



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

نسبة انتشار المسببات الشائعة للقرحة الهضمية عند مرضى
الداء القرخي في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين في دمشق

Prevalence rate of common etiologies of peptic ulcer disease in Al Mouwasat and Al Assad university hospitals in Damascus

بحث علمي أُعدّ لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة العامة

بإشراف
الأستاذ الدكتور رئيس قسم الأمراض الباطنة
رائد أبو حرب

إعداد طالب الدراسات العليا
صبحي أيوب

2018 م

فهرس المحتويات

<u>العنوان:</u>	<u>رقم الصفحة:</u>
الملخص	6
Abstract	7
<u>الفصل الأول: المقدمة النظرية</u>	8
1- مقدمة (Introduction)	9
2- الوبائيات (Epidemiology)	10
3- الأسباب و عوامل الخطر (Etiology and risk factors)	12
4- المظاهر السريرية (Clinical features)	16
5- تشخيص الداء القرصي الهضمي (PUD diagnosis)	18
6- خمج الملوية البوابية (H.Pylori infection)	21
7- القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD)	26
<u>الفصل الثاني: الدراسة العملية</u>	28
خلفية البحث و أهميته	29
هدف البحث	29
عينة البحث	30
مواد و طرق إجراء البحث	31
النتائج	36
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية	55
الاستنتاجات	58
التوصيات	59
المراجع	60

فهرس الجداول

رقم الصفحة:

رقم الجدول:

27	الجدول (1):نسبة الحساسية و النوعية في أكثر الطرق استخداماً لتشخيص الخمج بالملوية البوابية.....
36	الجدول (2): توزع أفراد البحث حسب الجنس
37	الجدول (3): توزع أفراد البحث حسب التدخين
38	الجدول (4): توزع أفراد البحث حسب تناول الكحول
39	الجدول (5): توزع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs
40	الجدول (6): توزع أفراد البحث حسب استطباب التنظير الهضمي العلوي
41	الجدول (7): توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية
42	الجدول (8): نسبة الخمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية
43	الجدول (9): توزع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية
44	الجدول (10): مقارنة متوسط العمر بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs
45	الجدول (11): مقارنة التوزع حسب الجنس بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs
47	الجدول (12): مقارنة التوزع حسب التدخين بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs
49	الجدول (13): مقارنة التوزع حسب تناول الكحول بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs
51	الجدول (14): مقارنة التوزع حسب استطباب التنظير الهضمي العلوي بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs
53	الجدول (15): مقارنة التوزع حسب موقع القرحة الهضمية بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

فهرس الأشكال

رقم الصفحة:

رقم الشكل:

- الشكل (1): تنظير هضمي علوي يُظهر قرحة معدية و سحجة معدية 9
- الشكل (2): صورة لتنظير هضمي علوي تُظهر قرحة معزولة في بصلة العفج 19
- الشكل (3): صورة ترسيمية للملوية البوابية و صورة بتلويين غرام تحت المجهر من خزعة معدة 21
- الشكل (4): تلويين غيمزا لخزعة نسيجية من الجهاز الهضمي تُظهر وجود الملوية البوابية 25
- الشكل (5): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث 34
- الشكل (6): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث 35
- الشكل (7): توزع أفراد البحث حسب الجنس 36
- الشكل (8): توزع أفراد البحث حسب حالة التدخين 37
- الشكل (9): توزع أفراد البحث حسب استهلاك الكحول 38
- الشكل (10): توزع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs 39
- الشكل (11): توزع أفراد البحث حسب استطباب التنظير الهضمي العلوي 40
- الشكل (12): توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية المشخصة تنظيرياً 41
- الشكل (13): نسبة الخمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية 42
- الشكل (14): توزع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية 43
- الشكل (15): التوزع حسب الجنس لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs 46
- الشكل (16): التوزع حسب التدخين لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs 48
- الشكل (17): التوزع حسب الكحول لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs 50
- الشكل (18): التوزع حسب استطباب التنظير الهضمي العلوي لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs 52
- الشكل (19): التوزع حسب الموقع التشريحي للقرحة لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs 54

جدول الاختصارات

PUD	Peptic ulcer disease
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
H. pylori	Helicobacter Pylori
FDA	Food and Drug Administration
MEN - I	Multi endocrine neoplasm – I
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CMV	Cytomegalovirus
5 – FU	5 – Fluorouracil
MTX	Methotrexate
CBC	Complete blood count
GUs	Gastric ulcers
DUs	Duodenal ulcers
ACG	American Collage of Gastroenterology
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
ITP	Idiopathic Thrombocytopenia Purpura
PPIs	Proton Pump Inhibitors
H&E	Hematoxylin and Eosin
IPUD	Idiopathic peptic ulcer disease
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

الملخص

الخلفية: إنّ الملوية البوابية و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) هي الأسباب الرئيسية للداء القرحي الهضمي (PUD). في الآونة الأخيرة، هنالك ازدياد في معدل انتشار الداء القرحي مجهول السبب (IPUD) في أنحاء مختلفة من العالم.

الهدف: تحليل الخصائص السريرية و الباثية الحالية لمرضى القرحة الهضمية لدى المرضى المراجعين لمستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي في دمشق.

المواد و الطرق: دراسة مقطعية - مستعرضة أجريت في مستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي في دمشق، سوريا، خلال الفترة الممتدة ما بين آب 2017 - آب 2018. شملت الدراسة 120 مريض بتشخيص داء قرحي هضمي. تم تحديد حالة الخمج بالملوية البوابية بالدراسة النسيجية. تم تحديد تناول NSAIDs من خلال القصة المرضية. تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) النسخة 16 لتحليل البيانات. تم اعتبار القيمة التنبؤية (P value) أقل من 0.05 هامة إحصائياً.

النتائج: بلغ متوسط عمر المرضى 50.3 سنة، شكّل الذكور 65% (78 مريض) من عينة البحث. تم تصنيف المرضى إلى 4 مجموعات: 78 مريض (65%) خمج بالملوية البوابية فقط، 18 مريض (15%) استخدام NSAIDs فقط، 18 مريض (15%) خمج بالملوية البوابية و استخدام NSAIDs معاً، و 6 مرضى (5%) دون خمج بالملوية البوابية أو استخدام لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (قرحة هضمية مجهولة السبب). لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين مرضى القرحة الهضمية مجهولة السبب و مرضى الداء القرحي الهضمي الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فيما يتعلق بالعمر، الجنس، التدخين، استهلاك الكحول، استطباب التنظير أو موقع القرحة الهضمية.

الخلاصة: أظهرت دراستنا و على خلاف الدراسات الأخرى المجراة في الدول الغربية و بعض البلدان الآسيوية أنّ انتشار الداء القرحي الهضمي مجهول السبب منخفض في سوريا و لا يزال الخمج بالملوية البوابية هو السبب الرئيسي للداء القرحي الهضمي.

كلمات مفتاحية: الداء القرحي الهضمي، الملوية البوابية، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، سوريا.

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main causes of peptic ulcers disease (PUD). Recently, the prevalence of idiopathic peptic ulcer disease (IPU) is increasing in most parts of the world.

Aim: To analyse the current epidemiological and clinical characteristics of peptic ulcer disease in patients attending Damascus University Hospitals in Syria.

Materials and Methods: This was a cross - sectional study conducted at Al-mwasat and Al-Assad University Hospitals, Damascus, Syria, during the period between August 2017 – August 2018. The study enrolled 120 patients with the diagnosis of peptic ulcer disease. *H. pylori* status was assessed by histology. NSAID intake was determined by medical history. SPSS software version 16 was used for data analysis. *p* value <0.05 was considered as statistically significant.

Results: The mean age of patients was 50.3 years, males represented 65% (78 patients) of the sample population. Patients were classified into four groups: 78 (65 %) had only *H. pylori* infection ;18 (15 %) only NSAIDs intake ; 18 (15 %) had both and 6 (5 %) had neither *H. pylori* infection nor NSAIDs intake (idiopathic ulcers).

There were not significant differences between patients with IPUD and patients with peptic ulcer disease associated with *H. pylori* or NSAIDs regarding the sex, age, cigarette smoking, alcohol consumption, endoscopy indication or the ulcer site.

Conclusion: Our study showed that in contrast to other reports from western and some Asian countries, the prevalence of IPUD is low in Syria and *H.pylori* infection is still the major cause of PUD.

Keywords: Peptic ulcer disease; *Helicobacter pylori*; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Syria.

أولاً - المُقدّمة النظرية

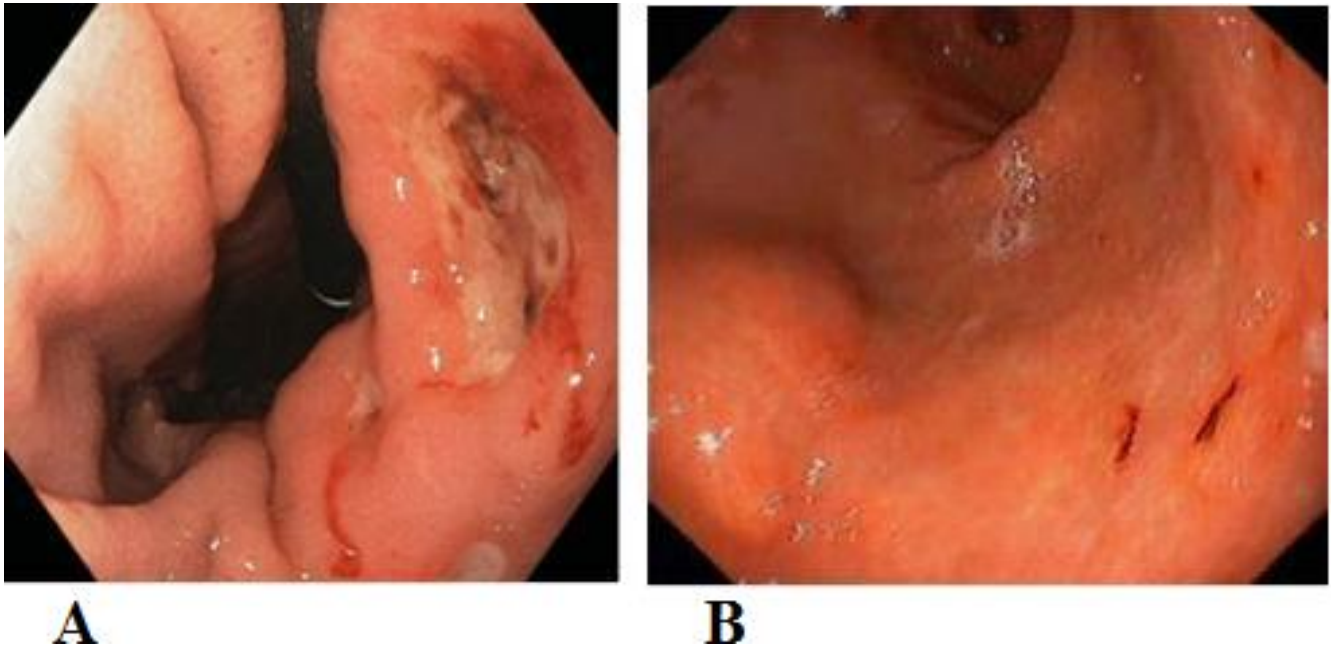
1-مقدمة (Introduction)

تُعرّف القرحة الهضمية (peptic ulcer) بأنها أذية موضعية في مخاطية المعدة أو القسم العلوي من الأمعاء الدقيقة، تمتد بالعمق على الأقل إلى الطبقة العضلية المخاطية و بقطر 5 ملم أو أكثر، بينما تسمى الأذية بقطر أقل من 5 ملم بالسحجة (erosion) [1] (الشكل 1).

إنّ الداء القرحي الهضمي (peptic ulcer disease) (PUD) هو مرضٌ شائعٌ و مع ذلك لا يعدُّ مرضاً قاتلاً، و غالباً ما يتظاهر بألمٍ شرسٍ. يصنّف الداء القرحي الهضمي بشكلٍ عامٍّ وفقاً لموقعه التشريحيّ إلى قرحة معدية أو قرحة عفجية.

غالباً ما تُشاهد القرحة المعدية على طول الإنحناء الصغير للمعدة، و تحدث القرحة العفجية عادة في بصلة العفج (الإثني عشر)، و التي هي المنطقة الأكثر تعرضاً للحمض المعدي [2].

في الماضي، كان يُعتقد أن البيئة المفرطة الإفراز للحمض مع العوامل الغذائية أو الشدّة تسبب معظم حالات الداء القرحي الهضمي، و لكن اكتشاف الخمج بالملوية البوابية و الاستخدام واسع النطاق لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) في النصف الثاني من القرن العشرين غيرَ هذا الاعتقاد.



الشكل (1): تنظير هضمي علوي يُظهر قرحة معدية (A) و سحجة معدية (B)

2- الوبائيات (Epidemiology)

إنَّ وبائيات الدَّاءِ القرحيِّ الهضميِّ هي انعكاسٌ للتغيُّر في كلِّ من انتشار الخمج بالملوية البوابية، الاستخدام المتزايد لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وارتفاع معدَّل عمر الأفراد.

شهدَ انتشارُ الدَّاءِ القرحيِّ تناقصاً منذ بدايات القرن العشرين و قد سَبَقَتْ هذه التغيراتُ في انتشارِ القرحة اكتشافَ جرثومة الملوية البوابية. و يبدو أنَّ هذا التحوُّلَ الدراماتيكيَّ في نمط الدَّاءِ القرحيِّ و التهاب المعدة المُحدَّث بالملوية البوابية يعكسُ عواملَ بيئية - و التي تغيَّرت بشكلٍ ملحوظٍ خلال تلك الفترة- بدلاً من العوامل الجينية الجرثومية أو المتعلقة بالثوي و التي يبدو أنَّها لم تتغيَّر.

تقترح إحدى النظريات أنَّ تحسُّنَ عمليَّات نقل الأطعمة و تبريدها في بدايات القرن العشرين أدَّى إلى تقليل الحاجة لاستخدام المواد الحافظة للأطعمة و إلى تغيُّرٍ سريعٍ في النظام الغذائي في الدَّول المتقدمة. و كان التغيُّر الأكثر وضوحاً هو الانتقال من نظامٍ غذائيٍّ موسميٍّ، حيث كان الملح يُستخدم كمادَّة حافظة، إلى نظامٍ غذائيٍّ من الفواكه و الخضروات الطازجة المُتاحة طوال العام.

