مقاله مروری

نقش باکتریوم روده بر رخداد بیماری التهابی روده

طاهر عظیمی[۱]، محمدرضا هوشنگی شایسته[۲]، سحر صبور[۳]، عارف شریعتی[۴]، جواد یاسبلاقی[۵]، حسین دبیری[۵*]

۱- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- گروه داروسازی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۴- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۲/۰۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۶/۲۳

چکیده

بیماری التهابی روده یک بیماری مزمن و طولانی‌مدت دستگاه گوارش است که میزان شیوع آن در بین افراد عادی در سرتاسر جهان بیشتر از نیم درصد است. این بیماری بر اساس علائم بالینی به دو فرم مهم کولیت اولسراتیو و بیماری کرون تقسیم‌بندی می‌گردد که باید توجهات بیشتری نسبت به این دو فرم بیماری داده شود. بیماری التهابی روده، یک بیماری هتروژنی است که می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر فاکتورهای محیطی و ژنتیکی، اختلالات زمینه‌ای سیستم ایمنی میزبان و از بین رفتن تعادل میکروبیوتایی روده میزان به وجود بیاید و در افرادی که ازنظر ژنتیکی حساس می‌باشند پیشرفت کند. مواجهه بیش‌ازحد سیستم ایمنی میزبان با ترکیبات و اجزای باکتری‌ها می‌تواند باعث از بین رفتن تحمل و حالت بی‌پاسخی سیستم ایمنی میزبان نسبت به باکتری‌هایی گردد که به‌عنوان فلور نرمال در بدن میزبان وجود دارند و درنهایت موجب پیشرفت بیماری التهابی روده گردد. به‌طورکلی نقش عفونت‌های باکتریایی در شروع و پیشرفت بیماری التهابی دستگاه گوارش توسط مطالعات زیادی بررسی‌شده است و نتایج نشان داده است که میکروبیوتای روده از طریق مکانیسم‌های مختلف می‌توانند نقش چشمگیری را در شروع و پیشرفت این بیماری داشته باشند. از مهم‌ترین پاتوژن‌هایی که در ارتباط با این بیماری مطرح می‌باشند می‌توان هلیکوباکترپیلوری (*Helicobacter pylori*)، کلستریدیوم دیفیسیل (*Clostridium difficile*)، اشریشیاکلی (*Escherichia coli*)، لیستریا مونوسایتوژنز(*Listeria monocytogenes*)، کمپیلوباکترکانزیسوس (*Campylobacter concisus*)، همچنین ویروس‌هایی نظیر سایتومگالوویروس (Cytomegalovirus)، ویروس سرخجه (Rubella virus) و اپشتین بار ویروس (Epstein Barr virus) اشاره کرد. بر اساس این اطلاعات، این مطالعه مروری شایع‌ترین پاتوژن‌هایی را که احتمالاً در ایجاد و یا پیشرفت بیماری التهابی روده نقش دارند را بحث کرده و شواهد و مکانیسم‌های مرتبط را به‌طور جامع بررسی می‌نماید.

کلمات کلیدی: بیماری التهابی دستگاه گوارشی، پاتوژن‌های روده‌ای، باکتریوم روده

مقدمه

بیماری التهابی دستگاه گوارش (Inflammatory bowel disease)

بیماری التهابی دستگاه گوارش جزء بیماری‌های مزمن و برگشت‌پذیر دستگاه گوارش است و علت دقیق این بیماری هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. مطالعات نشان داده است که این بیماری می‌تواند نتیجه‌ی پاسخ‌های تغییریافته و نامناسب سیستم ایمنی نسبت به باکتری‌هایی باشد که به‌صورت فلور نرمال در سیستم گوارشی بیماران حضور دارند (۱). به‌طورکلی، بیماری بیشتر در افرادی دیده می‌شود که ازنظر ژنتیکی مستعد کسب بیماری هستند و از فاکتورهای ژنتیکی مستعد کننده فرد می‌توان به مواردی نظیر پلی مورفیسم‌های ژنی در دمین ۲ اولیگومریزاسیون نوکلئوتیدی پروتئین NOD2/CARD15 که به‌عنوان سنسوری برای پپتیدوگلیکان باکتریایی عمل می‌کند، پلی مورفیسم در پروتئین 16-I مرتبط با اتوفاژی (ATG16L1)، پلی مورفیسم در پروتئین GTpase M مرتبط با سیستم ایمنی

*نویسنده مسئول: **حسین دبیری**، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
Email: h.dabiri@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2782-8970

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

(IRGM) و موتاسیون در DNA ژن درگیر در مسیر IL23 اشاره کرد (۲، ۳). فاکتورهای مختلفی نظیر اختلال در عملکرد سدهای دفاعی دستگاه گوارش، نقص در پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی، تغییر در ترکیب میکروفلور طبیعی روده و حضور باکتری‌های مرتبط با مخاطات و انتقال آن‌ها به نواحی دیگر می‌تواند با بیماری IBD ارتباط داشته باشد (۴). بیماری IBD دارای دو فرم مهم است که عبارت است از ۱) کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) و ۲) بیماری کرون (Crohn's disease). برای افتراق دو فرم مهم بیماری معمولاً از خصوصیات و ویژگی‌های بالینی، اندوسکوپی، رادیولوژیکی و بافت‌شناسی استفاده می‌شود. به‌طور متوسط بین ۷ تا ۱۰ درصد از موارد بیماری IBD در دسته کولیت با علت نامشخص طبقه‌بندی می‌گردد (۵). کولیت اولسراتیو با التهاب مخاطات کولون مشخص می‌شود که به‌طور اولیه آغاز بیماری در رکتوم بوده و سپس به‌صورت پیوسته و مداوم در پروگزیمال ادامه می‌یابد. اسهال خونی مخاطی به‌عنوان شاخصه جهانی بیماری کولیت اولسراتیو شناخته‌شده است (۶، ۷). بیماری کرون یک بیماری همراه با التهاب مزمن دستگاه گوارش است که احتمال دارد نواحی مختلفی از بدن ازجمله دهان تا آنوس را تحت تأثیر قرار دهد. بااین‌وجود، بیشترین مناطقی از بدن که درگیر می‌شوند کولون و انتهای ایلئوم می‌باشند. زخم‌های ناشی از این بیماری به‌صورت مرکزی بوده و با پیشرفت کردن باعث ایجاد زخم‌های عمیق‌تر می‌شوند و درنتیجه با توسعه این زخم‌ها، فیستول، آبسه و سختی بافت ایجاد می‌شود (۸). علائم بیماری کرون بسیار نامحسوس و متغیر بوده و معمول‌ترین علائم در این بیماری دردهای شکمی است. از دیگر علائم مرتبط می‌توان به اسهال، کاهش وزن و بی‌اشتهایی اشاره کرد که این علائم در ۸۰٪ کودکان و بالغین مبتلا به IBD دیده می‌شود (۹). به‌طورکلی، شروع هر دو فرم بیماری IBD در محدوده‌ی سنی مشابه اتفاق می‌افتد و بیشترین میزان بروز بیماری نیز در بین سنین ۲۰ سالگی تا ۴۰ سالگی دیده می‌شود و ارتباطی نیز بین جنسیت افراد و میزان ابتلا به این بیماری وجود ندارد. بر اساس مطالعات انجام‌یافته، شیوع هر دو فرم بیماری در نواحی غربی دنیا بیشتر است، بااین‌وجود امروزه مشخص‌شده است که میزان بروز و شیوع بیماری IBD در کل دنیا در حال افزایش است (۱۰). بیماران مبتلا به IBD به‌طورمعمول به یک سری داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و داروهای بیولوژیکی نیاز دارند و مصرف این داروها با توجه به تأثیرات سرکوب‌کنندگی که بر روی سیستم ایمنی میزبان دارد، احتمال دارد افراد را برای کسب عفونت‌های فرصت‌طلب باکتریایی نظیر عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل، عفونت‌های ناشی از باکتری‌های کپسول دار مانند استرپتوکوکوس پنومونیه، بیماری لژیونلوزیس، بیماری لیستریوزیس و یا عفونت‌های ویروسی نظیر هرپس ویروس‌ها، پاپیلوماویروس انسانی، ویروس آنفولانزا، ویروس JC (John Cunningham or JC virus)، همچنین عفونت‌های انگلی مانند کریپتوکوکوزیس، پنوموسیستیس جیروسی و آسپرژیلوزیس مستعد سازد. مطالعات ژنتیکی که بر روی بیماران مبتلا به IBD انجام‌یافته است، نشان داده است که برهمکنش میکروب‌ها با سلول‌های میزبان، مهم‌ترین نقش را در پاتوژنز هردو فرم بیماری IBD دارا است. به‌طورکلی، از زمان بررسی و توصیف اولیه عوامل عفونی در بیماری IBD، نقشی را برای میکروارگانیسم‌های روده‌ای در این بیماری فرض نموده‌اند. بااین‌وجود تاکنون هیچ عاملی به‌تنهایی به‌عنوان عامل ایجادکننده IBD اثبات نشده است. با توجه به مطالب بیان‌شده، این مطالعه مروری شایع‌ترین پاتوژن‌های مطرح در ایجاد بیماری IBD را توصیف کرده و در ادامه به نقش این میکروارگانیسم‌ها در شکل‌گیری یا پیشرفت بیماری IBD با جزییات بیشتر می‌پردازد.

