



بررسی و مروری بر زخم پپتیک دستگاه گوارش و ارتباط آن با عوامل بیماری‌زایی

محمد رضا رخشان^۱، دکتر میثم روحانی^{۲*}، محمد آتش فراز^۳، انیتا صادقی^۴، فاطمه محمد آبادی^۵

۱- دکتری عمومی، پزشکی، علوم پزشکی بم، شهر بم، ایران. ایمیل: Mrrakhshan10@gmail.com

۲- فوق تخصص، استاد یار، گوارش، دانشگاه تهران، تهران، ایران. ایمیل: Mrrakhshan10@gmail.com

۳- دکتری عمومی، پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، شهر بم، ایران. ایمیل: Mohammadatashfaraz75@gmail.com

۴- دکتری عمومی، پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، شهر بم، ایران. ایمیل: anisadeghi8383@gmail.com

۵- دکتری عمومی، پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، شهر بم، ایران. ایمیل: ftm.mda81@gmail.com

چکیده

زخم گوارشی یا اولسر پپتیک به معنی نوعی آسیب خوش‌خیم به مخاط و زیرمخاط دستگاه گوارش در ناحیه معده، دوازدهه (اثنی‌عشر) و گاهی بخش پایانی مری گفته می‌شود. معمولاً بین ترشح اسید معده و این آسیب ارتباط وجود دارد ولی امروزه عامل اصلی این زخم‌ها را وجود و تکثیر باکتری هلیکوباکتر پیلوری می‌دانند که از راه‌های مختلفی از جمله آسیب به لایه محافظ مخاط معده موجب ایجاد زخم معده می‌شود. در این تحقیق جستجوی رایانه‌ای در داده پایگاه‌های PsychINFO, Social Sciences Index, Science, MEDLINE, Scopus, Direct, Proquest و PubMed با کلید واژگان "زخم پپتیک"، "معده-روده ای" و "هلیکوباکتر پیلوری" انجام شد. مقالات مرتبط با این تحقیق به طور کامل بررسی و برای این تحقیق انتخاب شدند. ترکیبی از محصولات گیاهی و داروهای استاندارد ضد زخم معده ممکن است اثر هم‌افزایی بر علیه هلیکوباکتر پیلوری و بیماری زخم معده داشته باشد و نتیجه را برای بیماران مبتلا به زخم معده بهبود بخشد. تنها با چند مطالعه انسانی، انجام مطالعات بالینی بیشتر با حجم نمونه بزرگتر در مورد اثربخشی و ایمنی گیاهان دارویی با فعالیت ضد زخم پیشنهاد می‌شود. همچنین، طراحی مطالعاتی برای بررسی و توضیح بیشتر مکانیسم‌های اثر گیاهان دارویی که برای درمان یا پیشگیری از زخم معده استفاده می‌شوند، مفید خواهد بود.

کلمات کلیدی: زخم معده، هلیکوباکتر پیلوری، اولسر پپتیک، پاتوژن، درمان زخم پپتیک

A review of peptic ulcer of the digestive tract and its relationship with pathogenic factors

Mohammadreza Rakhshan¹, Dr. Meysam Rohani^{2*}, Mohammad atash faraz³, Anita sadeghi⁴, Fatemeh mohammad abadi⁵

¹ - Iran, bam, bam medical university, medical, phd student. Email: Mrrakhshan10@gmail.com

² - Specialist in Gastroenterology, University of Tehran, Tehran provides. Email: Mrrakhshan10@gmail.com

³ - Iran, bam, bam medical university, medical, phd student. Email: Mohammadatashfaraz75@gmail.com

⁴ - Iran, bam, bam medical university, medical, phd student. Email: anisadeghi8383@gmail.com

⁵ - Iran, bam, bam medical university, medical, phd student. Email: ftm.mda81@gmail.com

Abstract

Gastrointestinal ulcer or peptic ulcer means a type of benign damage to the mucosa and submucosa of the digestive tract in the stomach, duodenum, and sometimes the end part of the esophagus. Usually, there is a connection between stomach acid secretion and this damage, but today the main cause of these ulcers is considered to be the presence and proliferation of Helicobacter pylori bacteria, which causes stomach ulcers in various ways, including damage to the protective layer of the gastric mucosa. In this research, a computer search was performed in the databases of PsychINFO, Social Sciences Index, Science, MEDLINE, Scopus, Direct, Proquest and PubMed with the keywords "peptic ulcer", "gastrointestinal" and "Helicobacter pylori". Articles related to this research were thoroughly reviewed and selected for this research. A combination of herbal products and standard anti-ulcer medications may have a synergistic effect against Helicobacter pylori and peptic ulcer disease and improve outcome for patients with peptic ulcer disease. With only a few human studies, further clinical studies with a larger sample size on the efficacy and safety of medicinal plants with antiulcer activity are suggested. Also, it would be useful to design studies to further investigate and explain the mechanisms of action of medicinal plants that are used to treat or prevent gastric ulcers.

