

# هلیکوباکتر پیلوری و پوست. ارتباطی هست؟

دکتر رضا یعقوبی

متخصص پوست و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

دکتر سیدجلال هاشمی

متخصص داخلی و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

که عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بروز بیماری‌های خارج روده‌ای نیز نقش دارد و رد پای آن در ایجاد اختلال رشد و کوتاهی قد کودکان (۹) و بروز برخی امراض نظیر بیماری‌های ایسکمیک قلبی و آترواسکلروز (۱۰)، بیماری‌های روماتیسمی (۱۳، ۱۲) و سرطان کیسه صفرا (۱۱)، بیماری‌های روماتیسمی (۱۳، ۱۲) و پوستی پیدا شده است. در حین دهه گذشته نزدیک به ۴۰۰۰ مقاله در خصوص هلیکوباکتر پیلوری در مقالات پزشکی به چاپ رسیده است (۱۴) که به نظر ما سهم محققین پوست چندان زیاد به نظر نمی‌رسد.

## تاریخچه

ارگانیزم‌های اسپیرال حدود یکصدسال قبل (۱۸۹۳) توسط Bizzocero در معده پستانداران گزارش شد (۱۵). Steer و Colin Jones در سال ۱۹۷۵ باکتریهای گرم منفی را در ۸۰ درصد بیماران مبتلا بالا به زخم معده گزارش کردند (۱۶). Warren و Marshall در سال ۱۹۸۳ هر دو از استرالیا ارگانیزم‌های اسپیرال شبیه به کامپیلوباکتر پیلوری (*Campylobacter pyloridis*) را در بیماران مبتلا به گاستریت مزمن فعال جدا نموده و توانستند آن را در محیط کشت داده و رابطه بین بیماری گاستریت فعال و باکتری را به اثبات رسانند (۱۷). از آن پس این ارگانیزم در کانون توجه محققین قرار گرفته و خصوصیات میکروبیولوژیک و ارتباط آن با بیماری‌های *Foregut* و روش‌های تشخیصی و درمانی آن تا حدود زیادی مشخص گردید و اخیراً نقش آن در ایجاد بیماری‌های غیرگوارشی مورد توجه قرار گرفته است.

## باکتریولوژی هلیکوباکتر پیلوری

هلیکوباکتر پیلوری از نظر رشد در هوا و محتویات DNA شبیه به کامپیلوباکترها می‌باشد (*Campylos* از نام یونانی و به معنای دارای انحنا گرفته شده است) و در ابتدا به نام کامپیلوباکتر پیلوری نامیده شد. از آنجایی که این باکتری با سایر گونه‌های کامپیلوباکترها تفاوت‌های بسیاری داشت، در سال

عفونت هلیکوباکتر پیلوری احتمالاً شایع‌ترین عفونت باکتریال در سرتاسر جهان است و اکنون نقش آن به عنوان عامل گاستریت، اولسر پپتیک، سرطان معده و لنفوم معده شناخته شده است. در چندین سال اخیر علاوه بر صدمه موضعی بافت معده و اثنی عشر همراهی عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بیماری‌های خارج روده‌ای توصیف شده است. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند که عفونت هلیکوباکتر پیلوری با بیماری‌های پوستی نظیر کهیر مزمن، فنومن رینود، اسکلرودرمی، روزاسه، سندرم سوثیت، بیماری هتروک شوئن لاینی، پسوریازیس و آگزما ای توپیک ممکن است همراهی داشته باشد. در این مقاله ضمن بازبینی اطلاعات جاری در خصوص عفونت هلیکوباکتر پیلوری به ارتباط آن با بیماری‌های پوستی، خاصه از نظر بالینی و پاتوفیزیولوژی می‌پردازیم.

**واژه‌های کلیدی:** هلیکوباکتر پیلوری - بیماری‌های پوستی

کشف هلیکوباکتر پیلوری *Helicobacter pylori* در فهم پاتوفیزیولوژی و رویکرد بالینی بیماری‌های معده و اثنی عشر انقلابی ایجاد کرده است. تا حدود ۱۵ سال قبل وجود آن مورد تردید بود ولی در حال حاضر مشخص شده است که احتمالاً شایع‌ترین عفونت مزمن در انسان است (۱). هلیکوباکتر پیلوری علت اصلی گاستریت مزمن بوده (۲) و دارای نقشی مهم در پاتوژنز اولسر پپتیک، سرطان معده (۳، ۴) *Primary B cell* gastric lymphoma به ویژه *MALT tumor* می‌باشد (۵)، (۶، ۷).