بحث

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*)

عفونت‌های هلیکو باکتر پیلوری به‌طور اولیه در دوران کودکی کسب می‌شود و در صورت عدم درمان در کل زندگی فرد به‌عنوان حامل عمل می‌کند (۱۳-۱۱). با کشف عفونت هلیکوباکتر پیلوری در انسان و نقش پاتوژنیک آن در بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش، احتمال اینکه این ارگانیسم در پاتوژنز IBD نقش داشته باشد موردتوجه قرارگرفته است و مطالعات گسترده‌ای برای اثبات یا رد این فرضیه انجام‌یافته است (۱۴). مطالعات اپیدمیولوژیکی گسترده‌ای که انجام‌یافته است، نشان داده است که یک ارتباط معکوس بین حضور هلیکوباکتور پیلوری و میزان مبتلا به بیماری خود ایمن ازجمله IBD وجود دارد (۱۵، ۱۶). تلاش‌هایی که برای یافتن دلیل این ارتباط معکوس انجام‌یافته است تاکنون نتوانسته است مکانیسم مشخصی را به‌طور دقیق بیان کند (۱۷، ۱۸). در یک سری از مطالعات عنوان‌شده است که هلیکوباکتر پیلوری از طریق برهمکنشی که

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

با سلول‌های دندرتیک دارد و تأثیری که بر روی افزایش بیان FOXP3 می‌گذارد، با تحریک تولید سلول‌های T تنظیمی، باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و درنهایت کاهش التهاب بافت می‌شود (۱۹، ۲۰). از طرف دیگر، احتمال دارد که سویه‌های هلیکوباکترپیلوری با ژنوتیپ CagA positive، پاسخ‌های سیستم ایمنی نوع Th1 را در افراد IBD با القاء لمفوسیت‌های تنظیم‌کننده و تعدیل‌کننده به سمت پاسخ‌های ایمنی Th2 که نقش ضدالتهابی دارد تغییر دهند (۲۱، ۲۲). در تعدادی از مطالعات نیز اشاره‌شده است که داروهایی که برای درمان بیماری IBD به افراد مبتلا داده می‌شود، می‌تواند بر روی شیوع هلیکوباکتر پیلوری تأثیر بگذارد و باعث کاهش فراوانی این باکتری در افراد مبتلا به IBD گردد (۱۸)؛ بنابراین با توجه به اینکه درمان بیماران با داروهایی نظیر سولفاسالازین می‌تواند باعث حذف و یا کاهش عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری گردد، انجام مطالعات در این زمینه به‌طور چشمگیری اهمیت یافته است.

لیستریا مونوسایتوژنز (*Listeria monocytogenes*)

لیستریا مونوسایتوژنز باسیل گرم مثبت داخل سلولی است که در بیماران دارای نقص ایمنی، کودکان، سالمندان، خانم‌های باردار و حتی در افراد سالم می‌تواند عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی، باکتریمی و دیگر عفونت‌های بالینی را باعث شود (۲۳، ۲۴). یکی از مهم‌ترین محل‌های عفونت لیستریامونوسایتوژنز در انسان دستگاه گوارش است و این باکتری می‌تواند در این ناحیه زخم‌های آفتوئیدی و واکنش‌های گرانولوماتوزیس را باعث شود (۲۵). مطالعات فراوانی به بررسی ارتباط بیماری التهابی دستگاه گوارش و لیستریا مونوسایتوژنز پرداخته است (۲۶، ۲۷) و نتایج این بررسی‌ها اثبات کرده است که میزان فراوانی لیستریا مونوسایتوژنز در بیماران مبتلا به IBD در مقایسه با جمعیت سالم بیشتر است (۲۸). تعداد محدودی از مطالعات نیز تفاوتی را ازنظر فراوانی جنس لیستریا بین افراد مبتلا به IBD و جمعیت سالم پیدا نکرده‌اند (۲۹، ۳۰). نتایج به‌دست‌آمده از بررسی‌های انجام‌شده نشان داده است که احتمال دارد مصرف داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و داروهای آنتی TNF-α توسط افراد مبتلا به بیماری IBD، باعث افزایش شیوع عفونت‌های لیستریا مونوسایتوژنز در این افراد گردد (۳۱). بر اساس این نتایج می‌توان چنین فرض کرد که بیماران مبتلا به IBD از قبل یک کلونیزاسیون روده‌ای با لیستریا مونوسایتوژنز را داشته‌اند و مصرف داروهای تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی و همچنین از بین رفتن سدهای دفاعی و یا تضعیف آن‌ها، منجر به عفونت‌های تهاجمی لیستریامونوسایتوژنز گردیده است (۲۹). با توجه به مطالعات انجام‌یافته می‌توان چنین برداشت کرد که ارتباط بین عفونت‌های لیستریا مونوسایتوژنز و تشدید شدن IBD موضوعی است که نیاز به بررسی و مطالعات بیشتر دارد (۳۲).