Keywords: Gastric ulcer, Helicobacter pylori, Peptic ulcer, Pathogenesis, Peptic ulcer treatment

۱- مقدمه

سرعت کمتری از زخم اثنی عشر التیام می‌یابند، بیشتر احتمال بدخیمی دارند و اغلب همراه با التهاب معده (گاستریت) هستند(۴).

علائم زخم معده

گاهی زخم معده هیچ علامتی ایجاد نمی‌کند، اما در صورت بروز علائم، ممکن است موارد زیر را تجربه کنید:

- احساس درد: درد علامت اصلی زخم معده شدید است. محل درد در اطراف معده (سمت چپ و پایین دنده‌ها) یا کمی بالاتر از آن قرار دارد. این درد ممکن است با خوردن غذا تشدید شود زیرا با خوردن غذا ترشح اسید افزایش پیدا می‌کند. به همین دلیل افرادی که به این بیماری مبتلا هستند، اکثراً لاغر هستند.
- سوءهاضمه: سوءهاضمه علامت کلاسیک زخم معده است. سوءهاضمه باعث درد یا ناراحتی در ناحیه‌ی معده می‌شود. این علامت می‌تواند با سوزش سر دل اشتباه گرفته شود. سوزش سر معده می‌تواند ناشی از ریفلاکس اسید معده (بیماری ریفلاکس اسید معده به مری) باشد. سوزش سردل کمی بالاتر از معده و در قسمت پایین سینه احساس می‌شود. شایان ذکر است که همه زخم‌های معده باعث سوءهاضمه نمی‌شوند.
- حالت تهوع و استفراغ
- از دست‌دادن اشتها
- کاهش وزن بدون دلیل
- دفع خون روشن در استفراغ
- دفع خون تیره از مدفوع
- علائم کم‌خونی، مانند سبکی سر و ضعف
- شوک (به علت از دست‌دادن خون رخ می‌دهد که یک فوریت پزشکی است) (۵).

اتیولوژی

به طور کلی، هومئوستاز مخاط دستگاه گوارش (معده و روده) با حفظ تعادل میان مکانیسم‌های دفاع مخاطی (مانند ترشح موکوس و بیکربنات) و عوامل مهاجم (مانند ترشح اسید و پپسین) حاصل می‌شود. همانطور که از نام زخم پپتیک بر می‌آید در ابتدا تصور می‌شد که ترشح پپسین و اسید معده، عوامل اصلی در پاتوژنز زخم‌های معده و دوازدهه هستند. با وجود این، بعضی از بیماران دچار زخم دوازدهه دارای ترشح بیش از حد اسید در معده نیستند، اگرچه بعضی از افراد مبتلا به زخم‌های دوازدهه مقادیر زیادی از اسید معده تولید می‌کنند. اسیدمعده برای پیدایش زخم پپتیک ضروری است اما به تنهایی به ندرت سبب ایجاد زخم می‌شود. شایع‌ترین علل زخم پپتیک عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و مصرف NSAID هستند. در حدود ۹۰ درصد از بیماران دچار زخم، یا آلوده به باکتری هستند یا NSAID مصرف می‌کنند یا به طور همزمان هم دچار عفونت هستند و هم از NSAID مصرف می‌کنند. هلیکوباکتر و NSAID ها با تضعیف مکانیسم‌های دفاعی مخاط، آسیب‌پذیری در برابر زخم را افزایش می‌دهند. (بیماری‌های دستگاه گوارش در مراقبت‌های اولیه) در گذشته تصور بر این بود که تنیدگی و اضطراب از عوامل ایجادکننده زخم معده هستند، اما مطالعات نشان داده‌اند که زخم‌های گوارشی به دنبال عفونت ناشی از باکتری گرم منفی هلیکو باکتر پیلوری ایجاد می‌شوند که همراه با مصرف غذا و آب به معده وارد می‌شود. انتقال عفونت از انسان به انسان نیز بر اثر تماس نزدیک و تماس با مواد استفراغی رخ می‌دهد. گرچه عفونت هلیکو باکتر پیلوری در امریکا شایع است اما بیشتر افراد آلوده به زخم‌های گوارشی مبتلا نمی‌شوند، زیرا استعداد ابتلا به زخم