علاوةً على ذلك، ترافق تحسُّنُ النظافة و الصحة العامة في البلدان المتقدمة مع انخفاضِ معدَّلات الخمج في الطفولة، و التي قد تقلَّ من الاستعداد للانتشار المِعدي للملوية البوابية [3].

في البلدان النامية، يُخَمِّج غالبية الأطفال بالملوية البوابية قبل سنِّ العاشرة، و تبلغُ معدَّلات الانتشار لدى البالغين ذروتها قبل بلوغ سنِّ الخمسين في أكثر من 80 % من الأفراد. في المقابل، في البلدان المتقدمة، فإنَّ الأدلَّة المصلية على الإصابة بالملوية البوابية غير شائعةٍ قبل سنِّ العاشرة، و تزداد لتبلغ 10% في الفئة العمرية ما بين 18 - 30 سنة، و 50 % لدى أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 60 سنة [4].

في الولايات المتحدة الأمريكية [5] ، يصيب الداء القرحي الهضمي ما يقارب 4.5 مليون شخص سنوياً، ويملك حوالي 10% من سكان الولايات المتحدة دليلاً على قرحة عفجية في وقتٍ من الأوقات.

من بين الأفراد المخموجين بالملوية البوابية، يقدر انتشار الإصابة مدى الحياة بحوالي 20%. يملك فقط 10% من الأفراد الشباب خمجاً بالملوية البوابية، تزداد نسبة الأشخاص المخموجين مع التقدم في العمر.

بشكلٍ عام، تناقص معدل حدوث الداء القرحي الهضمي خلال العقود 3 – 4 السابقة. على الرغم من أن معدل القرحة المعدية البسيطة في انخفاض، إلا أن معدل حدوث قرحة المعدة المختلطة و الاستشفاء ما يزال ثابتاً، و يرجع ذلك جزئياً إلى الاستخدام المتزامن للأسبرين لدى الأفراد المتقدمين بالعمر.

يقدر معدل الاستشفاء بسبب الداء القرحي الهضمي بما يقارب 30 مريض لكل 100 ألف حالة. و قد تحول انتشار الداء القرحي الهضمي من أكثرية لدى الذكور إلى حالات مماثلة في الذكور والإناث. يبلغ معدل الحدوث مدى الحياة حوالي 11 – 14% لدى الرجال و 8 – 11% لدى النساء. تظهر اتجاهات العمر لحدوث القرحة معدلاتٍ متناقصةٍ لدى الرجال الأصغر سناً، لا سيما بالنسبة للقرحة العفجية، ومعدلاتٍ مرتفعةٍ لدى النساء المسنات.

إحصائيات دولية

يتباين تواتر الداء القرحي الهضمي في البلدان الأخرى و يتحدد في المقام الأول بالترافق مع الأسباب الرئيسية له: الملوية البوابية (*H. pylori*) و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية [6]؛ ففي مراجع منهجية لمعدل انتشار و حدوث الداء القرحي في عدة دول أوروبية إضافةً للولايات المتحدة الأمريكية تبين أنه بلغت نسبة انتشار هذا الداء هي 4.1% في السويد (دراسة مقطعية مستعرضة لمدة 3 سنوات) و 2.6% في الدانمارك (دراسة مستقبلية لمدة 14 عام)، بينما بلغت في المملكة المتحدة 0.10% و كان ذلك على الأرجح نتيجةً لتراجع الخمج بالملوية البوابية. ومع ذلك، فمن الممكن أن يكون الوضع مختلفاً في الدول الآسيوية، فقد كشفت دراسة حديثة في كوريا الجنوبية أنه مع مرور الوقت هنالك ازدياد في انتشار الخمج بالملوية البوابية بالترافق مع القرحة المعدية، في حين يتناقص خمج الملوية البوابية في القرحات العفجية [7].

3- الأسباب و عوامل الخطر (Etiology and risk factors)

إنّ الخمج بجرثومة الملوية البوابية (H. pylori) و استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) هما عاملا الخطر الرئيسيان في كلٍّ من القرحة المعدية و القرحة العفجية [8].

3 – 1 - الخمج بالملوية البوابية (H. Pylori infection)

يتناقصُ انتشار الملوية البوابية بسرعةٍ لدى كلٍّ من عموم الأفراد و مرضى الداء القرحي الهضمي في المناطق المتقدمة، و يُفترض أن ذلك يرجع إلى تحسّن النظافة و انخفاض انتقال الملوية البوابية في مرحلة الطفولة المبكرة في مناطق مثل جنوب أوروبا واليابان، حيث كانت معدلات انتشار الملوية البوابية في كلٍّ من القرحة المعدية و القرحة العفجية أكثر من 90 % [9] [10]، حالياً هناك دليل على انخفاض انتشار الملوية البوابية في عموم السكان و مرضى الداء القرحي، خاصة في المرضى الأصغر سناً [11].

في الولايات المتحدة الأمريكية وأجزاء من أوروبا، يتراوح معدل انتشار الملوية البوابية في الداء القرحي الهضمي (مع استبعاد استخدام NSAIDs) ما بين 50 – 75% ويستمر في الانخفاض بسرعة [12]. أيضاً يعكس انخفاض معدلات عودة الخمج بعد علاج الملوية تنافس انتشار الجرثومة. و بالمقابل، لا تزال معدلات انتشار و عودة الخمج عالية في المناطق التي لم تتغير فيها ظروف النظافة و الظروف الاجتماعية والاقتصادية.

3 – 2 - مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) و الأسبرين

تزيد (NSAIDs)، بما في ذلك الأسبرين، من خطر الإصابة بالداء القرحي الهضمي. قدّرت إدارة الأغذية و الأدوية (FDA) أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية توافقت بخطر يتراوح بين 1 – 4 % في السنة لحدوث أذية معدية عفجية هامة سريرياً محرّضة بال NSAIDs، بما في ذلك النزف المعدي المعوي، الانتقاب أو انسداد البواب. [13]

و قد شوهدت هذه الدرجة من المخاطر أيضاً في الدراسات الوبائية وفي التجارب الاستطلاعية المحكمة. على الرغم من أنّ الأسبرين موضوع في الاستخدام منذ أكثر من قرن من الزمان، إلا أن جرعة منخفضة من الأسبرين للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية الخثرية قد أصبحت سبباً مهماً للقرحة العرضية و الاختلاطات الهضمية.

من المحتمل أن تكون تأثيرات الأسبرين معتمدةً على الجرعة، خاصة في نطاق الجرعات الأعلى؛ تزيد الجرعات ما بين 75 - 300 ملغ يومياً من خطر حدوث النزف في الجهاز

الهضمي بمقدار 4 – 6 أضعاف، بسبب كلٍّ من تقرّح الجهاز الهضمي العلوي و أسباب هضمية سفلية. [14]

تشمل عوامل الخطر الأخرى للداء القرصي الهضمي (PUD) الأسباب التالية:

- عوامل متعلّقة بنمط الحياة
- الشدّة الفزيولوجية
- حالات فرط الإفراز (غير شائعة)
- عوامل وراثية

3 – 3 - عوامل متعلّقة بنمط الحياة (Lifestyle factors)

إنّ الدليل على أنّ تدخين السجائر هو أحد عوامل الخطر للقرحة العفجية غير قاطع. يأتي دعم الدور الممرض للتدخين من اكتشاف أنّه قد يُسرّع إفراغ المعدة و يقلّل إنتاج بيكربونات البنكرياس . و مع ذلك، فقد خلصت الدراسات إلى نتائج متناقضة . في دراسة استطلاعية واحدة (Aldoori et al) [15] شملت أكثر من 47 ألف مريض مع قرحة عفجية، لم يُظهر التدخين كعامل خطر . و مع ذلك، فإن التدخين في سياق الخمج بالملوية البوابية قد يزيد من خطر نكس الداء القرصي الهضمي [16]، حيث أنّ التدخين ضارٌّ للغشاء المخاطي المعديّ العفجيّ، و ارتشاح الملوية البوابية هو أكثر كثافةً في غار المعدة لدى المدخنين [17] . من المعروف أنّ الإيثانول يسبب تخریشاً لمخاطية المعدة و التهاب معدة غير نوعي، لكن الأدلة على أنّ استهلاك الكحول هو أحد عوامل الخطر للقرحة العفجية غير حاسمة . لم تجد دراسة (Aldoori et al) [15] وجود ارتباط بين تناول الكحول و القرحة العفجية . تشير أدلة قليلة إلى أنّ تناول الكافيين يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالقرحة العفجية.

3 – 4 - الشدّة الفزيولوجية (Physiologic stress) [18]

تشمل حالات الشدّة التي قد تسبّب الداء القرصي الهضمي: الحروق، رضوض الجهاز العصبيّ المركزيّ، الجراحة و الأمراض الشديدة. يزيد كلٌّ من المرض الجهازّي الخطير، الإنتان، هبوط الضغط الشريانيّ، القصور التنفسيّ، و الأذيّات الرضية المتعددة من خطر الإصابة بالتقرّحات (ulceration) الثانويّة (تقرّحات الشدّة).

تترافق قرحات كوشينغ مع أذية أو ورم دماغيّ وهي عادة قرحات مفردة، عميقة و عرضةً للانثقاب و ترتبط مع نتاج حمضيّ معديّ مرتفع و تتوضع في العفج أو المعدة . تترافق الحروق الواسعة مع قرحات كيرلنغ (Curling). تعد تقرحات الشدّة و النزف الهضميّ العلويّ من المضاعفات التي تصادف بشكلٍ متزايدٍ لدى المرضى الحرجين في وحدة العناية المركزة، حيث يترافق المرض الشديد وانخفاض درجة الحموضة في المعدة بزيادة خطر الإصابة بتقرحات المعدة و النزف.

3 - 5 - حالات فرط الإفراز (غير شائعة) (Hypersecretory states) [18]

يعتبر ما يلي من بين الحالات مفرطة الإفراز و التي – بشكلٍ غير شائعٍ – قد تسبب الداء القرحيّ الهضمي (PUD):

- الورم الغاستريني (Gastrinoma) (متلازمة زولينجر- إيلسون) و متلازمة الورم الغدي الصماوي المتعدد نمط – I (MEN-I).
- فرط تنسج الخلايا G الغارية.
- كثرة الخلايا البدينة الجهازية (mastocytosis).
- اللوكيميا الأساسية (Basophilic leukemias).
- التليف الكيسي.
- متلازمة الأمعاء القصيرة.
- فرط نشاط جارات الدرق.

3 - 6 - عوامل وراثية (Genetic factors)

أظهرت الدراسات المجراة في الحقبة السابقة لاكتشاف جرثومة الملوية البوابية وجود علاقة وراثية من النمط المتعدد المورثات على مستوى العائلة الواحدة للإصابة بالداء القرحيّ، حيث يحمل أقارب الدرجة الأولى لمرضى الداء القرحيّ خطورة بمقدار 3 أضعاف لحصول القرحة. [19]

بالإضافة إلى ذلك، لوحظ ارتباط ضعيف بين القرحة العفجية و زمرة الدم O و علاوةً على ذلك، من المعروف أن المرضى الذين لا يفرزون مستضدات ABO في عصائر اللعاب و المعدة هم عرضةً لخطرٍ أكبر.

إنّ السبب وراء هذه الارتباطات الجينية الظاهرة غير واضح؛ توجد علاقة وراثية نادرة بين فرط ببسينوجين الدّم العائليّ (hyperpepsinogenemia) من النمط I (وهو النمط الوراثي المؤدي إلى زيادة إفراز الببسين) و القرحات العفجية. [20]

و مع ذلك، يمكن للملوية البوابية أن تزيد من إفراز الببسين، وأظهر تحليل بأثر رجعيّ لمصول إحدى العائلات التي تم دراستها قبل اكتشاف الملوية البوابية أن مستويات الببسين المرتفعة فيها أكثر ارتباطاً بالخمج بالملوية البوابية. [20]

3 - 7 - عوامل مسببة إضافية

يمكن أن يترافق أي من العوامل التالية مع الداء القرحي الهضمي:

- التشمع.
- الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD).
- التهاب المعدة التحسسي والتهاب المعدة الإيزيني (بفرط الحمضات).
- الخمج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV).
- داء الطعم ضد الثوي.
- اعتلال المعدة اليوريميائي.
- التهاب المعدة هينوخ شونلاين (Henoch-Schönlein).
- اعتلال المعدة التآكلي (Corrosive gastropathy).
- الداء الزلاقي.
- اعتلال المعدة الصفراوي.
- أمراض المناعة الذاتية.
- داء كرون.
- التهابات المعدة الحبيبية (الساركويد، التدرن، داء كثرة المنسجات X).
- أدوية العلاج الكيميائي، مثل 5 - فلورويوراسيل (5-FU)، ميتوتريكسات (MTX)، سيكلوفوسفاميد.
- التشعيع الموضعي الذي ينتج عنه أذية مخاطية، و الذي قد يؤدي إلى تطور قرحة عفجية.
- استخدام الكوكائين، الذي يسبب تقبضاً وعائياً موضعياً، مما يؤدي إلى انخفاض جريان الدم و ربما يؤدي إلى أذية مخاطية.

4-المظاهر السريرية (Clinical features)

إنَّ التعريف العمليّ لـ "عسر الهضم" "dyspepsia" هو وجودُ أعراضٍ يشتبهُ الطبيب في أنَّ مصدرها هو الجهاز الهضمي العلوي [21].
يمكن أن تتظاهر القرحة الهضمية بأيّ من الأنماط الثلاثة لأعراض عسر الهضم:

1. عسر هضم شبيه بالقرحة (ألم حارق أو ألم شرسوفي شبيه بالجوع، يتحسن على الطعام، مضادات الحموضة، و/أو الأدوية المضادة للإفراز) .
2. عسر هضم محرّض بالطعام (عدم ارتياح شرسوفي أو امتلاء بعد الطعام، التجشؤ، الشبع المبكر، الغثيان و أحياناً الإقياء).
3. عسر هضم شبيه بالقلس المعدي المريئي.