اشریشیا کلی (*Escherichia coli*)

سویه‌های اشریشیاکلی به‌طورمعمول در گروه‌های فیلوژنتیکی A, B1, B2, C, D, E, F طبقه‌بندی می‌گردند. سویه‌های متعلق به گروه A وB1 به‌طورمعمول غیر پاتوژن بوده و ژن‌های ویرولانس کمتری دارند، درحالی‌که سویه‌های متعلق به گروه B2 وD سویه‌های پاتوژن می‌باشند و دارای ژن‌های ویرولانس فراوانی هستند که پایداری، اتصال و عفونت‌های خارج روده‌ای را ممکن و مهیا می‌سازند (۳۵-۳۳). در مطالعاتی که بر روی افراد مبتلا به بیماری التهابی روده انجام‌یافته است، افزایش تعداد و فراوانی زیر تیپ‌های خاصی از اشریشیاکلی نظیر گروه‌های فیلوژنتیک B2 و D در روده بیماران مشاهده‌شده است (۳۶، ۳۷). در میان زیر تیپ‌های مختلف اشریشیاکلی، زیر تیپ Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) به‌طور قابل‌توجهی موردبررسی قرارگرفته است و نتایج بررسی‌ها نشان داده است که این زیر تیپ می‌تواند به‌عنوان عامل شروع‌کننده‌ی بیماری کرون در نظر گرفته شود (۳۸). در این بررسی‌ها مشخص‌شده است که این زیر تیپ بیشترین فراوانی را در بین زیر تیپ‌های مختلف اشریشیاکلی جداشده از افراد مبتلا به IBD دارا است (۳۹). زیر تیپ AIEC اشریشیاکلی در بیماران مبتلا به بیماری کرون، از طریق بیان غیرمعمولی Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6)، مخاطات روده راکلونیزه می‌کنند (۴۰، ۴۱). از طرف دیگر، موتاسیون‌های نقطه‌ای (Point mutation) در ادهزین FimH در زیر تیپ AIEC اشریشیاکلی، باعث افزایش توانایی اتصال این زیر تیپ به مولکول‌های CEACAM6 بیان‌شده در سطح سلول‌های اپیتلیال روده‌ای می‌شود (۴۲). همچنین بررسی‌ها نشان داده است که زیر تیپ AIEC اشریشیا کلی، از طریق بیان پیلی تیپ ۱ و فیمبریه قطبی LPF، سلول‌های M را در سطح سلول‌های روده‌ای افراد مبتلا به بیماری کرون مورد هدف قرار می‌دهد (۳۹). یک سری از مطالعات نیز عنوان کرده‌اند که زیر تیپ‌های AIEC اشریشیاکلی جداشده از افراد مبتلا به IBD، دارای یک

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

سری ژن‌های ویرولانس مانند ژن‌های *k1* و *kpsm2* (مؤثر در سنتز کپسول)، ژن *fynA* (موثردر کسب آهن) و ژن *ibeA* (مؤثر در تهاجم) می‌باشند که در سویه‌های جداشده از افراد سالم وجود ندارد (۴۵-۴۳).

کمپیلو باکتر کانزیسوس(*Campylobacter concisus*)

در بین عوامل باکتریایی، جنس‌های مختلفی وجود دارند که می‌توانند بیماری‌های متنوعی را در محل‌هایی از بدن که گونه‌های کمپیلوباکتر از قبل کلونیزه شده‌اند، ایجاد کنند (۴۶). بااین‌وجود، عفونت‌های کمپیلو باکترکانزیسوس و دیگرگونه‌های کمپیلوباکتر که در حفرات دهان وجود دارند، در بخش‌های پایینی گاستروانتستینال اتفاق می‌افتد و این موضوع نشان می‌دهد که این‌گونه‌های کمپیلوباکتر احتمالاً دارای ویرولانس فاکتورهایی هستند که در بخش‌های پایینی دستگاه گوارش بیان می‌شوند (۴۷، ۴۸). نتایج تمام مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین این باکتری و بیماری التهابی دستگاه گوارش پرداخته‌اند، نشان داده است که میزان فراوانی عفونت‌های ناشی از این باکتری در افراد مبتلا به IBD در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده است (۴۹، ۵۰). همچنین بررسی‌های دقیق نشان داده است که بسیاری از ایزوله‌های کمپیلو باکترکانزیسوس جداشده از افراد مبتلا به IBD، ژن *Zot* که کدکننده‌ی توکسین زونولاآکلودنس است را از طریق پروفاژ CON-Phi2 کد می‌کنند. توکسین *Zot* در کمپیلو باکترکانزیسوس همانند ویبریو کلرا باعث از بین رفتن اتصالات سخت و محکم در سدهای دفاعی سلول‌های اپیتلیال روده‌ای می‌شود و این امر موجب افزایش نفوذپذیری این سلول‌ها می‌گردد که یک مرحله اساسی در بیماری IBD نیز همین افزایش نفوذپذیری سلول‌های اپیتلیال است (۵۱). در یک سری از بررسی‌ها نشان داده‌شده است که میزان بیان ژن *Zot*، در اکثر سویه‌هایی که از افراد مبتلا به IBD جداشده است، به میزان بسیار زیادی بوده است (۵۲). اثر مهاری صفرا بر روی رشد کمپیلو باکترکانزیسوس وابسته به دز است و این امر احتمالاً توجیه کننده این موضوع است که چرا سویه‌های کمپیلو باکترکانزیسوس اغلب در بیوپسی‌های جمع‌آوری‌شده از بخش‌های پایین کولون و رکتوم بیماران مبتلا به IBD تشخیص داده می‌شود (۵۳). از طرف دیگر، مطالعات نشان داده است که سویه‌های مهاجم کمپیلوباکترکانزیسوس توانایی بقاء و زنده ماندن در شرایط داخل سلولی در سلول‌های میزبان را دارا می‌باشند و احتمالاً این ویژگی، رشد این سویه‌ها را در شرایط بی‌هوازی بسیار مطلوب ساخته است. نکته‌ی قابل‌توجه این مطلب است که در بیماران مبتلا به IBD، تقریباً تعداد مساوی از ایزوله‌ها در محیط‌های بی‌هوازی و میکروآئروفیل رشد می‌کنند، درحالی‌که اکثر ایزوله‌ها در افراد نرمال و سالم تنها در شرایط میکروآئروفیل رشدشان انجام می‌پذیرد و این احتمالاً انعکاس‌دهنده‌ی تفاوت در ویژگی‌های پاتوژنیکی سویه‌های جداشده از بیماران IBD است (۵۴).

کلستریدیوم دیفیسیل(*Clostridium difficile*)

کلستریدیوم دیفیسیل سویه توکسیژنیک، باکتری‌های گرم مثبت، بی‌هوازی و اسپورداری هستند که به‌طور اولیه کولون را درگیر کرده و دو نوع توکسین A و B تولید می‌کنند (۵۵). تشخیص عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسل می‌تواند مورد چالش و بررسی قرار بگیرد و نکته‌ی مهم در مورد تشخیص عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل این مطلب است که هنوز در مورد کارایی دو روش مهم اصلی و مرجع ۱) خنثی‌سازی سمیت سلول (CCNA) و ۲) روش کشت توکسیژنیک (TC) که به‌عنوان روش استاندارد در نظر گرفته می‌شوند، ابهاماتی وجود دارد (۵۶). در مورد روش TC گزارش‌شده است که نتایج مثبت کاذب زیادی داشته و توانایی افتراق میان بیماران مبتلا به عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل و بیمارانی که به‌صورت بدون علامت توسط سویه‌های توکسیژنیک کلستریدیوم دیفیسیل کلونیزه شده‌اند را ندارد (۵۷). روش‌های تشخیصی سریع نیز برای تعیین عفونت کلستریدیوم دیفیسیل در دسترس می‌باشند که به‌طورکلی در سه دسته قرار می‌گیرد: دسته اول شامل روش آنزیم ایمونواسی است که برای تشخیص آنزیم گلوتامات دهیدروژناز کاربرد دارد. در دسته دوم مجدداً روش آنزیم ایمونواسی قرار دارد که برای تشخیص توکسین‌های A و B این باکتری مورداستفاده قرار می‌گیرند. دسته سوم شامل روش‌هایی است که بر اساس تکثیر نوکلئیک اسید بوده و برای تشخیص ژن‌های مرتبط با توکسین این باکتری مورداستفاده قرار می‌گیرد (۵۸). این روش‌ها نیز حساسیت و اختصاصیت پایین دارند و توانایی افتراق میان بیماران مبتلا به عفونت کلستریدیوم دیفیسل و افرادی که به‌صورت بدون علامت توسط این باکتری کلونیزه شده‌اند را ندارند (۵۹). امروزه تمایل و علاقه‌ی زیادی وجود دارد که بتوانند تست‌های معمولی و قدیمی که برای تشخیص عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل مورداستفاده قرار می‌گیرد را با یک سری استراتژی‌ها و تست‌های جدید نظیر شناسایی

