

## *The effect of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria*

Iraj Maleki<sup>1</sup>, Siavosh Abedi<sup>1</sup>, Zohreh Hajheydari<sup>2</sup>, Mohammad Reza Ghoreyshi<sup>2</sup>, Shahram Ala<sup>3</sup>, Ali Reza Khalilian<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Department of Medical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received 14 April, 2009 ; Accepted 9 November, 2009)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Chronic idiopathic urticaria (CIU) is a recurrent disorder that is characterized by itching wheels lasting more than 6 weeks. Etiology of CIU is unknown. The aim of this study is to assess the efficacy of Helicobacter pylori (Hp) infection eradication in improvement of CIU.

**Materials and methods:** In this double blind placebo-controlled clinical trial, 60 CIU patients were enrolled in the study. Urea breath test (UBT) was performed for indicating the Hp infection. Hp positive patients were divided in 2 groups: cases that were treated with quadruple therapy for eradication of Hp (Amoxicillin, Omeprazole, Bismuth and Metronidazole) and controls (placebo). The gastrointestinal (GI) and dermatologic symptoms and signs were recorded and compared in the beginning of the study, and 1 and 3 months after the treatment.

**Results:** From 60 CIU patients, 32 (53%) were UBT positive. 15 cases and 13 controls completed the study. There were no significant statistical differences between the two groups for their GI and dermatologic complaints before intervention, and 1 and 3 months after eradication, except for pruritus that was improved in cases after 3 months ( $P= 0.029$ )

**Conclusion:** Eradication of Hp does not have any effect on improving CIU symptoms or signs.

**Key words:** Chronic idiopathic urticaria, helicobacter pylori, eradication, quadruple therapy

## بررسی اثر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بر درمان کھیر مزمن ایدیوپاتیک

ایرج ملکی<sup>۱</sup> سیاوش عابدی<sup>۱</sup> زهره حاج حیدری<sup>۲</sup> محمدرضا قریشی<sup>۲</sup> شهرام علا<sup>۳</sup> علیرضا خلیلیان<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** کھیر مزمن ایدیوپاتیک (Chronic Idiopathic Urticaria; CIU) بیماری عودکننده‌ای است که با کھیر خارش دار برای حداقل ۶ هفته همراه است. در این بیماران عامل شروع کننده بیماری یا علت آن ناشناخته است. برخی مطالعات ارگانیزم هلیکوباکتر پیلوری را در بروز آن دخیل دانسته و برخی آن را رد کرده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر رژیم درمانی ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در درمان CIU انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده بصورت دوسویه کور انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به CIU وارد مطالعه شده و با استفاده از تست تنفس اوره از نظر آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری بررسی شدند. بیماران با تست تنفسی اوره مثبت به دو گروه مورد (دریافت کننده رژیم درمانی ۴ دارویی آموکسی سیلین، امپرازول، بیسموت و مترونیدازول) و شاهد (پلاسبو) بطور تصادفی تقسیم شدند. علائم گوارشی و پوستی بیماران پیش از درمان، یک ماه و سه ماه پس از درمان مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** از ۶۰ بیمار CIU، ۳۲ نفر (۵۳/۴ درصد) تست تنفسی اوره مثبت (آلوده) داشتند. ۱۵ نفر از گروه مورد و ۱۳ نفر از گروه شاهد در تجزیه و تحلیل نهایی شرکت کردند. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر علائم گوارشی و پوستی در آغاز مطالعه یک و سه ماه پس از درمان مشاهده نشد. فقط ترش کردن در گروه مورد بعد از ۳ ماه کمتر از گروه شاهد بود ( $p=0/029$ ).

**استنتاج:** درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران CIU تأثیری در بهبودی آنان ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** هلیکوباکتر پیلوری، کھیر مزمن ایدیوپاتیک، درمان ریشه کنی

### مقدمه

علت آن ناشناخته است. کھیر بر اساس طول مدت ابتلا به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌شود. کھیر مزمن بیماری عودکننده با کھیر خارش دار در اکثر روزها برای حداقل ۶ هفته می‌باشد (۱). تقریباً ۲۵-۱۵ درصد از جمعیت دنیا

