر به سرطان معده و لنفومای مالت شود (شکل ۱). (۸-۵) پس از این که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با آنتی‌بیوتیک منجر به بهبود زخم پپتیک شد، در سال ۱۹۹۴ انستیتو ملی سلامت در آمریکا (NIH) درمان زخم‌های گوارشی با آنتی‌بیوتیک ضد هلیکوباکتر پیلوری را تصویب کرد. (۹) بطور مشابه در سال ۱۹۹۴ آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) زمانی که ریشه‌کنی ضد هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به لنفومای مالت منجر به پس رفت و بهبود سرطان شد، درمان آنتی‌بیوتیکی عفونت هلیکوباکتر پیلوری را تایید کرد و هلیکوباکتر پیلوری را در گروه کارسینوژن‌های نوع اول قرار داد. (۱۰) این اتفاقات باعث خوشحالی بود زیرا با مصرف آنتی‌بیوتیک و اقدامات ضد میکروبی در درمان زخم و سرطان معده و نجات بیماران امکان پذیر شده بود. بنابراین امروزه بخش مهمی از تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش مربوط به مطالعه میکروبیولوژی هلیکوباکتر پیلوری و نحوه کنترل آن بمنظور پیشگیری از بروز زخم و سرطان معده در جوامع بشری است.

مطالعات نشان داده خصوصیات ژنتیکی فرد و عوامل محیطی شامل نوع تغذیه، کشیدن سیگار، استرس و غیره در تعیین پی‌آمدهای ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری نقش موثر دارند. عبارت دیگر اندرکنش هر سه عامل: هلیکوباکتر پیلوری، ژنتیک میزبان انسانی و عوامل محیطی، نوع عارضه گوارشی را تعیین می‌کند. (۱۱) در مورد نقش عوامل میزبانی و محیطی با وجود تحقیقات گسترده، اطلاعات دقیقی ارائه نشده ولی آنچه مورد توافق همه دانشمندان است نقش هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک ریسک فاکتور مهم در بروز عوارض گوارشی است. (۱۲) اگرچه عوامل بیماری‌زای متعددی در مورد هلیکوباکتر پیلوری ذکر شده اند ولی ارتباط آنها با بیماری‌های معده بطور دقیق مشخص نشده است. به نظر می‌رسد عواملی که به نام فاکتورهای بیماری‌زای هلیکوباکتر پیلوری ذکر می‌شوند مثل VacA، CagA و اوره آز، بیشتر در استقرار باکتری در معده انسان نقش دارند تا ایجاد بیماری. (۱۳) بعلاوه محققین تا بحال موفق نشده اند نشان دهند سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری از نظر بیماری‌زایی متفاوت هستند. مثلاً آنهایی که از گاستریت جدا می‌شوند و آنهایی که از زخم یا سرطان جدا می‌شوند، خصوصیات متفاوتی دارند. (۱۴) بر این اساس توجه دانشمندان به این نکته جلب شده است که شاید عوامل میزبانی و محیطی سهم بیشتری در بروز بیماری‌های گوارشی داشته باشند. (۱۵) در این ارتباط می‌توان به مطالعه‌ای اشاره کرد که ریسک فاکتورهای عوارض گوارشی حاصل از آسپیرین را سابقه زخم یا خونریزی معده، سن بالای ۷۰ سال، استفاده از سایر NSAID^۵ ها و عفونت هلیکوباکتر پیلوری برشمرده است. (۱۶) افزایش سن نیز به تنهایی خطر بروز بیماری‌های معده را افزایش می‌دهد. در یک مطالعه بر روی بیماران در سه گروه سنی ۶۰، ۷۹-۷۰ و بالای ۸۰ سال، میزان عوارض گوارشی در هر هزار بیمار مرد به ترتیب ۲۰، ۹۰ و ۱۵۰ تخمین شده است. (۱۷) در این راستا برای تشخیص تغییرات پاتولوژیک در معده مثل تنگ شدگی، زخم و سرطان، انجام اندوسکوپی در سنین بالای ۴۵ سال توصیه شده است. (۱۸)

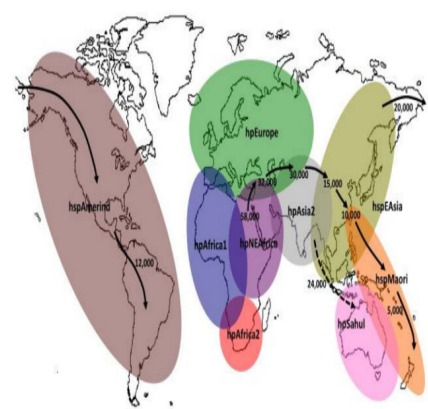
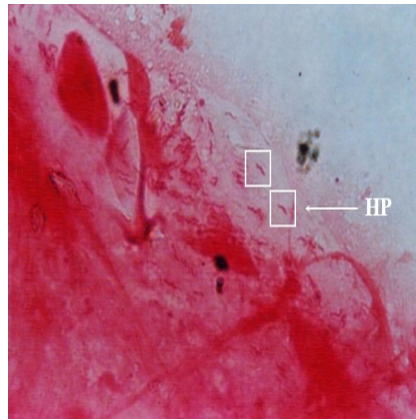
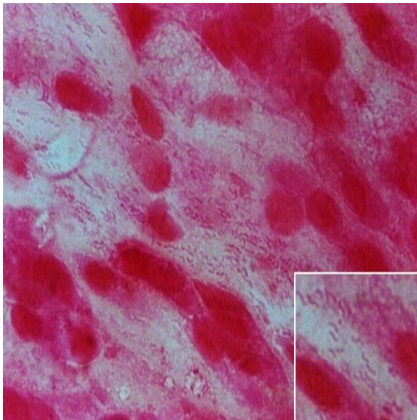


شکل ۱: پیامدهای ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده: گاستریت (۱۰۰-۸۵٪)، زخم معده و دوازدهه (۱۰٪)، آتروفی (۵٪)، سرطان (۱٪) و لنفوم MALT (کمتر از ۱٪). این شکل مربوط به رفرنس (۱۱۰) می‌باشد.

گزارش و دور ریخته می‌شود، ولی با یک اتفاق ساده ولی مهم بررسی پلیت‌ها به دلیل تعطیلات عید پاک دیرتر و پس از ۵ روز انجام شد. دو دانشمند با مشاهده کلنی‌های باکتریایی که حاصل رشد باکتری‌ها بر روی محیط کشت بود، غرق در تعجب و شادی شدند و به دنبال آن با مشاهده میکروسکوپی اشکال مارپیچی هویت اولیه باکتری‌ها تایید شد. بدین ترتیب رویای این دو محقق و دانشمندان پیش از آنها به واقعیت تبدیل شد. مارشال با نوشیدن محلول هلیکوباکتر پیلوری و بروز عوارض گاستریت، مثل تب و تهوع، که با خوردن آنتی‌بیوتیک بهبود پیدا کرد، توانست با استفاده از اصول کخ ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری را با بیماری‌های گوارشی به اثبات برساند. (۲) این روش توسط سایر دانشمندان بکار گرفته شد و نتایج مارشال تایید گردید. بالاخره در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل پزشکی به دلیل جداسازی هلیکوباکتر پیلوری از معده انسان و کشف رابطه آن با عوارض گوارشی به وارن و مارشال اعطا گردید.

