

## بررسی مقایسه‌ای شیوه‌های درمانی جدید در زخمهای معده و دوازدهه

دکتر بهرام فتح‌الله‌زاده - دانشیار گروه کلینیکال پاتولوژی  
دکتر بهمن تبرانی - استاد و رئیس بخش واکسن‌سازی انستیتو پاستور  
دکتر عادل رجعی - استادیار گروه کلینیکال پاتولوژی  
دکتر هادی غفرانی - استادیار بخش گوارش و آندوسکوپی  
دکتر اکبر میرصالحیان - استادیار و مدیر گروه میکروبیشناسی  
دکتر نسرین معظمی - استاد و رئیس بیونکتولوژی ایران

### Comparison of New Therapies in Peptic Ulcer ABSTRACT

In a bacteriological study on 230 biopsies of patients suffering gastrointestinal disorders in Imam Khomeyni Hospital, 88 patients were selected as case and another 88 as control groups. Case group was treated by triple (Bismuth subcitrate, Metronidazole and Tetracycline) drugs for a period of 14 days. The latter treated by nonbismuth regiment eg. Amoxicillin and Ranitidine mainly. All of the patients were examined bacteriologically by biopsies in 1, 6 & 12 months after treatment. Obtained data revealed that the Bismuth composed regiment was more effective than non-bismuth composing ones.

In fact, bacterial eradication was approved in 89.8% of case group without recurrence of symptoms among them at least for entire year. Conversely, eradication occurred just in 23.5% of control group, frequent recrudescence of peptic ulcer observed among them within one year.

### چکیده

از ۲۳۰ بیمار مبتلا به اختلالات گوارشی مراجعه کننده به بخش گاستروانترولوژی بیمارستان امام خمینی، بیوپسی به عمل آمده و کلیه نمونه‌ها مورد بررسی باکتریولوژیک قرار گرفتند. از این تعداد بیمار ۲۰۰ مورد هلیکوباکتریلوری جدا گردید. ۱۰۰ نفر از این بیماران به وسیله ساب‌سیترات بیسموت توأم با تتراسیکلین و مترونیدازول به مدت دو هفته تحت درمان قرار گرفتند. ۱۰۰ بیمار دیگر بوسیله رانیتیدین به همراه آموکسی‌سیلین معالجه گردیدند. کلیه بیماران، یک ماه پس از پایان دوره درمان، مجدداً مورد بررسی اندوسکوپیکی نتیجه درمان قرار گرفتند و جهت بررسیهای باکتریولوژیک، نمونه بیوپسی تهیه و به آزمایشگاه ارسال گردید. نمونه‌ها در آزمایشگاه از نظر وجود هلیکوباکتریلوری مورد آزمایش قرار داده شدند. به همین ترتیب در دو نوبت دیگر، یعنی ۶ ماه و ۱۲ ماه پس از معالجه، بیماران از نظر وجود باکتری و عود بیماری بررسی گردیدند. در گروه اول پس از درمان کامل، در ۷۹ نفر از ۸۸ بیمار کنترل شده، باکتری ریشه‌کن شده و در ۹ نفر باکتری

کماکان وجود داشت. در گروه دوم (بیمارانی که بوسیله داروهای غیربیسموت معالجه گردیدند) در ۲۱ نفر از ۸۸ بیمار کنترل شده، باکتری ریشه‌کن شده و ۶۷ نفر از آنان همچنان حامل باکتری بودند. نتایج حاصله از این بررسی تا یک سال ثابت مانده و هیچگونه تغییری مشاهده نگردید. به هر حال، در افرادی که باکتری در آنها ریشه‌کن شد، زخم دوازدهه نیز بهبود یافت.

### مقدمه

نتایج مطالعات ده ساله اخیر در مورد زخم معده و دوازدهه، ارتباط هلیکوباکتریلوری را با بیماریهای فوق مسجل می‌نماید (۴،۳). مسأله عود بیماری و مراجعه مکرر بیماران به مراکز بهداشتی درمانی و اشغال تخت‌های بیمارستانی و مصرف مقدار زیاد دارو، از معضلات حاصله از این باکتری در جوامع کنونی است. لذا با مطرح شدن هلیکوباکتریلوری به عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک زخم دوازدهه و اولسره‌های پپتیک، توجه دانشمندان به

نموده و روی محیط بروسلا آگار محتوی ۵ الی ۱۰ درصد خون گوسفند همراه با ۶-۳ میلی‌گرم در لیتر وانکوماسین، ۶-۲ میلی‌گرم در لیتر آمفوتریسین B، ۲۰-۵ میلی‌گرم در لیتر تری‌متوپریم ۲۵۰۰۰ واحد در لیتر کولیستین یا ۵ میلی‌گرم سفنولودین کشت داده شدند. سپس نمونه کشت به مدت ۷-۴ روز در دمای  $36 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد در شرایط میکروآتروفیلیک انکوبه گردیدند. جهت تشخیص نهایی کشتهای مثبت، از آزمایشهای بیوشیمیایی مثل اوره‌آز، هیدرولیز هیپورات و احیاء نیترات استفاده گردید.