کھیر مزمن ایدیوپاتیک (Chronic Idiopathic Urticaria; CIU) بیماری عودکننده‌ای است که با کھیر خارش دار برای حداقل ۶ هفته همراه است (۱). در این بیماران عامل شروع کننده بیماری یا

این تحقیق طی شماره ۸۱-۸۴ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

E-mail: siavash.abedi0@gmail.com

**مؤلف مسئول:** سیاوش عابدی - ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، گروه داخلی

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه عفونی و پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۸/۸/۱۸

در حال حاضر بصورت علامت‌درمانی می‌باشد. در صورتی که اتیولوژی یا عوامل مرتبط باعث این بیماری شناخته شود می‌توان رویه درمان را بصورت درمان اتیولوژیک و موثر تغییر داد. از آنجائی که نتایج مطالعات در خصوص رابطه هلیکوباکتریلوری و CIU در مطالعات مختلف متناقض بوده و در این منطقه چنین مطالعه‌ای صورت نگرفته است، این مطالعه با هدف برای تأثیر رژیم درمانی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در درمان CIU انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک کار آزمایشی بالینی دوسوگور کنترل شده با پلاسبو، پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه انجام شد.

جامعه مورد مطالعه ۶۰ نفر از بیماران مبتلا به CIU مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان بوعلی سینا (ساری) و مطب‌های خصوصی همکاران متخصص پوست بودند که برای حداقل ۶ هفته به کپسول مزمن مبتلا بوده‌اند و داده‌های آزمایشگاهی و معاینات فیزیکی آنها جهت یافتن علل احتمالی کپسول مزمن (غیر ایدیوپاتیک) نرمال بوده است.

زنان باردار و شیرده کودکان کمتر از ۱۵ سال، بیماران مبتلا به آنژیو ادم شدید، افراد الکلیک مزمن و بیمارانی که سابقه مصرف اخیر داروهای منع کننده پمپ پروتون، آنتی بیوتیک و بیسموت و یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و یا مهارکننده ACE را داشته‌اند از مطالعه حذف شدند. بدیهی است کلیه بیمارانی که به هر نحوی براساس شرح حال، معاینات و یا بررسی‌های آزمایشگاهی دلیلی برای کپسول آنها نیز یافت شده بود هم از مطالعه حذف گردیدند.

بیماران براساس تست تنفسی اوره به دو گروه هلیکوباکتریلوری مثبت و منفی تقسیم شدند. گروه هلیکوباکتریلوری مثبت به صورت تصادفی به دو گروه مورد درمانی اصلی و شاهد (درمان با پلاسبو) تقسیم شدند. (البته هر دو گروه فوق در صورت نیاز به صورت

حداقل یک دوره از کپسول را در طول زندگی خود تجربه می‌کنند که یک چهارم این افراد از کپسول مزمن رنج می‌برند (۲،۳). علائم کلینیکی کپسول ناشی از آزاد شدن هیستامین و بعضی از مدیاتورهای وازو اکتیو از ماست سل‌ها است (۴،۵). کپسول مزمن ایدیوپاتیک (CIU) کپسول مزمنی است که علت آن مشخص نمی‌باشد. در این بیماران عامل شروع کننده بیماری قابل شناسایی نمی‌باشد. کپسول مزمن ایدیوپاتیک بیماری است که باعث آزرده‌گی بیمار و پزشک معالج آن می‌شود که نهایتاً در بسیاری از موارد باعث ناتوانی بیمار می‌شود. برخی مطالعات ارگانیزم هلیکوباکتریلوری را در آن دخیل دانسته‌اند. هلیکوباکتریلوری یک باکتری گرم منفی میکرو آئروفیلیک است که مخاط معده بیش از نیمی از مردم دنیا را آلوده می‌کند (۶). بنابراین هلیکوباکتریلوری شایعترین عفونت باکتریال مزمن انسانی در سراسر جهان می‌باشد (۷). این باکتری یک اتیولوژی مهم برای گاستریت، زخم پپتیک و (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) MALT Lymphoma و کانسر معده می‌باشد. مطالعات اخیر بر نقش آن در بیماری‌های خارج از دستگاه گوارش از روزاسه گرفته تا فنومن رینود، دلالت دارد (۸،۹). تظاهرات کلینیکی ناشی از عفونت هلیکوباکتریلوری بستگی به تعامل بین هلیکوباکتریلوری و پاسخ میزبان دارد (۱۰). در مورد ارتباط بیماری کپسول مزمن ایدیوپاتیک و هلیکوباکتریلوری برخی از محققین یک ارتباط بصورت کاهش علائم کپسول با ریشه‌کنی میکروارگانیزم را ذکر می‌کنند (۱۱،۱۲)، در حالیکه برخی از مقالات این ارتباط را متناقض و نامشخص ذکر کرده‌اند (۱۳). این احتمال وجود دارد که این ارتباط چند وجهی بوده و عواملی نظیر ژنوتیپ هلیکوباکتریلوری و دارا بودن عوامل بیماری‌زا در هلیکوباکتریلوری و برخی مناطق و نیز میزان شیوع کلی این عفونت در هر جامعه در میزان ارتباط آن با بروز کپسول مزمن ارتباط داشته باشد. درمان کپسول مزمن ایدیوپاتیک