ریشه‌کن کردن این باکتری باعث تسریع در بهبودی گاستریت، اولسر پپتیک و *MALT tumor* معده شده و بطور بارزی عود آنها را کم می‌کند (۸). مطالعات اخیر نشان داده است

هیپوکلریدری از طریق کاهش ترشح اسید معده می‌شود که این حالت باعث افزایش رشد ارگانیزم می‌شود. هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند بطور اختصاصی به سلول‌های اپی‌تلیال معده به سچسبد. این توانایی را Tissue tropism می‌گویند که باعث می‌شود ارگانیزم در اثر حرکات معده، ترشح معده و Turn over سلولی از مخاط جدا نشود و به حیات خود در معده ادامه دهد. به علاوه اتصال محکم بین ارگانیزم و گیرنده‌های کربوهیدراتی در سطح سلول‌های اپی‌تلیال معده باعث صدمه مستقیم سلولی می‌شود ولی بر روند التهابی اثر زیادی ندارد. یکی از دلایل اختلاف در میزان شیوع عفونت با هلیکوباکتریپیلوری، ناشی از تفاوت ژنتیکی در تعداد گیرنده‌های اختصاصی آن بر سطح سلول‌های معده است (۲۲، ۲۳).

هلیکوباکتریپیلوری دارای یک ATPase، از نوع P (Ptype) می‌باشد که تبادل  $\text{NH}_4^+/\text{H}^+$  را کاتالیز می‌کند، لذا باعث جلوگیری از قلیائی شدن بیش از حد درون سلول می‌شود (۲۴). فاکتورهایی که باعث صدمه سلولی می‌شوند عبارتند از لیپولی ساکاریدها، عوامل کموتاکتیک و فعال‌کننده لکوسیتی، پروتئین‌های CagA و VacA که توسط ارگانیزم ترشح می‌شوند. لیپولی ساکاریدها بخصوص لیپید A باعث ترشح سیتوکین‌های مختلف شده و همانند آندوتوکسین عمل می‌کند ولی از اندوتوکسین Ecoli بسیار ضعیف‌تر است. لیپولی ساکاریدها احتمالاً در آدپتاسیون هلیکوباکتریپیلوری برای بقای طولانی مدت در مخاط معده نقش مهمی دارند (۲۵). هلیکوباکتریپیلوری با مکانیزم‌هایی غیر از لیپولی ساکاریدها موادی را ترشح می‌کنند که خواص کموتاکسی برای نوتروفیل‌ها و موتوسیت‌ها دارد و نیز باعث فعال شدن آنها می‌شود (۲۶). تقریباً ۵۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتریپیلوری ماده‌ای به نام Vacuolation Protein (VacA) ترشح می‌کنند که باعث ایجاد واکوئول در سلول‌های یوکاریوتیک می‌شوند و از طرفی ژن آن مشخص شده است. تمامی سوش‌های این ژن را دارند ولی ۵۰ درصد آنها پروتئین تولید می‌کنند (۲۷). ژن VacA حالت موزائیک دارد، قسمت سیگنال سه ژنوتیپ دارد: S<sub>1</sub>b و S<sub>1</sub>a و قسمت میانی ژن دو ژنوتیپ m<sub>1</sub> و m<sub>2</sub> دارد. ژنوتیپ‌های S<sub>1</sub> انفیلتراسیون نوتروفیلی شدیدی ایجاد می‌کنند (۲۸).

۶۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتریپیلوری، پروتئین دیگری به نام Cytotoxin associated Protein (CagA) ترشح می‌کنند. ژن CagA فقط در سوش‌هایی که از نوع S<sub>1</sub> هستند دیده می‌شود. بین تولید CagA و ایجاد اولسر پپتیک، گاستریت

۱۹۸۹ نام جدید هلیکوباکتریپیلوری انتخاب شد. این ارگانیزم اغلب در محیط آزمایشگاه نمائی شبیه به باسیل دارد ولی در بدن دارای شکل و نمایی مارپیچی (Helical) می‌باشد (۱۵). هلیکوباکتریپیلوری باسیل‌های گرم منفی بسیار متحرکی هستند که طول آنها حدود ۳ میکرون و قطری برابر ۰/۵ میکرون و حالت خمیده‌ائی دارند. نمای میکروسکوپ الکترونی آن دارای یک غشاء بسیار صاف بوده و از یک سر باکتری ۴-۶ تاژک خارج می‌شود. باسیل‌ها در یک فضای میکروآتروفیلیک و حرارت ۳۷ درجه رشد می‌کنند. محیط رشد آنها باید حاوی خون اسب یا گوسفند باشد. رشد آنها معمولاً سه روز طول می‌کشد و کولونی آنها در آگار حدود یک میلیمتر قطر دارد (۵، ۶).