بیماری زخم پپتیک شکستگی در پوشش داخلی معده، اولین قسمت روده کوچک یا گاهی قسمت تحتانی مری است. به زخم معده، زخم معده می‌گویند، در حالی که زخم معده در قسمت اول روده، زخم اثنی عشر است. شایع‌ترین علائم زخم اثنی عشر بیدار شدن در شب با درد بالای شکم و درد بالای شکم است که با غذا خوردن بهبود می‌یابد. در زخم معده، درد ممکن است با خوردن غذا بدتر شود(۱). این درد اغلب به عنوان یک درد سوزش یا مبهم توصیف می‌شود. علائم دیگر عبارتند از آروغ زدن، استفراغ، کاهش وزن یا کم‌اشتهایی است. حدود یک سوم افراد مسن مبتلا به زخم معده هیچ علامتی ندارند. عوارض ممکن است شامل خونریزی، سوراخ شدن و انسداد معده باشد. خونریزی در ۱۵ درصد موارد رخ می‌دهد. علل شایع عبارتند از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs). سایر علل کمتر شایع عبارتند از: سیگار کشیدن، استرس در نتیجه سایر شرایط سلامتی جدی، بیماری بهجت، سندرم زولینگر-الیسون، بیماری کرون، و سیروز کبدی افراد مسن تر نسبت به اثرات ایجاد زخم NSAID ها حساسیت بیشتری دارند(۲). تشخیص معمولاً با دلیل علائم همراه با تایید آندوسکوپی یا بلع باریم مشکوک است. هلیکوباکتر پیلوری را می‌توان با آزمایش خون برای وجود آنتی بادی، آزمایش تنفس اوره، آزمایش مدفوع برای وجود علائم باکتری یا بیوپسی از معده تشخیص داد. سایر شرایطی که علائم مشابهی را ایجاد می‌کنند عبارتند از سرطان معده، بیماری عروق کرونر قلب، و التهاب پوشش معده یا التهاب کیسه صفر می‌باشد(۳). در این تحقیق مروری بر بیماری زخم پپتیک پرداخته شد.

۲- روش تحقیق

در این تحقیق جستجوی رایانه‌ای در داده پایگاه‌های PsychINFO، Social Sciences Index، Science، MEDLINE، Scopus، Direct، Proquest و PubMed با کلید واژگان "زخم پپتیک"، "معده-روده‌ای" و "هلیکوباکتر پیلوری" انجام شد. مقالات مرتبط با این تحقیق به طور کامل بررسی و برای این تحقیق انتخاب شدند. این مقالات عمدتاً در مورد زخم پپتیک، علائم و پاتوژنز زخم پپتیک بودند. ادبیات انتخاب شده مروری بر زخم پپتیک و مکانیسم‌های آن و تجزیه و تحلیل شده ارائه می‌دهد. مقالات انتخاب شده همچنین مکانیسم‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهند که توسط آن‌ها هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند ایاد زخم پپتیک ایجاد شود.

زخم پپتیک

زخم گوارشی یا اولسر پپتیک به معنی نوعی آسیب خوش‌خیم به مخاط و زیرمخاط دستگاه گوارش در ناحیه معده، دوازدهه (اثنی‌عشر) و گاهی بخش پایانی مری گفته می‌شود. معمولاً بین ترشح اسید معده و این آسیب ارتباط وجود دارد ولی امروزه عامل اصلی این زخم‌ها را وجود و تکثیر باکتری هلیکوباکتر پیلوری می‌دانند که از راه‌های مختلفی از جمله آسیب به لایه محافظ مخاط معده موجب ایجاد زخم معده می‌شود؛ از این‌رو درمان اصلی یک درمان آنتی‌بیوتیکی است. احتمال شیوع این بیماری ۶ تا ۱۵ درصد است. بسته به محل آسیب مخاطی ما زخم معده یا دوازدهه را داریم. زخم معده اغلب همراه با زخم دوازدهه است و در مردان سیگاری، میانسال یا مسن، با گروه خونی O و پراسترس بیشتر دیده می‌شود. زخم‌های معده با

گیرند، NSAID ها پروتونه می شوند و از غشاهای لیپیدی عبور می کنند تا وارد سلول های اپیتلیال شوند (pH ۷.۴)، جایی که یونیزه می شوند و H+ را آزاد می کنند. در این شکل، NSAID ها نمی توانند از غشای لیپیدی عبور کنند و در سلول های اپیتلیال به دام می افتند که منجر به جدا شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو، کاهش تولید انرژی میتوکندری، افزایش نفوذپذیری سلولی و کاهش یکپارچگی سلولی می شود. بیمارانی که سابقه زخم معده یا خونریزی دارند، سن آنها بالای ۶۵ سال است، همچنین از استروئیدها یا داروهای ضد انعقاد استفاده می کنند و دوزهای بالا یا ترکیبی از NSAID ها را در معرض بالاترین خطر ابتلا به زخم های ناشی از NSAID قرار می دهند (۷).