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

بیومارکرهای مدفوعی، اینترلوکین‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و یا سایتوکاین‌ها جایگزین کنند (۶۰). ازلحاظ علائم بالینی، مشخص‌شده است که بیماران IBD مبتلا به عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل، علائم گسترده‌ای مانند دردهای شکمی، اسهال، لکوسیتوزیس و مدفوع خونی را نشان می‌دهند (۶۱). مطالعاتی که به بررسی فراوانی کلستریدیوم دیفیسیل در میان افراد مبتلا به IBD پرداخته‌اند، نشان داده‌اند که میزان فراوانی این باکتری در میان افراد مبتلا به IBD در مقایسه با افراد سالم بسیار بالا بوده است (۶۴-۶۲). همچنین این بررسی‌ها نشان داده است که در بین افراد مبتلا به فرم‌های مختلف بیماری IBD، بیمارانی که مبتلا به کولیت اولسراتیو شدید هستند در مقایسه با بیماران که به بیماری کرون مبتلا هستند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند (۶۵، ۶۶). توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل باعث از بین رفتن عملکرد سدهای دفاعی در سلول‌های اپیتلیال روده‌ای شده و باعث غیر فعال‌سازی پروتئین‌های خانواده Rho می‌شوند که در مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی و انسجام اسکلت سلولی موردنیاز است (۶۵، ۶۷). این توکسین‌ها چندین مسیر پیش التهابی را فعال می‌کنند و باعث تولید محصولاتی مانند IL8, IL1, IL6 و TNF-α می‌شوند. در افراد مبتلا به بیماری التهابی روده، از بین رفتن سدهای دفاعی سلول‌های اپیتلیال روده‌ای باعث می‌شود که توکسین‌های A و Bترشح‌شده توسط کلستریدیوم دیفیسل نه‌تنها به سطح بازولترال سلول‌های اپیتلیال، بلکه به سلول‌های موجود در لامیناپروپریا نیز دسترسی داشته باشند (۶۵). از طرف دیگر، حضور نمک‌های صفراوی تغییریافته در روده بیماران مبتلا به IBD، احتمال دارد که تکثیر کلستریدیوم دیفیسل را تحت تأثیر قرار دهد و کاهش نمک‌های صفراوی ثانویه که در کولون افراد مبتلا به IBD رخ می‌دهد، شرایط را برای جوانه‌زنی و رشد اسپور کلستریدیوم دیفیسیل مناسب گرداند (۷۰-۶۸). Inflammasomeها یک کمپلکس پروتئولیتیک هستند که به سیگنال‌هایی از باکتری‌های پاتوژن و سلول‌های میزبانی حساس پاسخ می‌دهند. این کمپلکس پروتئولیتیک یک ساختار صفحه مانندی را برای فعال‌سازی کاسپاز ۱ فراهم می‌کند که درنهایت باعث بلوغ و ترشح کامل IL1β و IL18 می‌شود. مطالعاتی که انجام‌یافته است، فعال‌سازی Inflammasome را توسط توکسین A و B کلستریدیوم دیفیسیل نشان داده‌اند و مشخص‌شده است که ماکروفاژهای جداشده از نمونه‌های مخاطی افراد مبتلا به IBD، قادر هستند کاسپاز ۱ را فعال کنند و بنابراین IL1β و IL18 بالغ را مشابه مونوسیت‌های موجود در گردش خون ترشح و بیان کنند (۶۵). همچنین نتایج مطالعات نشان داده است که در بیمارانی که حاملین بدون علامت کلستریدیوم دیفیسیل هستند، سطح آنتی‌بادی‌های IgG ضد توکسین A و B در خون بسیار بالا بوده و میزان آنتی‌بادی IgA علیه این توکسین‌ها و همچنین سلول‌های بیان‌کننده IgA مخاطی به‌طور قابل‌توجهی پایین است. افزایش آنتی‌بادی احتمال دارد که در افراد مبتلا به IBD باعث کلونیزاسیون بدون علامت گردد و یا می‌تواند باعث مواجهه بیش‌ازحد با توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل، ناشی از به هم خوردن تعادل میکروبیوم روده‌ای وکلونیزاسیون کلستریدیوم دیفیسل گردد (۷۳-۷۱). باوجود تلاش‌ها و مطالعات فراوانی که در سال‌های گذشته برای درمان عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل انجام پذیرفته است، هنوز اقدامات گسترده‌ای باقی‌مانده است که باید برای درمان و کنترل این عفونت انجام داد. عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل که در حالت خفیف یا متوسط است، به‌طورمعمول با مترونیدازول خوراکی درمان می‌شوند، درحالی‌که برای درمان فرم‌های نسبتاً شدید بیماری معمولاً از ونکومایسین خوراکی استفاده می‌شود. درمان فرم‌های بسیار شدید بیماری به‌صورت ترکیبی و با مصرف مترونیدازول و ونکومایسین انجام می‌پذیرد (۷۴). نتایج بررسی‌های فراوانی که انجام‌یافته است، نشان داده است که درمان‌های آنتی‌بیوتیکی که از مدت‌ها قبل برای درمان عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل مورداستفاده قرارگرفته است، کارایی لازم را جهت کنترل و مدیریت عفونت‌های این باکتری را ندارد (۷۵) و بااینکه مترونیدازول آنتی‌بیوتیک انتخابی است، اما گزارش‌شده است که در ۲۲ تا ۳۸ درصد بیماران مصرف این دارو با شکست مواجه شده است (۷۶). به همین دلیل امروزه آنتی میکروبیال‌های جدیدی پیشنهادشده است که می‌تواند کارایی بهتری داشته باشند. از آنتی میکروبیال‌های جدید می‌توان به کادازولید، سوروتومایسین، ریدینیلازول، LFF571، راموپلانین، CRS3123، فوزیدیک اسید، نیتازوکسانید، ریفامپین، ریفاکسیمین، تایجیسیکلین، اورانوفین، NVB302، توریسین، لاکتیسین ۳۱۴۷ و اسیل دپسی پپتید اشاره کرد که هرکدام از این‌ها دارای کارایی و عملکرد متفاوتی می‌باشند (۷۷).