### ۳- روش درمان بیماران

در صورت اثبات وجود هلیکوباکتریلوری در زخم دوازدهه، بیماران به مدت چهارده روز تحت معالجه قرار می‌گرفتند.

گروه بیماران مورد آزمایش با رژیم درمان سه گانه (ساب‌سیترات بیسموت به میزان روزانه ۴۸۰ میلی‌گرم چهار بار در روز، تراسیکلین روزانه ۷۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز و مترونیدازول به میزان روزانه ۷۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز) مورد معالجه قرار گرفتند، در حالیکه گروه بیماران شاهد، بوسیله داروهای غیربیسموت (رانیتیدین و آموکزاسیلین) درمان شدند.

بطور کلی پس از پایان دوره درمان، بیماران سه بار دیگر (یک ماه، ۶ ماه و ۱۲ ماه پس از اتمام دوره معالجه) به بخش گاستروآنترولوژی مراجعه و ضمن انجام آندوسکوپی، نمونه بیوپسی تهیه و جهت بررسیهای باکتریولوژیک، داخل محیط ترانسپورت به آزمایشگاه منتقل گردید، تا چگونگی ریشه‌کنی باکتری و عود بیماری مورد مطالعه قرار گیرد.

روشهای درمانی ضد میکروبی معطوف شده است. از روشهای درمانی مورد توجه که امروزه محققین سعی در استفاده از آن دارند، درمان بوسیله ترکیبات بیسموت توأم با داروهای آنتی‌بیوتیکی است (۴،۲۰،۱). بهر حال آنتی‌بیوتیک به همراه یک آنتاگونیست H2 نیز به عنوان شکل دیگر درمان توصیه شده است. بنابراین در این بررسی، اثرات درمانی ترکیبات بیسموت (ساب‌سیترات بیسموت) توأم با دو آنتی‌بیوتیک (تراسیکلین و مترونیدازول) مورد ارزیابی قرار گرفته و با روشهای درمانی غیربیسموت (آموکسی‌سیلین به اضافه رانیتیدین) مقایسه گردیده است.

### مواد و روشها

#### ۱- نمونه گیری

به کمک آندوسکوپی از ضایعه نسجی دوازدهه، بیوپسی به عمل آمده و داخل محیط ترانسپورت (تایوگلیکولات حاوی ۵ نوع آنتی‌بیوتیک) جهت بررسی باکتریولوژیک به آزمایشگاه منتقل می‌گردید.

#### ۲- بررسی های باکتریولوژیک

**الف - تهیه گسترش:** نمونه‌های ارسالی، بین دو اسلاید شیشه‌ای له گردیده و دو گسترش نازک تهیه و بوسیله رنگ متیلن بلو و فوشین یک درصد، به مدت ده دقیقه رنگ‌آمیزی گردیده و در زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. در این اسلاید، باکتریها به شکل مارپیچی و اغلب به صورت مجتمع مشاهده می‌شوند.

**ب - کشت:** نمونه‌های بیوپسی را در شرایط استریل، هموژن

جدول ۱- درصد ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بوسیله داروهای سه‌گانه و مقایسه آن با گروه شاهد

شاهد		مورد		جمع		جمع		دارد		ندارد		گروه	
												مدت زمان بعد از	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
۱۰۰	۸۸	۲۳/۵	۲۱	۷۶/۵	۶۷	۱۰۰	۸۸	۸۹/۸	۷۹	۱۰/۲	۹		۱
۱۰۰	۸۸	۲۱/۶	۱۹	۷۸/۴	۶۹	۱۰۰	۸۸	۸۸/۷	۷۸	۱۱/۳	۱۰		۶
۱۰۰	۸۸	۲۰/۵	۱۸	۷۹/۵	۷۰	۱۰۰	۸۸	۸۸/۷	۷۸	۱۱/۳	۱۰		۱۲

معالجه قرار گرفتند و به ترتیبی که در بالا ذکر شده سه بار کنترل در مورد آنان اعمال گردید.

