

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشکده پردیس بین الملل

گروه زیست شناسی

(ژنتیک)

آنالیز ژن HSP70-2 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک

از

محمد جواد قربانی

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر زیور صالحی

استاد مشاور

جناب آقای دکتر فرداد اجتهادی

بهمن ۱۳۹۱

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم،

آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند.

مشکر و قدردانی

حمد و سپاس خدای را که توفیق کسب دانش و معرفت را به ما عطا فرمود. در اینجا بر خود لازم می‌دانم از استاد گرامی و بزرگوارم سرکار خانم دکتر زیور صالحی که راهنمایی اینجانب را در انجام پایان نامه تقبل نموده اند و همچنین از استاد مشاور گرامی جناب آقای دکتر فرداد اجتهادی که همواره در عرصه علم پشتیبان دانشجویمان بوده اند و از داوران ارجمند جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی و جناب آقای دکتر حمید رضا وزیری که در پربار شدن پایان نامه نقش بسزایی داشته اند مشکر و سپاسگزاری نمایم. همچنین از ناینده تحصیلات تکمیلی در جلسه دفاع، جناب آقای دکتر محمد جواد مهدی پور کمال مشکر را دارم. به امید موفقیت کلیه اساتید محترم در تمام مراحل زندگی.

امید است که مطالب این پایان نامه برای محققین مفید واقع گردد.

محمد جواد قربانی

بهمن ۱۳۹۱

آنالیز ژن HSP70-2 در بیماران مبتلا به Peptic Ulcer

محمدجواد قربانی

پروتئین‌های شوک حرارتی به عنوان چاپرون مولکولی در تا کردن پروتئین‌های تازه سنتز شده در سلول و همچنین تا کردن مجدد پروتئین‌های آسیب دیده سلولی نقش ایفا می‌کنند. در انسان سه عضو از ژن HSP70 وجود دارد شامل HSP70-1، HSP70-2 و HSP70-Hom که در منطقه ژنی MHC کلاس III، در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارند. ژن HSP70-2 یک Pst1 site دارد که با توجه به ترانزیشن A به G که در ناحیه ۱۲۶۷ این ژن رخ می‌دهد، ژنوتیپ‌های متفاوتی حاصل می‌کند که مشخص گردیده با سطوح مختلف بیان mRNA ژن HSP70 در ارتباط است. با توجه به اینکه اخیراً ارتباط بین پلی‌مورفیسم 1267G/A ژن HSP70-2 با خطر ابتلا به سرطان معده مشخص گردیده، این نگرانی وجود دارد که این ناحیه پلی‌مورفیک با خطر ابتلا به زخم پپتیک نیز در ارتباط باشد. هدف از این پژوهش بررسی تاثیر پلی‌مورفیسم 1267G/A ژن HSP70-2 در خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک می‌باشد. مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به بخش اندوسکوپی بیمارستان حافظ شهر شیراز صورت گرفت. همه نمونه‌ها تحت گاستروسکوپی فوقانی قرار گرفتند. آنالیز RFLP جهت بررسی پلی‌مورفیسم 1267G/A ژن HSP70-2 در تمامی نمونه‌ها صورت گرفت. بعد از گاستروسکوپی ۵۰ نفر مبتلا به زخم پپتیک و ۵۰ نفر دارای بافت معده نرمال و فاقد عفونت هلیکوباکتریلوری بودند که به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. توزیع ژنوتیپی ژن HSP70-2 در گروه شاهد برابر بود با 20 AA (40%)، 26 AG (52%) و 4 GG (8%) و برای گروه بیمار برابر بود با 5 AA (10%)، 44 AG (88%) و 1 GG (2%). ارتباط بین پلی‌مورفیسم 1267G/A ژن HSP70-2 با خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک مشخص گردید. آنالیز داده‌ها مشخص نمود که ژنوتیپ AG سبب افزایش ۶/۷۶ برابری در بروز بیماری می‌گردد (OR=6.76, 95%CI=2.26-20.2, P=0.0006).