عسر الهضم الشبيه بالقرحة – إنَّ الألم أو عدم الارتياح في القسم العلوي من البطن هو أبرز أعراض الداء القرحيّ الهضمي، يعاني حوالي 80 % من مرضى PUD المُشخّص بالتنتظير الهضمي من ألم شرسوفي [22]. على الرغم من أن عدم الارتياح الناجم عن القرحة يتركز عادة في المنطقة الشرسوفية، فإنه قد يتوضّع أحياناً في الربعين العلويين الأيمن أو الأيسر أو في المراقين [23]. يمكن أن يحدث تشعّع للألم إلى الظهر، ولكنّ ألم الظهر كعرض أولي للقرحة هو غير نمطي. على الرغم من أنَّ ألم القرحة غالباً ما يكون حارقاً أو قاضماً أو يشبه الجوع من حيث النوعية، فإنَّ الانزعاج أو عدم الارتياح يمكن أن يكونا مبهمين.

يحدث الألم "الكلاسيكي" الناجم عن القرحة العفجية عندما يتم إفراز الحمض في ظل غياب مخزونٍ للأغذية. عادةً ما يتم إفراغ الطعام جيداً بعد 2 – 3 ساعات من تناول الطعام، ولكن يستمرُّ إفراز الأحماض المحرّضة بالغذاء لمدة 3 – 5 ساعات؛ وهكذا، تحدث أعراض القرحة العفجية الكلاسيكية بعد 2 – 5 ساعات من تناول الطعام. تحدث الأعراض أيضاً بشكلٍ كلاسيكي في الليل، بين الساعة 11 مساءً و الساعة 2 صباحاً. [23]
تشيرُ قدرة العوامل القلوية، الطعام، مضادات الإفرازات على إزالة الأعراض إلى دور الحمض في توليدها.

عسر الهضم المحرّض بالطعام - يمكن أن تترافق القرحة الهضمية أيضاً مع أعراض محرّضة بالطعام، كالألم الشرسوفي الذي يزداد سوءاً مع الطعام و التجشؤ بعد الوجبة و الامتلاء الشرسوفي، الشبع المبكر، عدم تحمّل الطعام الدسم و الغثيان و أحياناً الإقياء.
يبدو أن الأعراض التي يحرضها الطعام لدى مرضى القرحة تعكس مشاركة ما بين التعصيب الحشوي و نقص الحركة (dysmotility) في الجهاز الهضمي [24] .

عسر الهضم الشبيه بالقلس المعدي المريئي - كثيراً ما تترافق القرحة الهضمية مع القلس المعدي المريئي. وجدت دراسة مراجعة منهجية أن 46 % من مرضى القرحة المشخصة بالتنظير يعانون من حرقة فؤاد أو قلس الحمض [22].

أعراض أخرى في الجهاز الهضمي – يعدُّ الإمساك [22] و الأعراض النموذجية لمتلازمة الأمعاء الهیوجة (كالمغص، الألم البطني حول السرة المتعلق بتغيّر وظيفة الأمعاء و غالباً ما تتحسن عن طريق طرح الفضلات البرازية) [25] شائعة أيضاً لدى مرضى القرحة الهضمية .

القرحة الصامتة - في كثير من الأحيان، تكون القرحة الهضمية غير عرضية. حيث يتظاهر ما بين 43 – 87% من مرضى القرحة الهضمية النازفة دون عسر هضم سابق أو غيره من الأعراض المعوية المعوية [26]. كذلك كثيراً ما يحدث انتقاب القرحة دون أعراض سابقة . قد يكون هذا التظاهر "الصامت" أكثر تواتراً لدى المرضى المسنين و ربما في الأفراد الذين يستخدمون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية [27]. كما تكشف المسوحات التنظيرية للأفراد غير العرضيين وجود قرحات صامتة متكررة . على سبيل المثال، في دراسة من تايوان، كان 11% من 6457 شخصاً خضعوا لمسح بالتنظير الهضمي مصابين بقرحة هضمية، و كان 70% من هؤلاء الأشخاص غير عرضيين [28] .

القيمة التنبؤية للأعراض – لدى مرضى القرحة الهضمية، غالباً ما يكون هناك ترابط ضعيف بين وجود تقرحات تنظيرية و الأعراض . و قد أظهرت الدراسات الطولية أن ما يصل إلى 40 % من مرضى القرحة الشافية تنظيرياً لديهم أعراض دائمة، في حين أن 15 – 44 % من أولئك الذين أصبحوا غير عرضيين لا يزال لديهم حفرة قرحية بالتنظير [29,30]. و بالتالي، فإن اختفاء الأعراض لا يضمن شفاء القرحة، ولا يتنبأ استمرار الأعراض باستمرار وجود حفرة قرحية. كما أنه لدى مرضى عسر الهضم غير المستقصى، لا تتنبأ الأعراض بدقة بوجود أو عدم وجود مرض عضوي [31] .

5-تشخيص الداء القرصي الهضمي (PUD diagnosis)

هنالك اعتباران هامان في تشخيص الداء القرصي الهضمي:

- 1- تحديد ما إذا كانت أعراض عسر الهضم ناجمة عن الداء القرصي الهضمي.
- 2- تحديد السبب النوعي للقرحة المكتشفة تنظيرياً أو شعاعياً.

لا يمكن الاعتماد على الأعراض لوحدها لتمييز PUD عن غيره من أسباب عسر الهضم.

يتم وضع التشخيص بشكل عام بالتنظير الهضمي العلوي، كذلك يعتمد تأكيد التشخيص النهائي على السياق السريري. على سبيل المثال، هنالك حاجة دائماً لتأكيد التشخيص النهائي لدى مرضى النزف الهضمي أو المرضى مع أعراض إنذارية أخرى (كالشبع المبكر، عسرة البلع، نقص الوزن، النزف الهضمي الخفي أو أي فقر دم غير مبرر). في المقابل، قد يكون اتباع The test and treat approach لكشف الملوية البوابية (اختبار اليوريا التنفسي و اختبار المستضد البرازي) مناسباً للمرضى الشباب دون أعراض إنذارية.

1- التحاليل الدموية (Blood tests)

لا يوجد تحليل دموي يمكن الاعتماد عليه للتنبؤ بوجود الداء القرصي الهضمي. بشكل عام يتم إجراء تعداد دم كامل (CBC) و كيميائيات (بما في ذلك وظائف الكبد و مستويات كرياتينين المصل). قد تكون المستويات المصلية للأميلاز و الليباز مفيدة. تُعد القيم الطبيعية لهذه التحاليل مطمئنة، في حين قد تساعد القيم غير الطبيعية في التوجيه لطلب تحاليل أخرى. على سبيل المثال، يتطلب وجود فقر دم بعوز الحديد غير متوقع تقييماً أكثر دقة و يزيد الشبهة بوجود خباثة مستبطنة.

2- التنظير الهضمي (Endoscopy)

2 – 1 كشف الداء القرصي: إن التنظير الهضمي العلوي هو أكثر الاختبارات التشخيصية أهمية بدقة تصل إلى 96% و حساسية تصل إلى 92% و نوعية تصل إلى 100% [32].

و يمكننا بواسطة هذا الإجراء التشخيصي أخذ الخزعات للدراسة النسيجية و عينات الفرشاة للدراسة الخلوية في سياق القرحة المعدية لتفريق القرحة الحميدة عن الآفات الخبيثة، و كذلك يسمح بالكشف عن الخمج بالملوية البوابية مع خزعات من غار المعدة لاختبار اليورياز السريع و/أو الدراسة النسيجية.

2 – 2-تمييز قرحة المعدة الحميدة عن السرطان عند التنظير: تملكُ القرحات الحميدة حوافاً ناعمة، منتظمة و مدوّرة، مع وجود قاعدةٍ مسطحةٍ و ناعمةٍ (الشكل 2).



الشكل (2): صورة لتنظير هضمي علوي تُظهر قرحةً معزولةً في بصلة العفج، ذات قاعدةً مسطحة ناعمة و حواف منتظمة.

بالمقابل، تقترح المظاهر التالية الخباثة بالتنظير الهضمي أو بالتصوير الشعاعي:

- تبارز الكتلة المتقرّحة باتجاه اللمعة.
- الطيّات المحيطة بالقرحة هي عقيدية، معجّرة (clubbed)، ملتحمة، أو تتوقف عند حافة القرحة.
- الهوامش متدلّية، غير منتظمة أو متسمكة.

من الضروري أخذ عدة خزعات من القرحات المعديّة (GUs) ، و ينبغي إجراؤها حتى في الآفات ذات المظهر التنظيري الحميد حيث أن القرحات ذات المظهر الحميد قد تخفي وراءها خباثة [33].

يكون احتمال الخباثة أكبر في القرحات المعديّة الكبيرة، و لكن يمكن العثور على السرطان في الآفات الأصغر من 1 سم . كان العدد الأمثل من الخزعات مثار جدلٍ و نقاش، و ربما يعتمد على التقنية، حيث تعتبر أربع خزعاتٍ ضخمةٍ من حواف القرحة مكافئةً ل 6 – 8 خزعات بحجم

عاديّ (1.1±2.4 ملم)، وهو العدد الذي أظهر أنه يكشف الغالبية العظمى من السرطانات. [33]

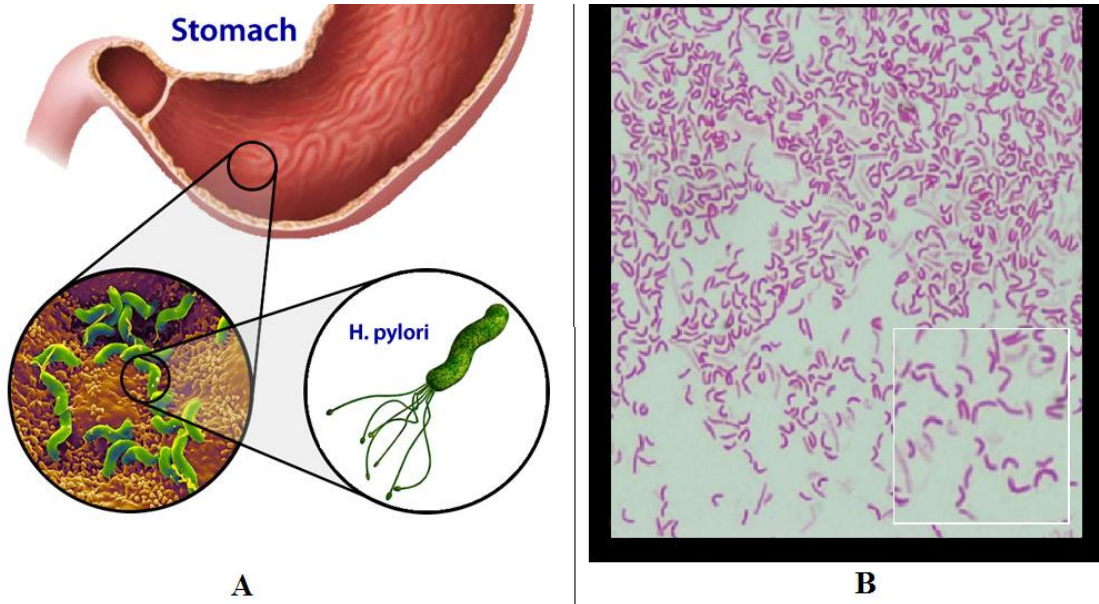
2 – 3- المتابعة بعد التنظير الهضمي لاستبعاد الخباثة: تمّ تأييد فكرة إعادة التنظير بعد المعالجة لتأكيد الشفاء من القرحة المعدية والتأكد من أنّ الآفات حميدة. و مع ذلك، مع انخفاض معدّل الإصابة بسرطان المعدة في البلدان المتقدمة، زيادة استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، و القلق على تكاليف الرعاية، فقد تم التشكيك في هذه الممارسة القياسية. إنّ الأدلة في الأدب الطبي محدودة ومثيرة للجدل، و تختلف الممارسات إلى حد كبير [34]، و هناك حاجة إلى مزيدٍ من البيانات لتوجيه التدبير.

6- الخمج بالملوية البوابية (Helicobacter pylori infection)

6 - 1 - تعريف الملوية البوابية (H. pylori):

هي جرثومة سلبية غرام، أليفة للهواء، تملك شكلاً حلزونياً و أسواطاً، تقيس حوالي 3.5 ميكرون طولاً و 0.5 ميكرون عرضاً (الشكل 3). تم عزلها لأول مرة في عام 1983 من عينات خزعة معدية لمريض مصاب بالتهاب معدة مزمن [35].

بالإضافة إلى خصائصها الشكلية، فإنها تملك خصائص كيميائية حيوية مميزة، فامتلاكها لفعالية اليورياز (urease) أمر حيوي في بقائها و استعمارها، حيث يتم إنتاجه بوفرة و يشكل أكثر من 5% من الوزن البروتيني الكلي للجرثوم. إن فعالية اليورياز الجرثومية هامة من الناحية السريرية نظراً لأنها تشكل الأساس للعديد من الاختبارات التشخيصية الغازية و غير الغازية لكشف الخمج بها.



الشكل (3) A: صورة ترسيمية للملوية البوابية، B: صورة بتلوين غرام تحت المجهر بتكبير X1000 من خزعة معدة

6 - 2 - تشخيص الخمج:

إنَّ إجراء الاختبارات للكشف عن الخمج بالملويّة البوابيّة هو أمرٌ ضروريٌّ لدى جميع مرضى الداء القرحيّ الهضمي.

تشمل المبادئ التوجيهية (guidelines) للكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (ACG) لعلاج الخمج بالملويّة البوابيّة لعام 2017 التوصيات التالية لاختبارات الملويّة البوابيّة [36]:

- جميع المرضى مع داء قرحيّ هضميّ فعّال أو الذين يملكون سوابق للمرض (باستثناء وجود شفاء سابق موثّق من الخمج بالملوية البوابية)، مرضى الدرجة المنخفضة من لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بمخاطيّة المعدة (MALT)، أو وجود سوابق استئصال تنظيريّ لسرطان معدة باكر.
- مرضى عسر الهضم الذين يخضعون لتنظير هضمي علوي (خزعات من المعدة).
- المرضى الموضوعون على علاج طويل الأمد بجرعة منخفضة من الأسبرين.
- المرضى الذين سيبدأون بعلاج طويل الأمد بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
- مرضى فقر الدم بعوز الحديد غير المفسّر.
- البالغون المصابون بفرطريّة نقص الصفائح مجهولة السبب (ITP).

توصي أيضاً هذه المبادئ التوجيهية بإجراء اختبارات بعد العلاج لتأكيد الشفاء من الخمج بالملويّة البوابيّة باستخدام اختبار اليوريا التنفسي، اختبار المستضد البرازي، أو الاختبارات المستندة على الخزعة وذلك بعد 4 أسابيع على الأقل من إكمال العلاج بالصادات الحيويّة و بعد إيقاف العلاج بمثبطات مضخة البروتون (PPI) ل 1 - 2 أسبوع.