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

مایکوباکتریوم آویوم زیرگونه پاراتوبرکلوزیس (*Mycobacterium* avium subspecies *paratuberculosis* (MAP))

مشابهت بالینی و هیستوپاتولوژیکی بین بیماری انتریت گرانولوماتوزیس مزمن انسان، توبرکلوزیس روده‌ای و پاراتوبرکلوزیس حیوانی، منجر به این فرضیه شده است که احتمالاً مایکوباکتریوم آویوم زیرگونه پاراتوبرکلوزیس (MAP)، به‌عنوان یک عامل مهم برای توسعه و پیشرفت بیماری کرون است. بر اساس شواهدی که در سال ۱۹۱۳ میلادی در ارتباط با مشابهت علائم بالینی بیماری کرون با بیماری جونز در حیوانات نشخوارکننده مطرح‌شده بود، نتیجه‌گیری‌ها بر این فرض است که MAP احتمالاً یک عامل مهم و جدی در بیماری کرون است. از آن زمان به بعد، بررسی‌ها نشان داده است که میزان فراوانی MAP در افراد مبتلا به بیماری کرون در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده است. بااین‌حال این موضوع هنوز یک بحث قابل‌تأمل است که آیا MAP عامل اتیولوژیکی بیماری کرون است و یا به‌عنوان یک عامل تهاجمی ثانویه در التهاب مخاط روده‌ای مطرح است (۷۸). بااین‌وجود، تقریباً تمامی مطالعات بیان کرده‌اند که این میکروارگانیسم باعث افزایش تولید یک سری از سایتوکاین‌های التهابی در بدن میزبان می‌گردد که احتمال دارد زمینه را برای ایجاد بیماری IBD فراهم گرداند. از طرف دیگر، نشان داده‌شده است که بیماری کرون ناشی از یک نقص اکتسابی در عملکرد فاگوسیت‌ها به دلیل وجود مانان در دیواره سلولی میکروارگانیسم‌هایی نظیر MAP است (۷۹). جهش‌هایی که در رسپتور NOD2/CARD15 اتفاق می‌افتد، می‌تواند باعث پایداری داخل سلولی باکتری و درنهایت ایجاد عفونت گردد (۸۰). نقص و جهش در Natural-resistance associated macrophage protein1 (Nramp-1) با افزایش حساسیت نسبت به عفونت‌های مایکوباکتریومی در انسان و حیوانات مرتبط است و در هر دو فرم از بیماری IBD (بیماری کرون و کولیت اولسراتیو)، فراوانی زیادی از پلی مورفیسم‌های پروموتر Nramp-1 نسبت به افراد کنترل وجود داشته است (۸۱). در بیماران مبتلا به IBD، افزایش متالوپروتئازها به‌ویژه متالوپروتئاز ۲، ۳ و ۹ گزارش‌شده است که می‌تواند باعث ایجاد اختلال در تنظیمات سیستم ایمنی و تولید مقدار زیادی سایتوکاین‌های التهابی در بدن گردد (۷۸، ۸۲).

کلامیدیا پنومونیه (*Chlamydia pneumoniae*)

کلامیدیا پنومونیه باکتری گرم منفی و داخل سلولی اجباری است که به‌عنوان پاتوژن مهم انسانی در سال‌های اخیر مطرح است (۸۳). از مهم‌ترین علائم بالینی عفونت‌های کلامیدیـ پنومونیه می‌توان پنومونی و برونشیت را نام برد (۸۴، ۸۵)، اما به دلیل اینکه این باکتری می‌تواند انواع مختلفی از سلول‌ها نظیر ماکروفاژهای آلوئولار، مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مورد هدف قرار دهد و اندام‌های مختلفی را درگیر سازد، بنابراین این احتمال داده می‌شود که این ارگانیسم در پاتوژنز بیماری‌هایی نظیر آترواسکلروزیس، میوکاردیت، اندوکاردیت، سارکوئیدوزیس و مالتیپل اسکلروزیس نقش داشته باشد (۸۶). مطالعات زیادی میزان فراوانی و نقش کلامیدیا پنومونیه را در بیماران مبتلا به IBD ارزیابی کرده‌اند و نتایج مختلفی از این بررسی‌ها به‌دست‌آمده است. نتایج اغلب بررسی‌ها نشان داده است که میزان فراوانی کلامیدیا پنومونیه در افراد مبتلا به IBD در مقایسه با افراد سالم بسیار زیاد است، درحالی‌که تعداد اندکی از مطالعات، تفاوت معنی‌داری را ازلحاظ فراوانی این پاتوژن بین گروه‌های مختلف گزارش نکرده‌اند (۹۰-۸۷). بااین‌وجود، بررسی‌ها نشان داده است که این احتمال وجود دارد که کلامیدیا پنومونیه، فرآیند پاتوژنز بیماری IBD را در زیرگروه‌هایی از بیماران مبتلا به بیماری کرون که دارای جهش‌هایی در رسپتور NOD2/CARD15 می‌باشند، تحت تأثیر قرار دهد (۹۰). ایجاد موتاسیون در این ژن‌ها، باعث می‌شود که سیگنال‌هایی که باعث فعال‌سازی NF-kB می‌شوند، به‌شدت در این بیماران کاهش پیدا کند و باعث تسهیل عفونت‌های داخل سلولی گردد. از طرف دیگر، این باکتری اپی توپ‌هایی را با دیگر پروتئین‌های مهم واکنش‌دهنده در سیستم ایمنی مانند پروتئین پایه‌ای میلین نشان می‌دهد و احتمالاً می‌تواند پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی نظیر IBD را تحت تأثیر قرار دهد (۸۵). کلامیدیا پنومونیه با گرایش‌های بافتی مختلفی که دارد، می‌تواند باعث ایجاد میکروانفارکتوس چندکانونی و واسکولیت در عروق مزانتر افراد مبتلا به IBD گردد که این موارد می‌تواند به‌عنوان یک مرحله اساسی در ایجاد IBD مطرح گردند (۸۴).

مایکوپلاسما پنومونیه (*Mycoplasma pneumoniae*)

مایکوپلاسماها باکتری‌های کوچکی هستند که فاقد دیواره سلولی سخت و محکم بوده و به‌عنوان پاتوژن و کومنسال در انسان و حیوانات وجود دارند (۹۱). از بین گونه‌های مختلف این باکتری، مایکوپلاسما پنومونیه به‌عنوان پاتوژن اولیه دستگاه تنفسی انسان شناخته‌شده است و می‌تواند بیماری‌های مختلفی را از قبیل بیماری‌های خفیف دستگاه تنفسی فوقانی تا پنومونی

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

شدید ایجاد کند. این باکتری در تعداد بسیاری از بیماری‌های التهابی پایدار و یا مزمن، نظیر آرتروپاتی، بیماری التهابی لگن، اندوکاردیت و پری کاردیت نقش دارد و اخیراً نیز نقش این باکتری در ایجاد آنسفالومیلیت مشخص گردیده است (۹۴-۹۲). مطالعه و بررسی نقش مایکوپلاسما پنومونیه در بروز و تشدید بیماری IBD در حدود ۴۰ سال است که موردمطالعه قرارگرفته است و نتایج یک سری از بررسی‌ها نشان داده‌اند که مایکوپلاسماها عمدتاً از نمونه‌های بیوپسی و سوآب جمع‌آوری‌شده از ناحیه‌ی رکتال بیماران مبتلا به جداسازی می‌شود (۹۵). مطالعات زیادی به بررسی ارتباط مایکوپلاسما پنومونیه با بیماری IBD پرداخته‌اند و نتایج به‌دست‌آمده از این بررسی‌ها نشان داده است که میزان فراوانی مایکوپلاسما پنومونیه در نمونه‌های جمع‌آوری‌شده از افراد مبتلا به بیماری التهابی روده در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده است. مایکوپلاسما پنومونیه در افرادی که ازنظر ژنتیکی حساس می‌باشند، باعث القاء عملکرد نامناسب سیستم ایمنی میزبان و همچنین القاء واکنش‌های شبه خودایمنی می‌گردد که این موارد موجب شده است که این باکتری به‌عنوان یک کاندید مهم در شروع و یا تشدید بیماری IBD در نظر گرفته شود (۹۶). این باکتری می‌تواند سلول‌های سیستم ایمنی و اپیتلیال را درگیر کند و طیف وسیعی از پاسخ‌های ایمونولوژیکی و التهابی را به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم به راه بیندازد که این مکانیسم‌ها تا حدی می‌توانند بعضی از ویژگی‌های ایمونولوژیکی مشخص‌شده برای بیماری کرون را توضیح دهند. از طرف دیگر مطالعات نشان داده است که این باکتری می‌تواند باعث القاء تولید طیف وسیعی از سایتوکاین‌های تنظیمی سیستم ایمنی نظیر IL-2 و IL-4 و سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-8 و IL-6 گردد (۹۷). از طرف دیگر عنوان‌شده است که مایکوپلاسماها در تشکیل اجسام واکنش‌دهنده یا واکنش‌گر (Reactive bodies) نقش دارند و از این طریق باعث القاء واکنش‌های ایمونولوژیکی قوی‌تری در بدن میزبان می‌گردند (۹۸). اتصال مایکوپلاسماها به سلول میزبان نیز می‌تواند باعث القاء استرس اکسیداتیو، تولید هیدروژن پراکسیداز و رادیکال‌های سوپر اکسید گردد (۹۹).