واژه‌های کلیدی: زخم پپتیک، HSP70-2، پلی‌مورفیسم

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی	۲
چکیده انگلیسی	۳
فصل اول: مقدمه	
۱- زخم پپتیک	۵
۱-۱- تعریف زخم پپتیک	۵
۲-۱- اپیدمیولوژی	۶
۳-۱- علایم ابتلا به زخم پپتیک	۷
۴-۱- آزمایشات تشخیصی	۷
۵-۱- درمان	۹
۲- عوامل موثر در ایجاد زخم پپتیک	۱۱
۱-۲- هلیکوباکتر پیلوری	۱۲
۲-۲- داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs)	۱۴
۳- پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs)	۱۵
۱-۳- بررسی ساختار پروتئین ژن HSP70-2 در سلول	۱۸
۲-۳- بررسی نقش پروتئین HSP70-2 در سلول	۲۰
۳-۳- آنالیز ساختاری ژن HSP70-2	۲۰
۴-۳- بررسی نواحی پلی‌مورفیک ژن HSP70-2	۲۱
۵-۳- بررسی پلی‌مورفیسم rs1061581 در ژن HSP70-2	۲۲
۴- هدف از این پژوهش	۲۴

فصل دوم: مواد و روش‌ها

- ۲۶..... ۱-۲-۱- دستگاه‌ها و تجهیزات آزمایشگاهی
- ۲۷..... ۲-۲-۱- محلول‌ها و بافرهای مورد استفاده
- ۲۷..... ۱-۲-۲- محلول‌ها و بافرهای مربوط به کیت استخراج DNA
- ۲۷..... ۲-۲-۲- بافر هضم
- ۲۷..... ۳-۲-۲- بافر TBE 1X
- ۲۸..... ۴-۲-۲- بافر Ladder
- ۲۸..... ۵-۲-۲- بافر Taq DNA Polymerase
- ۲۸..... ۶-۲-۲- PCR reaction buffer
- ۲۸..... ۷-۲-۲- بافر آنزیم محدودگر Pst1
- ۲۹..... ۳-۲- مواد و لوازم مورد نیاز
- ۳۰..... ۴-۲- نمونه‌گیری
- ۳۰..... ۵-۲- استخراج DNA ژنومی از بافت
- ۳۱..... ۶-۲- آنالیز DNA استخراج شده
- ۳۳..... ۷-۲- بررسی پلی مورفیسم 1267A/G ژن HSP70-2
- ۳۳..... ۱-۷-۲- واکنش PCR برای تکثیر ژن HSP70-2
- ۳۴..... ۱-۱-۷-۲- مواد مورد استفاده در PCR
- ۳۶..... ۲-۱-۷-۲- مقادیر مواد مورد استفاده در PCR
- ۳۸..... ۲-۷-۲- بررسی و ارزیابی محصولات PCR
- ۳۸..... ۳-۷-۲- واکنش RFLP برای تعیین ژنوتیپ HSP70-2 (G1267A)
- ۳۹..... ۸-۲- آنالیز آماری

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱- ویژگی نمونه‌ها ۴۱
- ۳-۲- استخراج DNA ژنومی از بافت ۴۲
- ۳-۳- بررسی پلی مورفیسم G1267A از ژن HSP70-2 ۴۲
- ۳-۳-۱- آنالیز آماری پلی مورفیسم G1267A ژن HSP70-2 ۴۴

فصل چهارم: بحث

فصل پنجم: منابع و پیوست

فهرست جداول

- جدول ۱-۱- فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G1267A ژن HSP70-2، در جمعیت‌های نواحی مختلف جهان ۲۴
- جدول ۱-۲- توالی پرایمرهای ژن HSP70-2 ۳۳
- جدول ۲-۲- سیکل حرارتی پیشنهادی کاتالوگ آنزیم ۳۵
- جدول ۲-۳- مقادیر مورد استفاده در واکنش PCR برای هر نمونه ۳۶
- جدول ۲-۴- برنامه زمانی و سیکل حرارتی واکنش PCR برای ژن HSP70-2 ۳۷
- جدول ۲-۵- مواد و مقادیر به کار رفته برای واکنش RFLP ۳۹
- جدول ۳-۱- فراوانی ژنوتیپی در ژن HSP70-2 و میزان اثر آنها بر بیماری زخم پپتیک ۴۵