6-3 – اختبارات التشخيص [37]:

هنالك العديد من الطرق الممتازة لتشخيص الخمج بالملوية البوابية، منها ما هو غازٍ و منها ما هو غير غازٍ. و يعتمد اختيار الطريقة المناسبة على السياق السريري، الاختبار المتوفر، و استخدام الأدوية (مثل مثبطات مضخة البروتون PPI و الصادات الحيوية) التي قد تقلل من كثافة الجرثوم و بالتالي تؤثر على دقة الاختبارات لتشخيص الخمج الفعال.

الطرق غير الغازية لتشخيص الخمج بالملوية البوابية:

الاختبارات المصلية:

- اختبار IgG المصلي
- المعايرة اللعابية
- معايرة IgG في البول

اختبار اليوريا التنفسي:

- 13C-urea breath tests.
- 14C-urea breath tests.

اختبار اليوريا الدموي:

- 13C-urea blood test.

اختبار المستضد البرازي:

- اختبارات المستضد البرازي متعدد النسائل
- اختبارات المستضد البرازي وحيد النسيلة
- اختبارات المستضد البرازي السريعة

الطرق الغازية لتشخيص الخمج بالملوية البوابية: تتطلب إجراء تنظير هضمي علوي:

- اختبار اليورياز على الخزعة (اختبار اليورياز السريع) (rapid urease test)
- الدراسة النسيجية.
- الدراسة الخلوية للعينات المأخوذة بالفرشاة.
- الزرع الجرثومي للخزعة.

عادةً ما يتم إجراء التنظير الهضمي العلوي لتشخيص الأمراض المرتبطة بالملوية البوابية، مثل الداء القرحي الهضمي، التهاب المعدة الضموري، و لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بمخاطية المعدة (MALT) و سرطان المعدة.

التنظير هو الأداة المستخدمة بشكل روتيني للحصول على عينات - عادة ما تكون العينات هي خزعات من مخاطية المعدة - لإجراء المزيد من الدراسات على الاختبارات الغازية الأخرى، بما في ذلك اختبار اليورياز السريع، الدراسة النسيجية، الزرع الجرثومي، و الأساليب الجزيئية.

الغار (antrum) هو الموقع المفضل للخزعات للكشف عن خمج الملوية البوابية في معظم الحالات، لكن تُقترَح خزعة الجسم (corpus) من الانحناء الكبير للمعدة لدى مرضى ضمور الغار أو حوّل الأمعاء لتجنب النتائج السلبية الكاذبة [38] [39]. يؤدي التوزع غير المتساوي للملوية البوابية في المعدة في الظروف السريرية المختلفة إلى أخطاء في أخذ العينات في الفحوص المستندة إلى الخزعة، و قد أجريت عدة محاولات لتشخيص الخمج بالملوية البوابية مباشرة أثناء إجراء التنظير الهضمي العلوي.

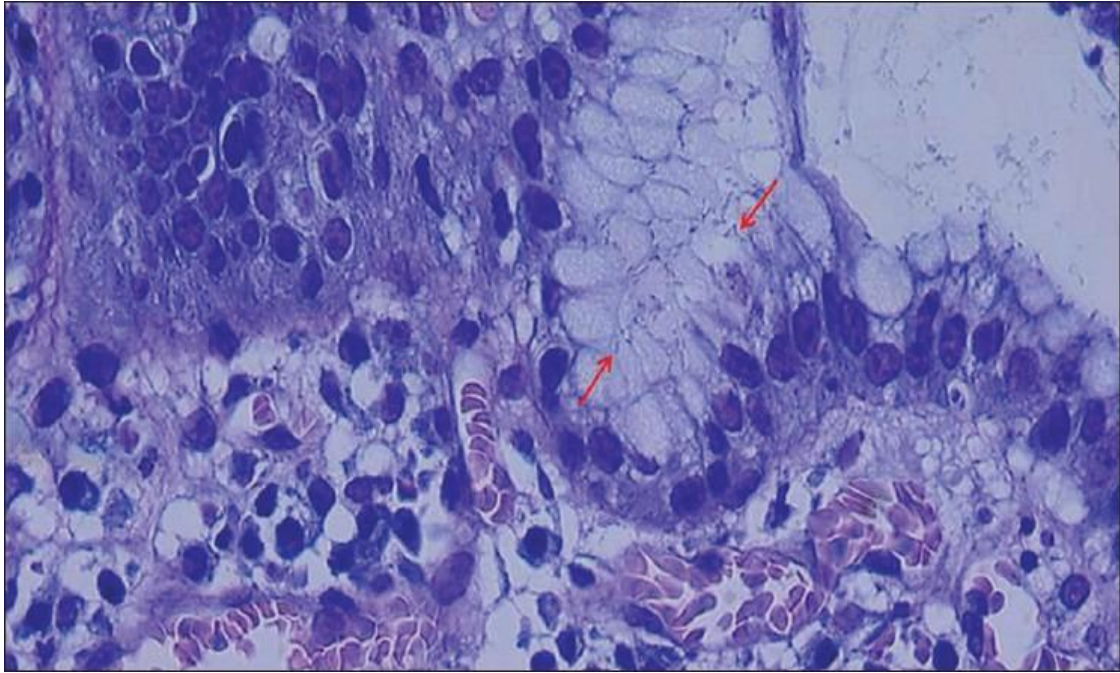
إنّ معظم مظاهر مخاطية المعدة المشاهدة بالتنظير الهضمي العلوي التقليدي كالأحمرار، تورّم الغشاء المخاطي أو التغيرات العقدية ليست نوعيّة بما يكفي لتشخيص خمج الملوية البوابية، و توفر قيمة محدودة في التشخيص الدقيق [40]. على الرغم من أن المراقبة الدقيقة عن قرب لنمط الغشاء المخاطي في المعدة باستخدام التنظير الهضمي قد تزيد من دقة التشخيص، إلا أنها قد تستغرق وقتاً طويلاً و لا تحقق نتائج أفضل من الاختبارات الغازية الأخرى [41].

الدراسة النسيجية للخزعات:

تعتبر الدراسة النسيجية المعيار الذهبي في الكشف المباشر عن خمج الملوية البوابية و كذلك هي الطريقة الأولى المستخدمة للكشف عن الملوية البوابية. و مع ذلك، تؤثر العديد من العوامل على الدقة التشخيصية للدراسة النسيجية، مثل الموقع، حجم و عدد الخزعات، طرق التلوين، مثبطات مضخة البروتون (PPI)، الصادات الحيوية و خبرة طبيب التشريح المرضي. قد يؤدي استخدام مثبطات مضخة البروتون (PPI) إلى نتائج متناقضة للفحص النسيجي و يوصى بإيقاف PPI لمدة أسبوعين قبل إجراء الفحص النسيجي [42]. يمكن أن تقلل زيادة عدد الخزعات من الموقع المناسب من خطأ أخذ العينات و من نتائج السلبية الكاذبة بالفحص النسيجي فضلاً عن غيرها من الاختبارات القائمة على الخزعة.

عادة ما يوصى في الممارسة السريرية بأخذ خزعات من غار و جسم المعدة و إنّ أخذ عينتين على الأقل من الغار و الجسم هي الاستراتيجية الأكثر منطقية التي تضمن الفائدة التشخيصية القصوى، كما أنّ خزعة الجسم أمرٌ مهمٌ لتشخيص الملوية البوابية على خلفية التهاب المعدة الضموري. [43]

إنّ التلوين هو الجزء الحاسم من الفحص النسيجيّ و قد استخدمت العديد من الملونات مثل تلوين الهيماتوكسيلين – أيوزين (H&E) (Hematoxylin and Eosin) الروتيني، تلوين جيمسا (Giemsa) و التلوينات المناعية النسيجية للكشف عن الملوية البوابية. على الرغم من أن التلوين المناعي النسيجي هو التلوين الأكثر حساسية و نوعية، فإنّ تلوين الهيماتوكسيلين – أيوزين (H&E) (Hematoxylin and Eosin) هو عادة ممتاز لتحديد مورفولوجيا المعدة و كافٍ لتشخيص خمج الملوية البوابية في الممارسة السريرية الروتينية. إذا لم تكن التلوينات المناعية النسيجية متاحة، فإنّ تلوين Giemsa المعدّل (ممدد 2%) هو الطريقة المفضّلة في الممارسة السريرية لأنها بسيطة وعالية الحساسية و أقل تكلفةً [44].



الشكل (4): تلوين غيمزا لخزعة نسيجية من الجهاز الهضمي تُظهر وجود الملوية البوابية (الأسهم)

7 - القرحة الهضمية سلبية الملوية البوابية، سلبية NSAIDs (القرحة الهضمية مجهولة السبب) (Idiopathic ulcer disease)

إنّ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما في ذلك الأسبرين و خمج الملوية البوابية هما السببان الرئيسيان في الداء القرحي الهضمي. أظهرت الدراسات المنشورة في ثمانينات و تسعينات القرن المنصرم، أنّ الملوية البوابية كانت موجودة في أكثر من 90 % من مرضى القرحة العفجية (DU) و حوالي 70 % من مرضى القرحة المعدية (GU) [45].

اقتُرحت الدراسات الأحدث في الغرب أن وبائيات الداء القرحي الهضمي قد تغيرت بشكلٍ دراماتيكيٍّ، مع تناقصٍ في معدّل الحدوث العام للمرض، و زيادة في نسبة الداء القرحي الهضمي سلبي الخمج بالملوية البوابية [46] [47].

في مراجعةٍ حديثةٍ لـ 73 دراسة أجريت في جميع أنحاء العالم من 1999 إلى 2003 و قيّمت الخمج بالملوية البوابية لدى 16080 مريض قرحةٍ عفجيةٍ، وجدت أن 88 % فقط من المرضى مخموجون، و انخفضت هذه النسبة إلى 77% في تلك الدراسات التي أجريت ما بين 2003-2008 [48].

يُعزى ذلك إلى انخفاض الخمج بالملوية البوابية بسبب زيادة جهود القضاء عليه و كذلك زيادة استخدام مثبطات مضخة البروتون (PPIs) لحماية المعدة لدى مستخدمي NSAIDs . في الوقت نفسه، كان هناك زيادة في استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما في ذلك الجرعة المنخفضة من الأسبرين (≥ 325 ملغ / يوم) لدى الأفراد الأكثر تقدماً في العمر [49].

يعرّف الداء القرحي الهضمي مجهول السبب (idiopathic peptic ulcer disease) (IPUD) بأنه القرحة الهضمية السلبية للخمج بالملوية البوابية و غير الناجمة عن تناول NSAIDs.

أظهرت التقارير أنّ هنالك ازدياداً في انتشار IPUD حيث يتراوح ما بين 20-40% في أمريكا الشمالية [50] [51]، و في شمال أوروبا ما بين 10-15% [52] [53]، و في جنوب أوروبا 1.1-4.8% [54] [55]. في حين أنها لا تزال منخفضة في الدول الآسيوية مثل اليابان (1.3%) [56] و هونغ كونغ (4.2%) [57].

وجدت دراسةً حشديّةً كبيرةً مركزها في المملكة المتحدة شملت مليون و 49689 مريض داء قرحيّ هضميّ غير مختلط بين عامي 1997 و 2005 تراجعاً في حدوث PUD بشكل عام، و انخفاضاً في الحالات إيجابية الخمج بالملوية البوابية (من 35% إلى 29%) و زيادة في الحالات سلبية الخمج بالملوية البوابية (من 5% إلى 12%) خلال هذه الفترة الزمنية [58].

تساءل بعض الباحثون عمّا إذا كانت هذه الزيادة حقيقية أم أنها نتيجة لأخطاءٍ منهجيةٍ في استبعاد خمج الملوية البوابية في المجموعات المدروسة [59].

لا توجد تقنية تكشف الخمج بالملويّة البوابيّة بحساسية 100% و نوعية 100%، وبالتالي فمن الضروري استخدام مشاركةٍ لعدّة طرقٍ لتجنب الخطأ في تصنيف حالة الخمج.

و يوضح الجدول (1) نسبة الحساسية و النوعية للطرق المستخدمة لتشخيص الخمج بالملويّة البوابيّة.

الجدول (1): نسبة الحساسية و النوعية للطرق المستخدمة لتشخيص الخمج بالملوية البوابية		
الاختبار التشخيصي	الحساسية	النوعية
اختبار IgG المصلي	85-94%	80-95%
اختبار اليوريا التنفسي UBT	90-96%	90-98%
اختبار المستضد البرازي	88-98%	90-98%
اختبار اليورياز السريع على الخزعة RUT	88-95%	95-99%
الدراسة النسيجية للخزعة	93-96%	97-99%
الزرع الجرثومي للخزعة	80-94%	100%

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفية البحث و أهميته:

تعرّف القرحة الهضمية بأنها أذية موضعية في مخاطية الجهاز الهضمي تمتد على الأقل للطبقة العضلية المخاطية بقطر 5 ملم أو أكثر-بينما تسمى الأذية بقطر أقل من 5 ملم بالسحجة-و تعتبر جرثومة الملوية البوابية السبب الأشيع لها فيما أصبحت مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) حالياً السبب الأشيع في الدول المتقدمة.

أظهرت دراسات متعددة في السنوات الماضية زيادةً في معدل حدوث القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD) (idiopathic peptic ulcer disease) و التي تعرّف بأنها القرحة الهضمية غير المسببة بعوامل الخطر المذكورة أي جرثومة الملوية البوابية أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

تتباين معدلات حدوث القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD) بين مختلف الدراسات العالمية باختلاف توزعها الجغرافي و وفقاً لعوامل أخرى. في سورية، ما يزال هذا الموضوع غير مدروس بالشكل الكافي على الرغم من أهميته من ناحية الخيارات العلاجية بالإضافة لأهميته من الناحية الوبائية لذا تم إعداد هذا البحث لتحديد المسببات الشائعة للقرحة الهضمية و نسبة كل منها لدى مرضى الداء القرحي المراجعين لمشفى وزارة التعليم العالي في دمشق .

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى:

- تحديد نسبة انتشار المسببات الشائعة للداء القرحي الهضمي أي:

- 1- نسبة انتشار القرحات الهضمية الناجمة عن جرثومة الملوية البوابية لوحدها.
- 2- نسبة انتشار القرحات الهضمية الناجمة عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لوحدها.
- 3- نسبة انتشار القرحات الهضمية الناجمة عن كل من الملوية البوابية و NSAIDs.
- 4- نسبة انتشار القرحات الهضمية بغياب كل من الملوية البوابية و NSAIDs (IPUD).