در اینجا هدف، بررسی ریشه‌کنی باکتری و همچنین بهبود یا عود بیماری بود. تعداد ۸۸ بیمار نیز به عنوان بیماران شاهد بوسیله

### نتیجه

از تعداد ۲۰۰ بیمار مطالعه شده ۱۷۶ نفر بطور کامل کنترل گردیدند، که به دو گروه ۸۸ نفری تقسیم و گروهی بوسیله داروی سه‌گانه (ساب‌سیترات بیسموت، مترونیدازول و تراسیکلین) مورد

مشاهده شد (۱۰).

در روش دیگر، یک گروه از بیماران با سایمیتدین، گروه دوم بوسیله ساب‌سیترات بیسموت و گروه سوم توسط روش درمانی مرکب (ساب‌سیترات بیسموت با اضافه یک آنتی‌بیوتیک) به مدت ۶ هفته درمان شدند، نتیجه این بود که سایمیتدین در ریشه‌کنی باکتری تأثیری نداشت. ساب‌سیترات بیسموت جمعیت باکتری را کاهش داد ولی کاملاً ریشه‌کن نمود و بدن‌بان قطع آن، هم باکتری هم گاستریت عود کرد ولی در روش سوم که بیماران آموکسی‌سیلین به اضافه ساب‌سیترات بیسموت و تینیدازول دریافت داشتند، باکتری ریشه‌کن شد و همچنین گاستریت نیز عود نکرد (۱۰). در یک مطالعه دیگر که توسط Davidy و همکارانش انجام گرفت، با استفاده از رژیم درمانی سه‌گانه (بیسموت، مترونیدازول، تتراسیکلین) در ۸۷ درصد از بیماران، باکتری ریشه‌کن شد که این نتیجه امیدوار کننده بود. مطالعه دیگری در استرالیا بر روی ۷۵ بیمار انجام گرفت، بدین ترتیب که بیماران به روش درمان سه‌دارویی معالجه شدند و برای سه سال نتیجه کار تعقیب شد: در سال اول از ۷۳ بیمار بررسی شده ۷۱ نفر از نظر باکتری منفی بودند، در سال دوم از ۵۷ بیمار بررسی شده هر ۵۷ نفر از نظر وجود باکتری منفی بودند. در سال سوم فقط ۳۴ نفر از آنها قابل بررسی بود که در همگی آنان باکتری وجود نداشت و همچنین در هیچ‌یک از این افراد عود بیماری اتفاق نیفتاد (۲).

تعدادی دیگر از متخصصین بر روی رژیم‌های درمانی دوگانه (بیسموت + یک آنتی‌بیوتیک) کار کردند که باعث ریشه‌کنی باکتری می‌شد. و یا از بیسموت با اضافه یک H<sub>2</sub> بلوکر استفاده نمودند و ادعا نمودند که نتیجه خوب بوده است (۲). لذا برای روشن شدن اینکه کدامیک از رژیم‌های درمانی فوق‌الذکر مؤثرترند مطالعه حاضر انجام گرفت. بین دو گروه ۸۸ نفره، گروه اول داروی سه‌گانه برای مدت ۱۴ روز و گروه دوم آموکسی‌سیلین + رانیتیدین دریافت نمودند که نتایج حاصله در سه جدول (۱، ۲، ۳) مشخص است.

همانطور که در جدول یک مشاهده می‌شود، در گروه بیمارانی که سه دارو دریافت نموده‌اند، پس از یک ماه ۸۹/۸ درصد بیماران از باکتری پاک شده‌اند در حالیکه در گروه بیمارانی که دو دارو (آموکسی‌سیلین + رانیتیدین) دریافت نموده‌اند، ۲۳/۵ درصد، ریشه‌کنی باکتری را نشان می‌دهند و این نتیجه تا ۱۲ ماه تقریباً ثابت مانده است. درصدی که باکتری در آنها ریشه‌کن نشد، می‌تواند بدلائل زیر باشد:

الف: عدم دقت و نظم در مصرف دارو

جدول ۲- توزیع سنی بیماری زخم دوازدهه

سن	گروه		مورد		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کمتر از ۲۵	۱۱	۱۲/۵	۱۴	۱۵/۹		
۲۵-۲۹	۱۷	۱۹/۴	۹	۱۰/۲		
۳۰-۳۴	۱۳	۱۴/۸	۱۶	۱۸/۲۸		
۳۵-۳۹	۱۳	۱۴/۸	۹	۱۰/۲		
۴۰-۴۴	۱۱	۱۲/۵	۱۱	۱۲/۵		
۴۵	۲۳	۲۶	۲۹	۳۳		
جمع	۸۸	۱۰۰	۸۸	۱۰۰		

روش درمانی غیربیسموت (رانیتیدین و آموکسی‌سیلین) به مدت چهارده روز تحت درمان قرار گرفتند و سه بار کنترل در مورد این بیماران نیز انجام گردید.