فهرست تصاویر

- شکل ۱-۱- نقشه جهان نشان دهنده پراکندگی و فراوانی زخم پپتیک ۶
- شکل ۱-۲- تصویر گرفته شده توسط دستگاه آندسکوپی مربوط به زخم دئودنوم در یک زن ۳۵ ساله ... ۸
- شکل ۱-۳- تصویر گرفته شده از معده توسط روش تابش اشعه X ۹
- شکل ۱-۴- نحوه عملکرد پروتئین HSP70 ۱۶
- شکل ۱-۵- توالی اسید آمینه ای پروتئین HSP70-2 ۱۸
- شکل ۱-۶- ساختار پروتئین HSP70-2 ۱۹
- شکل ۱-۷- ساختار انتهای C پروتئین HSP70-2 ۱۹
- شکل ۱-۸- توالی نوکلئوتیدی ژن HSP70-2 ۲۱
- شکل ۲-۱- توالی حاصل از تکثیر ژن HSP70-2، جایگاه SNP و اتصال پرایمرها ۳۴
- شکل ۲-۲- پروفایل حرارتی واکنش PCR برای ژن HSP70-2 ۳۷
- شکل ۲-۳- نقشه محصول PCR بریده شده توسط نرم افزار ۳۹
- شکل ۳-۱- مقایسه میانگین سنی در گروه کنترل و بیمار ۴۱
- شکل ۳-۲- DNA ژنومی استخراج شده از بیوپسی معده بر روی ژل آگارز ۱٪ ۴۲
- شکل ۳-۳- محصولات PCR برای ژن HSP70-2 بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ ۴۳
- شکل ۳-۴- محصولات RFLP برای ژن HSP70-2 بر روی ژل آگارز ۲٪ ۴۴

فصل اول

مقدمہ

۱- زخم پپتیک

۱-۱- تعریف زخم پپتیک

زخم پپتیک^۱، یک ضایعه مخاطی معده یا دوازده است که به دو شکل اصلی زخم معده و زخم دوازدهه تظاهر می‌کند. زخم پپتیک زمانی ایجاد می‌شود که دفاع مخاطی معده و دوازدهه قادر به حفاظت معده در مقابل اثرات مخرب اسید و پپسین نباشد. این بیماری به علت شیوع زیاد آن در جامعه از مسائل مهم پزشکی در عصر حاضر می‌باشد، به طوری که بروز سالانه خونریزی گوارشی فوقانی (UGIB^۲)، حداقل ۴۸ و حداکثر ۱۶۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده است و نرخ مرگ و میر در اثر آن بین ۷ تا ۱۴ درصد افراد مبتلا می‌باشد (Barkun et al., 2010; Albeldawi et al., 2010). زخم‌های پپتیک شایع‌ترین علت خونریزی گوارشی فوقانی هستند (Holster and Kuipers, 2012). مطالعه مرگ و میر ناشی از زخم و زخم‌های سوراخ شده^۳ نشان داده است که ارتباط مستقیم بین افزایش سن و بروز زخم پپتیک وجود دارد (Thors et al., 2002). از دیگر عوامل موثر در بروز زخم پپتیک می‌توان به حضور هلیکوباکتریلوری در معده، استعمال سیگار^۴، و مصرف داروهای ضد-التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs^۵) اشاره نمود (Torab et al., 2009; Ubukata et al., 2011; Jones, 2006). بر اساس محل زخم، زخم‌های پپتیک نام‌های متفاوتی دارند:

زخم معده^۶ (GU): نوعی از زخم پپتیک است که در معده ایجاد می‌شود.

زخم دئودنوم^۷ (DU): این نوع زخم پپتیک در قسمت ابتدایی روده باریک (دئودنوم) ایجاد می‌شود.

چنانچه زخم‌های پپتیک درمان نشوند، عوارضی را به دنبال خواهند داشت؛ این عوارض شامل:

❖ **خونریزی معده:** خونریزی سبب کاهش خون و در نتیجه آنمی یا کم خونی شدید می‌گردد که نیاز به بستری

شدن یا تزریق خون خواهد داشت.