در دنیای پزشکی قدیم، معده انسان به دلیل داشتن شرایط خشن یعنی pH اسیدی و آنزیم‌های هضم‌کننده، یک محیط غیر قابل تحمل برای میکروب‌ها پنداشته می‌شد. اما امروزه، مشخص شده هلیکوباکتر پیلوری با داشتن آنزیم اوره آز قوی، اوره موجود در شیر معده را به آمونیاک تبدیل و اسید معده را خنثی می‌کند. بعلاوه با شکل مارپیچی و حرکت مته‌ای و بکارگیری آنزیم‌های هضم‌کننده خود مثل موسیناز از لایه مخاطی جدار معده عبور می‌کند و خود را به سلول‌های اپی‌تلیال، جایی که pH خنثی برقرار است می‌رساند. در این ناحیه با وجود تحریک سیستم ایمنی بدن انسان و فراخوان لنفوسیت‌ها، هلیکوباکتر پیلوری حذف نمی‌شود و یک عفونت پایدار همراه با التهاب مزمن را بوجود می‌آورد. بدین ترتیب ایجاد عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده انسان نتیجه به تعادل رسیدن باکتری با سیستم ایمنی است که منجر به حضور دائم باکتری همراه با التهاب مزمن می‌گردد. (۳) هلیکوباکتر پیلوری با اتصال به رسپتورهای سلول‌های اپی‌تلیال نه تنها به آنها می‌چسبد و در سطح آنها مستقر می‌گردد بلکه وارد آنها می‌شود و رابطه درون سلولی برقرار می‌کند. زندگی درون سلولی باعث می‌شود هلیکوباکتر پیلوری تحت تاثیر عوامل ایمنی و آنتی‌بیوتیک‌ها قرار نگیرد. (۴) پی‌آمد عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند در اغلب افراد (۸۵-۷۵٪) در حد یک التهاب (گاستریت) مزمن همراه با تخریب تدریجی سلول‌های اپی‌تلیال باقی بماند، یا در ۱۵-۱۰٪

1. National Institute of Health
2. International Agency for Research on Cancer
3. Vacuolating cytotoxin A
4. Cytotoxin-associated gene A
5. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs



شکل ۳: گسترش های بیوبسی رنگ آمیزی شده اشکال مارپیچی تبییک هلیکوباکتر پیلوری را نشان می دهند. چند سلول باکتری (HP) به طور نمونه در کادرهای سفید نشان داده شده است. بزرگنمایی اولیه: X ۱۲۵۰.

شکل ۲: نقشه پراکنش جغرافیایی جمعیت های هلیکوباکتر پیلوری به عنوان نشانگر مسیر مهاجرت انسان مدرن. اشکال رنگی پراکنش جمعیت های هلیکوباکتر پیلوری را همراه با انسان مدرن نشان می دهد. پیکان ها و اعداد نشان دهنده مسیر و زمان (به سال) مهاجرت می باشند. این شکل مربوط به رفرنس (۱۱۱) می باشد.

مختلف دنیا بردند و تا به امروز این همراهی ادامه دارد. (۲۲ و ۲۱) با مهاجرت انسان ها و سازگاری آنها با زیستگاه های جدید، هلیکوباکتر پیلوری نیز دستخوش تغییرات ژنتیکی شده است. (۲۳ و ۳) بدین ترتیب سویه های هلیکوباکتر پیلوری همراه با میزبان های انسانی خود سیر تکاملی را طی کرده و براساس پراکنش جغرافیایی، مشخصات فیلوژنتیک (فیلوجغرافیک) متفاوتی پیدا کرده اند. از این مشخصات فیلوجغرافیک سویه ها بعنوان نشانگرهایی برای تعیین الگوی مهاجرت جوامع انسانی استفاده شده است. (۲۴) با استفاده از روش MLST^۱ و ۷ ژن housekeeping مربوط به هلیکوباکتر پیلوری، تنوع فیلوجغرافیک سویه های هلیکوباکتر پیلوری در جوامع مختلف بشری با دقت و جزئیات بیشتری بررسی شده است. با این روش سویه های هلیکوباکتر پیلوری در ۷ گروه تقسیم بندی شده اند: اروپا (اروپا، خاور میانه، هند، جنوب - شرق آسیا، شمال - شرق آفریقا، آفریقای یک (غرب و جنوب آفریقا)، آفریقای دو (جنوب آفریقا)، آسیای دو (شمال هند و بنگلادش، تایلند و مالزی)، Sahul (استرالیا و گینه جدید) و شرق آسیا با سه زیر مجموعه: شرق آسیا و Maori (تایوان، Melanesians و Polynesians) (آمریکا) (۲۵ و ۲۶ و ۲۷) (شکل ۲). با مطالعاتی که روی سویه های جمع آوری شده از سراسر ایران (اقوام کرد، لر، فارس، عرب، آذری، گیلکی و مازندرانی) انجام شده، سویه های ایرانی در گروه اروپا قرار گرفته اند. (۲۶)

شیوع هلیکوباکتر پیلوری

زمان اکتساب هلیکوباکتر پیلوری را به دوران کودکی انسان نسبت می دهند (۱۱) که پس از استقرار در معده انسان، برای تمام عمر باقی می ماند. (۲۷) مانند وضعیت هر عفونت میکروبی دیگر در جوامع انسانی، میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری به سطح فرهنگ، سواد، بهداشت و وضعیت اقتصادی افراد جامعه (۲۸)، همچنین وضعیت بهداشت و سلامت دوران کودکی و تعداد و تراکم افراد خانواده (۲۹) بستگی دارد. میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪ و در کشورهای

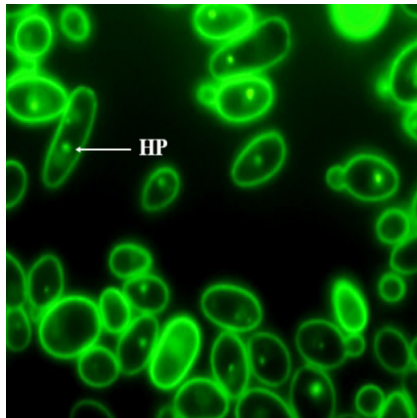
اپیدمیولوژی هلیکوباکتر پیلوری

مطالعات اپیدمیولوژیک هلیکوباکتر پیلوری به چند دلیل با سایر باکتری ها متفاوت است: (۱) مخزن محیطی و میزبان واسطه هلیکوباکتر پیلوری و در نتیجه راه انتقال آن به انسان ناشناخته است. (۲) شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بسیاری از جوامع بشری بالا است و اغلب (۷۵٪) افراد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری بدون علامت هستند، بنابراین در مقایسه با سایر باکتری های بیماریزای گوارشی، هلیکوباکتر پیلوری ایجاد اپیدمی (همه گیری ناگهانی) نمی کند. (۱۹) (۳) سیر عفونت هلیکوباکتر پیلوری طبیعت مزمن دارد و با سیر عفونت های ناشی از سایر باکتری ها متفاوت است. باکتری های گوارشی در هر گروه سنی عفونت حاد با یک دوره مشخص بیماری و سپس بهبودی، ایجاد می کنند و در نهایت از بدن حذف می شوند. در مقایسه هلیکوباکتر پیلوری در دوران کودکی کسب می شود و برای تمام عمر باقی می ماند و عفونت مزمن ایجاد می کند. بروز عوارض عفونت در زمان مشخصی اتفاق نمی افتد و باکتری از بدن حذف نمی شود. (۴) مطالعه سیر بیماریزایی هلیکوباکتر پیلوری به دلیل وجود نداشتن مدل حیوانی مناسب مشکل است. از جوندگانی مثل جربیل، خوکچه هندی و موش استفاده شده ولی عوارض عفونت باکتری شبیه آنچه در انسان بروز می کند، نبوده است. (۵) هلیکوباکتر پیلوری در هنگام کشت یک باکتری پر نیاز است که برای رشد نیاز به مکمل هایی مثل خون یا سرم و گرمخانه گذاری با اکسیژن کم دارد، بنابراین شرایط محیطی هایی مثل آب، خاک و مواد خوراکی برای رشد و تکثیر آن مناسب نیست.