علوم پزشکی مازندران ساخته شده بود. گروه مورد و شاهد در صورت نیاز به صورت علامتی با آنتی هیستامین کنترل شدند.

قبل از آغاز مطالعه به بیماران در مورد اهداف و چگونگی این پژوهش اطلاعات لازم داده شد و در صورت رضایت وارد مطالعه شدند. از آنجائی که در حال حاضر بیماران بصورت علامتی درمان می شوند و به درمان قطعی دسترسی ندارند و ممکن است این روش، تنها درمان قطعی (موجود در حال حاضر) باشد، این مطالعه اخلاقی می باشد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند و از آزمون های آماری  $t$ ،  $\chi^2$ ، Fisher's exact test و Mann-Whitney جهت مقایسه نتایج مطالعه استفاده شد. مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک (CIU) که بیش از ۶ هفته از شروع علائم آنها گذشته بود و واجد معیارهای مطالعه بودند، وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۴۳ نفر (۷۱/۷ درصد) زن و ۱۷ نفر (۲۸/۳ درصد) مرد بودند. میانگین سنی آنها  $30/05 \pm 9/33$  سال (بین ۱۵ تا ۵۳ ساله) بود. از نظر تحصیلات، ۱۴ نفر (۲۳/۳ درصد) بی سواد تا ابتدایی، ۲۶ نفر (۴۳/۳ درصد) راهنمایی تا دیپلم، ۱۷ نفر (۲۸/۳ درصد) تحصیلات دانشگاهی و ۳ نفر نامعلوم بودند.

تست تنفسی اوهره در ۳۲ نفر (۵۳/۴ درصد) مثبت و در ۲۸ نفر (۴۶/۶ درصد) منفی بود. از بیماران با تست تنفسی اوهره مثبت، ۱۸ نفر در گروه مورد (Active treatment) و ۱۴ نفر در گروه شاهد (پلاسبو) قرار گرفتند. در بیماران گروه مورد، یک ماه پس از خاتمه درمان، مجدداً تست تنفسی اوهره انجام شد که در ۲ نفر همچنان مثبت بوده و یک نفر نیز به دلایل شخصی پیگیری نمود که از مطالعه حذف شدند. بنابراین ۱۵ نفر از گروه مورد بررسی شدند

علامتی با آنتی هیستامین نیز کنترل می شدند). گروه مورد و شاهد در ماه صفر، یک و سه ماه بعد از اتمام درمان از نظر علائم پوستی بررسی و مقایسه گردیدند. بیمارانی که دوره درمانی را تکمیل نکرده، درمان ریشه کنی ارگانیزم ناموفق بوده (یک ماه پس از درمان تست تنفسی اوهره مثبت داشتند) و یا کاملاً پیگیری نشدند از تجزیه و تحلیل مطالعه خارج گردیدند.