¹ Peptic Ulcer

² Upper gastrointestinal bleeding

³ Ulcer perforation

⁴ Tobacco smoking

⁵ NSAIDs : Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

⁶ Gastric ulcer

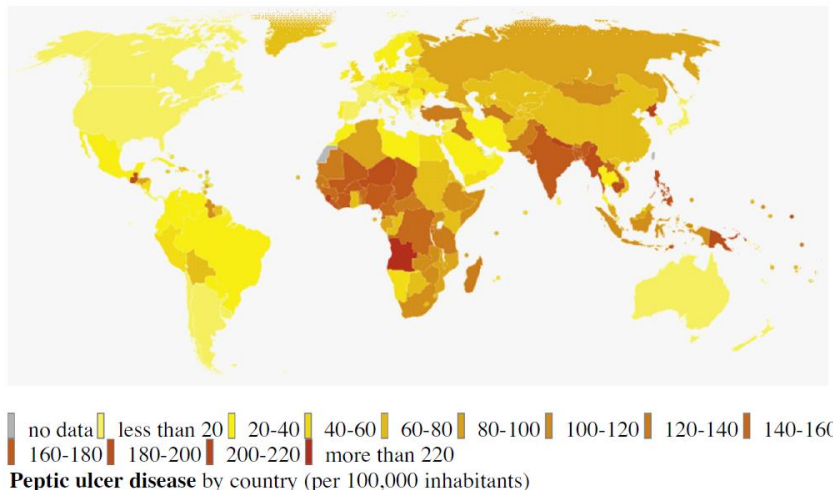
⁷ Duodenal ulcer

❖ **عفونت:** زخم‌های پپتیک می‌توانند تمام دیواره معده و روده باریک را از بین ببرند و فرد را در معرض عفونت-های جدی حفره شکمی (پریتونیت) قرار دهند.

۲-۱- اپیدمیولوژی

فراوانی سالانه بیماری ۱/۸٪ بوده و میزان شیوع آن در طول زندگی حدود ۱۰٪ است (Sonnenberg et al., 1997). شایان ذکر است که میزان شیوع در مناطق مختلف بر اساس وجود عوامل خطر ساز (مثل عفونت هلیکوباکتر پیلوری) متفاوت می‌باشد. میزان بستری در بیمارستان، مراجعه به پزشکان و نیز عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری زخم پپتیک در طی دهه‌های اخیر به میزان چشمگیری کاهش یافته است. علت این کاهش شناسایی نقش میکرب هلیکوباکتر، وجود درمان‌های موثر برای ریشه کنی میکرب و نیز تولید داروهای قوی مهار کننده اسید می‌باشد. در حال حاضر میزان مرگ و میر، یک در ۱۰۰۰۰۰ مورد و میزان بستری در بیمارستان، ۳۰ مورد به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار می‌باشد (Sonnenberg et al., 1995). شیوع بیماری در زن و مرد یکسان است. با افزایش سن شیوع بیماری نیز افزایش می‌یابد (Walt et al., 1986 ; Montgomery et al., 1984).

زخم پپتیک همانگونه که در شکل ۱-۱ نشان داده شده است، در آفریقا و جنوب آسیا شایع تر است. علت این شیوع بیشتر ممکن است به دلیل استفاده بیش از حد ادویه و چاشنی‌های غذایی و همچنین نوع استرس زندگی افراد بومی این مناطق باشد.



شکل ۱-۱: نقشه جهان نشان دهنده پراکندگی و فراوانی زخم پپتیک (Amani et al., 2013)

۱-۳- علائم ابتلا به زخم پپتیک

رایج ترین علامت زخم پپتیک، درد سوزشی می باشد. این درد به علت زخم ایجاد شده و در اثر تماس اسید معده با منطقه جراحی، بدتر می شود. نشانه های این درد بصورت موارد زیر مشخص می گردند:

- احساس درد در هر جایی از بالای ناف تا جناغ سینه
- بدتر شدن درد، زمانی که معده خالی است
- شعله ور شدن درد در شب
- احساس سیری
- گرسنگی و احساس خالی بودن معده، اغلب ۱-۳ ساعت بعد از غذا
- تهوع خفیف (استفراغ ممکن است علائم را تسکین دهد)
- درد ناحیه بالای شکم که موجب از خواب بیدار شدن در شب می شود
- اغلب با خوردن غذاهای خاصی که اسید معده را خنثی می کند و یا با استفاده از داروهای آنتی اسید، این درد تسکین می یابد (Malagelada et al., 2007).