هلیکوباکتریپیلوری در قشر موکوسی مخاط معده، در مخاط متاپلاستیک معده (Gastric metaplasia)، در اثنی عشر و مری می‌تواند وجود داشته باشد ولی آنتر معده محل اصلی سکونت باکتری است. هلیکوباکتریپیلوری به داخل غشاء موکوسی مخاط نفوذ کرده و در سطح سلول‌های مخاط اقامت می‌کند. برخی از باکتری‌ها به غشاء سلول چسبیده و از بین دو سلول مخاطی وارد و تالامینا پروپریا نفوذ می‌کنند (۱۸، ۵).

## بیماری‌زایی هلیکوباکتریپیلوری

عوامل بیماری‌زایی هلیکوباکتریپیلوری را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: ۱- فاکتورهایی که باعث کولونیزه شدن آن می‌شوند و ۲- عواملی که باعث صدمات بافتی می‌شوند.

یکی از عوامل مهم گروه اول حرکت (Motility) هلیکوباکتریپیلوری است که به دلیل شکل اسپیرال، یک قطبی بودن و تاژک‌های آن ایجاد می‌شود. تحرک هلیکوباکتریپیلوری باعث می‌شود که ارگانیزم به سرعت از محیط درون معده که pH پائین دارد خود را به درون لایه موکوسی مخاط برساند که pH مناسبی برای رشد باکتری دارد (۱۹). یکی از مشخصات هلیکوباکتریپیلوری تولید اوره‌آز است که برای کولونیزه شدن آن ضروری است. این آنزیم باعث ایجاد آمونیاک از اوره می‌شود و pH اطراف ارگانیزم را به حد نرمال می‌رساند (۲۰). اخیراً مشخص شده است که هلیکوباکتریپیلوری حتی در محیط فاقد اوره می‌تواند pH بالاتر از ۲/۵ را هم تحمل نماید و نشان داده شده است که این ارگانیزم مکانیزم‌های دیگری دارد که pH درونی آنرا در محیط‌های اسیدی حفظ می‌کند (۲۱).

عفونت حاد با هلیکوباکتریپیلوری باعث ایجاد

آتروفیک و سرطان معده ارتباط مستقیم پیدا شده است. سوش هائی که CagA دارند مقادیر بیشتری اینترلوکین ۸ (IL-8) تولید می کنند و التهاب شدیدتری ایجاد می کنند (۲۹).

### مدیاتورهای التهابی

هلیکوباکتریپیلوری انواع مدیاتورهای التهابی شامل VacA، Neutrophil Activating Protein Factors، LPS را تولید می کند. به علاوه در اثر تماس و برخورد سلول های اپی تلیال معده، مدیاتورهای دیگری شامل اینترلوکین ۱ (IL-1)، (IL-8) و TNF $\alpha$  آزاد می شوند که باعث فراخوانی نوتروفیل ها می شوند. به علاوه مدیاتورها باعث چسبیدن نوتروفیل ها و افزایش نفوذپذیری عروق خونی کوچک و تخلیه گرانول های ماست سل می شوند. این مدیاتورهای التهابی باعث گاستریت مزمن و افزایش ترشح گاسترین می شوند و نیز می توانند باعث برانگیخته شدن واکنش های ایمنولوژیک سیستمیک شوند (۳۰، ۳۱).

### اپیدمیولوژی

شیوع هلیکوباکتریپیلوری در افراد سالم بستگی به سن و محل زندگی افراد متفاوت است. در کشورهای جهان سوم عفونت هلیکوباکتریپیلوری شیوع بیشتری دارد. بطور معمول عفونت در دوران کودکی کسب می شود و اغلب کودکان در کشورهای در حال توسعه و قبل از ۱۰ سالگی به آن آلوده می شوند و حدود ۸۰ درصد افراد بالغ جوان به آن آلوده هستند (۳۲). عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ایران بسیار شایع و تا حدود ۸۵٪ افراد بالغ از نظر سروولوژی مثبت هستند (۳۳). شرایط اجتماعی - اقتصادی خانواده در دوران کودکی فرد مهمترین ریسک فاکتور شناخته شده است. فاکتورهای ژنتیکی احتمالاً در استعداد به آلودگی نقش دارند بطوری که در نژادهای مختلف با وضعیت اجتماعی - اقتصادی مشابه شیوع آن یکسان نمی باشد. عفونت هلیکوباکتریپیلوری نزد سیاهپوستان دو برابر بیشتر از سفیدپوستان است. احتمالاً علت این اختلاف به علت تفاوت تعداد گیرنده های اختصاصی هلیکوباکتریپیلوری در مخاط معده افراد می باشد (۳۴).