- تحديد الخصائص السريرية والتنظيرية و عوامل الخطر للقرحات الهضمية مجهولة السبب (IPUD) و مقارنتها ببقية القرحات الهضمية.

عينة البحث:

المرضى المشخص لهم داء قرحي هضمي (PUD) مثبت بالتنظير الهضمي العلوي سواءً المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي أو المراجعين للعيادات الخارجية في كلا المشفيين خلال فترة عام من آب 2017 حتى آب 2018.

معايير الاشتمال في البحث:

1. المرضى بعمر أكبر من 18 سنة.
2. المرضى المثبت لهم بالتنظير الهضمي العلوي وجود قرحة معدية و/أو قرحة عفجية مع أخذ خزعات نسيجية.
3. المرضى الذي وافقوا على الدخول في البحث.

معايير الاستبعاد من البحث:

1. المرضى بعمر أصغر من 18 سنة.
2. مرضى الداء القرحي الهضمي الذين أجري لهم تنظير هضمي علوي و لكن لم يتم أخذ خزعات نسيجية.
3. المرضى الذين كانوا موضوعين على علاج بالستيروئيدات القشرية، الصادات الحيوية، أدوية العلاج الكيماوي، و مثبطات مضخة البروتون (PPI) خلال آخر 4 أسابيع من التنظير الهضمي العلوي.
4. المرضى الذين أكدت لديهم نتائج التشريح المرضي للخزعات النسيجية وجود قرحات هضمية خبيثة.
5. المرضى المجري لهم تنظير هضمي علوي أبدى وجود سحجة (غير محقق لتعريف القرحة الهضمية من حيث العمق و الامتداد).
6. مرضى داء كرون (Crohn's Disease).
7. وجود مشكلة كبدية، كلوية أو تخثرية.
8. وجود خباثة مستبطنة.
9. المرضى الذين في سوابقهم انتقاب قرحة هضمية أو جراحة على المعدة.
10. الحالات التي رفض فيها المريض المشاركة في البحث.

مواد و طرق إجراء البحث:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة (cross - sectional)

مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعيّ و مستشفى الأسد الجامعيّ في دمشق.

زمن الدراسة: آب 2017 - آب 2018

خضع جميع المشاركين في هذا البحث لتقييم سريري، تنظيري و مخبري.

1- التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة و توثيق المعلومات المتعلقة بما يلي:

1. العمر.
2. الجنس.
3. التدخين و تم تقسيم المرضى إلى فئتين:
 - غير مدخن إطلاقاً (never - smoker).
 - مدخن (سواء حالي أو سابق): المدخن السابق هو الذي أقلع عن التدخين منذ 12 شهر على الأقل.
4. تناول الكحول: حيث يعتبر الشخص كحولياً مزمناً عندما يتعاطى 50 غ كحول يومياً و لفترة زمنية لا تقل عن 5 سنوات.
5. الأعراض السريرية عند التظاهر و استطباب إجراء التنظير الهضمي العلوي.
6. السوابق المرضية و الأمراض الحالية سواء بالاستجواب المباشر للمريض و مرافقيه أو من خلال الاطلاع على سجلاته الطبية (الداء القلبي الإكليلي، القصور الكلوي المزمن، أمراض و التهابات المفاصل، قصور القلب، قصة حديثة لنشبة دماغية إقفارية، استشفاء حديث في العناية المشددة، تشمع كبد).

7. تمّ الحصول على معلومات مفصلة عن السوابق الدوائية للمريض خلال الثلاثين يوماً السابقة من خلال استبيان مفصّل:
كاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) بما فيها الأسبرين،
الستيروئيدات القشرية، الصادات الحيوية، أدوية العلاج الكيماوي، و مثبطات مضخة
البروتون (PPI)، و ذلك إمّا من خلال استجواب المريض أو مقدّمي الرعاية الصحيّة له
أو من خلال العودة إلى الأضابير و السجلات الطبية و تقارير الخروج الخاصة
بالمريض.

2- تشخيص القرحة الهضمية:

خضع جميع المرضى المشمولين في هذا البحث لإجراء تنظير هضمي علوي باستخدام منظار
(EVIS EXERA II CV-180 ; Olympus)
من قبل طبيب أخصائي بالأمراض الهضمية و تم تشخيص القرحة الهضمية بوجود فقد للمخاطية
الطبيعية بمقدار ≤ 5 مم و توثيق المعلومات المتعلقة بما يلي:

- موقع القرحة الهضمية (معدية – عفجية – معدية عفجية)

تمّ أخذ 4 خزعات، اثنتين من جسم المعدة و الأخرتين من الغار و إرسالهما لمخبر التشريح
المرضي.

3- تشخيص الخمج بالملوية البوابية:

تمّ تشخيص وجود الملوية البوابية في الخزعات النسيجية بعد الدراسة المجهرية و ذلك بعد
تلوينها بصبغة غيمزا (Giemsa staining).

حيث تمّ اعتبار المريض إيجابياً للملوية البوابية في حال أثبتت الدراسة النسيجية وجودها.
و سلبياً للملوية البوابية في حال لم تُظهر الدراسة النسيجية وجودها.

تمّ تشخيص الداء القرحي الهضمي مجهول السبب (IPUD) كما يلي:
وجود قرحة هضمية (معدية و/أو عفجية) دون وجود دليلٍ بالتشريح المرضي للخزعات
المأخوذة على وجود الملوية البوابية و دون تعرّض سابق للأسبرين أو مضادات الالتهاب غير
الستيروئيدية (NSAIDs) خلال الأسابيع الأربعة السابقة لإجراء التنظير الهضمي العلوي.

الطرق الإحصائية المتبعة :

توصيف العينة:

- المتغيرات الوصفية: قمنا بالاعتماد على النسب المئوية و الأشكال البيانية (Pie chart) (Bar chart) .
- المتغيرات الكمية: تم استخدام مقاييس التشتت: (المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري، المجال).

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) و كذلك برنامج Excel 2010. تم استخدام مستوى الأهمية 5% و يقابله فاصلة ثقة (CI) 95%.

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- تحليل One – way ANOVA أو اختبار ت – ستودنت (t – student test) لمقارنة المتوسطات الحسابية .
 - اختبار كاي – مربع (chi-square) لمقارنة المتغيرات الفئوية.
- لتحديد عوامل الخطر المترافقة مع الداء القرحي مجهول السبب، تم الاعتماد على طرق التحليل اللوجستي متعدد المتغيرات. تم افتراض أن العوامل المرافقة الهامة إحصائياً هي عوامل منبئة بطريقة الانحدار اللوجستي.

ونعرض فيما يلي نموذجاً لكل من الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن نسبة انتشار المسببات الشائعة للقرحة الهضمية عند مرضى الداء القرحي الهضمي المقبولين أو المراجعين للمشفى الجامعية، و ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك , لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية :

- في حال موافقتك على الاشتراك سيتم إجراء تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات و إجراء دراسة نسيجية و جرثومية على هذه الخزعات من أجل دراسة نسبة انتشار الخمج بالملوية البوابية.
- ان هذه الاستقصاءات تجرى بشكل روتيني لجميع المرضى المقبولين في المشفى في هذه الحالة المرضية.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.
- لقد قرأت المعلومات الواردة اعلاه وكان لدي الفرصة لاطرح الاسئلة وحصلت على اجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

اسم الباحث: د. صبحي أيوب

توقيع الباحث:

الشكل (5): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

نسبة انتشار المسببات الشائعة للقرحة الهضمية عند مرضى الداء القرصي في مستشفى المواساة
و الأسد الجامعيين في دمشق

د. صبحي أيوب

الاسم:	العمر:	الجنس:
تاريخ القبول:	مكان الإقامة:	رقم الهاتف:
رقم الإضبارة:	التدخين:	الكحول:
السوابق المرضية:		
السوابق الدوائية (الصنف / الجرعة / مدة الاستخدام): • مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs): • الأسبرين: • الستيرويدات القشرية: • الصادات الحيوية: • أدوية العلاج الكيماوي: • مثبطات مضخة البروتون (PPI):		
استطباب التنظير الهضمي العلوي:		
نتيجة التنظير الهضمي العلوي:		
نتيجة التشريح المرضي للخزعات النسيجية:		
سبب القرحة الهضمية: - NSAIDs لوحدها: - ملوية بوابية لوحدها: - NSAIDs و ملوية بوابية معاً: - قرحة هضمية مجهولة السبب (لا ملوية بوابية و لا NSAIDs):		

الشكل (6): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج:

❖ توزع أفراد البحث حسب العمر

شمل هذا البحث 120 مريض بتشخيص داء قرحي هضمي مثبت تنظيرياً.

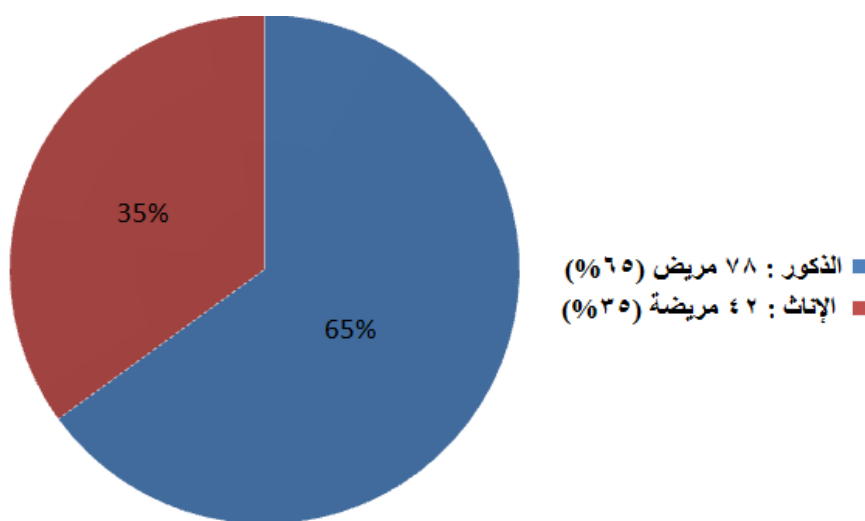
بلغ متوسط العمر لدى مرضى البحث 50.3 ± 15 سنة.

تراوحت أعمار المرضى ما بين 18 – 70 سنة، أي بمجال بلغ: 52 سنة.

❖ توزع أفراد البحث حسب الجنس

يوضح الجدول (2) والشكل (7) توزع أفراد البحث حسب الجنس.

الجدول (2): توزع أفراد البحث حسب الجنس		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	78 مريض	65 %
الإناث	42 مريضة	35 %
المجموع	120 مريض	100 %



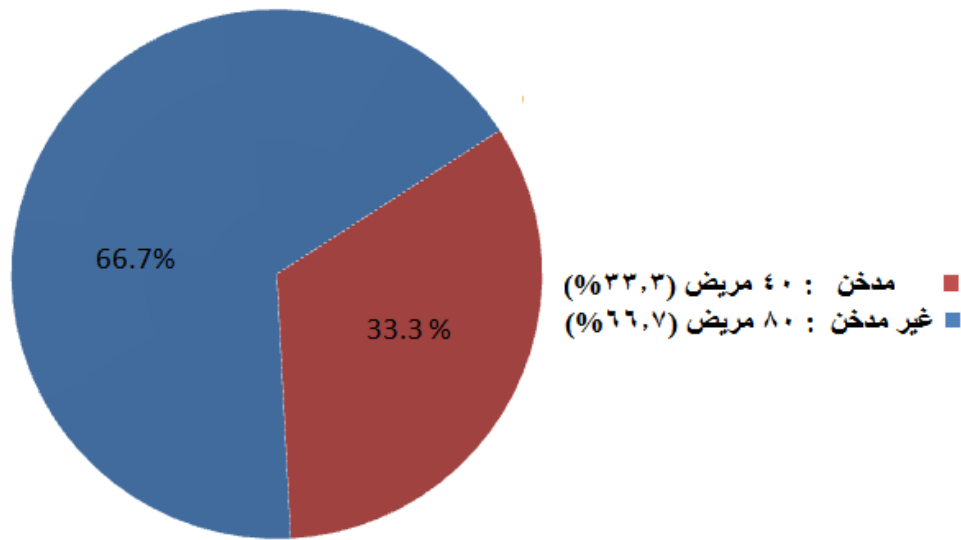
الشكل (7): توزع أفراد البحث حسب الجنس

❖ توزّع أفراد البحث حسب التدخين

بلغ عدد أفراد البحث المدخنين (سواء الحاليين أو السابقين) 40 مريض بنسبة 33.3% من مجمل العينة.

يوضّح الجدول (3) و الشكل (8) توزّع أفراد البحث حسب حالة التدخين.

الجدول (3): توزّع أفراد البحث حسب التدخين		
التدخين	العدد	النسبة المئوية
غير مدخن	80 مريض	66.7 %
مدخن	40 مريض	33.3 %
المجموع	120 مريض	100 %



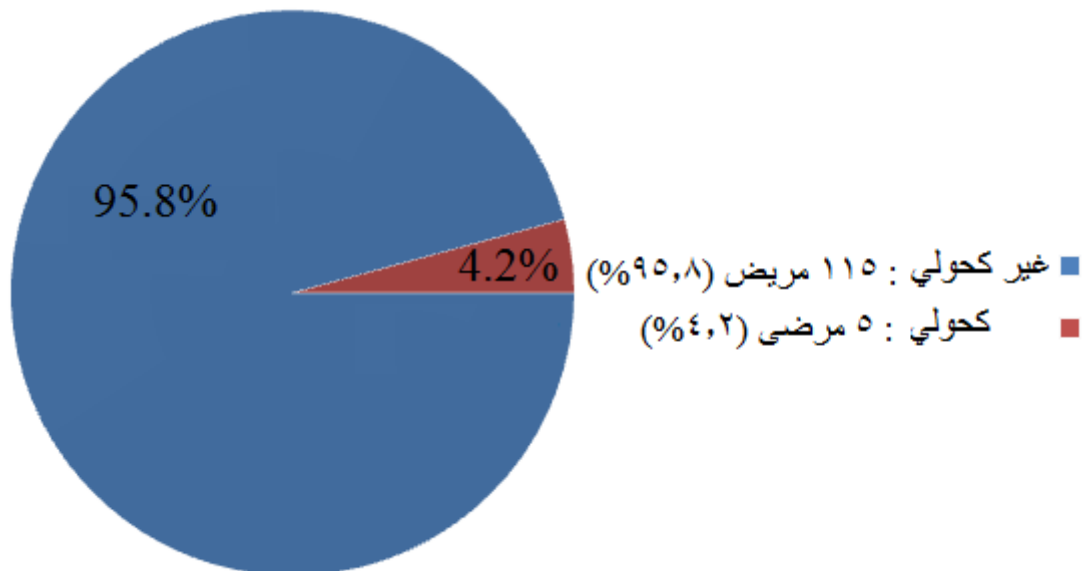
الشكل (8): توزّع أفراد البحث حسب حالة التدخين

❖ توزّع أفراد البحث حسب تناول الكحول

كان فقط 5 مرضى (4.2%) من أفراد البحث من مستهلكي الكحول بشكل مزمن.