برای چند روز یا چند هفته دردی وجود ندارد و سپس دوباره درد بر می گردد. در موارد کمتر، علائم و نشانه های دیگری به شرح ذیل در زخم پپتیک دیده می شود:

- ❖ بالا آوردن خون، که با رنگ قرمز یا سیاه مشخص می گردد.
- ❖ وجود خون تیره رنگ در مدفوع یا قیری شدن مدفوع
- ❖ حالت تهوع یا استفراغ
- ❖ کاهش وزن بدون دلیل
- ❖ تغییر اشتها

۱-۴- آزمایشات تشخیصی

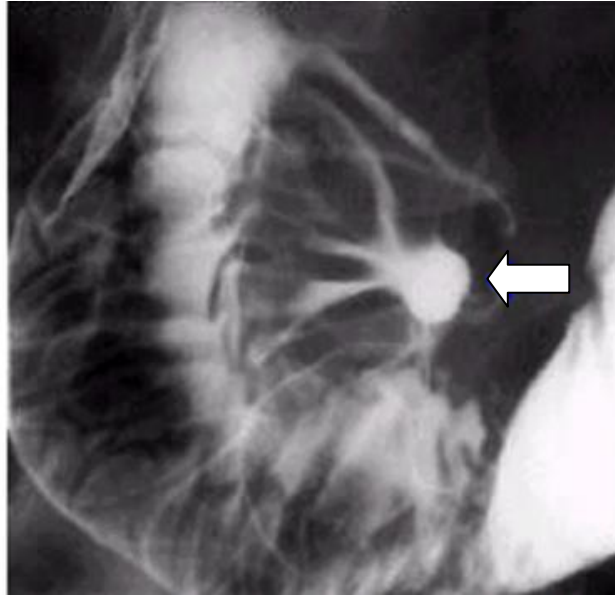
اندوسکوپی: در این روش که حساس ترین روش می باشد، لوله ای باریک و بلند از طریق دهان و مری، به معده و دئودنوم فرستاده می شود (Claussen and Pickering., 1995). با استفاده از این روش، پزشک قادر خواهد بود زخم ها را مشاهده نماید. چنانچه پزشک، علائم و نشانه هایی مانند سختی در بلع، کاهش وزن، استفراغ (بخصوص اگر حاوی مواد قرمز یا سیاه رنگ باشد)، مدفوع تیره یا کم خونی را مشاهده کند، این تست را انجام خواهد داد.

چنانچه پزشک زخمی را مشاهده نماید، ممکن است نمونه بافتی کوچکی (بیوپسی)، از نزدیکی زخم برداشته شود. این نمونه‌ها برای بررسی سرطان در زیر میکروسکوپ مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. بیوپسی همچنین وجود هلیکوباکتریلوری را در معده مشخص می‌نماید. بسته به اینکه پزشک زخم در مخاط معده را مشاهده کند یا خیر، تکرار اندوسکوپی را ۲ یا ۳ ماه بعد توصیه می‌کند تا از بهبود زخم اطمینان یابد. نمونه‌ای از عکس گرفته شده توسط دستگاه آندسکوپی مربوط به زخم دئودنوم در یک زن ۳۵ ساله در زیر آورده شده است.



شکل ۱-۲: تصویر گرفته شده توسط دستگاه آندسکوپی مربوط به زخم دئودنوم در یک زن ۳۵ ساله

رادیوگرافی: در این تست، مری، معده و دئودنوم مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این روش، بیمار باید مایعی سفید رنگ حاوی باریوم بنوشد که زخم‌ها را قابل رویت می‌سازد (Amani et al., 2013). تابش اشعه X به مجرای گوارش فوقانی، قادر به نشان دادن تمامی زخم‌ها نمی‌باشد و تنها برخی از زخم‌ها را نشان می‌دهد. در زیر نمونه‌ای از عکس گرفته شده از معده توسط روش تابش اشعه X نشان داده شده است.



شکل ۱-۳: تصویر گرفته شده از معده توسط روش تابش اشعه X

۵-۱- درمان

از آنجایی که ریشه بسیاری از زخم‌های پپتیک، هلیکوباکترپیلوری می‌باشد، پزشکان از دو روش برای درمان زخم‌های پپتیک استفاده می‌کنند:

✓ از بین بردن باکتری.