### راه های انتقال

اکثر اطلاعات به نفع انتقال از فرد به فرد می باشد. یکی از

راه های انتقال Fecal-oral است. هلیکوباکتریپیلوری از مدفوع کشت داده شده و ژنوم آن با روش PCR در مدفوع پدست آمده است (۳۵). راه دیگر انتقال روش دهان به دهان است (Oral-oral). هلیکوباکتریپیلوری از بزاق و پلاک های دندانی کشت داده شده است (۳۶). راه سوم انتقال Gastro-oral است. دیده شده است که این عفونت در متخصصین گوارشی به ویژه آنانی که هنگام آندوسکوپی دستکش استفاده نمی کنند بیشتر است و انتقال آن از طریق آندوسکوپ از یک فرد به فرد دیگر هم گزارش شده است (۳۷). به هر حال، هنوز راه دقیق انتقال آن کاملاً مشخص نمی باشد و احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد.

### تست های تشخیصی

روش های تشخیص هلیکوباکتریپیلوری را به دو گروه تقسیم می کنند.

۱ - تست های تهاجمی که نیازمند نمونه برداری از معده می باشد و شامل موارد زیر است:

الف - بیوپسی از مخاط معده و بررسی هیستولوژیک به منظور مشاهده ارگانیزم (۳۸).

ب - Rapid urea test: در این روش نمونه بیوپسی از معده را در یک محیط غنی از اوره که حاوی یک معرف حساس و PH می باشد قرار داده می شود. در صورتی که در نمونه بافت ارگانیزم وجود داشته باشد آنزیم اوره از ترشح خواهد کرد و باعث هیدرولیز اوره و تولید CO<sub>2</sub> و آمونیاک می شود که نتیجه آن قلیائی شدن محیط و تغییر رنگ متمایل به ارغوانی است. این روش بسیار اختصاصی (۱۰۰٪) است و مثبت کاذب ندارد (۳۹).

ج - کشت بافت: این روش گران و وقت گیر است. فقط در مواردی که نیاز به آنتی بیوگرام باشد از این روش استفاده می شود (۴۰).

د - Polymerase Chain Reaction (PCR): این روش بسیار اختصاصی و حساس است. با این روش در نمونه بیوپسی شده سکانس های DNA باکتری تقویت شده و جدا می گردد (۱).

۲ - تست های غیرتهاجمی که نیاز به آندوسکوپی و نمونه برداری از معده نمی باشد.

تست تنفسی با اوره (Urea breath test): در این روش به بیمار مقداری اوره که کربن آن بوسیله ایزوتوپ <sup>13</sup>C و <sup>14</sup>C نشاندار شده خورانده می شود. در صورتی که آلودگی با

هلیکوباکتریپیلوری موجود باشد اوره‌از باعث تولید CO<sub>2</sub> نشاندار می‌شود که از طریق تنفس دفع شده و می‌توان آنرا وارد محلولی نموده یا اندازه‌گیری کرد (۴۱).

۳ - سرولوژی: با استفاده از روش الیزا (ELISA) آنتی بادیهایی از نوع IgG بر علیه هلیکوباکتریپیلوری را در سرم مشخص می‌کند (۴۲).

## درمان

هدف از درمان ریشه کردن ارگانیزم از Foregut است و زمانی که پس از ۴ هفته از خاتمه درمان شواهدی از ارگانیزم زنده مشاهده نشد، بیمار شفا یافته تلقی می‌شود (۴۳).

داروهایی که برای درمان بکار می‌روند به دو گروه آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای کمکی تقسیم می‌شوند.

الف - آنتی‌بیوتیک‌ها شامل آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین و مترونیدازول و کلاریترومایسین Clarithromycin می‌باشد. کلاریترومایسین از گروه ماکرولیدهاست و اثراتی شبیه به اریترومایسین دارد ولی جذب آن بهتر و در مقابل اسید معده مقاومت بیشتری دارد. همچنین اثر بیشتری بر هلیکوباکتریپیلوری دارد (۴۳، ۴۴).

ب - داروهای کمکی شامل داروهای زیر می‌باشد:

۱ - بیسموت: بیسموت داروی با اثرات ضد میکروبی موضعی است و مستقیماً باعث تخریب دیواره باکتری می‌شود (۴۳).

۲ - Proton Pump Inhibitors (PPIs) (مثل امپرازول و لانسوپرازول): از مشتقات بنزایمیدازول می‌باشند و در محیط باعث مهار رشد هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند. مکانیسم دقیق اثر آنها هنوز مشخص نمی‌باشد ولی احتمالاً با افزایش PH معده و کاهش ترشحات معده بقای آنتی‌بیوتیک را در معده افزایش می‌دهند (۲۱، ۴۳، ۴۴).

۳ - H<sub>2</sub> receptor antagonists به تنهایی اثری ندارد (۴۴).

۴ - Ranitidin Bismuth Citrate (RBC) - ترکیبی از رانیتیدین و بیسموت را در یک قرص قرار داده‌اند. استفاده همزمان آن با آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر بوده ولی به تنهایی هلیکوباکتریپیلوری را ریشه‌کن نمی‌کند (۴۴).