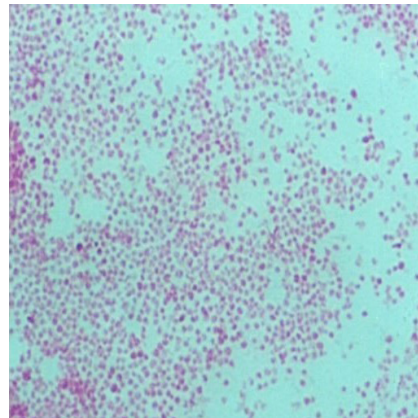
پراکنش هلیکوباکتر پیلوری در جهان و الگوی مهاجرت انسان ها

انسان های مدرن حدود ۱۰۰ هزار سال قبل از شروع مهاجرت از شرق آفریقا به هلیکوباکتر پیلوری آلوده بوده اند. عقیده بر این است که هلیکوباکتر پیلوری از یک میزبان ناشناخته به انسان منتقل شده است. (۲۰) بنابراین حدود ۵۸۰۰۰ سال پیش که انسان های مدرن شروع به مهاجرت از آفریقا کردند، هلیکوباکتر پیلوری را همراه با خود به نقاط

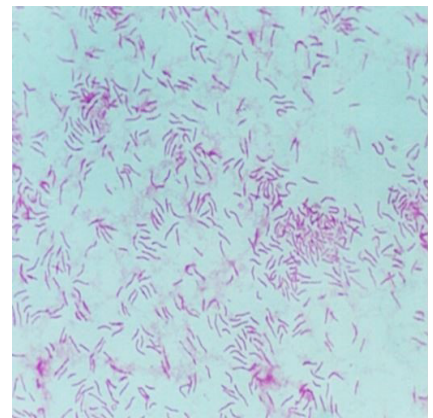
1. Multilocus sequence typing



شکل ۵: تصویر میکروسکوپ فلورسنت سلول‌های هلیکوباکتر پیلوری (پیکان سفید) را درون سلول مخمر نشان می‌دهد. بزرگنمایی اولیه X ۱۲۵۰.



شکل ۴: گسترش‌های رنگ آمیزی شده از کشت خالص هلیکوباکتر پیلوری: شکل راست باکتری‌های اسپیرال (کشت تازه) و شکل چپ باکتری‌های کوکوئید (کشت کهنه). بزرگنمایی اولیه: X ۱۲۵۰.



ولی بدون قابلیت عفونت زایی باشد. (۴۱) از آنجا که بر اساس گزارش‌ها، آب و غذا منابع مهمی برای هلیکوباکتر پیلوری محسوب نمی‌شوند (۴۲)، راه‌های دیگر انتقال: مدفوع-دهانی، معدی-دهانی (استفراغ) و دهان-دهانی ذکر می‌شوند. (۴۳ و ۴۴) از این ۳ راه شاید انتقال دهان-دهان مثلا تماس نزدیک مادر با فرزند، از طریق بوسیدن یا چشیدن و جویدن غذا، محتمل‌ترین راه باشد. (۴۴) اگرچه هلیکوباکتر پیلوری تایحال در منابع محیطی یافت نشده است ولی شیوع عفونت آن در بخش قابل توجهی از جوامع بشری حاکی از آن است که باکتری بصورت پایدار در نزدیکی و محیط اطراف انسان‌ها وجود دارد (۴۵) و شاید آب و غذا را نیز آلوده می‌کند. (۳۶) بنابراین جستجو در مورد مخزن یا میزبان واسطه هلیکوباکتر پیلوری در محیط خارج از معده انسان و این‌که چه عواملی به بقای باکتری در محیط یا شاید آب و غذا و انتقال آن به میزبان انسانی کمک می‌کنند، همچنان ذهن دانشمندان را بخود مشغول نگهداشته است.

یک خصوصیت باکتری‌ها که باعث شده این موجودات در طیف وسیعی از زیستگاه‌های کره زمین ساکن شوند، پایداری در مقابل شرایط سخت و استرس‌های محیطی است. برای تحمل شرایط سخت برخی از باکتری‌ها اسپور تولید می‌کنند (۴۶) و برخی دیگر به شکل کروی (کوکوئید) که زنده ولی غیر قابل کشت است تبدیل می‌شوند. (۴۷) نشان داده شده که هلیکوباکتر پیلوری در شرایط سخت از شکل تیپیک اسپیرال و فعال خود به فرم کوکوئید (کروی) و غیر فعال که قابلیت کشت ندارد تبدیل می‌شود (شکل ۴). بنابراین نقش اشکال کوکوئید در انتقال و عفونت زایی هلیکوباکتر پیلوری روشن نیست. (۴۸) اما در سال‌های اخیر استقرار باکتری‌ها در داخل سلول‌های یوکاریوتی به عنوان یکی از نوآوری‌های تکاملی مورد توجه قرار گرفته است. بسیاری از باکتری‌ها در چرخه زندگی خود وارد سلول‌های یوکاریوتی می‌شوند که یکی از فواید آن مصون ماندن در مقابل استرس‌های محیطی است. (۴۹) برای مثال باکتری لژیونلا پنوموفیلا، عامل عفونت تنفسی در انسان، در داخل آمیب آزادی که یک یوکاریوت تک سلولی هست مستقر می‌شود. آمیب‌ها در انواع محیط‌های طبیعی، آب، خاک و هوا وجود دارند و با تولید کیست در مقابل استرس‌ها از جمله وجود کلر در آب مقاومت می‌کنند. (۵۰)

1. *Legionella pneumophila*

توسعه یافته ۵۰-۲۰٪ تخمین زده شده است. (۷) طیف شیوع آن از کم در آمریکای شمالی تا بیش از ۹۰٪ در آفریقا متغیر است. (۳۰) میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کل جمعیت ایران با روش سرولوژی ۶۹٪ (۲۹) و در مناطق پر شیوع سرطان معده مثل اردبیل (شمال غربی ایران)، در جمعیت بالای ۴۰ سال، با روش سرولوژی و پاتولوژی ۸۹٪ (۳۱) گزارش شده است. یک مطالعه در شیراز با روش سرولوژی میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری را در نوزادان ۲ ماهه ۸۲٪ و در کودکان ۲ ساله ۹۸٪ نشان داده است. (۳۲)