نتیجه‌گیری

کولیت اولسراتیو و بیماری کرون بیماری‌های مزمن دستگاه گوارش می‌باشند که می‌توانند توسط عوامل و فاکتورهای مختلفی نظیر اختلال در سیستم ایمنی میزبان، فاکتورهای ژنتیکی و یا محیطی در افرادی که ازنظر ژنتیکی مستعد هستند، ایجاد گردند. همان‌طور که در بخش‌های بالایی مقاله اشاره شد، باکتریوم روده‌ای از طریق مکانیسم‌ها و مسیرهای مختلف می‌توانند در ایجاد و یا پیشرفت این بیماری نقش داشته باشند. در بین این میکروارگانیسم‌ها، مطالعات نشان داده است که هلیکوباکترپیلوری احتمال دارد که نقش بازدارندگی و درمانی در بیماری التهابی دستگاه گوارش داشته باشد. با توجه به مطالب عنوان‌شده و با در نظر گرفتن این واقعیت که هنوز به‌طور کامل مکانیسم‌های درگیر در ایجاد و پیشرفت بیماری التهابی روده مشخص نگردیده است، می‌توان چنین نتیجه گرفت که زمینه برای انجام مطالعات گسترده در مورد این بیماری مهیا بوده و پیشنهاد می‌شود که ارزیابی‌های بالینی گسترده‌ای بر روی مدل‌های حیوانی در جهت فهم دقیق این مکانیسم انجام پذیرد. همچنین با توجه به اینکه افراد مبتلا به بیماری التهابی روده، به دلیل درگیری سیستم ایمنی با این بیماری، مجبور هستند داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی نظیر کوتیکواستروئیدها و یا آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف مصرف کنند، بنابراین زمینه برای ایجاد عفونت‌های فرصت‌طلب در این افراد مهیا است. درنتیجه توصیه می‌شود مطالعات گسترده‌ای را برای ارزیابی راه‌کارهای درمانی جایگزین انجام پذیرد. امروزه مطالعاتی که بر روی انتقال یا پیوند میکروبیوتای مدفوعی از افراد سالم به بیمار انجام‌شده است نشان داده است که این روش می‌تواند به‌عنوان یک پروتکل درمانی، چشم‌انداز امیدبخشی را برای بیماران مبتلا به التهاب دستگاه گوارش فراهم کند (۷، ۱۰۰).

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله از خانم دکتر فاطمه فلاح، معاونت دانشجویی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر همکاری و مشاوره‌های علمی سودمند کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض در منافع وجود ندارد.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

References

1.Shah A, Morrison M, Burger D, Martin N, Rich J, Jones M, et al. Systematic review and meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2019;49(6):624-635.
2.Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2014;44(11):328-34.
3.Marcuzzi A, Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A, Martelossi S, Monasta L, et al. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases. BioMed research international. 2013;2013:297501.
4.Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nature reviews Gastroenterology & hepatology.2015;12(12):720-727.
5.Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Primary care. 2017;44(4):673-92.
6.Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, Bodas A, Medrano LM, Núñez C. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps and differences. World journal of gastroenterology. 2014;20(17):4846-56.
7.Azimi T, Nasiri MJ, Chirani AS, Pouriran R, Dabiri H. The role of bacteria in the inflammatory bowel disease development: a narrative review. Apmis. 2018;126(4):275-83.
8.Miyoshi J, Chang EB. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. Translational Research. 2015;37(1):47-55.
9.Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. Digestion. 2012;85(4):308-19.
10.Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. Autoimmunity Reviews. 2019;18(5):439-454.
11.Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY .Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(6):1077-84.
12.Momtaz H, Souod N, Dabiri H. Comparison of the virulence factors of Helicobacter pylori isolated in stomach and saliva in Iran. The American journal of the medical sciences. 2010;340(5):345-9.
13.Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with Helicobacter pylori different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. Microbial pathogenesis. 2018;118:214-9.
14.Fallone CA, Bitton A. Is IBD caused by aHelicobacter pyloriinfection? Inflammatory bowel diseases. 2008;14:S37-S8.
15.Chen Y ,Blaser MJ. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. Journal of infectious diseases. 2008;198(4):553-60.
16.Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros M-E, Rogers L, Perez-Perez GI, et al. Asthma is inversely associated with Helicobacter pylori status in an urban population. PloS one. 2008;3(12):e4060.
17.Yu Y, Zhu S, Li P, Min L, Zhang S. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. Cell death & disease. 2018;9(10):961.
18.Rokkas T, Gisbert J, Niv Y, O'morain C. The association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. United European gastroenterology journal. 2015;3(6):539-50.
19.Kao JY ,Rathinavelu S, Eaton KA, Bai L, Zavros Y, Takami M, et al. Helicobacter pylori-secreted factors inhibit dendritic cell IL-12 secretion: a mechanism of ineffective host defense. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2006;291(1):G73-G81.
20.Rad R, Brenner L, Bauer S, Schwendy S, Layland L, da Costa CP, et al. CD25+/Foxp3+ T cells regulate gastric inflammation and Helicobacter pylori colonization in vivo. Gastroenterology. 2006;131(2):525-37.
21.Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. Archives of internal medicine. 2007;167(8):821-7.
22.Jafari F, Shokrzadeh L, Dabiri H, Baghaei K, Yamaoka Y, Zojaji H, et al. vacA genotypes of Helicobacter pylori in relation to cagA status and clinical outcomes in Iranian populations. Japanese journal of infectious diseases. 2008;61(4):290.
23.Muñoz P, Rojas L, Bunsow E, Saez E, Sánchez-Cambronero L, Alcalá L, et al. Listeriosis: an emerging public health problem especially among the elderly . Journal of Infection. 2012;64(1):19-33.
24.Sharahi JY, Azimi T, Shariati A, Safari H, Tehrani MK, Hashemi A. Advanced strategies for combating bacterial biofilms. Journal of cellular physiology. 2019;234(9):14689-14708.
25.Jamshidi A, Zeinali T. Significance and Characteristics of Listeria monocytogenes in Poultry Products. International journal of food science. 2019;2019:7835253.
26.Horigome R, Sato H, Honma T, Terai S. Septicemic listeriosis during adalimumab- and golimumab-based treatment for ulcerative colitis: case presentation and literature review. Clinical journal of gastroenterology. 2019.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