✓ کاهش سطح اسید در دستگاه گوارش، به منظور تسکین درد و بهبودی سریعتر.

رسیدن به این دو هدف نیازمند مصرف حداقل دو، و گاهی اوقات سه یا چهار دارو می‌باشد (Waller et al., 2005; Katzung et al., 2004) که در زیر برخی از این داروها آورده شده است:

داروهای آنتی بیوتیک: از آنجایی که یک آنتی بیوتیک به تنهایی قادر به کشتن هلیکوباکترپیلوری نیست، پزشکان از ترکیبی از آنتی بیوتیک‌ها برای درمان استفاده می‌نمایند. آنتی بیوتیک‌هایی که معمولاً برای درمان هلیکوباکترپیلوری ارائه می‌شود، شامل: آموکسی سیلین، کلریترومیسین (Biaxin) و مترونیدازول می‌باشد (Amani et al., 2013). داروهای ترکیبی شامل دو آنتی بیوتیک به همراه بازدارنده‌های اسید برای درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری مفید هستند. بسته به نوع و تعداد آنتی بیوتیک‌ها، احتمالاً برای دو هفته بیمار باید آنتی بیوتیک

دریافت کند. داروهای دیگری که به همراه آنتی بیوتیک‌ها توصیه می‌گردند، عموماً برای مدت طولانی‌تری باید مصرف شوند.

بلوکه کننده‌های اسید: بلوکه کننده‌های اسید که بلوکه کننده‌های هیستامین نیز نامیده می‌شوند، ترشح اسید هیدروکلریدریک را در مجرای گوارشی کاهش می‌دهند، این داروها سبب کاهش درد و تسریع بهبود زخم می‌گردند. هیستامین ترکیبی است که بصورت نرمال در بدن وجود دارد و زمانی که با رسپتورهای هیستامین واکنش می‌دهد، به سلول‌های ترشح کننده اسید در معده پیغام می‌رساند که اسید هیدروکلریدریک را رها سازند. بلوکه کننده‌های هیستامین، مانع رسیدن هیستامین به رسپتورهای هیستامین می‌گردند. این داروها شامل رانیتیدین، فاموتیدین، سیمتیدین و نیزاتیدین می‌باشند (Amani et al., 2013).

آنتی‌اسیدها: ممکن است آنتی‌اسیدها علاوه بر بلوکه کننده‌های اسید، بجای آن تجویز گردند. آنتی‌اسیدها بجای کاهش ترشح اسید، اسید ترشح شده از معده را خنثی می‌سازند.

ممانعت کننده‌های پمپ پروتونی: روش دیگر کاهش اسید معده، بازداشتن پمپ‌هایی است که در سلول‌های مترشح‌ه اسید قرار دارند. ممانعت کننده‌های پمپ پروتونی، با بلوکه کردن عملکرد این پمپ‌های کوچک، سبب کاهش اسید می‌گردند. این داروها شامل امپرازول، لنزوپرازول، راپرازول و ایزومپرازول می‌باشد. پنتوپرازول هم بصورت خوراکی و نیز بصورت تزریق داخل وریدی در بیمارستان تجویز می‌گردد (Gagnon et al., 2003). پزشکان مکرراً "ممانعت کننده‌های پمپ پروتونی را برای بهبود زخم‌های پپتیک تجویز می‌کنند. چنانچه بیمار با خونریزی از زخم به بیمارستان مراجعه نماید، برای کاهش خونریزی از ممانعت کننده‌های پمپ پروتونی بصورت تزریقی استفاده می‌شود. بنظر می‌رسد ممانعت کننده‌های پمپ پروتونی، سبب از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری نیز می‌گردند.

عوامل سیتوپروتکتیو: در برخی موارد، ممکن است پزشک این داروها را برای محافظت از بافت معده و روده باریک تجویز نماید. این داروها شامل میزپرستول¹ و سوکرافات هستند. از دیگر داروهای عوامل سیتوپروتکتیو شامل بیسموت سابسالیسیلات می‌باشد (Amani et al., 2013).

¹ misoprostol

چنانچه هلیکوباکترپیلوری در بدن بیمار وجود نداشته باشد، احتمالاً زخم ناشی از داروهای ضدالتهابی غیر-استروئیدی است که باید دریافت آن را متوقف کند.