در حال حاضر بهترین روش درمانی روش سه دارویی (Triple therapy) است که ترکیب معمول مترونیدازول (250mg / TID)، تتراسیکلین (500mg / QID) و بیسموت (۲ قرص هر ۶ ساعت) به مدت ۱۴-۷ روز می‌باشد. می‌توان

بجای تتراسیکلین از آموکسی‌سیلین و بجای مترونیدازول و یا تتراسیکلین از کلاریترومایسین و به جای بیسموت از امپرازول استفاده کرد (۴۳، ۴۴).

ایمیونیزاسیون: اخیراً بر روی واکسیناسیون علیه هلیکوباکتریپیلوری تحقیق شده است و در سوش‌های آزمایشگاهی بکار رفته و موثر بوده است. توصیه به کاربرد واکسن در انسان نیازمند تحقیقات بیشتر است (۴۵).

گزارشات اخیر نشان داده است که عفونت هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند با برخی از بیماری‌های پوستی همراه و یا ممکن است در پاره‌ای از آنها نقش اتیولوژیک داشته باشد. این بیماری‌ها شامل کهیر مزمن (۴۹، ۴۸، ۴۷، ۴۶)، اسکلوئیدرمی (۱۲)، فنومن رینود (۱۳)، سندرم هنوخ شوئن لاینی (۵۰)، سندرم سوئیت (۵۱)، روزاسه (۵۵، ۵۴، ۵۳، ۵۲)، پسوریازیس (۵۶) و درماتیت اتوپیک می‌باشد (۵۷).

## کهیر مزمن Chronic Urticaria

کهیر با نشورات اریتماتوگندرا و یا تورم‌های ادماتو نواحی درم و یا زیرجلد مشخص می‌شود. کهیر بر مبنای زمان به دو شکل حاد و مزمن تقسیم می‌شود. زمان کهیر مزمن از ۲ هفته تا ۶ ماه و بطور متوسط بیش از ۲ ماه در نظر گرفته می‌شود. اثبات علت کهیر مشکل و اغلب غیرممکن است (۵۸). در ۷۰ درصد بیماران علت حملات کهیر مزمن ناشناخته است (۵۹).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که حداقل برخی از موارد کهیر مزمن ایدئوپاتیک ممکن است با عفونت هلیکوباکتریپیلوری همراهی داشته باشد (۴۶). مطالعه Beate Tebbe و همکارانش نشان داد که ریشه‌کن کردن این ارگانیزم در ۱۷ بیمار مبتلا به کهیر مزمن موجب تخفیف (Remission) کهیر در ۱۴ مورد شد (۴۷). همچنین Esen özkaya-Bayazit گزارش کرد که به دنبال درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ۷۷٪ بیماران آلوده و مبتلا به کهیر مزمن، فقط ۲۹/۵ درصد ریمیسیون کامل کهیر مزمن را نشان دادند. او ارتباط بارزی بین ریشه‌کن کردن باکتری و سیر کهیر مزمن ایدئوپاتیک نیافت (۴۸). از طرفی مطالعه Kala و همکارانش نشان داد که به دنبال ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریپیلوری کهیر مزمن از بین نمی‌رود ولی به طور بارزی تعداد حملات و مدت کهیر و نیز نیاز به درمان با آنتی‌هیستامینیک‌ها کاهش می‌یابد. آنها در مطالعه خود نتیجه گرفتند که عفونت هلیکوباکتریپیلوری روی سیر بیماری کهیر



نشان تشخیص می‌باشد (۶۳). علت بیماری اغلب ناشناخته است. در  $\frac{1}{3}$  بیماران شرح حال عفونت سیستم تنفسی فوقانی دیده می‌شود (۶۴).

به نظر Reinauer و همکارانش هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند از جمله علل بیماری هנוخ شوئن لاینی باشد. آنها یک مورد بیماری هנוخ و گاستریت مزمن فعال را در یک زن ۲۱ ساله آلوده به هلیکوباکتریپیلوری و با استفاده از تست تنفسی با اوره را گزارش کردند. با تجویز آموکسی‌سیلین و امپرازول بیماری وی بهبود یافت ولی پس از ۱۰ ماه بیماری وی عود کرد که مجدداً هلیکوباکتریپیلوری را در وی یافتند. بعد از درمان مجدد، هلیکوباکتریپیلوری ریشه‌کن و تظاهرات بیماری هנוخ ناپدید شد (۵۰).

### سندرم سوئیت

#### *Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis*

سندرم سوئیت یک بیماری راجعه است که با پلاک‌های اریتماتو، دردناک همراه با تب، دردهای مفصلی و لکوسیتوز محیطی مشخص می‌شود. علت بیماری ناشناخته است ولی در اکثریت موارد عفونت سیستم تنفسی فوقانی، عفونت روده‌ای با *Yersinia Enterocolitica* و نیز کولیت اولسروز، گاماپاتی مونوکلونال خوش‌خیم، لو سمی و سایر تومورهای بدخیم (۶۵)، آرتریت رماتوئید، اریتم ندوزوم، سندرم شیوگرن، لوپوس اریتماتو و واکنش‌های حساسیت در بیماران گزارش شده است (۶۶).