مخزن محیطی و راه انتقال هلیکوباکتر پیلوری

معده انسان به عنوان تنها زیستگاه اختصاصی و منحصر بفرد هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده است. هلیکوباکتر پیلوری با شرایط معده انسان بسیار سازگار شده بطوری که رشد و تکثیر تعداد زیاد باکتری را می‌توان در گسترش بیوپسی‌های معده به صورت توده‌های انبوه مشاهده کرد (شکل ۳). از آنجا که هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری پرنیاز است، با کشت بیوپسی معده بر روی محیط جامد غنی شده با خون گوسفند تکثیر پیدا می‌کند و کلنی تشکیل می‌دهد، همچنین اشکال مارپیچی تیپیک آن با میکروسکوپ قابل مشاهده است (شکل ۴). در مقایسه، دهان و روده انسان محل مناسبی برای رشد و تکثیر هلیکوباکتر پیلوری نیست و باکتری تا بحال از این بخش‌ها کشت نشده است (۳۳)، اگرچه با روش PCR ژن‌های اختصاصی باکتری در حفره دهانی (۳۴) و مدفوع شناسایی شده‌اند. (۳۵) از آنجا که هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گوارشی است، ورود آن به معده انسان باید از طریق نوشیدن آب یا خوردن غذا اتفاق بیفتد (۳۶) ولی گزارشی وجود ندارد که زنده ماندن باکتری و رشد آن را در آب یا غذا نشان دهد. مطالعات نشان داده هلیکوباکتر پیلوری پس از تلقیح به آب (۳۷)، گوشت قرمز (۳۸)، گوشت مرغ، کاهو، شیر یا ماست (۳۹) زنده نمانده و قابلیت رشد و تکثیر را از دست داده است. به نظر می‌رسد شرایط فیزیکی و شیمیایی موجود در مواد غذایی مثل اکسیژن زیاد، رطوبت کم و مواد ضد میکروبی تولید شده توسط سایر میکروب‌ها، بر فعالیت‌های حیاتی هلیکوباکتر پیلوری تاثیر منفی دارند. (۳۹) کلر موجود در آب‌های تصفیه شده هلیکوباکتر پیلوری را از بین می‌برد ولی احتمال آلودگی فاضلاب وجود دارد (۴۰) که می‌تواند حاوی DNA باکتری

میزان بروز زخم پپتیک در جوامع مختلف حدود ۳-۱/۵٪ گزارش شده است. (۶۱) میزان شیوع زخم پپتیک در زنان سنین بالا بیشتر از مردان است. (۶۲) ریسک فاکتورهایی که در بروز زخم نقش دارند شامل عفونت هلیکوباکتر پیلوری، مصرف NSAID، استروئیدها، کشیدن سیگار (۶۴ و ۶۳) و مصرف زیاد نمک ذکر می شوند. (۶۵) با وجود شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در آفریقا شیوع زخم های گوارشی پایین است. (۶۶) میزان شیوع زخم معده و زخم دوازدهه در چین به ترتیب ۱/۶٪ و ۱۳/۳٪ (۶۷) در اروپا ۲/۳٪ و ۳/۹٪ (۶۸) و در ایران ۳/۳٪ و ۴/۴٪ گزارش شده است. در ایران ریسک فاکتورهای ایجاد زخم های گوارشی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، کشیدن سیگار، مصرف NSAID و جنسیت مرد ذکر می شود. (۶۹) اگرچه نشان داده شده که زخم های گوارشی اغلب با عفونت هلیکوباکتر پیلوری همراه است ولی میزان زخم های ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری رو به کاهش است. دلیل آن، در درجه اول ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری (۷۰) و بعد از آن بهبود وضعیت اقتصادی و سطح بهداشت، کاهش تعداد افراد خانواده و همچنین رعایت بهداشت در تهیه مواد غذایی و استفاده از روش های صحیح نگهداری غذاها مثل استفاده از یخچال (۷۱) می باشد.

هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده

سرطان معده یک بیماری چند فاکتوری است که در اثر آسیب تدریجی و آهسته سلول ها توسط عوامل کارسینوژن اتفاق می افتد. سرطان معده ممکن است در شرایط التهابی طولانی ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری بوجود آید و بطرف گاستریت آتروفیک، متاپلازی، دیسپلازی و در نهایت ادنوکارسینوما پیش برود. (۷۲) سرطان های معده بر اساس محل آنها به دو دسته غیرکاردیال^۵ و کاردیال^۶ تقسیم می شوند. سرطان غیرکاردیال دورتر از ابتدای معده بروز می کند و در ۹۰٪ موارد با عفونت هلیکوباکتر پیلوری مرتبط است. (۷۳ و ۷۴) ریسک فاکتورهای مهم شامل نوع تغذیه: خوردن غذاهای نمک سود شده و مصرف کم میوه و عاداتی همچون کشیدن سیگار و مصرف الکل ذکر می شوند. (۷۵ و ۷۴) این نوع سرطان در حال حاضر رو به کاهش است که دلیل آن ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در جوامع مختلف و بهداشت مواد غذایی یعنی بهبود روش های تهیه و نگهداری مواد غذایی ذکر می شود. (۷۶) سرطان کاردیال در ابتدای معده و در محل اتصال به مری بروز می کند، بنابراین ریسک فاکتورهای آن از جمله سن، سابقه فامیلی و مصرف سیگار و پپ، می تواند با سرطان مری مشترک باشد. (۷۷) مطالعات آماری، موارد جدید سرطان معده (کاردیال و غیر-کاردیال) در سال ۲۰۱۸ را یک میلیون و موارد مرگ ناشی از آن را ۷۸۳۰۰۰ برآورد کرده است. در سطح جهانی، سرطان معده از نظر شیوع (مردان دو برابر زنان) ششمین پس از سرطان های ریه، پستان، پروستات، کولون و پوست و از نظر میزان مرگ بیماران، دومین پس از سرطان ریه گزارش شده است. در کشور های غرب آسیا: ایران، ترکمنستان و قرقیزستان، سرطان معده شایعترین سرطان در مردان با بیشترین میزان مرگ تخمین زده شده است. بیشترین فراوانی سرطان معده در شرق آسیا: مغولستان، ژاپن و کره است، به طوری که کشور کره با بالاترین شیوع سرطان معده (بطور مساوی در زن و مرد) در جهان معرفی شده است. در مقایسه، آمریکای شمالی، کشور های اروپایی و آفریقا دارای شیوع بمراتب کمتر هستند (شکل ۶). (۷۸)

5. Noncardia
6. Cardia

آمیب که در مقایسه با باکتری در برابر شرایط سخت مقاوم تر هست نه تنها باکتری درون سلول خود را در مقابل استرس ها محافظت می کند بلکه بعنوان وسیله ای برای انتشار آن در محیط و ورود به دستگاه تنفس انسان عمل می کند. (۵۱) بنابراین آمیب ها به عنوان مخازن محیطی برای بسیاری از باکتری های بیماریزا از جمله ویبریو کلرا^۱ مولد بیماری وبا (۵۲) و اشریشیا کلی^۲ مولد اختلالات گوارشی (۵۳) بشمار می آیند. بطور مشابه، آمیب بعنوان مخزن محیطی هلیکوباکتر پیلوری می تواند مطرح باشد ولی استقرار درون سلولی هلیکوباکتر پیلوری در آمیب نشان داده نشده است. تنها در یک گزارش زمانی که هلیکوباکتر پیلوری با اکانتومبا کاستلانی^۳ کشت توام داده شده بود فعالیت حیاتی را در غیاب شرایط میکروآنروفیلی تا ۸ هفته حفظ کرده بود. (۵۱)