جدول ۳- توزیع جنسی بیماری زخم دوازدهه

جنس	گروه		مورد		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زن	۲۰	۲۲/۷	۲۵	۲۱/۴		
مرد	۶۸	۷۷/۳	۶۳	۷۱/۶		
جمع	۸۸	۱۰۰	۸۸	۱۰۰		

نتیجه این بررسی در جدول شماره ۱ آمده است. جدولهای ۲ و ۳ توزیع جنسی و سنی بیماران را نشان می‌دهد.

## بحث

با مطرح شدن هلیکوباکتریلوری به عنوان عامل عود بیماریهای گوارشی (زخم پپتیک، گاستریت و غیره)، توجه دانشمندان به درمان ضد میکروبی زخم معده و دوازدهه معطوف گردید. در این راستا رژیم‌های درمانی مختلف تجربه گردید. کارهای اولیه درمان آنتی‌بیوتیکی نشان داد که ریشه‌کن نمودن این باکتری کار ساده‌ای نبوده و مشکلاتی در این ارتباط وجود دارد.

Caghlán و همکارانش، بیماران مبتلا به زخم دوازدهه خود را برای مدت ۶ هفته بوسیله ساب‌سیترات بیسموت و سایمیتدین (CBS) درمان نمودند که در هر دو گروه حدود ۷۰ درصد بیماران بهبودی یافتند و پس از ۱۲ ماه مجدداً از آنان آندوسکوپی به عمل آمد و مشخص شد که ۵۲ درصد بیمارانی که ساب‌سیترات بیسموت دریافت نموده بودند، بیماریشان عود نموده و در گروه دیگر که با سایمیتدین مورد معالجه قرار گرفته بودند ۶۷ درصد عود

ب: اختلاف جذب ترکیبات بیسموت در افراد مختلف

از این تعداد بیمار مورد مطالعه، بطوری که در جدول شماره ۲ مشهود است، بیشترین آلودگی مربوط به چهارمین دهه زندگی است و همچنین در جدول شماره ۳ تعداد مردان مبتلا به بیماری، بیشتر از زنان است. البته جدول ۲ و ۳ مربوط است به تعداد بیمارانی که بطور موردی به درمانگاه مراجعه نموده‌اند. نتیجه این مطالعه، در مقایسه با مطالعات انجام شده فوق، اختلاف چندانی ندارد.

با توجه به مطالب بالا و نتیجه این تحقیق که به مدت سه سال طول کشیده است، می‌توان رژیم درمانی سه دارویی (ساب‌سیترات بیسموت که بنام دی‌نول در بازار هست، تتراسیکلین و مترونیدازول) را به عنوان الگوی درمانی مؤثر زخم‌های معده و دوازدهه پیشنهاد نمود، چرا که رایج‌ترین روش‌های درمانی - حتی استفاده از آنتی‌بیوتیک به همراه H2 بلوکر (رانیتیدین) - موفقیت کمتری نسبت به روش درمانی سه‌گانه داشته است.

## منابع

- 1- Abraham Nomura, M.D. et al. Helicobacterpylori infection and gastric carcinoma among Japanese. The new england journal of medicine 1991. 16: 1132-36.
- 2- Cornelius, P, Dooley. M.D. Helicobacter pylori infection. Gastroenterology clinics of America. 1993. 22: 1-240.
- 3- David, y. et al. Factors influencing the eradication of helicobacterpylori with triple therapy. Gastroenterology. 1992. 102: 493-6.
- 4- Goh, Kl. Parasathin, N. Helicobacterpylori infection and nonulcer dyspepsia. Second. J. Gastro enterol. 1991. 26: 1123-31.
- 5- Jeffery, S. flier, M.D. Pathogenesis of peptic ulcer and implication for therapy. New England journal of medicine. 1990. 322: 909-916.
- 6- Lambert, J.R. clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. Scand. J. Gastoenterol. 1991. 185: 13-21.
- 7- Martin, J et al. Association of infection due to helicobacterpylori with specific upper gastrointestinal pathology. R.I.D. 1991. 13: S704-S409.
- 8- Pachett, S et al. Helicobacter and duodenal ulcer-recurrence. The American journal of gastroenterology. 1992. 1: 24-27.
- 9- Pachett, S. et al. Eradication of helicobacter and symptoms of non ulcer dyspepsia. B.H.J. 1991. 303: 1238-40.
- 10- Sherwood, and Gorbach. Bismuth therapy in gastrointestinal disease. Gastroenterology. 1990. 96: 863-8.
- 11- Valley and seppala, K. Disappearance of gastritis after evadication of helicobacter pylori. S.J. Gas. 1991. 10: 1053-65.