زخم‌های پپتیک که به درمان پاسخ نمی‌دهند، زخم‌های مقاوم نامیده می‌شوند. دلایل زیادی وجود دارد که ممکن است زخم بهبود نیابد، این دلایل شامل موارد ذیل می‌گردد:

- این واقعیت که برخی از انواع هلیکوباکترپیلوری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها مقاوم هستند.
- استفاده مداوم از تنباکو.
- استفاده مداوم از الکل.
- استفاده مداوم از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی.

در موارد اندکی ممکن است زخم‌های مقاوم به دلایل ذیل ایجاد شوند:

- تولید بسیار زیاد اسید معده، مانند آنچه در سندرم Zollinger-Ellison اتفاق می‌افتد.
- عفونتی بجز عفونت هلیکوباکترپیلوری.
- سرطان معده.
- بیماری‌های دیگری مانند سیروز و اختلال انسداد ریوی مزمن (COPD).

درمان زخم‌های مقاوم، معمولاً با حذف فاکتورهایی که در بهبود زخم تداخل دارند، صورت می‌گیرد. همچنین از دوزهای قویتری برای داروها استفاده می‌گردد. گاهی اوقات داروهای بیشتری نیز ممکن است، تجویز گردد. باید توجه داشت زمانی که زخم به درمان‌های دارویی پاسخ ندهد، انجام عمل جراحی برای بهبود زخم ضروری است.

۲- عوامل موثر در ایجاد زخم پپتیک

اگرچه استرس و غذاهای پرادویه، در گذشته به عنوان علت اصلی زخم‌های پپتیک فرض می‌شده‌اند، امروزه پزشکان علت اصلی اغلب زخم‌ها را آلودگی با هلیکوباکترپیلوری می‌دانند. هلیکوباکترپیلوری در لایه موکوسی زندگی می‌کند که بافت معده و روده باریک را پوشانده و محافظت می‌نماید. هلیکوباکترپیلوری می‌تواند لایه موکوسی را از بین ببرد و در معده یا دئودنوم التهاب ایجاد کند و سبب زخم شود. هلیکوباکترپیلوری، عفونت رایجی در معده و روده می‌باشد. در ایالت متحده، یک نفر از هر ۵ نفر فرد زیر ۳۰ سال و نیمی از افراد بالای ۶۰ سال به این عفونت مبتلا هستند. اگرچه هنوز دقیقاً "چگونگی سرایت هلیکوباکترپیلوری مشخص نیست، ممکن است از طریق تماس نزدیک مانند بوسیدن، غذا یا آب نیز منتقل گردد. عوامل موثر در زخم پپتیک به قرار ذیل می‌باشند:

- **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی:** داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی می‌توانند سبب تحریک یا التهاب معده و روده باریک گردند. این داروها شامل: آسپرین، ایبوپروفن، ناپروکسن، کتوپروفن و غیره می‌باشند. برای اجتناب از ناراحتی‌های گوارشی، این داروها باید به همراه وعده‌های غذایی مصرف شوند. دیگر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی شامل Alka-seltzer و سابسالیسیلات بیسموت می‌باشند. از دیگر داروهای تجویز شده‌ای که منجر به زخم‌های پپتیک می‌گردند، داروهای استفاده شده برای درمان استئوپوروز هستند که بیس فسفونات‌ها نام دارند و شامل موارد: اکتونل^۱، فوساماکس^۲ و ... هستند. داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، سنتز آنزیم تولید کننده پروستاگلاندین‌ها (سیکلوآکسیژناز) را مهار می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها ترکیباتی شبه هورمونی هستند که از معده در برابر صدمات فیزیکی و شیمیایی محافظت می‌نمایند. بدون این محافظ، اسید معده منجر به فرسایش بافت معده شده و سبب خونریزی و زخم می‌گردد (Mizushima et al., 2012).

- **استعمال دخانیات:** نیکوتین موجود در تنباکو، مقدار و غلظت اسید معده را افزایش می‌دهد، بنابراین خطر ایجاد زخم را بالا می‌برد. سیگار کشیدن همچنین روند درمان را کند می‌کند (Pillay et al., 2007).