یافته‌های مطالعه Kırkcüoğlu و همکارانش از همراهی سندرم سوئیت و عفونت هلیکوباکتریپیلوری حمایت می‌کنند. از آنجائی که تصور می‌شود سندرم سوئیت یک واکنش غیرطبیعی ایمونولوژیک در برابر انهدام باکتریها، ویروس‌ها و آنتی‌ژنهای تومور می‌باشد، لذا عفونت هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند عامل برانگیزنده یک واکنش ازدیاد حساسیت و نهایتاً منجر به سندرم سوئیت شود (۵۱).

### روزاسه *Rosacea*

بیماری روزاسه یک درماتوز مزمن، التهابی و عودکننده است که با درجات متغیری از اریتم، تلانژکتازی، پاپولها و پوستولها مشخص می‌شود. اکثر بیماران زنان ۳۰-۴۰ ساله و دچار سوءهاضمه هستند. علت و پاتوژن بیماری هنوز ناشناخته است. بسیاری از فاکتورها زمینه‌ساز و یا در پیدایش

بیماری نقش دارند؛ نژاد (بیشتر *Celtics*)، فاکتورهای سایکوزنیک، فارماکولوژیک، غذایی، یائسگی، ایمونولوژیک و عفونی در بسیاری از مطالعات بحث بیشتر بر روی دو فاکتور اخیر می‌باشد (۵۲).

Rebora و همکارانش هلیکوباکتریپیلوری را در نمای هیستولوژی معده ۸۴٪ از ۳۱ بیمار مبتلا به روزاسه یافتند. آنها پیشنهاد کردند که براساس وابستگی بین بهبودی بالینی و کاهش تعداد باکتریها و تیر تست‌های سرولوژیک بعد از درمان با مترونیدازول یک ارتباط اتیولوژیک بین عفونت‌های هلیکوباکتریپیلوری و روزاسه وجود دارد (۵۳). اگر چه نقش هلیکوباکتریپیلوری در فرم‌های اریتروتیک روزاسه بیشتر محتمل به نظر می‌رسد تا اشکال پاپولی، پوستولی و گرانولوماتوز ولی تأیید قوی ارتباط اتیولوژیک هلیکوباکتریپیلوری و روزاسه نیازمند مطالعات وسیع‌موردی - کنترل می‌باشد (۵۳).

مطالعه Jones و همکارانش نشان داد که شیوع هلیکوباکتریپیلوری در بین مبتلایان روزاسه و افراد کنترل مشابه می‌باشد. آنها به این نتیجه رسیدند که غیرمحتمل بنظر می‌رسد که بهبودی روزاسه به دنبال درمان آنتی‌بیوتیکی سیستمیک باشد (۵۴).

Sharma و همکارانش گزارش کردند که شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در بیماران روزاسه همانند افراد نرمال می‌باشد. آنها همچنین نشان دادند که در مبتلایان به روزاسه شکایت شایع سوءهاضمه و مصرف بیش از حد آنتی‌اسیدها ارتباطی با عفونت هلیکوباکتریپیلوری ندارد (۵۵).

### پسوریازیس *Psoriasis*

پسوریازیس یک بیماری شایع، مزمن، راجعه و التهابی پوست است که علت آن هنوز ناشناخته است. به تازگی پیشنهاد شده است که ممکن است ارگانسیم هلیکوباکتریپیلوری نظیر استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A یکی از باکتریها می‌باشد که قادر به برانگیختن پسوریازیس است (۵۶). نتایج مطالعه Halosz بر روی ۳۳ بیمار مبتلا به پسوریازیس که ۹ نفر (۲۷٪) آنها دارای آنتی‌بادی بر علیه هلیکوباکتریپیلوری بودند، از نقش اتیولوژیک هلیکوباکتریپیلوری در پاتوژن بیماری پسوریازیس حمایت نکرد (۵۶).