پاتوفیزیولوژی

زخم های معده بیشتر در مخاط دوازدهه - معده ای پدید می آیند . زیرا این بافت توان مقابله با فعالیت هضمی اسید معده و پپسین را ندارد. لذا فرسایش در اثر افزایش غلظت یا فعالیت اسید- پپسین یا کاهش مقاومت مخاطی پدید می آید. مخاط صدمه دیده قادر به تولید ترشح مخاطی کافی به عنوان سدی در مقابل اسید هیدروکلریک نخواهد بود. استفاده از NSAIDs نیز ترشح مخاطی حفاظت کننده را مهار می سازد. در زخمهای دوازدهه اسید بیشتری تولید می شود حال آنکه در زخم معده ترشح اسید در حد طبیعی یا کمتر از حد طبیعی است . صدمه به مخاط معده دوازدهه ای ، مقاومت نسبت به باکتری راکاهش داده، بنابراین عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری ممکن است پدید آید (۸).

امکان ابتلا به سندرم زولینگر -الیسون زمانی مطرح می شود که زخم های متعدد معده یا زخمی مقاوم نسبت به درمان های متداول وجود داشته باشد. یافته های زیر مؤید وجود این بیماریست: افزایش ترشح شیره معده، زخم های دوازدهه و وجود گاسترینوما(تومور های جزیره‌ای) در پانکراس . ۹۰ درصد تومورها در " مثلث معده ای " یافت می شوند، یعنی محلی متشکل از مجاری صفراوی مشترک و مجرای صفراوی، دومین و سومین بخش دوازدهه و گردن و تنه ی پانکراس. تقریباً ۱/۳ از گاسترینوماها بدخیم هستند. اسهال و استئاتوره (وجود چربی جذب نشده د رمدفوع) ممکن است وجود داشته باشند. بیمار ممکن است همزمان با آدنومای پارائتروئید یا هایپرپلازی آن مبتلا باشد و در نتیجه ممکن است علائم هایپرکلسمی را نشان دهد. شایع ترین شکایت بیمار درد ناحیه اپیگاستر است. هلیکوباکتر پیلوری عامل خطری برای بروز این سندرم به شمار نمی آید. زخم ناشی از تنیدگی واژه ای برای معرفی زخم حاد ایجاد شده در مخاط دوازدهه و معده است که به دنبال موقعیت های تنیدگی آور فیزیولوژیکی پدید می آید. این موقعیت های تنیدگی آور مواردی مثل سوختگی ، شوک، عفونت شدید خون و صدمه های متعدد جسمی را شامل می شوند. این زخم ها به نظر می رسد که بیشتر در بیماران وابسته به تهویه مکانیکی شایع هستند. به وسیله آندوسکوپی فیبراپتیک در ۲۴ ساعت اول می توان فرسایش های سطحی در مخاط معده را مشاهده کرد، بعد از گذشت ۷۲ ساعت فرسایش های متعدد قابل مشاهده هستند و در صورت موقعیت تنیدگی آور، زخم ها گسترش می یابند. با بهبود بیمار ، ضایعات نیز ترمیم می شوند. این الگوی پیدایش و ترمیم ، مشخصه ی زخم های ناشی از تنیدگی است. در مورد علت واقعی بروز زخم های ناشی از تنیدگی اختلاف نظر وجود دارد. معمولاً شوک پیش درآمد آن است که موجب کاهش جریان خون به مخاط معده و پس زدن محتویات دوازدهه به داخل معده می شود. بعلاوه مقادیر بسیار زیادی پپسین آزاد میشود بدین لحاظ مجموعه کم خونی ، افزایش اسید و پپسین شرایط مساعدی را برای بروز

گواریشی بستگی به عوامل خاصی از جمله نوع میکروب و سایر عوامل ناشناخته دارد. افزایش ترشح اسید معده ممکن است در بروز زخم های معده دخالت داشته باشد و در تنیدگی نیز افزایش ترشح اسید هیدروکلریک مشاهده می شود . این درحالی است که با خوردن شیر و نوشیدنی های حاوی کافئین ، کشیدن سیگار و مصرف الکل نیز ترشح اسید هیدروکلریک افزایش می یابد. استعداد خانوادگی نیز ممکن است یکی از عوامل مستعدکننده قابل توجه باشد . خاصه این که مطالعات ژنتیک نشان داده اند که افراد دارای گروه خونی نوع O بیش از افراد دارای گروه های خونی A ، AB و B مستعد ابتلا به زخم معده هستند. همچنین ارتباطی بین زخم های گواریشی و بیماری مزمن ربوی یا بیماری مزمن کلیوی وجود دارد (۶).