- **الکل:** الکل سبب فرسایش لایه موکوسی معده و افزایش تولید اسید می‌گردد. اما هنوز مشخص نیست که آیا الکل به تنهایی سبب پیشرفت زخم می‌گردد و یا فقط علائم را بدتر می‌کند.

- **استرس:** اگرچه استرس، علت زخم پپتیک نمی‌باشد اما به عنوان یک فاکتور می‌تواند در تشدید این بیماری مشارکت کند. استرس علائم زخم پپتیک را بدتر می‌کند و درمان آن را به تاخیر می‌اندازد. برخی از دلایل ایجاد استرس شامل وقایع و پیشامدهایی که احساسات را درگیر می‌کنند، جراحی، صدمات فیزیکی مانند سوختگی یا دیگر آسیب‌های شدید می‌باشند (Amani et al., 2013).

۲-۱- هلیکوباکتر پیلوری

هلیکوباکتر پیلوری^۳ یک باسیل گرم منفی مارپیچی است. این باکتری با التهاب در آنترمعده^۱، زخم (پپتیک) دئودنوم^۲، و احتمالاً زخم‌های معده^۳ و سرطان معده^۴ همراه است (Janet S. Butel et al., 2011). بقیه گونه‌های هلیکوباکتر

^۱ Actonel

^۲ Fosamax

^۳ Helicobacter pylori

که مخاط معده را عفونی می‌کنند وجود دارند، اما نادر هستند. هلیکوباکتر فنیله^۵ و هلیکوباکتر سینادی^۶ می‌توانند موجب بیماری‌زایی اسهالی یا خارج روده‌ای شوند. گونه‌های آرکوباکتر، بیماری‌زاهای روده‌ای غیر معمول هستند. هلیکوباکتر پیلوری خصوصیات مشابه بسیاری را با کمپیلوباکترها نشان می‌دهد. فلاژلاهای متعددی را در هر قطب خود دارد و تحرک فعالی را نشان می‌دهد.

کشت هلیکوباکتر پیلوری مشابه با کمپیلوباکتر ژوژونی^۷، در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و محیط میکروآتروفیل در مدت زمان ۳-۶ روز صورت می‌پذیرد. محیط‌هایی که برای جداسازی اولیه قرار می‌گیرند: محیط اسکایرو^۸ حاوی ونکومايسين، پلی میکسین B و تری متوپریم می‌باشد.

شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به PUD^۹ بین ۴۳ و ۵۶ درصد متغیر است (Ohmann *et al.*, 2005; Ramssoekh *et al.*, 2005). درمان هلیکوباکتر پیلوری میزان خونریزی مجدد معده را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد که این موضوع با توجه به آزمایشات شاهددار اثبات شده است (Lai *et al.*, 2000; Vergara *et al.*, 2005). هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک عامل مهم در توسعه بیماری زخم پپتیک، گاستریت آتروفیک و سرطان معده مطرح می‌باشد (Uemura *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 1998). هلیکوباکتر پیلوری تاژک‌های متعددی را در هر قطب خود دارد و تحرک فعالی را نشان می‌دهد. این باکتری رشد بهینه‌ای در $pH = 6-7$ دارد، بنابراین در pH اسیدی معده کشته شده یا رشد نمی‌کند. هلیکوباکتر پیلوری در اعماق لایه موکوسی (نزدیک به سطح اپیتلیالی موکوس که در آن pH فیزیولوژیک وجود دارد) یافت می‌شود. علاوه بر این، این باکتری، یک آنزیم پروتئاز را تولید می‌کند که موکوس معده را تحت تاثیر قرار داده و قدرت انتشار اسید در ورای موکوس را هرچه بیشتر کاهش می‌دهد. در حدود ۹۰ درصد از بیمارانی که زخم دئودنوم دارند و ۸۰-۵۰ درصد از آنهایی که به زخم‌های معده مبتلا شده باشند عفونت هلیکوباکتری را دارند (Janet S. Butel *et al.*, 2011).

¹ Antral gastritis

² Duodenal (peptic) ulcer

³ Gastric ulcer

⁴ Carcinoma

⁵ *Helicobacter fennelliae*

⁶ *Helicobacter cinaedi*

⁷ *Campylobacter jejuni*

⁸ Skirrow's medium

⁹ Peptic Ulcer Disease