## منابع:

- 1 - George-IJ, Misiewicz and Adam haris. Clinician's Manual on H. pylori. 2nd edition, 1997.
- 2 - Yamaok-Y, Kodama-I, et al. Search for putative virulence factor of H. pylori. Dis and Sci, 1998; 1482-1487. J. Dig.
- 3 - Parsonnet-J, Friedman-GD, et al. Helicobacter Pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med, 1991; 325: 1131.
- 4 - Forman-D and the Eurogost study group. An international association between H. pylori and gastric cancer. Lancet, 1993; 341: 1359-1362.
- 5 - Fennerty-M B. The digestive health initiative H. pylori. Education campaign scientific advisory board. Amer. GI Associ and Amer. GI Associ Foundation. Bethesda. 1994.
- 6 - Smoot-DT and Hamilton-FA. Summary of the national institute of health consensus development conference on H. pylori. Gastrointestinal Disease Today, 1995; 4:1-10.
- 7 - Parsonnet-J, et al. H. pylori infection and gastric lymphoma. N. Engl. J. Med, 1994; 330:1267.
- 8 - Graham-OY, Lew-GM, Klein-PD, et al. Effect of treatment of H. pylori on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. Ann. Intern. Med, 1992; 116: 705-8.
- 9 - Wisniewski-RM. Helicobacter pylori beyond peptic ulcer disease. Gastroenterology, 1997; 5: 795-805.
- 10 - Morgundo-A, Sanseverion-P, et al. Helicobacter pylori. Seropositivity in myocardial infarction. Lancet, 1995; 345:138
- 11 - James-G, et al. Hepatic helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. Gastroenterology, 1998; 114: 755-763.
- 12 - Reinoner-S, Goerz-G, et al. Helicobacter pylori in patient with systemic sclerosis. Acta. Derm. Veneroel, 1994; 74: 361-3.
- 13 - Gasbarrini-A, Massari-I, et al. H. Pylori eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. J. Dig. Dis. Sci, 1998; 43: 1641-5.
- 14 - Schwinger-WH. Is H. pylori a myth or the missing link? Am. J. Surg, 1996; 172: 411-417.
- 15 - Owen-R J. Bacteriology of H.pylori. Clinical Gastroenterology, 1995; 9: 415-419.
- 16 - Steer-HW, Colin Jones-DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolon sodium. GUT, 1975; 16:590.
- 17 - Waren-JR, Marshall-B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:1273.
- 18 - El Shoura-SM. H.pyloric ultrastructural sequence of adherence attachment and penetration into the gastric mucosa. Ultra structure Pathol, 1995; 19:323-333.
- 19 - Eoton-KA, Moyon-DR, Krakowka-S. Campylobacter pylori virulent factors in gnotobiotic piglet. Inf. Immun, 1989; 57: 1119-1125.
- 20 - Caton-KA, et al. Essential role of urease in the pathogenesis of gastritis induced by H. pylori in gnotobiotic piglet. Inf. Immun, 1989; 59: 2470-2475.
- 21 - Mac Gowan-CC, et al. The PPI omeprazol

- inhibit acid survival of *H. pylori* by urease independent mechanism. *Gastroenterology*, 1994; 107: 1573-1578.
- 22 - Hassey-S, Spencer-J, et al. Bacterial adhesion and disease activity in *H. pylori* associated chronic gastritis. *Gut*, 1990; 31: 134-138.
- 23 - Boren-T, et al. Attachment of *H. pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, 1993; 262: 1892-1895.
- 24 - Meichers-K, Weitzenger-T, et al. A novel P type ATP-ase cloned from *H. pylori*. *Gastroenterology*, 1995; 108:165.
- 25 - Moran-AP. The role of lipopolysaccharide in *H. pylori* pathogenesis. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 1996; 10: 39-50.
- 26 - Neilsen-H. and Andersen-LP. Chemotactic activity of *H. pylori* sonicate for human PMN and monocytes. *GUT*, 1992; 33: 738-742.
- 27 - Telford-J L, Ghiara-P, Dellbro-M, et al. Gene structure of the *H. pylori* cytotoxin and evidence of key role in gastric disease. *Exp. Med*, 1994; 179: 1653-58.
- 28 - Blaser-MJ. Role of Vac A and Cag A locus of *H. pylori* in human disease, *Aliment. Pharmacol. Ther*, 1996; 10: 73-77.
- 29 - Sharma-SA, Tummuru-MKR, Blaser-MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *H. pylori* stimulation in vitro. *Infect. Immun*, 1995; 63: 1681-87.
- 30 - Crabtree-JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *H. pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 1996; 10: 29-32.
- 31 - Crowe-SE, Alvarez-L, et al. Expression of interleukin-8 and CD 54 by human gastric epithelium after *H. pylori* infection in vitro. *Gastroenterology*, 1995; 108: 56-74.
- 32 - Graham-DY, Adam-E, Reddy-GT, et al. Seroepidemiology of *H. pylori* Infection in India: Comparison of developing and developed countries. *Dig. Dis. Sci*, 1991; 36: 1084-1088.
- 33 - Siavoshi-F, Nourali-Ahari-F, et al. Yeast protects *H. pylori* against the environmental stress. *Arch. IRA. MED*, 1998; 1: 2-8.
- 34 - Malaty-HM, Evans-DG, et al. *H. pylori* in Hispanics: Comparison with Blacks and Whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology*, 1992; 103: 813-816.
- 35 - Thomas-JG, Gibson-GR, et al. Isolation of *H. pylori* from human feces. *Lancet*, 1992; 340: 1194-1195.
- 36 - Krajden-S, Fukusa, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *H. pylori*. *J. Clin. Microbiol*, 1989; 27: 1397-1398.
- 37 - Mitchell-HM, et al. Increase incidence of *H. pylori* infection in gastro-enterologists. *Scand. J. Gastroenterology*. 1989; 24: 396-400.
- 38 - Pinkard-KJ, et al. Detection of campylobacter pyloridis in gastric mucosa by phase contrast microscopy. *J. Clin. Pathol*, 1986; 39: 112.
- 39 - Marshall-BJ, Warren-JR, et al. Rapid urease test in the management of campylobacter pyloridis associated gastritis. *Am. J. Gastroenterology*, 1989; 96: 414.
- 40 - Goodwin-S, et al. Evaluation of culture techniques for isolating campylobacter pylori from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J. Clin Pathol*, 1982; 38: 1127.