پاتونوز زخم معده

تقریباً نیمی از جمعیت جهان توسط هلیکوباکتر پیلوری مستعمره هستند که یکی از شایع ترین علل بیماری زخم معده باقی می ماند. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای در حال توسعه به ویژه در آفریقا، آمریکای مرکزی، آسیای مرکزی و اروپای شرقی بیشتر است. این ارگانسیم معمولاً در دوران کودکی در محیطی با شرایط غیربهداشتی و شلوغی، بیشتر در کشورهایی با وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین تر به دست می آید. هلیکوباکتر پیلوری با پاسخ التهابی با نوتروفیل ها، لنفوسیت ها، پلاسماسل ها و ماکروفاژها باعث تخریب و آسیب سلول های اپیتلیال می شود که معمولاً در آنتروم شدیدتر است (۷).

مکانیسمی که توسط آن هلیکوباکتر پیلوری باعث ایجاد انواع مختلف ضایعات در مخاط معده و دوازدهه می شود به طور کامل توضیح داده نشده است. عفونت هلیکوباکتر پیلوری می تواند منجر به هیپوکلریدری یا هیپرکلریدریا شود، بنابراین نوع زخم معده را تعیین می کند. واسطه های اصلی عفونت هلیکوباکتر پیلوری سیتوکین هایی هستند که ترشح سلول جداری را مهار می کنند، اما هلیکوباکتر پیلوری می تواند مستقیماً بر زیر واحد ATPase H+/K+ تأثیر بگذارد، نورون های حسی پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین (CGRP) مرتبط با سوماتوستاتین را فعال کند، یا مانع از تولید گاسترین آن شود. اگرچه ایجاد زخم معده با کاهش ترشح همراه است، ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری ترشح معده ناشی از هیپرگاسترینمی و کاهش محتوای سوماتوستاتین آنترال را افزایش می دهند. این منجر به افزایش ترشح هیستامین و متعاقباً افزایش ترشح اسید یا پپسین از سلول های جداری و معده می شود. علاوه بر این، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری منجر به کاهش بیان mRNA گاسترین و افزایش بیان mRNA سوماتوستاتین می شود. در اکثریت باقیمانده بیماران، زخم معده با هیپوکلریدری و آتروفی مخاطی همراه است (۷).

مکانیسم اصلی آسیب ناشی از NSAID در مخاط معده و دوازدهه، مهار سیستمیک سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1) است که مسئول سنتز پروستاگلاندین است و با کاهش جریان خون مخاطی، ترشح کم مخاط و بی کربنات همراه است. و ممانعت از تکثیر سلولی NSAID ها آنزیم را به صورت برگشت پذیر به روشی وابسته به غلظت مهار می کنند. مصرف همزمان پروستاگلاندین های اگزوژن و استفاده از NSAID های انتخابی سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) آسیب مخاطی و خطر زخم را کاهش می دهد. با این حال، خواص فیزیوشیمیایی متفاوت NSAID ها باعث تفاوت در سمیت آنها می شود. NSAID ها فسفولیپیدهای مخاطی را مختل می کنند و منجر به جدا شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری می شوند و در نتیجه آسیب مخاطی را آغاز می کنند. هنگامی که در معرض آب معده اسیدی (pH ۲) قرار می

۷۰٪، اما عوارض جانبی ریفاپوتین اثراتی مانند سمیت میلویتوکسیک و ترشحات قرمز باید در نظر گرفته شود (۱۱).

مسدود کننده های اسید رقابتی پتاسیم

از آنجایی که تا ۱۳ درصد از بیماران تحت درمان با لانزوپرازول هنوز عود زخم را تجربه می کنند، جستجو برای درمان جایگزین ادامه دارد. Vonoprazan یک مسدود کننده اسید رقابتی با پتاسیم است که H⁺، K⁺ ATPase را در سلول های جداری معده در مرحله نهایی مسیر ترشح اسید مهار می کند. تفاوت در مکانیسم اثر بین فونوپرازان و PPI در این است که فونوپرازان آنزیم را به شیوه ای رقابتی و برگشت پذیر K⁺ مهار می کند و برای فعال شدن به محیط اسیدی نیاز ندارد. علاوه بر این، فونوپرازان شروع سریع اثر و کنترل طولانی مدت اسیدیته داخل معده را نشان می دهد. فونوپرازان در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم برای پیشگیری از عود زخم معده در بیماران ژاپنی در طول درمان با NSAID یا کسانی که برای محافظت از قلب و عروق یا عروق مغزی نیاز به آسپرین درمانی داشتند، با تحمل خوب نسبت به لانسوپرازول پایین تر نبود، نمایه ایمنی مشابهی دارد و هیچ مشکل ایمنی جدیدی وجود ندارد. همچنین، پنج هفته درمان با فونوپرازان به طور قابل توجهی باعث کاهش خونریزی پس از آندوسکوپی زیر مخاطی شد، در مقایسه با هشت هفته درمان با PPI به طور مشابه، نشان داده شد که این دارو نسبت به اسموپرازول و رابپرازول برای زخم های مصنوعی برتری دارد، که می تواند به درمان ایمن تر کردن تشریح زیر مخاطی آندوسکوپی کمک کند (۱۴-۱۲).