شدت خارش در بیماران به شرح ذیل تقسیم گردید: خارش خفیف به علائم خفیف که زندگی بیمار را متأثر نکرده، خارش متوسط به علائمی که بر زندگی روزمره تاثیر کم داشته و خارش شدید به علائمی که واضحاً زندگی روزمره و فعالیت های بیمار را مختل کرده است، گفته می شد. وسعت ضایعات کهیری در حملات بیماری بر اساس قانون پارکلند (در صد وسعت ضایعه) مشخص شد: سر و گردن = ۹ درصد؛ اندام فوقانی (هریک) = ۹ درصد؛ اندام تحتانی (هریک) = ۱۸ درصد؛ قدام تنه = ۱۸ درصد؛ خلف تنه = ۱۸ درصد؛ ژنیتال = ۱ درصد (۱۴). مدت زمانی (بر حسب ساعت) که بین شروع علائم پوستی تا بهبود کامل ضایعات طول می کشد، طول مدت کهیر در نظر گرفته شد. بهبود علائم پوستی شامل بهبود در هر یک از معیارهای شدت علائم پوستی (خارش و یا کاهش دفعات یا کاهش طول مدت ضایعات و یا کاهش وسعت ضایعات) بود.

آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری را در این مطالعه بر اساس مثبت بودن تست تنفسی اوهره و ریشه کنی آن را نیز بر اساس منفی شدن همان تست ۴ هفته پس از اتمام درمان تعریف شد.

رژیم درمانی ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری در گروه مورد شامل امپرازول ۲۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت، آموکسی سیلین یک گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ۲۴۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت و مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۲ هفته بود. گروه شاهد پلاسبو دریافت کردند که از نظر شکل ظاهری مشابه داروهای گروه مورد بوده و توسط دانشکده داروسازی دانشگاه

و در گروه شاهد نیز ۱۳ بیمار تا پایان مطالعه همکاری نمودند.

علائم گوارشی بیماران در بدو ورود، ماه اول و ماه سوم پس از درمان در جدول شماره ۱ آمده است. همان گونه که مشاهده می شود، تفاوت معنی داری از نظر این علائم یا بهبود آنها بین گروه مورد و گروه شاهد دیده نمی شود ( $P > 0/05$ ). تنها علامتی که بین ۲ گروه تفاوت معنی دار داشت، ترش کردن در ماه سوم مطالعه بود.

شدت خارش در پیش از درمان ( $P = 0/83$ )، ماه اول ( $P = 0/49$ ) و ماه سوم پس از درمان ( $P = 0/75$ ) بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت. تعداد دفعات حمله کهیر نیز در پیش از درمان ( $P = 0/52$ )، ماه اول ( $P = 0/65$ ) و ماه سوم پس از درمان ( $P = 0/71$ ) بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت.

## بحث

در این مطالعه، شیوع آلودگی به هلیکوباکتریلوری که با آزمون تست تنفس اوره بررسی شد، ۵۳/۴ درصد (۳۲ نفر از ۶۰ بیمار CIU) بوده است. هر چند هدف از

انجام این مطالعه، بررسی شیوع آلودگی به هلیکوباکتریلوری در بیماران CIU نبوده است و لذا معیارهای خروج از مطالعه مانند مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتن و یا سایر بیماری‌های همراه امکان تعمیم این میزان را به کل بیماران CIU ناممکن می کند اما حدودی تقریبی از میزان ابتلا به آن به دست می دهد. از طرف دیگر حساسیت بالای تست تنفسی اوره با اندوسکوپی قابل مقایسه بوده و نزدیک به ۹۱ درصد می باشد (۱۴). در مطالعات مختلف میزان شیوع آلودگی به هلیکوباکتریلوری در بیماران CIU بین ۲۴ تا ۸۰ درصد بوده که با توجه به منطقه جغرافیایی و سن بیماران، متفاوت بوده است (۱۵، ۱۶، ۷). با این حال در مطالعه Dauden و همکاران تفاوت معنی داری با جامعه معمول نداشت (۶۸ درصد بیماران CIU و ۸۴ درصد داوطلبان سالم،  $P > 0/05$ ) (۱۷).

این مطالعه، نشان داده است که درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری تأثیری بر علائم پوستی کهیر مزمن ایدئوپاتیکی در بیماران مبتلا ندارد. نتایج مطالعات گوناگون فاقد یک اتفاق نظر کلی در مورد تأثیر

جدول شماره ۱: فراوانی علائم گوارشی در گروه مورد (۱۵ نفر) و گروه شاهد (۱۳ نفر) در بدو ورود به مطالعه، ماه اول و ماه سوم پس از درمان