يوضّح الجدول (4) و الشكل (9) توزّع أفراد عينة البحث حسب تناول الكحول.

الجدول (4): توزّع أفراد البحث حسب تناول الكحول		
الكحول	العدد	النسبة المئوية
كحولي	5 مرضى	4.2%
غير كحولي	115 مرضى	95.8%
المجموع	120 مريض	100%



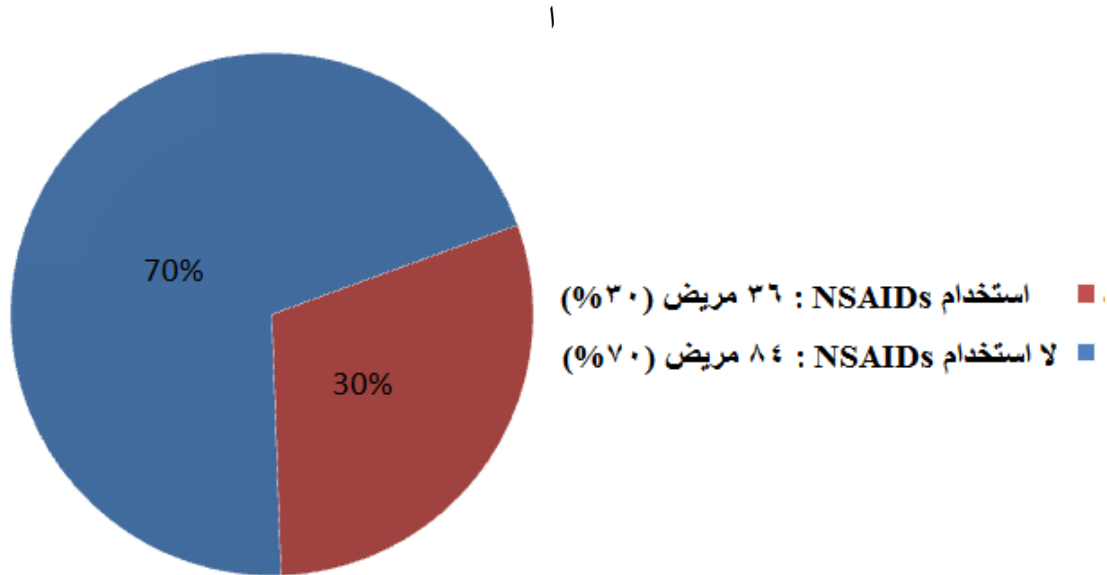
الشكل (9): توزّع أفراد البحث حسب استهلاك الكحول

❖ توزّع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs

بلغ عدد أفراد البحث الذين لديهم قصة استخدام لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) خلال الأربع أسابيع السابقة 36 مريض أي بنسبة 30 % من أفراد البحث.

يوضّح الجدول (5) و الشكل (10) توزّع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs.

الجدول (5): توزّع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs		
النسبة المئوية	العدد	NSAIDs
30 %	36 مريض	استخدام
70 %	84 مريض	لا استخدام
100 %	120 مريض	المجموع



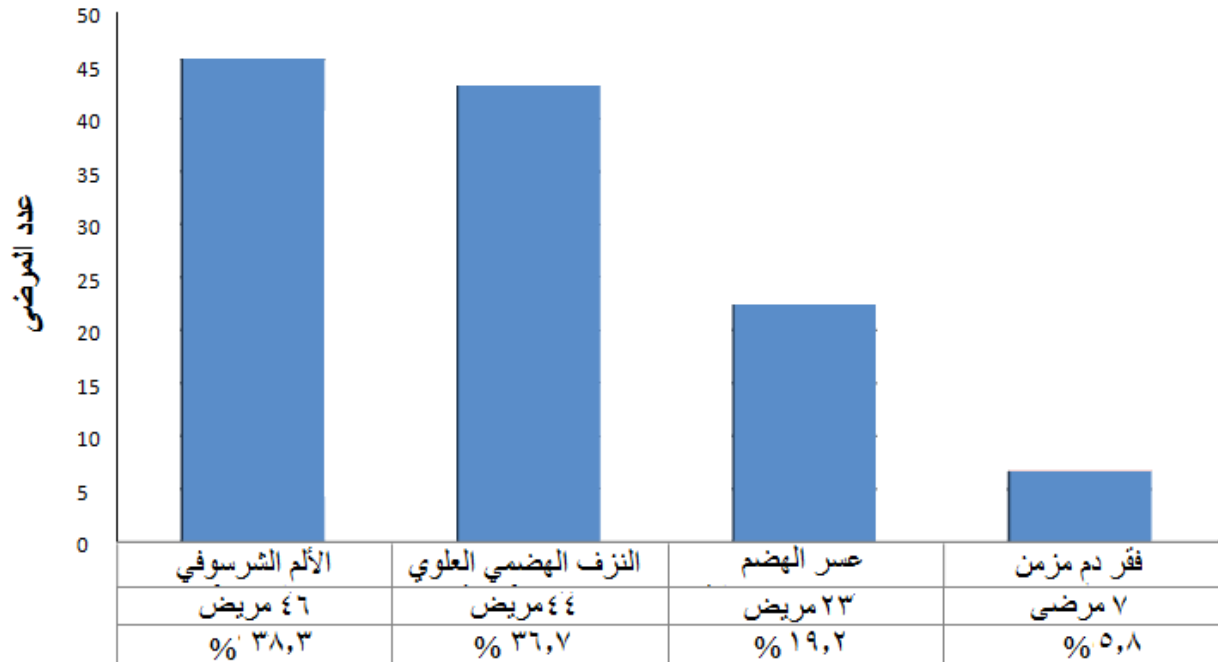
الشكل (10) : توزّع أفراد البحث حسب استخدام NSAIDs

❖ توزّع أفراد البحث حسب استطبّاب التنظير الهضمي العلوي

شكّل الألم الشرسوفيّ (46 مريض أي بنسبة 38.3% من العينة) و النزف الهضمي العلوي (44 مريض أي بنسبة 36.7% من العينة) أهمّ الشكايات التي راجع فيها مرضى البحث و استدعت إجراء التنظير الهضمي.

يوضّح الجدول (6) و الشكل (11) توزّع أفراد البحث حسب استطبّاب إجراء التنظير الهضمي العلوي.

الجدول (6): توزّع أفراد البحث حسب استطبّاب التنظير الهضمي العلوي		
الاستطبّاب	العدد	النسبة المئوية
ألم شرسوفي	46	38.3%
عسر هضم (dyspepsia)	23	19.2%
فقر دم مزمن	7	5.8%
نزف هضمي علوي	44	36.7%



الشكل (11): توزّع أفراد البحث حسب استطبّاب التنظير الهضمي العلوي

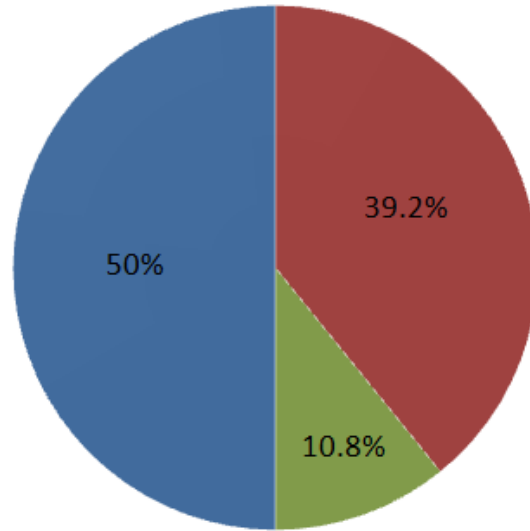
❖ توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية

تم اكتشاف وجود 133 قرحة هضمية (محققة للتعريف من حيث العمق و الامتداد) لدى 120 مريض مجرى لهم تنظير هضمي علوي.

شكلت القرحات المعدية أغلبية القرحات الهضمية بواقع 73 قرحة (54.8%)، و شكلت القرحات العفجية (45.2%) بواقع 60 قرحة. (شوهدت القرحات المعدية و العفجية معاً في 13 حالة).

يوضح الجدول (7) و الشكل (12) توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية المكتشفة أثناء التنظير الهضمي العلوي.

الجدول (7): توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية		
النسبة المئوية	العدد	موقع القرحة الهضمية
50%	60	قرحة معدية فقط
39.2%	47	قرحة عفجية فقط
10.8%	13	قرحة معدية – عفجية



■ قرحة معدية فقط : ٦٠ مريض (٥٠%)
 ■ قرحة عفجية فقط : ٤٧ مريض (٣٩,٢%)
 ■ قرحة معدية – عفجية : ١٣ مريض (١٠,٨%)

الشكل (12): توزع أفراد البحث حسب موقع القرحة الهضمية المشخصة تنظيرياً

❖ نسبة الخمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية

بلغ عدد مرضى القرحة الهضمية الذين أثبتت نتيجة التشريح المرضي للخزعات النسيجية وجود الملوية البوابية 96 مريض أي بنسبة 80 % من أفراد البحث.

وجدت الملوية البوابية في 50 قرحة معدية مفردة (من أصل 60 قرحة) أي بنسبة 83.3%.

و كذلك في 37 قرحة عفجية مفردة (من أصل 47 قرحة) أي بنسبة 78.7%.

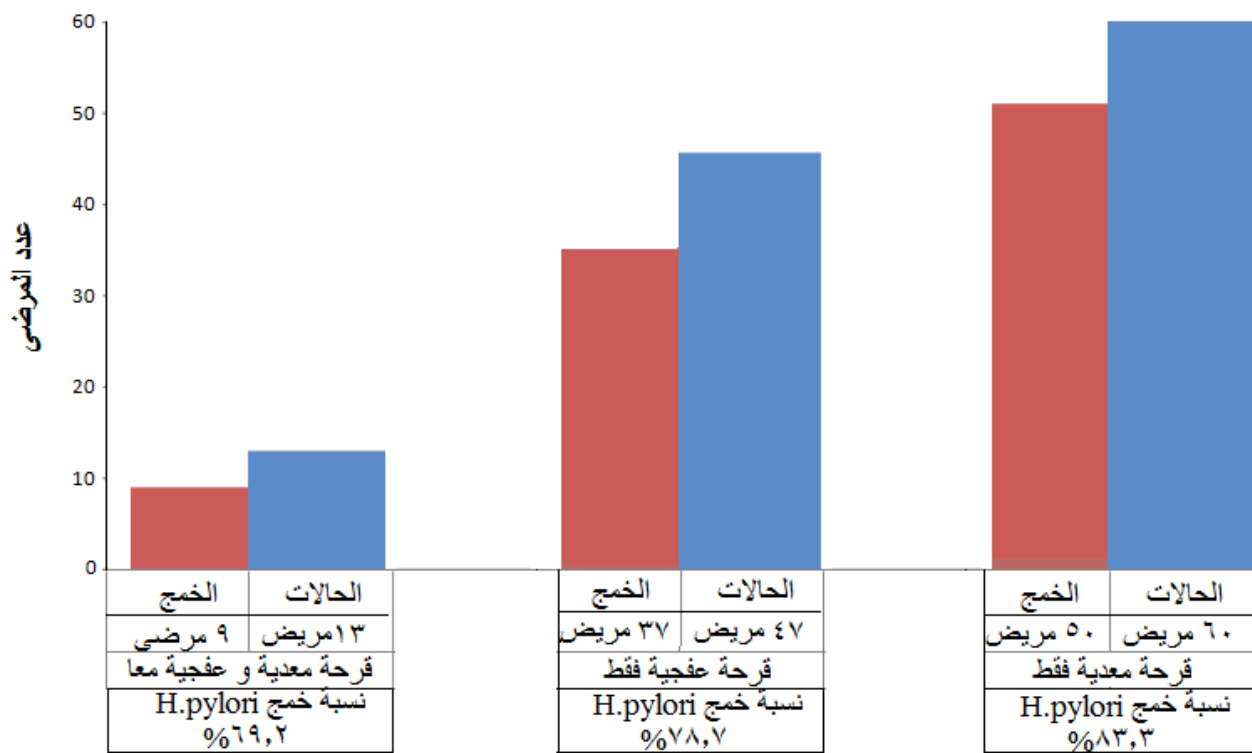
أما بالنسبة للقرحات المشتركة (المعدية-العفجية) فقد وجدت في 9 منها (من أصل 13 قرحة) أي بنسبة 69.2%.

و بذلك تكون الملوية البوابية مكتشفة في 59 قرحة معدية (من أصل 73 قرحة) أي بنسبة

80.8%، و في 46 قرحة عفجية (من أصل 60 قرحة) أي بنسبة 76.7%.

يوضّح الجدول (8) و الشكل (13): نسبة الخمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية.