تداخلات دارویی

همراه با افزایش استفاده از مکمل های گیاهی در سراسر جهان، تعداد عوارض جانبی و تداخلات دارویی در حال افزایش است. فعل و انفعالات بین یک مکمل گیاهی و یک دارو می تواند به عنوان یک تعامل فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک ظاهر شود. تداخل فارماکوکینتیک نتیجه استفاده از مکانیسم یکسان جذب، توزیع، متابولیسم یا دفع بین یک مکمل گیاهی و یک داروی همزمان است که منجر به تغییر غلظت دارو در خون و اثر فارماکولوژیک می شود. تداخلات فارماکودینامیکی تنها با تضاد یا تشدید اثرات بالینی دارو، تأثیر مستقیمی بر مکانیسم اثر داروی همزمان بدون تغییر غلظت دارو دارد. عصاره آلیوم ساتیوم غلظت داروهای انتقال یافته توسط P- gp مانند دیگوکسین، دوکسوروبیسین، روزوواستاتین و وراپامیل را کاهش می دهد (۱۵). تداخلات آلیوم ساتیوم با وارفارین بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است، اگرچه این مورد هنوز توسط آزمایشات بالینی کنترل شده تایید نشده است. همچنین، تجمع پلاکتی را مهار می کند، بنابراین در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی یا کسانی که درمان ضد انعقادی دارند، باید با احتیاط مصرف شود (۱۶). Zingiber officinalis زمان خونریزی را با مهار ترومبوکسان سنتتاز طولانی می کند، اما این در یک کارآزمایی بالینی تایید نشده است (۱۷). جینکو بیلوبا می تواند خطر خونریزی را به خصوص در ترکیب با داروهای ضد انعقاد به دلیل مهار تجمع پلاکتی افزایش دهد. فلاونوئیدهای موجود در جینکو بیلوبا دارای فعالیت ضد پلاکتی هستند، اما بر انعقاد خون یا عملکرد پلاکتی در انسان تأثیری ندارند. در ترکیب با NSAID ها، می تواند باعث خونریزی شدید شود (۱۸).

درمان

زخم گوارشی بدون درمان تمایل به عود دارد. در خصوص رژیم غذایی سختگیری کمتر از گذشته است و بیشتر تأکید بر عدم مصرف مواد اسیدی و ترش، مواد داغ و سوزاننده، ترشیجات، ادویه تند، الکل، نوشابه های گازدار ... است. همچنین در خصوص مصرف برخی داروها به خصوص داروهای

زخم فراهم می کند. بین زخم های ناشی از تنیدگی و زخم های کوشینگز (Cushing's ulcer) و زخم های کرلینگز (Curling's ulcer) که دونوع دیگر از زخم معده هستند، باید تمایز قائل شد. کوشینگز در مبتلایان به آسیب های مغزی شایع هستند. این زخم ها ممکن است در مری، معده و یا دوازدهه ایجاد شوند و به نسبت زخم های ناشی از تنیدگی معمولاً عمیق تر اند. زخم کرلینگز غالباً طی ۷۲ ساعت بعد از سوختگی های شدید در حفره معده یا دوازدهه مشاهده می شود (۸).

ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

اگرچه ریشه کنی موفقیت آمیز هلیکوباکتر پیلوری به تنهایی برای بهبود زخم های گوارشی مرتبط و جلوگیری از عود بسیار مهم است، اما شیوع روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی آن را به یک چالش جهانی تبدیل کرده است. اولین درمان موثر در دهه ۱۹۸۰ معرفی شد و شامل ترکیبی از بیسموت، تتراسایکلین و مترونیدازول بود که به مدت دو هفته تجویز شد. درمان خط اول استاندارد یک درمان سه گانه است که شامل یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) و دو آنتی بیوتیک مانند کلاریترومایسین به همراه آموکسی سیلین یا مترونیدازول است که به مدت ۷ تا ۱۴ روز تجویز می شود. با این حال، با افزایش شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی، به ویژه برای کلاریترومایسین، کاهش قابل توجهی در موفقیت درمان سه گانه در طول ۱۰-۱۵ سال گذشته مشاهده شده است. ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری باید بر اساس آزمایش های حساسیت ضد میکروبی باشد. از آنجایی که آزمایش حساسیت اغلب در عمل بالینی در دسترس نیست، انتخاب درمان های خط اول باید بر اساس شیوع موضعی مقاومت آنتی بیوتیکی باشد و رژیم های مبتنی بر کلاریترومایسین باید در مناطقی که میزان مقاومت موضعی به کلاریترومایسین بیش از ۱۵ درصد است، کنار گذاشته شود. سرعت ریشه کنی را می توان با استفاده از PPI با دوز بالا و با افزایش مدت زمان به ۱۴ روز افزایش داد (۹).