علائم	گروه مورد		گروه شاهد		p value	ماه اول پس از درمان		ماه سوم پس از درمان		p value
	تعداد(درصد)	مورد	تعداد(درصد)	شاهد		تعداد(درصد)	مورد	تعداد(درصد)	شاهد	
نفخ	۴ (۲۶)	۵ (۳۸)	۲ (۱۵)	۳ (۲۰)	۰/۶۸۹	۲ (۱۳)	۴ (۳۱)	۲ (۱۳)	۴ (۳۱)	۰/۳۷۲
ترش کردن	۵ (۳۳)	۶ (۴۶)	۴ (۳۱)	۱ (۷)	۰/۴۸۸	۱ (۷)	۱ (۷)	۱ (۷)	۶ (۴۶)	۰/۰۲۹
درد اپی گاستر	۷ (۴۷)	۶ (۴۶)	۳ (۲۳)	۲ (۱۳)	۰/۹۷۸	۲ (۱۳)	۲ (۱۳)	۲ (۱۳)	۵ (۳۸)	۰/۱۹۸
بوی بد دهان	۲ (۱۳)	۰	۰	۱ (۷)	۰/۴۸۴	۱ (۷)	۰	۱ (۷)	۰	۱
باد گلو	۶ (۴۰)	۵ (۳۸)	۲ (۱۵)	۲ (۱۳)	۰/۹۳۴	۲ (۱۳)	۴ (۳۱)	۲ (۱۳)	۴ (۳۱)	۰/۳۷۲
تهوع	۲ (۱۳)	۰	۰	۱ (۷)	۰/۴۸۴	۱ (۷)	۱ (۷)	۱ (۷)	۰	۱

جدول شماره ۳: میانگین و انحراف معیار وسعت ضایعات کهیری (%). در ماه اول و سوم در گروه مورد و شاهد

p value	t	مورد		پیش از درمان
		انحراف معیار ± میانگین	شاهد	
۰/۵۲	۰/۶۵	۳۵/۳۰ ± ۲۰/۲۱	۴۳/۶۶ ± ۳۰/۰۷	پیش از درمان
۰/۱۰۸	۱/۶۶	۱۲/۱۵ ± ۱۲/۵۱	۲۶/۶۶ ± ۲۹/۱۳	ماه اول
۰/۱۴۷	۱/۴۹	۱۳/۳۰ ± ۱۱/۰۸	۲۶/۳۳ ± ۲۹/۳۰	ماه سوم

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار طول مدت حملات کهیر (به ساعت) در ماه اول و سوم در گروه مورد و شاهد

p value	t	مورد		پیش از درمان
		انحراف معیار ± میانگین	شاهد	
۰/۰۵۷	-۱/۹۹	۴/۵۵ ± ۵/۲۵	۱/۷۲ ± ۱/۵۶	پیش از درمان
۰/۰۷۵	-۱/۸۵۷	۳/۰۱ ± ۴/۰۴	۰/۹۸ ± ۱/۲۲	ماه اول
۰/۰۶۷	-۱/۹۱	۲/۷۵ ± ۳/۸۴	۰/۷۹۳ ± ۰/۹۵	ماه سوم

ریشه کنی این ارگانیزم بر علائم و نشانه‌های بیماری CIU می‌باشد. متدهای مختلف، نمونه‌گیری‌های گوناگون، تعاریف متفاوت از گروه مورد و شاهد، رژیم‌های درمانی با طول مدت درمان متفاوت و تعاریف گوناگون از بهبودی و یا توصیف علائم و نشانه‌ها بر این اختلاف نظر دامن زده است: در مطالعه‌ای که توسط DI Campli و همکاران در ایتالیا انجام شد، ۴۲ بیمار مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک را وارد مطالعه کردند (۸). که از میان آنها ۲۳ نفر با تست تنفسی اوره، مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری شناخته شدند. در آن مطالعه، تمامی بیماران هلیکوباکتریلوری مثبت تحت درمان سه دارویی آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و لانزوپرازول به مدت ۷ روز قرار گرفتند. گروه غیر آلوده به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند و علائم پوستی و گوارشی بیماران مورد و شاهد در ماه اول و سوم درمان با هم مقایسه شد. نتایج نشان داد که ۱۳ بیمار از ۱۶ بیماری که Hp در آنها ریشه کن شده بود، بهبودی کامل و سه نفر دیگر نیز به بهبودی نسبی یافتند. اما علائم پوستی یا گوارشی گروه شاهد تغییری نکرده بود. همان طور که اشاره شد، در مطالعه DI Campli و همکاران، گروه شاهد نه تنها آلوده به هلیکوباکتریلوری نبود بلکه پلاسبو نیز دریافت نکرده بود و لذا می‌تواند نتایج مطالعه را دچار تورش کند. مع الوصف تفاوت‌هایی که در جامعه آنها گزارش شده در این مطالعه نیز مشاهده نشده است.