- 41 - Graham - DY, Klein - PD, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the C<sup>13</sup> urea breath test. *Lancet*, 1987; 1:1174
- 42 - Perez AL, Dworkin BM, et al. *Campylobacter pylori* antibody in human. *Ann. Intern. Med*, 1988; 109: 11.
- 43 - Walsh-JH, Peterson-WL. The treatment of *H. pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *New. Eng. J. Med.* 1995; 336: 984.
- 44 - Soll-A H. Medical treatment of peptic ulcer disease: Practical guidelines. *JAMA*, 1996; 272: 622.
- 45 - Walter-L, Graham - DY. *H. pylori* immunization. *Textbook of gastrointestinal and hepatic disease*. Sleisenger. 1998: 615.
- 46 - Campli-C DI, Gasbarrini-A, et al. Beneficial effects of *H. pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *J. Dig. Dis. Sci*, 1998; 43: 1226-1229.
- 47 - Tebbe-B, Geilen-C, et al. *H. pylori* infection and chronic urticaria. *J. Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 685-6.
- 48 - Bayazit-E. *H. pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *ArchDermatol*, 1998; 134: 1165-6.
- 49 - Kalas-D, Pronai-L, et al. Connection between *H. pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv- Hetil*, 1996; 137: 1969-72.
- 50 - Reinauer-S, Megahed-M, et al. Schonlein - Henoch purpura associated with gastric *H. pylori* infection. *J. Am. Acad. Dermatol*, 1995; 33: 876-9.
- 51 - Kurkcuglu-N, Aksoy-F. Sweet's syndrome associated with *H. pylori* infection. *J. Am. Acad. Dermatol*, 1998; 37: 123-4.
- 52 - Torresani-C. Clarithromycin: A new perspective in rosacea treatment. *Int. J. Dermatol*, 1998; 347-9.
- 53 - Rebora-A, Drago-F, Parodi-A. May *helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatology*, 1995; 191: 6-8.
- 54 - Jones-MP. *H. pylori* in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol*, 1998; 134:511.
- 55 - Sharma-VK, Lynn-A, et al. A study of the prevalence of *H. pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am. J. Gastroenterol*, 1998; 93: 220-2.
- 56 - Halasz-CLG. *H. pylori* antibodies in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol*, 1996; 132: 95-6.
- 57 - Murakami-K, Fujioka-T, et al. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol*, 1996; 31: 77-82.
- 58 - Champion-RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). *Textbook of dermatology*. London : Blackwell Scientific Publications, 1992; 1865-6.
- 59 - Soter-NA. Urticaria and angioedema. In: Fitzpatrick-TB, et al (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993:1488.
- 60 - Coffman-JD. Raynaud's disease and phenomenon. In: Fitzpatrick- TB, et al (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993: 2085.
- 61 - Champion-RH. Raynaud's phenomenon and Raynaud's disease. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). *Textbook of*

- dermatology. London: Blackwell Scientific Publications, 1992:482.
- 62 - Rosenwasser-IA, Eisen-AZ. Scleroderma. In: Fitzpatrick-TB, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill, Inc, 1993: 2156-2158.
- 63 - Soter-N. Henoch-Schonlein syndrome. In: Fitzpatrick-TB, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill, Inc, 1993:1504.
- 64 - Ryan-TJ. Henoch-schonlein purpura. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). Textbook of dermatology. London: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1918.
- 65 - Honigsmann-H, Wolff-K. Acute febrile neutrophilic dermatosis. In: Fitzpatrick-TB, et al (eds). Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993: 1152-1155.
- 66 - Wilson-BD, Lynch-PJ. Sweet's syndrome and related disorders. In: Sams WM, Lynch PJ (eds). Principles and practice of dermatology. New York: Churchill Livingstone, 1990: 645.