درمان استاندارد خط اول توصیه شده یا یک درمان چهارگانه حاوی بیسموت به مدت ۱۴ روز (PPI، نمک بیسموت، تتراسایکلین و مترونیدازول) یا درمان همزمان ۱۴ روزه برای بیمارانی است که نسبت به بیسموت تحمل ندارند (PPI، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین، و مترونیدازول)؛ هر دو رژیم نرخ ریشه کنی بالاتر از ۹۰ درصد را به همراه دارند (۹). درمان خط دوم در صورت شکست رژیم خط اول تجویز می شود و نباید شامل مترونیدازول یا کلاریترومایسین باشد. درمان سه گانه لووفلوکساسین (PPI، آموکسی سیلین و لووفلوکساسین) به مدت ۱۴ روز به نظر می رسد یک درمان مؤثر باشد و به نرخ های ریشه کنی بین ۷۴ تا ۸۱ درصد دست یابد. اگر بیمار درمان خط اول را با یک رژیم مبتنی بر کلاریترومایسین دریافت کرد، یک گزینه درمانی ترجیحی، درمان چهارگانه بیسموت با نرخ ریشه کنی ۷۷ تا ۹۳ درصد یا یک رژیم درمانی دوگانه با دوز بالا با آموکسی سیلین و PPI است، به عنوان H پیلوری به ندرت دچار مقاومت آموکسی سیلین می شود. علیرغم توصیه های توسعه یافته برای انتخاب رژیم های درمانی مناسب، ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران عفونت مداوم دارند. شایع ترین دلایل عدم موفقیت دو درمان، انطباق کمتر از حد مطلوب یا مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به یک یا چند آنتی بیوتیک است که در این صورت آزمایش حساسیت به شدت توصیه می شود (۱۰).

هنگامی که حداقل سه گزینه توصیه شده ناموفق بوده است، یکی از رژیم های نجات معمولاً توصیه می شود درمان سه گانه مبتنی بر ریفاپوتین (PPI، ریفاپوتین و آموکسی سیلین) به مدت ۱۰ روز، با نرخ ریشه کنی ۶۶-۶۴

- ulcer. *Tohoku J. Exp. Med.* ۱۹۸۹, 158, ۱۳۳-۱۴۰. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
۷. Tytgat, G.N. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification. *Dig. Dis.* ۲۰۱۱, 29, ۴۵۴-۴۵۸. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 ۸. Kaur, A.; Singh, R.; Sharma, R.; Kumar, S. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *Int. Res. J. Pharm.* ۲۰۱۲, 3, ۳۴-۳۸.
 ۹. Narayanan, M.; Reddy, K.M.; Marsicano, E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo. Med.* ۲۰۱۸, 115, ۲۱۹-۲۲۴.
 ۱۰. Yegen, B.C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Curr. Pharm. Des.* ۲۰۱۸, 24, ۲۰۳۴-۲۰۴۰. [Google Scholar] [CrossRef]
 ۱۱. Datta De D., Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in *Helicobacter pylori* mediated gastro-duodenal diseases. *World J. Gastroenterol.* ۲۰۱۵, ۲۱: ۲۸۸۳-۲۸۹۵.
 ۱۲. Lanás Á., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y., García S., Bujanda L., Calvet X., Ponce J., Perez-Aísa Á., Castro M., Muñoz M., et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* ۲۰۱۵, ۱۳: ۹۰۶-۹۱۲.e۲.
 ۱۳. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M., de Ridder M., Romio S., Schuemie M.J., Herings R., Gini R., Mazzaglia G., Picelli G., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* ۲۰۱۴; ۱۴۷: ۷۸۴-۷۹۲.
 ۱۴. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet.* ۲۰۰۲; ۳۵۹: ۱۴-۲۲.
 ۱۵. Hajda J., Rentsch K.M., Gubler C., Steinert H., Stieger B., Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur. J. Pharm. Sci.* ۲۰۱۰; ۴۱: ۷۲۹-۷۳۵. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.ejps.۲۰۱۰.۰۹.۰۱۶. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 ۱۶. Alissa E.M. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Ther. Drug Monit.* ۲۰۱۴; ۳۶: ۴۱۳-۴۲۲. doi: ۱۰.۱۰۹۷/FTD. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 ۱۷. Jiang X., Williams K.M., Liauw W.S., Ammit A.J., Roufogalis B.D., Duke C.C., Day R.O., McLachlan A.J. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* ۲۰۰۵; ۵۹: ۴۲۵-۴۳۲. doi: ۱۰.۱۱۱۱/j.۱۳۶۵-۲۱۲۵.۲۰۰۵.۰۲۳۲۲.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 ۱۸. Abebe W. Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* ۲۰۰۲; ۲۷: ۳۹۱-۴۰۱. doi: ۱۰.۱۰۴۶/j.۱۳۶۵-۲۷۱۰.۲۰۰۲.۰۰۴۴۴.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 ۱۹. Sarri, G.L.; Grigg, S.E.; Yeomans, N.D. *Helicobacter pylori* and low-dose aspirin ulcer risk: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* ۲۰۱۹, ۳۴, ۵۱۷-۵۲۵. [Google Scholar] [CrossRef].