در مطالعه‌ای که توسط Gaig و همکاران (۱۴) در اسپانیا انجام شد از ۸۸ بیمار مبتلا به CIU، تست تنفسی اوره در ۴۹ نفر (۵۶ درصد) مثبت بود که ۲۰ نفر آنها وارد مطالعه شدند. ۱۰ نفر تحت درمان ۷ روزه با آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و امپرازول و ۱۰ نفر دیگر پلاسبو دریافت کردند. پیگیری علائم پوستی بیماران با استفاده از معیارهای بالینی بود و اگر ۷۰ درصد از علائم کاهش می‌یافت آن را بهبودی معنی‌دار در نظر می‌گرفتند. بهبود CIU در ۹ بیمار از ۴ بیمار گروه مورد و یک نفر از ۷ نفر گروه شاهد مشاهده شد

که معنادار بود. در این مطالعه، وضعیت بیماران یک هفته پس از شروع درمان و ۶ هفته بعد بررسی شد و بهبودی دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. اما در مطالعه حاضر که از نظر انتخاب بیماران و گروه مورد و شاهد مشابه مطالعه فوق است، تک تک آیتیم‌های گوارشی و پوستی در ماه اول و سوم بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت و این جزئیات دقت بیشتر در مطالعه حاضر را نشان می‌دهد. چرا که در مطالعه Gaig و همکاران به هر یک از علائم کهیر مزمن (کهیر، آنژیوادم، خارش و نیاز به درمان آنتی هیستامین و کورتیکواستروئید) امتیاز داده شد و امتیاز کل بیماران در بدو مطالعه و ۶ هفته بعد با هم مقایسه شده بود.

در مطالعه دیگری که توسط Dauden و همکاران در اسپانیا انجام شده بود، ۲۵ بیمار مبتلا به CIU و ۲۵ داوطلب سالم از همان منطقه جغرافیایی به عنوان کنترل از نظر آلودگی به هلیکوباکتریلوری با تست تنفسی اوره مورد ارزیابی قرار گرفتند و افراد آلوده با آموکسی سیلین، امپرازول و کلاریترومایسین به مدت یک هفته درمان شدند (۱۷). همان‌طور که قبلاً اشاره شد، میزان آلودگی به هلیکوباکتریلوری در بیماران CIU و افراد سالم تفاوتی نداشت. پس از ریشه کنی هلیکوباکتریلوری فقط یک بیمار CIU بهبودی کامل و ۲ بیمار نیز بهبودی نسبی (بهبودی ۵۰ درصد علائم) یافتند و ۳ بیماری که هلیکوباکتریلوری در آنها ریشه کن نشده بود نیز علائم آنها تغییر نکرد. نویسندگان آن مطالعه، به ناکافی بودن شواهد مبنی بر تأثیر ریشه کنی هلیکوباکتریلوری بر علائم CIU تأکید کردند. همان‌طور که مشاهده شد، این مطالعه نیز فاقد گروه شاهد کنترل شده برای اتخاذ یک نتیجه مناسب و درست از تأثیر ریشه کنی هلیکوباکتریلوری بر علائم CIU می‌باشد.

Federman و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز، ۱۰ مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده را بررسی کردند و دریافتند که زمانی که ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران CIU انجام می‌گیرد، احتمال بهبودی در بیماران

از بیماران طی ۶ ماه خود به خود بهبود می‌یابد (۱۵،۱). لذا مطالعاتی که به اندازه کافی کنترل شده باشد، واجد تعداد نمونه کافی بوده، گروه شاهد و مورد مناسب داشته و به خوبی علائم و نشانه‌های بیماری را پیگیری کرده باشند، نتایج را از انواع تورش‌ها حفظ می‌کنند. در مطالعات متعددی که در این مورد انجام شده عدم تناسب گروه‌های مورد و شاهد، تفاوت در معیارهای پیگیری و تعاریف متعدد از بهبودی سبب شده است تا نتوان به یک اجماع کلی از مفید بودن ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در درمان CIU رسید. همانطور که دیده شد مهمترین معیارها برای بررسی CIU اکثراً بر مبنای اظهارات بیماران بوده و لذا از دقت مطالعات به خصوص آنهایی که به خوبی با پلاسبو کنترل نشده بودند می‌کاهد.