27.Santos-Antunes J, Magro F, Macedo G. Listeria monocytogenes bacteremia and CMV colitis in a patient with Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's & colitis. 2014;8(3):254-5.
28.Miranda-Bautista J, Padilla-Suarez C, Bouza E, Munoz P, Menchen L, Marin-Jimenez I. Listeria monocytogenes infection in inflammatory bowel disease patients: case series and review of the literature. European journal of gastroenterology & hepatology.2014;26(11)1247-1252.
29.Miranda-Bautista J, Padilla-Suárez C, Bouza E, Muñoz P, Menchén L, Marín-Jiménez I. Listeria monocytogenes infection in inflammatory bowel disease patients: case series and review of the literature. European journal of gastroenterology & hepatology. 2014;26(11):1247-52.
30.Liu Y, Van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel J-F. Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coil, and Streptococcus antigens in Crohn's disease. Gastroenterology. 1995;108(5):139:404-406.
31.Bodro M, Paterson D. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2013;32(9):1225-30.
32.Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. Journal of gastroenterology and hepatology. 2000;15(10):1145-50.
33.Johnson JR, Delavari P, Kuskowski M, Stell AL. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in Escherichia coli. Journal of Infectious Diseases. 2001;183(1):78-88.
34.Mohammadzadeh M, Goudarzi H, Dabiri H, Fallah F. Frequency of Enteroaggregative Escherichia coli isolates among patients with diarrhea referred to Tehran hospitals. Research in Medicine. 2016;40(2):68-72.
35.Mohammadzadeh M, Goudarzi H, Dabiri H, Fallah F. Distribution of Enterotoxigenic Escherichia coli among E. coli isolates from diarrheal samples referred to educational hospitals in Tehran-Iran. Novelty in Biomedicine. 2015;3(3):144-7.
36.Petersen AM, Halkjær SI, Gluud LL. Intestinal colonization with phylogenetic group B2 Escherichia coli related to inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Scandinavian journal of gastroenterology. 2015;50(10):1199-207.
37.Navidinia M, Peerayeh SN, Fallah F, Bakhshi B, Sajadinia RS. Phylogenetic grouping and pathotypic comparison of urine and fecal Escherichia coli isolates from children with urinary tract infection. Brazilian Journal of Microbiology. 2014;45(2):509-14.
38.Mirsepasi-Lauridsen HC, Vallance BA, Krogfelt KA, Petersen AM. Escherichia coli pathobionts associated with inflammatory bowel disease. Clinical microbiology reviews. 2019;32(2):e00060-18.
39.O'Brien CL, Bringer M-A, Holt KE, Gordon DM, Dubois AL, Barnich N, et al. Comparative genomics of Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli. Gut. 2016:gutjnl-2015-311059.
40.Barnich N, Carvalho FA, Glasser A-L, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. The Journal of clinical investigation. 2007;117(6):1566-74.
41.Carvalho FA, Barnich N, Sivignon A, Darcha C, Chan CH, Stanners CP, et al. Crohn's disease adherent-invasive Escherichia coli colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. The Journal of experimental medicine. 2009;206(10):2179-89.
42.Dreux N, Denizot J, Martinez-Medina M, Mellmann A, Billig M, Kisiela D, et al. Point mutations in FimH adhesin of Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli enhance intestinal inflammatory response. PLoS Pathog. 2013;9(1):e1003141.
43.Conte MP, Longhi C, Marazzato M, Conte AL, Aleandri M, Lepanto MS, et al. Adherent-invasive Escherichia coli (AIEC) in pediatric Crohn’s disease patients: phenotypic and genetic pathogenic features. BMC research notes. 2014;7(1):1.
44.Dogan B, Suzuki H, Herlekar D, Sartor RB, Campbell BJ ,Roberts CL, et al. Inflammation-associated adherent-invasive Escherichia coli are enriched in pathways for use of propanediol and iron and M-cell translocation. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(11):1919-32.
45.Hamidian M, Mirsalehian A, Akbari-Nakhjavani F, Kazemi B, Jafari F, Dabiri H, et al. Detection of gyrA Mutations in Fluoroquinolone resistant E. coli Isolated from Urinary Tract Infections in Tehran, Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2008;12(1):e110.
46.Kirk KF, Méric G, Nielsen HL, Pascoe B, Sheppard SK, Thorlacius-Ussing O, et al. Molecular epidemiology and comparative genomics of Campylobacter concisus strains from saliva, faeces and gut mucosal biopsies in inflammatory bowel disease. Scientific reports. 2018;8(1):1902.
47.Zhang L. Oral Campylobacter species: initiators of a subgroup of inflammatory bowel disease? World journal of gastroenterology: WJG. 2015;21(31):9239.
48.Dabiri H, Khoshnood S, Yousefie N, Souod N, Goudarzi H, Ghoreyshi M. Comparison of Clinical Symptoms in Patients with Diarrhea Caused by Campylobacter and Diarrhea Caused by other Bacteria Referring to Tehran Hospitals. scientific journal of ilam university of medical sciences. 2016;24(5):65-70.
49.Nielsen H, Engberg J, Ejlertsen T, Bücker R, Nielsen H. Short-term and medium-term clinical outcomes of Campylobacter concisus infection. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(11):E459-E65.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

50.Kirk KF, Nielsen HL, Thorlacius-Ussing O, Nielsen H. Optimized cultivation of Campylobacter concisus from gut mucosal biopsies in inflammatory bowel disease. Gut pathogens. 2016;8(1):27.
51.Zhang L, Lee H, Grimm MC, Riordan SM, Day AS, Lemberg DA. Campylobacter concisus and inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(5):1259.
52.Mahendran V, Tan YS, Riordan SM, Grimm MC, Day AS, Lemberg DA, et al. The prevalence and polymorphisms of zonula occluden toxin gene in multiple Campylobacter concisus strains isolated from saliva of patients with inflammatory bowel disease and controls. PLoS One. 2013;8(9):e75525.
53.Mahendran V, Riordan SM, Grimm MC, Tran TAT, Major J, Kaakoush NO, et al. Prevalence of Campylobacter species in adult Crohn's disease and the preferential colonization sites of Campylobacter species in the human intestine. PLoS One. 2011;6(9):e25417.
54.Burgos-Portugal JA, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO. The role of autophagy in the intracellular survival of Campylobacter concisus. FEBS open bio. 2014;4(1):301-9.
55.Shariati A, Fallah F, Pormohammad A, Taghipour A, Safari H, Chirani AS, et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. Journal of cellular physiology. 2019;234(6):8550-69.
56.Planche T, Wilcox M. Reference assays for Clostridium difficile infection: one or two gold standards? Journal of clinical pathology. 2011;64(1):1-5.
57.Wong SY, Cadwell K. There was collusion: Microbes in inflammatory bowel disease. PLoS Pathog. 2018;14(9):e1007215.
58.Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory Diagnosis of Clostridium difficile Infections: There Is Light at the End of the Colon. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(8):1175-81.
59.Carey-Ann BD, Carroll KC. Diagnosis of Clostridium difficile Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. Clinical Microbiology Reviews. 2013;26(3):604-30.
60.Crobach MJ, Baktash A, Duszenko N, Kuijper EJ. Diagnostic Guidance for C. difficile Infections. Updates on Clostridium difficile in Europe: Springer; 2018. p. 27-44.
61.Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(3):345-51.
62.Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(3):339-44.
63.Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2011;17(4):976-83.
64.Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. The American journal of gastroenterology. 2008;103(6):1443-50.
65.Monaghan TM, Cockayne A, Mahida YR. Pathogenesis of Clostridium difficile infection and its potential role in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(8):1957-66.
66.Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, Quigley EM, Kiely B, Ross RP, et al. 85 The Vexed Relationship Between Clostridium difficile and Inflammatory Bowel Disease (IBD)-a Prospective Assessment of Carriage in An Outpatient Setting in Patients in Remission. Gastroenterology. 2008;134(4):A-14.
67.Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? Therapeutic advances in gastroenterology. 2013;6(1):53-68.
68.Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile. Nature. 2015;517(7533):205-8.
69.Ridlon JM, Kang D-J, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. Journal of lipid research. 2006;47(2):241-59.
70.Lenicek M, Duricova D ,Komarek V, Gabrysova B, Lukas M, Smerhovsky Z, et al. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease: assessment by serum markers. Inflammatory bowel diseases. 2011;17(6):1322-7.
71.Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. The Lancet. 2001;357(9251):189-93.
72.Islam J, Taylor A, Rao K, Huffnagle G, Young V, Rajkumar C, et al. The role of the humoral immune response to Clostridium difficile toxins A and B in susceptibility to C. difficile infection: A case–control study. Anaerobe. 2014;27:82-6.
73. Rai T, Wu X, Shen B. Frequency and risk factors of low immunoglobulin levels in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology report. 2015:gou082.
74. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infection Control & Hospital Epidemiology. 2010;31(5):431-55.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