ضد التهاب غیر استروئیدی و کورتون باید احتیاط کرد. داروهای آنتی اسید مانند هیدروکسید منیزیم و آلومینیوم، بلوک کننده ترشح اسید مانند امپرازول، بلوک کننده گیرنده نوع دو هیستامین مانند رانیتیدین، سایمتیدین و داروهای مانند سوکرافیت و بیسموت در درمان زخم معده به کار می‌رود. ترک سیگار و الکل توصیه می‌شود. از عوارض زخم معده خونریزی گوارشی (GIB)، سوراخ شدن معده و راه یافتن اسید و ترشحات به حفره صفاق، انسداد گوارشی و بروز بدخیمی (سرطان معده) در زمینه زخم است. به ندرت جراحی ضروری است. ترک سیگار ضروری است. امروزه جراحی به ندرت لازم است و فقط در درمان عوارض زخم پپتیک مانند تنگی پیلور و زخم های کاملاً مقاوم به درمان دارویی مطرح می‌شود. عوارض خطرناک بیماری سوراخ شدن دوازدهه، خونریزی گوارشی و انسداد گوارشی است (۱۹).

۳- نتیجه گیری

ترکیبی از محصولات گیاهی و داروهای استاندارد ضد زخم معده ممکن است اثر هم افزایی بر علیه هلیکوباکتر پیلوری و بیماری زخم معده داشته باشد و نتیجه را برای بیماران مبتلا به زخم معده بهبود بخشد. تنها با چند مطالعه انسانی، انجام مطالعات بالینی بیشتر با حجم نمونه بزرگتر در مورد اثربخشی و ایمنی گیاهان دارویی با فعالیت ضد زخم پیشنهاد می‌شود. همچنین، طراحی مطالعاتی برای بررسی و توضیح بیشتر مکانیسم‌های اثر گیاهان دارویی که برای درمان یا پیشگیری از زخم معده استفاده می‌شوند، مفید خواهد بود. در نهایت، محصولات گیاهی مورد استفاده برای مقاصد دارویی نیاز به مجوز دارند تا ایمنی و کیفیت آنها را بهبود بخشند و اطمینان حاصل کنند که تحقیقات تصادفی کنترل شده، تقاضاهای اثربخشی احتمالی آن را تأیید می‌کند. با افزایش گزارش‌ها از تداخلات گیاهی-دارویی، هنوز مشکل تحقیقات ناقص در این زمینه وجود دارد و هیچ اقدامی برای رفع این مشکل انجام نشده است. از این رو، داروسازان و پزشکان باید به ویژه از خطرات مربوط به استفاده از داروهای گیاهی، چه به تنهایی و چه در ترکیب با سایر درمان های گیاهی یا استاندارد مرسوم، آگاه باشند.

مراجع

۱. Lanás, A.; Chan, F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet* ۲۰۱۷, 390, ۶۱۳-۶۲۴. [Google Scholar] [CrossRef]
۲. Dimaline, R.; Varro, A. Attack and defence in the gastric epithelium—A delicate balance. *Exp. Physiol.* ۲۰۰۷, 92, ۵۹۱-۶۰۱. [Google Scholar] [CrossRef]
۳. Yandrapu, H.; Sarosiek, J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr. Gastroenterol. Rep.* ۲۰۱۵, 17, ۲۴. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
۴. Galura, G.M.; Chavez, L.O.; Robles, A.; McCallum, R. Gastroduodenal Injury: Role of Protective Factors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* ۲۰۱۹, 21, ۳۴. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
۵. Min, C.; Hesheng, L.; Jihong, C.; Qiaoyun, T.; Xianzhen, L.; Chireyeth, S. Effects and Mechanism of Changes of Local Neurotransmitters in Rats' Pylorus and Bile Reflux to the Stomach with Stress Ulcer. *Dig. Dis. Sci.* ۲۰۰۵, 50, ۱۸۹۸-۱۹۰۲. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
۶. Kanaizumi, T.; Nakano, H.; Matsui, T.; Tatsumi, H.; Ishikawa, H.; Kuramoto, H.; Shimizu, R.; Shiratori, T. Gastric emptying in patients with gastric and duodenal