مخمرها، بعنوان زیر مجموعه ای از قارچ ها، گروه دیگری از یوکاریوت های تک سلولی هستند که مثل آمیب ها در طبیعت وجود دارند ولی طیف زیستگاهی آنها بمراتب وسیع تر و متنوع تر از آمیب ها است. مخمر ها در همه جا از جمله محیط های طبیعی (۵۴)، سطوح مخاطی، پوست بدن و دستگاه گوارش انسان (۵۵) به وفور یافت می شوند. مخمرها همچنین در انواع مواد غذایی وجود دارند که یا در تهیه غذاهای تخمیر شده بکار گرفته می شوند و یا از محیط وارد مواد غذایی می شوند. (۵۶) مخمرها در مقابل استرس های مختلف مثل خشکی، حرارت بالا، pH اسیدی، غلظت های بالای نمک و ضد عفونی کننده ها از باکتری ها مقاوم تر هستند. (۵۷ و ۵۸) بنابراین شاید مخمرها کاندید مناسبی برای مخزن محیطی هلیکوباکتر پیلوری باشند. در چند گزارش وجود هلیکوباکتر پیلوری در مخمر کاندیدا^۴ جدا شده از دهان، معده، و واژن انسان و همچنین مواد غذایی مختلفی نشان داده شده است. (۵۹) در این گزارش ها، با مشاهدات میکروسکوپی (شکل ۵) و شناسایی ژن های اختصاصی هلیکوباکتر پیلوری در DNA مخمر با PCR و تعیین سکانس، وجود هلیکوباکتر پیلوری در داخل واکوئول سلول مخمر نشان داده شده است. بر اساس این نتایج، مخمر با پراکندگی وسیع خود می تواند بعنوان مخزن محیطی برای هلیکوباکتر پیلوری عمل کند که نه تنها باکتری را در مقابل استرس ها محافظت می کند و مواد غذایی برای فعالیت های حیاتی آن تامین می کند بلکه انتشار آنرا در محیط و بین میزبان های انسانی تسهیل می نماید. استقرار هلیکوباکتر پیلوری درون مخمر توجیه می کند که چطور چنین باکتری حساس و پرنیازی می تواند در محیط خارج از معده انسان زنده بماند. بنابراین، وجود مخمر در محیط، مواد غذایی و دستگاه گوارش، پوست و سطوح مخاطی بدن انسان، می تواند نشانگر امکان وجود هلیکوباکتر پیلوری باشد. (۵۹) با این نتایج و با تکیه بر نظریه ای که هلیکوباکتر پیلوری ۱۰۰ هزار سال پیش، از یک میزبان غیر انسانی ناشناخته به انسان منتقل شده (۲۰)، مخمر بعنوان میزبان هلیکوباکتر پیلوری در خارج از معده انسان پیشنهاد شده است. (۵۹)

هلیکوباکتر پیلوری و زخم های گوارشی

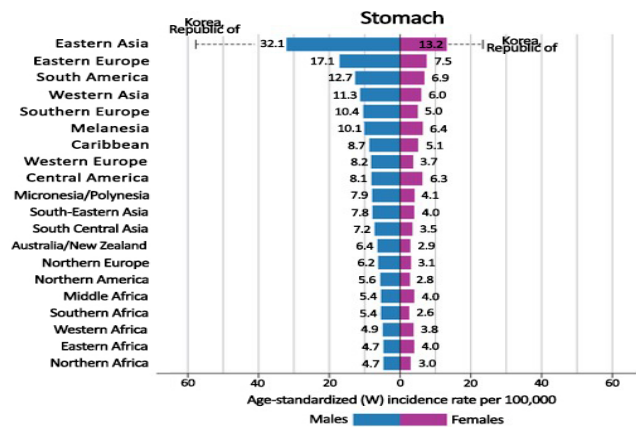
زخم پپتیک نتیجه بر هم خوردن تعادل بین اسید-پپسین و ترمیم مخاط معده است که سالانه در جهان ۴ میلیون را درگیر می کند. (۶۰)

1. *Vibrio cholerae*
2. *Escherichia coli*
3. *Acanthamoeba castellanii*
4. *Candida*

شرایط اقلیمی و آداب و رسوم در این مناطق این ریسک فاکتورها را بتوان پیدا کرد. مطالعات در ایران نشان داده عوامل محیطی که ریسک بروز سرطان را افزایش می دهند و بر خلاف خصوصیات ژنتیکی قابل اصلاح و تغییر هستند شامل عفونت هلیکوباکتر پیلوری، مصرف زیاد نمک، میزان پایین آنتی اکسیدان در غذا، خوردن گوشت قرمز و لبنیات و کشیدن سیگار و تریاک می باشند. (۹۰) در مقابل اقدامات موثر در کاهش ریسک سرطان معده مصرف میوه (بخصوص مرکبات)، سبزیجات (مثل سیر) و ماهی تازه و روش زندگی سالم، بخصوص در دوران کودکی، ذکر می شوند. (۹۱) جنسیت مرد (۹۲) و داشتن منسوبین درجه یک سرطانی از جمله عوامل ژنتیکی زمینه ساز سرطان معده بشمار می آیند. (۹۳) بمنظور انجام بررسی های آماری و رسیدگی به وضعیت بیماران سرطانی در ایران، ایستگاه های ثبت سرطان تاسیس شده اند که هدف آنها جمع آوری اطلاعات دقیق در مورد افراد مبتلا به سرطان و بررسی روند بروز و تغییرات آن می باشد. اولین ایستگاه ها در نقاط محدودی از کشور چون اردبیل، گلستان و مازندران که در کمربند سرطان معده قرار دارند راه اندازی شدند و سپس سایر ایستگاه های ثبت ملی سرطان تاسیس گردیدند. در این مراکز اطلاعات در مورد مشخصات فردی بیماران و عوامل محیطی مثل محل زندگی، تغذیه و عادات روزمره جمع آوری می شود. هدف از این اقدامات تشخیص زود هنگام سرطان و درمان بموقع آن در سراسر ایران است. (۹۴)

درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بسیاری از جوامع بشری شایع است و اغلب انسان هایی که به هلیکوباکتر پیلوری آلوده می شوند، عوارض بیماری گوارشی ندارند. بنابراین لزوم واکسیناسیون و طراحی واکسن هنوز مورد سوال و در مراحل ابتدایی بررسی و تحقیق است. از طرفی با این که راه انتقال هلیکوباکتر پیلوری به انسان ناشناخته است ولی عقیده بر این است که باکتری در اوایل زندگی کسب می شود و تمام عمر با انسان می ماند مگر با آنتی بیوتیک ریشه کن شود. بنابراین تنها راه کنترل عفونت هلیکوباکتر پیلوری و پیشگیری از بیماری های معده، درمان آنتی بیوتیکی است. بر اساس نظرات متخصصین گوارش ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در افرادی که تحت ریسک هستند باید انجام شود. سرطان معده در ایران ۱۲٪ سرطان ها را تشکیل می دهد و در مردان شایع تر است. برخلاف این که در مراحل پیشرفته بسیار کشنده است، اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود قابل درمان است. آمارها نشان می دهند که در ایران، ۸۰٪ افراد مبتلا به سرطان معده در مراحل پیشرفته سرطان مراجعه می کنند که درمان عفونت در این مرحله به بقای بیمار کمکی نمی کند. در مقایسه، تشخیص زود هنگام می تواند به درمان (جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی) و افزایش طول عمر بیمار کمک بزرگی کند. (۹۵) در این ارتباط، در کشور های پر شیوع سرطان معده مثل ژاپن، کره جنوبی و تایوان در مورد افراد تحت ریسک، درمان ضد هلیکوباکتر پیلوری انجام می شود. (۹۶) ملاک های مهم ریسک سرطان معده که در درجه اول مورد توجه قرار می گیرند، عبارتند از زندگی در مناطق پر شیوع سرطان، عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سن بالای ۴۰ سال (که امکان گاستریت آتروفیک و پیشرفت به مراحل پیش سرطانی بیشتر است). تغییر میزان پپسینوژن در سرم بیمار نیز می تواند بعنوان نشانه ای برای احتمال وجود سرطان و یا ضایعات پیش سرطانی، استفاده شود. (۹۷) مطالعات



شکل ۶: آمار شیوع سرطان معده در کشورهای مختلف جهان، در میان زنان و مردان در سال ۲۰۱۸. این شکل مربوط به رفرنس (۷۸) می باشد.