75. von Braun A, Lübbert C. Therapie akuter und rekurrenter Clostridium-difficile-Infektionen. Der Internist. 2018;59(5):505-13.
76. Dicks LM, Mikkelsen LS, Brandsborg E, Marcotte H. Clostridium difficile, the Difficult "Kloster" Fuelled by Antibiotics. Current microbiology. 2018:1-9.
77. Petrosillo N, Granata G, Cataldo MA. Novel antimicrobials for the treatment of Clostridium difficile infection. Frontiers in medicine. 2018;5:96.
78. Rath T, Roderfeld M, Blocher S, Rhode A, Basler T, Akineden O, et al. Presence of intestinal Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) DNA is not associated with altered MMP expression in ulcerative colitis. BMC gastroenterology. 2011;11:34.
79. Sibartie S, Scully P, Keohane J, O'Neill S, O'Mahony J, O'Hanlon D, et al. Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis (MAP) as a modifying factor in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(2):296-304.
80. Elguezabal N, Chamorro S, Molina E, Garrido JM, Izeta A, Rodrigo L, et al. Lactase persistence, NOD2 status and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection associations to Inflammatory Bowel Disease. Gut pathogens. 2012;4(1):1.
81. Kojima Y, Kinouchi Y, Takahashi S, Negoro K, Hiwatashi N, Shimosegawa T. Inflammatory bowel disease is associated with a novel promoter polymorphism of natural resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1) gene. Tissue antigens. 2001;58(6):379-84.
82.Quiding-Jarbrink M, Smith DA, Bancroft GJ. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. Infect Immun. 2001;69(9):5661-70.
83. Di Pietro M, Filardo S, Romano S, Sessa R. Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae Interaction with the Host: Latest Advances and Future Prospective. Microorganisms. 2019;7.(٥)
84. Chen W, Li D, Wilson I, Chadwick VS. Detection of Chlamydia pneumoniae by polymerase chain reaction–enzyme immunoassay in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. Journal of gastroenterology and hepatology. 2002;17(9):987-93.
85. Müller S, Arni S, Varga L, Balsiger B, Hersberger M, Maly F, et al. Serological and DNA-based evaluation of Chlamydia pneumoniae infection in inflammatory bowel disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(8):889-94.
86. Seiderer J, Ochsenkühn T. Reaching out for the causative agent in inflammatory bowel disease: is there evidence for Chlamydia pneumoniae as a pathogenic factor ?European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(8):875-6.
87. Muller S, Arni S, Varga L, Balsiger B, Hersberger M, Maly F, et al. Serological and DNA-based evaluation of Chlamydia pneumoniae infection in inflammatory bowel disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(8):889-94.
88. Chen W, Li D, Wilson I, Chadwick VS. Detection of Chlamydia pneumoniae by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. Journal of gastroenterology and hepatology. 2002;17(9):987-93.
89. Seiderer J, Ochsenkuhn T. Reaching out for the causative agent in inflammatory bowel disease: is there evidence for Chlamydia pneumoniae as a pathogenic factor? European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(8):875-6.
90. Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2009;11(9):558-63.
91. Dierig A, Hirsch HH, Decker ML, Bielicki JA, Heininger U, Ritz N. Mycoplasma pneumoniae detection in children with respiratory tract infections and influence on management-a retrospective cohort study in Switzerland. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2019.
92. Birrell JM, Woolnough E, Spencer E. Mycoplasma pneumoniae with para-infectious cerebral complications. Respiratory medicine case reports. 2019;27:100859.
93. Tanaka T, Oishi T, Miyata I, Wakabayashi S, Kono M, Ono S, et al. Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection, Japan, 2008-2015. Emerg Infect Dis. 2017;23(10):1703-6.
94. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. Clin Microbiol Rev. 2017;30(3):747-809.
95. Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. High prevalence of Mycoplasma pneumoniae in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. Digestive diseases and sciences. 2001;46(11):2529-35.
96. Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. High prevalence of Mycoplasma pneumoniae in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. Digestive diseases and sciences. 2001;46(11):2529-35.
97. Shibata K-i, Hasebe A, Sasaki T ,Watanabe T. Mycoplasma salivarium induces interleukin-6 and interleukin-8 in human gingival fibroblasts. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 1997;19(4):275-83.
98. Roediger W. A new hypothesis for the aetiology of Crohn's disease-evidence from lipid metabolism and intestinal tuberculosis. Postgraduate medical journal. 1991;67(789):666-71.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

99. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis. 1997;3(1):21-32.

100. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11(10):1180-99.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]

Review Article

The Role of Gut Microbiome in Initiation of Inflammatory Bowel Disease; A Review

Azimi T[1], Hooshangi Shayesteh MR[2], Sabour S[3], Shariati A[4], Yasbolaghi J[5], Dabiri H[5*]

1. Department of Pathobiology, Faculty of Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
2. Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Science, Ardabil, Iran
4. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran
5. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

Received: 28 Feb 2019 Accepted: 14 Sep 2019

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a prolonged and disabling functional gastrointestinal disorder with the incidence rate of more than 0.5% in public individuals, worldwide. IBD including Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) need to be taken into account that it is a heterogeneous illness which can take place by the convergence of host immune system disorders, genetic and environmental factors, gut microbiota dysbiosis, and can progress in people who are genetically susceptible. Overexposure of immune system to the excessive bacterial substances can also lead to the loss of immunological tolerance to bacteria, which are considered as normal flora in the body of the host which may subsequently result in bowel inflammation and IBD development. Generally, the role of infections in the initiation and development of inflammatory disease of the gastrointestinal tract has been studied by many clinical findings and it has been proved that gut microbiome via several mechanisms plays a significant role in initiation and exacerbation of IBD. It appears that the most important pathogens which correspond with the IBD include *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter concisus* as well as viruses such as Cytomegalovirus, Epstein Barr and Rubella. Based on the current knowledge, the current study discusses the most common pathogens that may be involved in the development of IBD and performs a comprehensive review on related evidence supporting or ignoring the possible role of microorganisms.

Keywords: Inflammatory bowel disease; intestinal pathogens; gut bacterium

***Corresponding Author: Dabiri Hossein,** Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
Email: h.dabiri@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2782-8970

Journal of Fasa University of Medical Sciences 10 (2020): 1973-1985

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2025-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.7.7]