الجدول (8): نسبة الخمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية			
موقع القرحة	العدد الكلي	عدد حالات الخمج بالملوية البوابية	نسبة الخمج بالملوية البوابية
المعدة لوحدها	60	50	83.3%
العفج لوحده	47	37	78.7%
المعدة و العفج معاً	13	9	69.2%

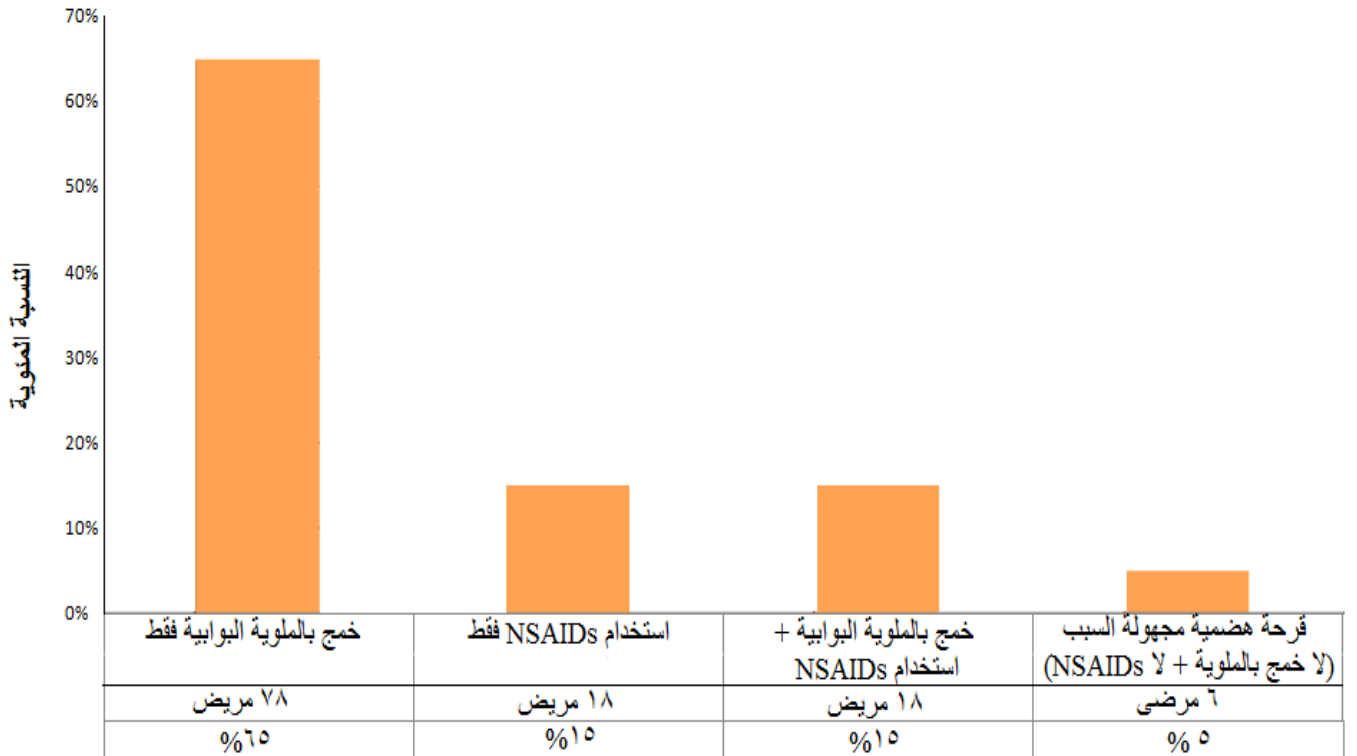


الشكل (13): نسبة الحمج بالملوية البوابية وفقاً لموقع القرحة الهضمية

❖ توزّع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية

بلغ عدد المرضى دون خمج بالملوية البوابية 24 مريض بنسبة 20% من أفراد البحث، من بين هؤلاء فإن 6 مرضى لم يكن لديهم قصة تناول NSAIDs . أي أنّ نسبة مرضى الداء القرحي الهضمي مجهول السبب (IPUD) (لا خمج بالملوية البوابية و لا تناول NSAIDs): 5% .
يوضّح الجدول (9) و الشكل (14) توزّع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية.

الجدول (9): توزّع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية		
النسبة المئوية	العدد	سبب القرحة
65%	78 مريض	الخمج بالملوية البوابية فقط
15%	18 مريض	NSAIDs فقط
15%	18 مريض	الخمج بالملوية البوابية + NSAIDs
5%	6 مرضى	قرحة مجهولة السبب (لا خمج بالملوية البوابية + لا NSAIDs)



الشكل (14): توزّع أفراد البحث حسب سبب القرحة الهضمية

❖ مقارنة الخصائص السريرية بين مرضى القرحة الهضمية مجهولة السبب و
القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori و/أو NSAIDs

1- العمر

بلغ متوسط عمر مرضى الداء القرحي الهضمي مجهول السبب 14.5 ± 51 سنة.

بلغ متوسط عمر مرضى القرحة الهضمية الناجمة عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs: 14.8 ± 53 سنة.

يوضح الجدول (10) مقارنةً لمتوسطي العمر بين المجموعتين السابقتين.

الجدول (10): مقارنة متوسط العمر بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs					
P - value	t- student	الانحراف المعياري	متوسط العمر	عدد الحالات	
0.747	0.3229	14.5	51	6	القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD)
		14.8	53	114	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori أو NSAIDs

عند إجراء التحليل الإحصائي و مقارنة متوسطي العمر للمجموعتين باستخدام اختبار ت – ستودنت (t – student test) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

أي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين متوسط عمر مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs.

2- الجنس

شكّل الذكور 50 % من مرضى الداء القرصي الهضمي مجهول السبب (3 مرضى).

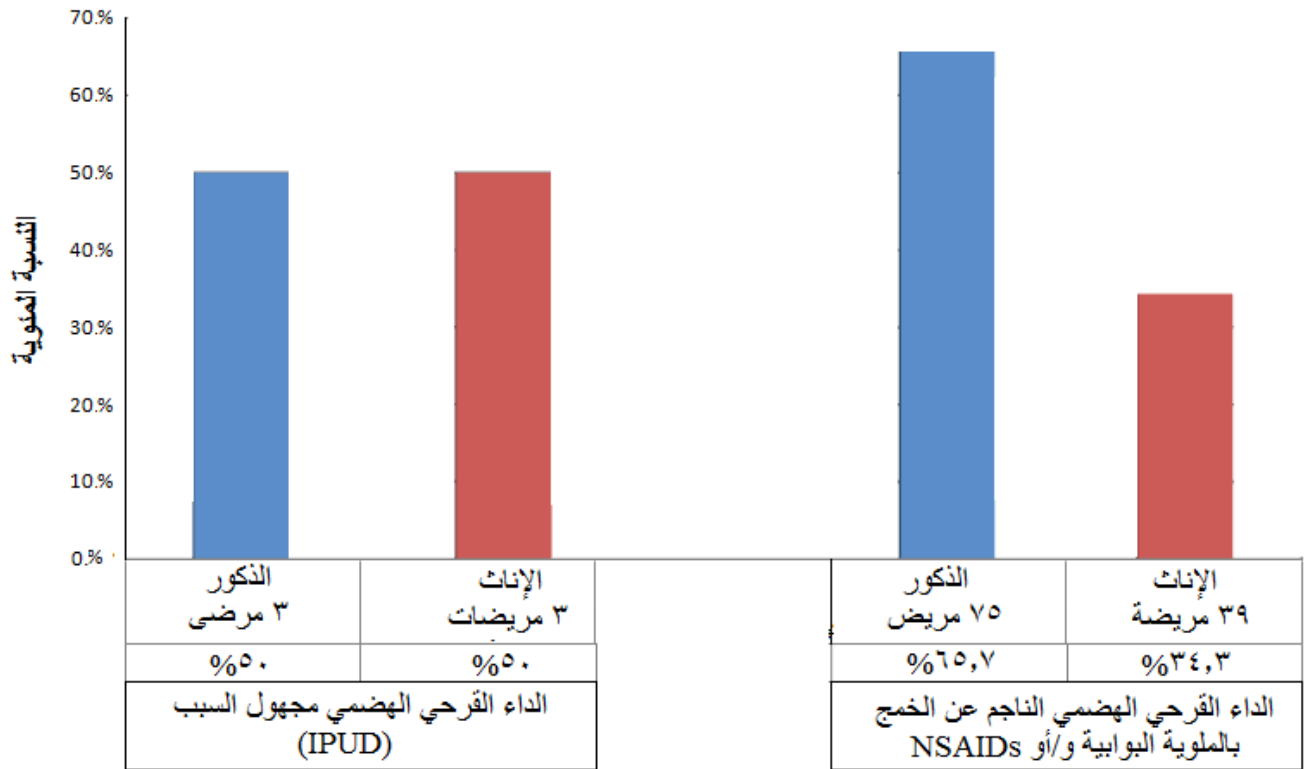
شكّل الذكور 65.7% من مرضى PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs (75 مريض).

يوضح الجدول (11) و الشكل (15) مقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً للجنس بين المجموعتين السابقتين.

الجدول (11): مقارنة التوزع حسب الجنس بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs							
P –value	X ² - test	مجموع المرضى	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori و/أو NSAIDs		القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD)		الجنس
			النسبة المئوية	العدد (مريض)	النسبة المئوية	العدد (مريض)	
0.429	0.625	78	65.7%	75	50%	3	الذكور
		42	34.3%	39	50%	3	الإناث
		120 مريض	100%	114	100%	6	مجموع المرضى

عند إجراء المقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً للجنس بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) (X^2) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع الذكور و الإناث بين مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs .



الشكل (15) : التوزع حسب الجنس لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

3- التدخين

شكّل المدخنون 33.3 % من مرضى الداء القرصي الهضمي مجهول السبب (مرضى).

شكّل المدخنون 33.3 % من مرضى PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs (38 مريض).

يوضح الجدول (12) و الشكل (16) مقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين بين المجموعتين السابقتين.

الجدول (12): مقارنة التوزيع حسب التدخين بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs							
P –value	X ² - test	مجموع المرضى	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori و/أو NSAIDs		القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD)		التدخين
			النسبة المئوية	العدد (مريض)	النسبة المئوية	العدد (مريض)	
1	0.000	40	%33.3	38	%33.3	2	مدخن
		80	%66.7	76	%66.7	4	غير مدخن
		120مريض	%100	114	%100	6	مجموع المرضى

عند إجراء المقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) (X^2) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع المدخنين و غير المدخنين بين مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs.



الشكل (16): التوزع حسب التدخين لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

4- الكحول

شكّل الكحوليون المزمّنون 16.7 % من مرضى الداء القرصي الهضمي مجهول السبب (مريض واحد).

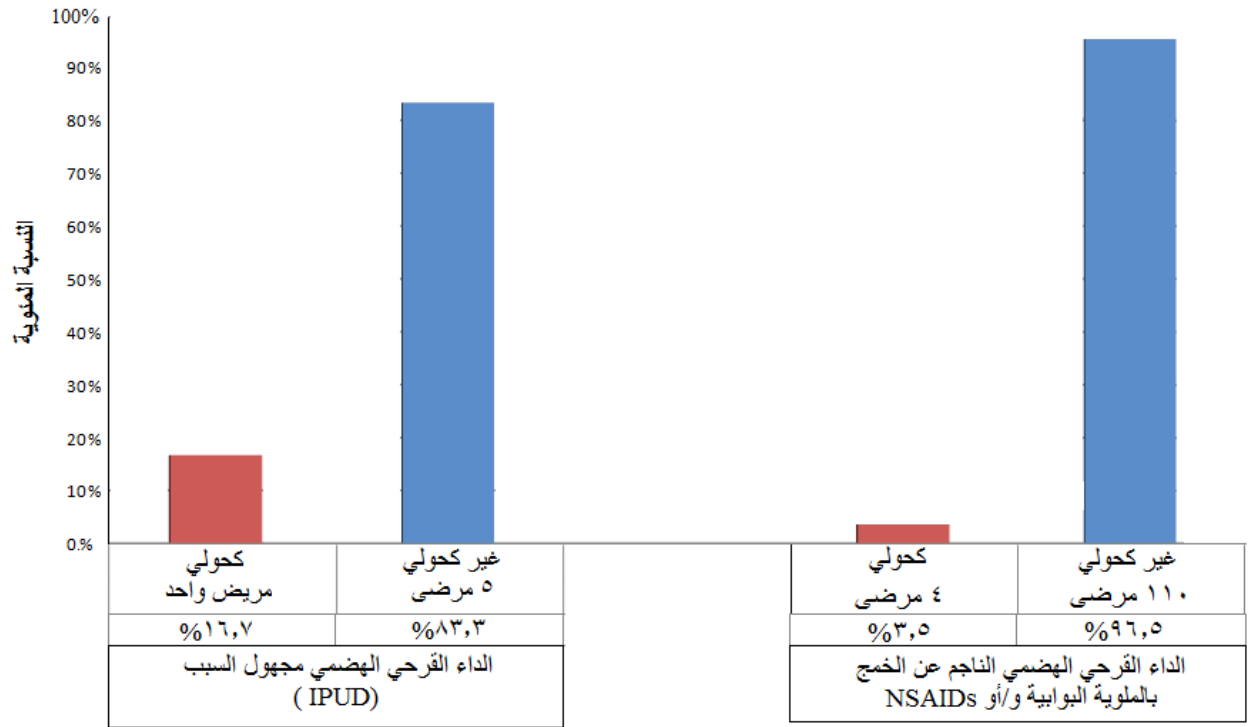
شكّل الكحوليون 3.5 % من مرضى PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs (4 مرضى).

يوضّح الجدول (13) و الشكل (17) مقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً لحالة الكحولية بين المجموعتين السابقتين.

الجدول (13): مقارنة التوزع حسب تناول الكحول بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H. pylori و/أو NSAIDs							
P –value	X ² - test	مجموع المرضى	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H. pylori و/أو NSAIDs		القرحة الهضمية مجهولة السبب		الكحول
			النسبة المئوية	العدد (مريض)	النسبة المئوية	العدد (مريض)	
0.1159	2.47	5	3.5%	4	16.7%	1	كحولي مزمن
		115	96.5%	110	83.3%	5	غير كحولي
		120 مريض	100%	114	100%	6	مجموع المرضى

عند إجراء المقارنة لتوزع أفراد البحث وفقاً لحالة الكحولية بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) (X^2) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

وبالتالي يمكن القول أنّه لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع الكحوليين المزمّنين و غير الكحوليين بين مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs.