با وجود شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در آفریقا (۸۰ - ۷۰٪) (۶۶)، میزان شیوع سرطان معده در این ناحیه (۳ - ۲٪) (۷۹) نسبت به سایر نقاط جهان به مراتب کمتر است. در مقابل آسیا با شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری (۶۰٪) (۸۰) دارای شیوع بالای سرطان معده (۷۰٪) در مردان و ۲۷٪ در زنان) نیز می باشد. (۸۱) دلیل این تفاوت بین آسیا و آفریقا ناشناخته است و دانشمندان این پدیده را معمای آفریقایی^۱ نامگذاری کرده اند. (۶۶) مطالعات نشان می دهند مناطق پر شیوع سرطان معده در آسیا قرار دارند و به صورت کمربند سرطان معده از ژاپن، کره، مناطقی در چین و شمال ایران می گذرد. (۸۲) در ایران این کمربند استان های مازندران، گیلان، گلستان و اردبیل را در بر می گیرد. با وجود مطالعات گسترده ای که انجام شده هنوز روشن نیست که چرا شیوع سرطان معده در آسیا بیشتر از سایر نقاط دنیا است. بر اساس گزارش ها، مسیر کمربند سرطان معده همان جاده ابریشم است که روزگاری محل آمد و شد و داد و ستد بازرگانان و ارتباط بین شرق و غرب بوده است. بنابراین در این ناحیه امکان اختلاط فرهنگ ها و آداب و رسوم و شاید ژن ها فراهم بوده. برای حل کردن معمای شیوع سرطان های گوارشی در مسیر جاده ابریشم، برنامه های تحقیقاتی توسط دانشمندان از ایران و کشور چین تدوین شده و در حال اجرا است.

در ایران سرطان معده شایعترین سرطان در مردان و سومین سرطان شایع در زنان بعد از سرطان پستان و روده است. (۸۳) اردبیل در شمال غربی ایران پر شیوع ترین منطقه از نظر سرطان معده (۳۰٪) و سرطان مری (۱۲٪) است. (۸۲) شیوع سرطان معده در اردبیل (مردان ۴۹ و زنان ۲۵ در صد هزار) (۸۲)، مازندران و گلستان (زن و مرد بطور مساوی) (۸۴)، استان های سمنان (۸۵)، گلستان (۸۶)، آذربایجان شرقی (۸۷) و تهران (زن و مرد بطور مساوی) (۸۸) گزارش شده است. در مقایسه استان کرمان در جنوب دارای کمترین شیوع (مردان ۱۰ و زنان ۵ در صد هزار) (۸۹) سرطان معده است. بدین ترتیب در مقایسه با مناطق شمالی ایران، میزان شیوع سرطان معده در استان های جنوبی بمراتب کمتر است. (۸۹) تفاوت در میزان شیوع سرطان معده در شمال و جنوب ایران نشان دهنده وجود ریسک فاکتورهای مختلف در این نواحی است. بنابراین شاید با مقایسه

1. African enigma

موثری برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری باشد. به علاوه با تنظیم دوز و زمان درمان می توان شدت عوارض را به حداقل رساند (۱۰۵).

ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و بیماری ریفلکس

از زمانی که هلیکوباکتر پیلوری بعنوان عامل مهم در بیماری های معده شناخته شده، اقدامات درمانی در جهت ریشه کنی باکتری منجر به کاهش شیوع زخم شده است و ریشه کنی باکتری همچنان برای کاهش ریسک سرطان های معده تجویز می شود. به علاوه رژیم های آنتی بیوتیکی برای عوارض خفیف گوارشی نیز تجویز می شود. اگرچه بعد از سال ها اقدامات ضد هلیکوباکتر پیلوری و حذف باکتری از معده انسان ها فراوانی بیماری هایی مثل زخم های معده و دوازدهه و سرطان معده (غیرکاردیا) کمتر شده است، ولی بیماری ریفلکس (برگشت) اسید از معده به مری (GERD) افزایش چشمگیری پیدا کرده بطوری که در حال حاضر در ایران شایع ترین بیماری گوارشی، ریفلکس است. ریفلکس با علائم تری کردن و سوزش سر دل در ایران حدود ۳۰٪ عوارض گوارشی را تشکیل می دهد و برآورد شده حدود ۲۰٪ جمعیت ایران ریفلکس دارند. ریفلکس بیماری شدید و کشنده ای نیست ولی روی کیفیت زندگی انسان ها تاثیر منفی می گذارد و شاید یک ریسک فاکتور مهم برای سرطان معده (از نوع کاردیا) و سرطان مری باشد (۱۰۶). یکی از دلایلی که برای افزایش شیوع بیماری ریفلکس ذکر می شود، افزایش اسید معده است که علت بروز آن حذف هلیکوباکتر پیلوری از معده است. آنچه مسلم است ترشح اسید توسط سلول های پاریتال عامل کلیدی در بروز بیماری GERD است. همچنین مسلم است که هلیکوباکتر پیلوری در تغییرات آتروفیک مخاط معده، تخریب سلول های پاریتال (۱۰۷)، کاهش ترشح اسید و در نتیجه حفاظت مری در مقابل اسید نقش اساسی دارد (۱۰۸). در این ارتباط نشان داده شده است که ارتباط معکوس بین دارا بودن آنتی بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری و بیماری GERD وجود دارد. بنابراین ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می تواند ریسک فاکتور مهمی برای بروز GERD باشد. در عین حال در افرادی که هلیکوباکتر پیلوری منفی هستند ریسک بروز GERD و سرطان کاردیا بیشتر است (۱۰۹).

نقش هلیکوباکتر پیلوری در بیماری و سلامت انسان

انتقال هلیکوباکتر پیلوری از یک میزبان ناشناخته به انسان، انتشارش همراه با انسان به تمام نقاط جهان، سازگاری آن با شرایط خشن معده انسان و این که عفونت آن در اغلب افراد بدون عارضه است، نشان می دهد: (۱) استقرار هلیکوباکتر پیلوری در معده انسان می تواند یک رابطه تکاملی به صورت همزیستی مسالمت آمیز باشد. (۲) هلیکوباکتر پیلوری طی هزاران سال همزیستی با انسان با سیستم ایمنی به تعادل رسیده که حذف نشود و بیماری هم ایجاد نکند. (۳) حضور هلیکوباکتر پیلوری در معده فواید مهمی برای انسان دارد که تا بحال شناخته نشده است، همین طور فوایدی که ممکن است استقرار هلیکوباکتر پیلوری در معده برای باکتری داشته باشد، مشخص نیست. بر این اساس شاید به جز هلیکوباکتر پیلوری عوامل میزبانی و محیطی نقش پر رنگ تری در بروز بیماری های معده داشته باشند. بنابراین اقدام برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری باید در موارد درمان زخم و آنهایی که تحت ریسک ابتلا به سرطان هستند صورت گیرد. عدم

نشان می دهد پپسینوژن (PG) I و II در سلول های مخاط معده ساخته می شوند و میزان طبیعی آنها مورفولوژی و عملکرد نرمال سلول های مخاط معده را نشان می دهد. این میزان در صورت تغییرات پاتولوژیک مثل التهاب تغییر میکند که در سرم بیمار قابل اندازه گیری است. در مرحله گاستریت آتروفیک مزمن، آتروفی مخاطی بصورت گسترده اتفاق می افتد که منجر به کاهش میزان PGI و نسبت PGI/PGII می شود. (۹۸) این تغییر در میزان پپسینوژن به عنوان نشانگر بروز تغییرات پیش سرطانی محسوب می گردد (۹۹).