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد هلیکوباکتریلوری یا ریشه‌کنی آن تأثیری بر علائم CIU نداشته و حتی ماهیت ارتباط این ارگانیزم با CIU را زیر سؤال می‌برد. تلاش جهت یافتن سایر اتیولوژی‌های CIU راه را برای درمان این بیماران هموارتر خواهد کرد.

### سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در تصویب و مراحل اجرایی این طرح همکاری داشتند صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم. این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر سیاوش عابدی دستیار داخلی می‌باشد.

### References

1. Champion RH. A practical approach to urticaria syndromes-a dermatologist's review of 554 patients. *Br Dermatol* 1969; 81: 588-597.
2. Cooper KD, Arbor A. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *Am J Acad Dermatol* 1991; 25: 166-174.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. *New Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
4. Kaplan AP, Horakova Z, Katz ST. Assessment of tissue histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol*; 1978; 61: 350-354.
5. Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4 and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and

بیشتر می‌شود (۱۹). هرچند در این متاآنالیز اشاره شده است که با درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری فقط یک سوم بیماران آلوده بهبود می‌یابند و لذا باید اتیولوژی‌های ناشناخته دیگری در CIU نقش داشته باشد. نویسندگان این متاآنالیز همان‌طور که خودشان نیز اشاره کرده‌اند، نتوانستند متاآنالیزی کامل ارائه کنند و به مقالاتی که در نتیجه تورش انتشار (احتمالاً مقالاتی که نشاندهنده بی‌تأثیر بودن درمان بودند) دسترسی داشته باشند.

در این مطالعه از نظر علائم گوارشی تفاوت مشخصی بین گروه مورد و شاهد در شروع مطالعه وجود نداشت. حتی پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری نیز بین گروه درمان شده و درمان نشده، تفاوتی از این نظر مشاهده نشد. تنها علامت گوارشی که در گروه درمان نشده بیشتر گزارش گردید، ترش کردن بود که در ماه سوم بیشتر از گروه مورد بود. در مطالعه DI Campli و همکاران (۱۸) نیز پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران CIU، فقط در علائم بوی بد دهان و بادگلو قبل و ۳ ماه پس از درمان بهبودی دیده شد. به نظر می‌رسد آلودگی به هلیکوباکتریلوری در این بیماران بصورت بدون علامت است و یا اینکه علائم گوارشی آنها مستقل از آلودگی به ارگانیزم و ناشی از سایر علل باشد و ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری موجب بهبود تمام علائم آنها نمی‌شود.

همانطور که گفته شد، همچنان ماهیت CIU ناشناخته بوده و حتی برخی مطالعات نشان داده‌اند که CIU در نیمی

- in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol*; 1990; 86: 759-765.
6. Pounder RE, Ng D: The prevalence of *Helicobacter pylori* in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl): 33-39.
  7. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *H. Pylori* infection. Fact and fiction. *Digest Dis Sci* 1999; 44(2): 229-236.
  8. Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini Gm, Pola P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 1997; 9: 231-233.
  9. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *H. Pylori* infection with Raynaud phenomenon. *Lancet* 1996; 348: 966-967.
  10. Mobley HLT. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: Strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100: 2S-11S.
  11. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H; *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009; 19(5): 431-444.
  12. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *helicobacter pylori*. *Ind J Med Sci* 2008; 62(4): 157-162.
  13. Suzuki H, Marshal BJ, Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int J Hematol* 2006; 84(4): 291-300.
  14. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo- controlled double blind study. *J Allergol Immunopathol* 2002; 30(5): 255-258.
  15. Schnyder B, Helbing A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-63.
  16. Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Caliskaner Z, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 94-97.
  17. Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia- Deiz A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39(6): 446-452.
  18. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ogetti V, Sanz Torre E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Digest Dis Sci* 1998; 43(6): 1226-1229.
  19. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* that have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (5): 861-864.