رژیم های دارویی متنوعی که برای درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری تجویز می شوند شامل یک یا دو آنتی بیوتیک، کاهش دهنده (امپرازول) یا ممانعت کننده (رانیتیدین) ترشح اسید معده و نمک بیسموت (یک ماده قدیمی با خاصیت ضد میکروب و ترمیم بافت) می تواند باشد. رژیم های درمانی دو هفته ای رایج عبارتند از: سه دارویی (دو آنتی بیوتیک + امپرازول) و چهار دارویی (دو آنتی بیوتیک + امپرازول + نمک بیسموت). (۱۰۰) معمولا تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده با مشاهده اندوسکوپییک آسیب بافت و ارزیابی نمونه بیوپسی از نظر فعالیت اوره آز باکتری، تست تنفسی اوره آز و پاتولوژی انجام می شود و انتخاب فرمول درمانی بر اساس تجربه پزشک صورت می گیرد. تنها در مواردی که درمان های متعدد به دلیل مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک ها موفق نمی شوند، مراحل کشت و آنتی بیوگرام در آزمایشگاه های رفرنس انجام می شود. در ایران از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۷ مقاومت هلیکوباکتر پیلوری در ۳ دوره سه ساله و یک دوره ۶ ساله رصد شده است. نتایج آخرین مطالعه در سال ۲۰۱۷ افزایش مقاومت هلیکوباکتر پیلوری را به آنتی بیوتیک های رایج در درمان باکتری نشان داد: مقاومت به مترونیدازول (۷۹٪)، کوئینولون ها (۵۹ - ۴۵٪)، تتراسایکلین (۳۹٪)، کلاریترومایسین (۳۴٪)، آموکسی سیلین (۲۷٪) و فورازولیدون (۲۴٪). دلیل افزایش مقاومت مانند سایر کشورها، مصرف بی رویه آنتی بیوتیک می تواند باشد (۱۰۱).

نتایج چندین مقاله نشان می دهد که یکی از دلایل مهم شکست در درمان هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آن نسبت به مترونیدازول و کلاریترومایسین است. بر اساس تصمیم گیری کشورهای اروپایی در مناطقی که میزان مقاومت به مترونیدازول بالاتر از ۴۰٪ و مقاومت به کلاریترومایسین بیشتر از ۲۰٪ باشد، این دو آنتی بیوتیک نباید در فرمول درمانی استفاده شوند. در این ارتباط انجام تست آنتی بیوگرام برای تعیین فرمول درمانی مناسب پیشنهاد شده است (۱۰۲). در تست های حساسیت آنتی بیوتیکی انجام شده در ایران (از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۷)، سویه های هلیکوباکتر پیلوری بیشترین میزان حساسیت (کمترین میزان مقاومت) را به فورازولیدون نشان داده اند. در این مطالعات میزان MIC برای فورازولیدون، کمترین (۰/۵ μg/ml) در میان آنتی بیوتیک های رایج تعیین شده است. (۱۰۱) بنابراین به دلیل میزان قابل توجه مقاومت سویه های هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول، فورازولیدون اولین بار به عنوان جایگزین آن در رژیم درمانی هلیکوباکتر پیلوری به صورت چهار دارویی، همراه با آموکسی سیلین، بیسموت و رانیتیدین (۱۰۳) و سه دارویی همراه با آموکسی سیلین و PPI (۱۰۴) مورد مطالعه قرار گرفت. پس از مطالعات ذکر شده، فورازولیدون در چندین مطالعه بالینی مورد استفاده قرار گرفته است. جمع بندی نتایج این مطالعات نشان می دهد فورازولیدون با وجود عوارض جانبی، می تواند داروی

بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران و خانم سمیرا حیدری از بخش میکروب شناسی دانشکده زیست شناسی پردیس علوم دانشگاه تهران، برای ویراستاری و تنظیم مقاله تقدیر و تشکر می‌گردد.

وجود عارضه گوارشی در اکثر افراد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری این امکان را مطرح می‌کند که این باکتری نقش پر رنگ تری در سلامت انسان داشته باشد تا در بیماری.

سپاسگزاری

بدینوسیله از همکاری جناب آقای دکتر علیرضا سجادی از پژوهشکده

REFERENCES:

- Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut Dritte Mittheilung. *Archiv für mikroskopische Anatomie* 1893;42:82-152.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
- Mueller A, Falkow S, Amieva MR. Helicobacter pylori and gastric cancer: what can be learned by studying the response of gastric epithelial cells to the infection? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:1859-64.
- Chu YT, Wang YH, Wu JJ, Lei HY. Invasion and multiplication of *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells and implications for antibiotic resistance. *Infect Immun* 2010;78:4157-65.
- McCull KE. *Helicobacter pylori* 1988-1998. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:13-6.
- Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:615-40.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
- Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatr* 2007;74:287-90.
- Consensus Conference N. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
- Humans IWGotEoCRt. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: *International Agency for Research on Cancer*; 1994.
- Holcombe C, Omotara B, Jones D, Eldridge J. *H. pylori*, the Most Common Bacterial Infection in Africa: A Random Serological Study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:28-30.
- Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
- Oldani A, Cormont M, Hofman V, Chiozzi V, Oregioni O, Canonici A, et al. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000603.
- Siavoshi F, Asgharzadeh A, Ghadiri H, Massarrat S, Latifi-Navid S, Zamani M. *Helicobacter pylori* genotypes and types of gastritis in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Int J Med Microbiol* 2011;301:506-12.
- Ando T, Goto Y, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Ohmiya N, et al. The interaction of host genetic factors and *Helicobacter pylori* infection. *Inflammopharmacology* 2007;15:10-4.
- Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013;19:1673-82.
- Hernández-Díaz S, Rodríguez LAG. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
- Anonymous. American Gastroenterology Association medical position statement and technical review. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*.1998.
- Feldman R. Epidemiologic Observations And Open Questions About Disease And Infection Caused By *Helicobacter Pylori*. Achtman M, Serbaum S. *Helicobacter Pylori: Molecular And Cellular Biology. Virtual* 2001;1:29-51.
- Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002693.
- Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-8.
- Moodley Y, Linz B. *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations. *Genome Dyn* 2009;6:62-74.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-90.
- Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol* 1999;32:459-70.
- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-5.
- Latifi-Navid S, Ghorashi SA, Siavoshi F, Linz B, Massarrat S, Khegay T, et al. Ethnic and geographic differentiation of *Helicobacter pylori* within Iran. *PLoS One* 2010;5:9645.
- Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet* 1997;349:1020-2.
- Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008;13 Suppl 1:1-6.

29. Nourae M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaei H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009;14:40-6.
30. Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:441-52.
31. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan M, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004;57:37-42.
32. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghghat M, Hayati M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:259-61.
33. Sahay P, Axon AT. Reservoirs of *Helicobacter pylori* and modes of transmission. *Helicobacter* 1996;1:175-82.
34. Mapstone N, Lynch D, Lewis F, Axon A, Tompkins D, Dixon M, et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *J Clin Pathol* 1993;46:540-3.
35. Mapstone N, Lynch D, Lewis F, Axon A, Tompkins D, Dixon M, et al. PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet* 1993;341:447.
36. Thomas E, Jiang C, Chi D, Li C, Ferguson D Jr. The role of the oral cavity in *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2148-54.
37. Hegarty J, Dowd M, Baker K. Occurrence of *Helicobacter pylori* in surface water in the United States. *J Appl Microbiol* 1999;87:697-701.
38. Stevenson TH, Bauer N, Lucia LM, Acuff GR. Attempts to isolate *Helicobacter* from cattle and survival of *Helicobacter pylori* in beef products. *J Food Prot* 2000;63:174-8.
39. Poms RE, Tatini SR. Survival of *Helicobacter pylori* in ready-to-eat foods at 4 degrees C. *Int J Food Microbiol* 2001;63:281-6.
40. Ashbolt NJ. Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology* 2004;198:229-38.
41. Giao MS, Azevedo N, Wilks SA, Vieira M, Keevil CW. Persistence of *Helicobacter pylori* in heterotrophic drinking-water biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:5898-904.
42. Wesley IV. *Helicobacter* and *Arcobacter* species: risks for foods and beverages. *J Food Prot* 1996;59:1127-32.
43. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter* 2009;14 Suppl 1:1-7.
44. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux F, Owen RJ, et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000180.
45. Engstrand L. *Helicobacter* in water and waterborne routes of transmission. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2001;30:80S-4S.
46. Hranueli D, Piggot P, Mandelstam J. Statistical estimate of the total number of operons specific for *Bacillus subtilis* sporulation. *J Bacteriol* 1974;119:684-90.
47. Xu HS, Roberts N, Singleton F, Attwell R, Grimes D, Colwell R. Survival and viability of nonculturable *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* in the estuarine and marine environment. *Microb Ecol* 1982;8:313-23.
48. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J Med Microbiol* 2001;50:1021-9.
49. Mauel J. [Mechanisms of intracellular microbicide]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:115-22.
50. Greub G, Raoult D. Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:413-33.
51. Winiecka-Krusnell J, Wreiber K, Euler Av, Engstrand L, Linder E. Free-living amoebae promote growth and survival of *Helicobacter pylori*. *Scand J Infect Dis* 2002;34:253-6.
52. Thom S, Warhurst D, Drasar B. Association of *Vibrio cholerae* with fresh water amoebae. *J Med Microbiol* 1992;36:303-6.
53. Alsam S, Jeong SR, Sissons J, Dudley R, Kim KS, Khan NA. *Escherichia coli* interactions with *Acanthamoeba*: a symbiosis with environmental and clinical implications. *J Med Microbiol* 2006;55:689-94.
54. Viljoen BC, Greyling T. Yeasts associated with Cheddar and Gouda making. *Int J Food Microbiol* 1995;28:79-88.
55. Soll DR. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Trop* 2002;81:101-10.
56. Viljoen BC. The interaction between yeasts and bacteria in dairy environments. *Int J Food Microbiol* 2001;69:37-44.
57. Atfield PV. Stress tolerance: the key to effective strains of industrial baker's yeast. *Nat Biotechnol* 1997;15:1351-7.
58. Fleet G. Yeasts in dairy products. *J Appl Bacteriol* 1990;68:199-211.
59. Siavoshi F, Saniee P. Vacuoles of *Candida* yeast as a specialized niche for *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014;20:5263-73.
60. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, Camunas JA, Smith DE, Rawlinson D, et al. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg* 2011;77:1054-60.
61. Zittel T, Jehle E, Becker H. Surgical management of peptic ulcer disease today—indication, technique and outcome. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:84-96.
62. Thorsen K, Glomsaker TB, von Meer A, Søreide K, Søreide JA. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1329-35.
63. Gisbert J, Legido J, Garcia-Sanz I, Pajares J. *Helicobacter*

- pylori* and perforated peptic ulcer. Prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis* 2004;36:116-20.
64. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011;84:102-13.
 65. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006;119:196-201.
 66. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992;33:429-31.
 67. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-2.
 68. Holcombe C, Tsimiri S, Eldridge J, Jones D. Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in northern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:19-21.
 69. Barazandeh F, Yazdanbod A, Pourfarzi F, Sepanlou SG, Derakhshan MH, Malekzadeh R. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of a systematic investigation in iran. *Middle East J Dig Dis* 2012;4:90-6.
 70. Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJT. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009;23:604-8.
 71. Carmack SW, Genta RM. *Helicobacter pylori* seroprevalence in symptomatic veterans: a study of 7310 patients over 11 years. *Helicobacter* 2009;14:298-302.
 72. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
 73. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136:487-90.
 74. Blot W, Fraumeni J. Cancers of lung and pleura. cancer epidemiology and prevention. *Oxford University Press* 1996.
 75. Kvale R, Myklebust T, Engholm G, Heinavaara S, Wist E, Moller B. Prostate and breast cancer in four Nordic countries: A comparison of incidence and mortality trends across countries and age groups 1975-2013. *Int J Cancer* 2017;141:2228-42.
 76. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1-27.
 77. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005;113:456-63.
 78. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
 79. Skinner M. Zimbabwe: Bulawayo Cancer Registry, 1973-1977. *Cancer Occurrence in Developing Countries Lyon, France: Inter Agency Res Cancer*. 1986:126-8.
 80. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in south Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-40.
 81. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France: *IARC Press*, 2004.
 82. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: Results of a population-based Cancer Registry from Iran. *Int J Cancer* 2003;107:113-8.
 83. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12:576-83.
 84. Mohebbi M, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. *BMC Cancer* 2008;8:137.
 85. Babaei M, Mousavi S, Malek M, Tosi G, Masoumeh Z, Danaei N, et al. Cancer occurrence in Semnan Province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:159-64.
 86. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraie M, Naeimi M, Kabir J, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev* 2006;30:14-9.
 87. Somi MH, Farhang S, Mirinezhad SK, Naghashi S, Seif-Farshad M, Golzari M. Cancer in East Azerbaijan, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:327-30.
 88. Mohagheghi S, Mousavi JS, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. *Arch Iran Med* 2009;12:15-23.
 89. Sadjadi A, Zahedi M, Darvish moghadam S, Nouraie M, Alimohammadian M, Ghorbani A, et al. The first population-based cancer survey in Kerman Province of Iran. *Iran J Public Health* 2007;36:26-34.
 90. Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, Boreiri M, Parsaeian M, Babaei M, et al. Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *Int J Cancer* 2014;134:181-8.
 91. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran-a population based study. *Int J Cancer* 2009;125:1953-60.
 92. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KE. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut* 2009;58:16-23.

93. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:156-69.
94. Etemadi A, Sadjadi A, Semnani S, Nouraie SM, Khademi H, Bahadori M. Cancer registry in Iran: a brief overview. *Arch Iran Med* 2008;11:577-80.
95. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Survival rates and prognosis of gastric cancer using an actuarial life-table method. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:317-21.
96. De Vries A, Kuipers E. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:25-35.
97. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:760-4.
98. Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM. Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:537-40.
99. Muñoz N, Matko I. Histological types of gastric cancer and its relationship with intestinal metaplasia. *Recent Results Cancer Res* 1972;39:99-105.
100. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16:605-15.
101. Saniee P, Hosseini F, Kadkhodaei S, Siavoshi F, Khalili-Samani S. *Helicobacter pylori* Multidrug Resistance Due to Misuse of Antibiotics in Iran. *Arch Iran Med* 2018;21:283-8.
102. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
103. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh B, Eshraghian M, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:299-303.
104. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdanbod A, Mikaeli J, et al. Low *Helicobacter pylori* eradication rates with 4-and 7-day regimens in an Iranian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:13-7.
105. Fakhri H, Saberi Firoozi M, Bari Z. Eradication of *Helicobacter pylori* in Iran: a review. *Middle East J Dig Dis* 2018;10:5-17.
106. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
107. Loffeld R, Werdmuller B, Kuster J, Perez-Perez G, Blaser M, Kuipers E. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion* 2000;62:95-9.
108. Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:402-7.
109. Corley DA, Kubo A, Levin T, Block G, Habel L, Rumore G, et al. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Helicobacter* 2008;13:352-60.
110. Sachs G, Scott DR. *Helicobacter pylori*: eradication or preservation. *F1000Prime Rep* 2012;4:7.
111. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol* 2012;12:203-13.