الشكل (17): التوزع حسب الكحول لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

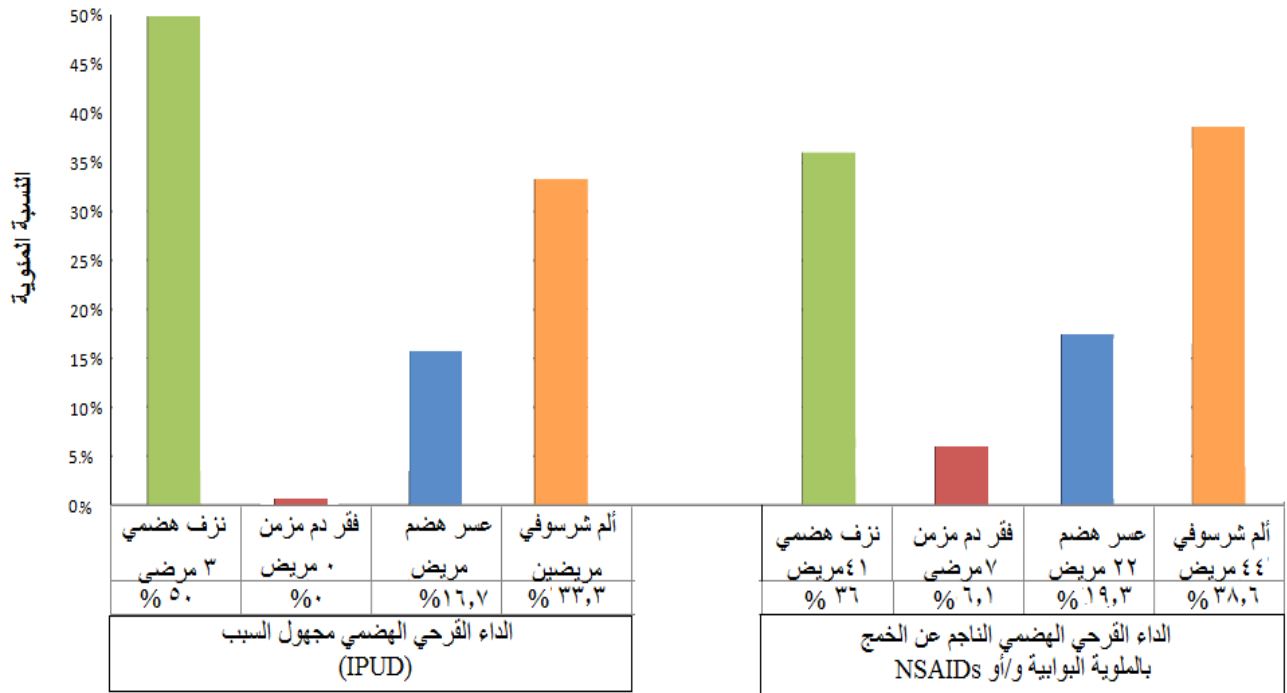
5- استطباب التنظير الهضمي العلوي

يوضح الجدول (14) و الشكل (18) مقارنة لتوزيع أفراد البحث وفقاً لاستطبابات التنظير الهضمي العلوي بين مرضى الداء القرصي الهضمي مجهول السبب و مرضى PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs.

الجدول (14): مقارنة التوزيع حسب استطباب التنظير الهضمي العلوي بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs							
P –value	X ² - test	مجموع المرضى	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori و/أو NSAIDs		القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD)		الاستطباب
			النسبة المئوية	العدد (مريض)	النسبة المئوية	العدد (مريض)	
0.864	0.736	46	%38.6	44	%33.3	2	ألم شرسوفي
		23	%19.3	22	%16.7	1	عسر هضم
		7	%6.1	7	%0	0	فقر دم مزمن
		44	%36	41	%50	3	نزف هضمي علوي

عند إجراء المقارنة لتوزيع أفراد البحث وفقاً لاستطبابات التنظير الهضمي العلوي بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) (X^2) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع استطبابات التنظير الهضمي العلوي بين مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs.



الشكل (18): التوزع حسب استئطاب التنظير الهضمي العلوي لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

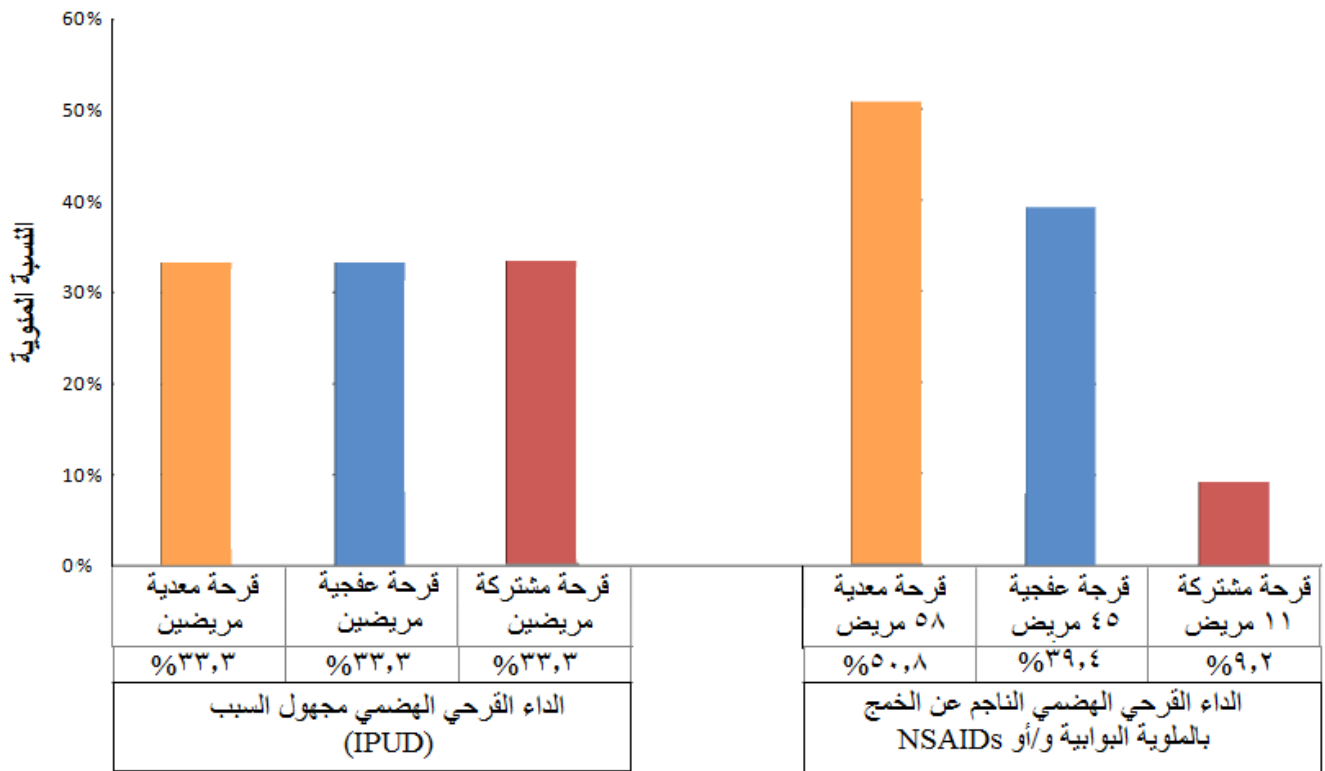
6- موقع القرحة الهضمية

يوضح الجدول (15) و الشكل (19) مقارنة لتوزيع أفراد البحث وفقاً لموقع القرحة التشريحي بين مرضى الداء القرحي الهضمي مجهول السبب و مرضى PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs.

الجدول (15): مقارنة التوزيع حسب موقع القرحة الهضمية بين مرضى القرحة مجهولة السبب و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs							
P –value	X ² - test	مجموع المرضى	القرحة الهضمية المترافقة مع خمج H.pylori و/أو NSAIDs		القرحة الهضمية مجهولة السبب		الموقع
			النسبة المئوية	العدد (مريض)	النسبة المئوية	العدد (مريض)	
0.1866	3.357	60	%50.8	58	%33.3	2	قرحة معدية فقط
		47	%39.4	45	%33.3	2	قرحة عفجية فقط
		13	%9.2	11	%33.3	2	قرحة معدية + عفجية
		120 مريض	%100	114	%100	6	مجموع المرضى

عند إجراء المقارنة لتوزيع أفراد البحث وفقاً لموقع القرحة التشريحي بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) (X^2) لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية ($P>0.05$).

وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع موقع القرحة التشريحي بين مرضى IPUD و مرضى PUD الناجم عن الملوية البوابية و/أو NSAIDs.



الشكل (19): التوزع حسب الموقع التشريحي للقرحة لدى مرضى IPUD و القرحة المترافقة مع H.pylori و/أو NSAIDs

المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية

أجري هذا البحث بهدف دراسة نسبة انتشار المسببات الشائعة للقرحة الهضمية عند مرضى الداء القرصي في مستشفى المواساة و الأسد الجامعيين في دمشق.

من المعروف أن كلاً من الخمج بالملوية البوابية و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي العوامل الرئيسية التي تشارك في إمراضية القرحة الهضمية.

شمل البحث 120 مريض بتشخيص داء قرصي هضمي مثبت بالتنظير الهضمي العلوي، و بلغ متوسط عمر المرضى 50.3 سنة، شكّل الذكور 65 % من المرضى (78 مريض) في حين شكّلت الإناث 35 % (42 مريضة).

بلغ عدد أفراد البحث المدخنين (سواء الحاليين أو السابقين) 40 مريض بنسبة 33.3 % من مجمل العينة. و كان فقط 5 مريض (4.2 %) من أفراد البحث من مستهلكي الكحول بشكل مزمّن.

بلغ عدد أفراد البحث الذين لديهم قصة استخدام لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) 36 مريض أي بنسبة 30 % من أفراد البحث.

شكّل الألم الشرسوفي (45 مريض أي بنسبة 37.5 % من العينة) و النزف الهضمي العلوي (43 مريض أي بنسبة 35.8 % من العينة) أهمّ الشكايات التي راجع فيها مرضى البحث و استدعت إجراء التنظير الهضمي.

شكّلت القرحات المعدية (GUs) 54.8 % من حالات PUD، و القرحات العفجية (DUs) 45.2 %، في حين تواجدت القرحة في كلّ من المعدة و العفج لدى 10.8 % من المرضى السابقين.

كانت النتيجة الرئيسية لهذا البحث، أنّه لدى مرضى دراستنا ما يزال الخمج بالملوية البوابية و استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هو السبب في 95 % من القرحات الهضمية المشخصة بالتنظير الهضمي العلوي، في حين أنّ القرحة الهضمية مجهولة السبب (IPUD) تشكل فقط 5 %.

بلغ عدد مرضى القرحة الهضمية الذين أثبتت نتيجة التشريح المرضي للخزعات النسيجية وجود الملوية البوابية 96 مريض أي بنسبة 80 % من أفراد البحث. وجدت الملوية البوابية في 80.8 % من القرحات المعدية و في 76.7 % من القرحات العفجية.

وجدت الملوية البوابية كسبب وحيد للقرحة الهضمية في 65 % من مرضى PUD، و NSAIDs كسبب وحيد في 15 % من المرضى، و بلغت نسبة PUD الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و استخدام NSAIDs 15 %.

شكّل الداء القرحي الهضمي مجهول السبب (IPUD) (غير الناجم عن الخمج بالملوية البوابية أو NSAIDs) 5 % من مجمل مرضى PUD.

ربما يكون السبب في هذه النتائج هو الانتشار الكبير للخمج بالملوية البوابية في منطقة الشرق الأوسط و حوض البحر الأبيض المتوسط [60].

لدى مراجعة الدراسات المنشورة في الأدب الطبيّ العالمي، لوحظ وجود اختلاف في نسب عوامل الخطر للداء القرحي الهضمي و في نسب IPUD. ربما تعود تلك الاختلافات إلى فروق في الصفات الديموغرافية و المتعلقة بالصحة العامة، معايير إدخال المرضى في الدراسات، الطرق و التصميم الإحصائي للدراسة أو طرق تشخيص الخمج بالملوية البوابية.

في أوروبا و خاصة الغربية، لوحظ في العقود الأخيرة انخفاض في انتشار الملوية البوابية و بالتالي ازدياد في نسبة القرحات الهضمية سلبية الملوية البوابية. ففي دراسة (C. Charpignon et al) في فرنسا عام 2013 [61]، وجدت الملوية البوابية لدى 59.8 % من مرضى PUD. حيث كانت 56.3 % من القرحات المعدية و 62.9 % من القرحات العفجية مترافقة مع الخمج بالملوية البوابية. كانت NSAIDs لوحدها مسؤولة عن 18.7 % من القرحات الهضمية، في حين بلغت نسبة الداء القرحيّ الهضميّ مجهول السبب 21.6 %. في تلك الدراسة تم الاعتماد على الدراسة النسيجية، الدراسة المصلية، و اختبار يوريا التنفس لتشخيص الخمج بالملوية البوابية. و من الجدير بالذكر أنّ هذه الدراسة لم تستبعد مرضى PUD الذين يعانون من أمراض مزمنة كالقصور الكلويّ، تشمع الكبد، قصور القلب، مرضى العناية المشددة أو مستخدمي العلاج الكيميائيّ.

بالمقابل تتفق نتائج دراستنا مع دراسة من الجنوب الأوروبي (A. Sbrozzi-Vanni et al) في إيطاليا عام 2010 [62]، وجدت الملوية البوابية لدى 74 % من مرضى PUD و كانت الملوية البوابية مع NSAIDs مسؤولة عن 96 % من حالات PUD. كانت NSAIDs لوحدها مسؤولة عن 22 % من القرحات الهضمية، في حين بلغت نسبة الداء القرحيّ الهضميّ مجهول السبب 4 %. في تلك الدراسة تم الاعتماد على الدراسة النسيجية و اختبار يوريا التنفس لتشخيص الخمج بالملوية البوابية.

على خلاف البلدان الغربية، كان يُعتَقَد أنَّ القرحة الهضمية مجهولة السبب في آسيا نادرة. في دراسة (Mirzaei et al) [63] في إيران عام 2015، كانت الملوية البوابية مع NSAIDs مسؤولةً عن 98.2% من حالات PUD. في حين بلغت نسبة الداء القرحي الهضمي مجهول السبب 1.8%. في تلك الدراسة تم الاعتماد على الدراسة النسيجية، اختبار يوريا التنفس، و PCR لتشخيص الخمج بالملوية البوابية.

تشير الدراسات من وسط و شرق القارة الآسيوية في السنوات الأخيرة إلى انخفاضٍ في نسبة الداء القرحي الهضمي الناجم عن الخمج بالملوية البوابية.

في دراسة (Goenka et al) [64] في الهند عام 2011، وجدت الملوية البوابية لدى 61% من مرضى PUD. حيث كانت 54.1% من القرحة المعدية و 70.4% من القرحة العفجية مترافقةً مع الخمج بالملوية البوابية. و بلغت نسبة الداء القرحي الهضمي مجهول السبب 36.6%. حيث تمّ في هذه الدراسة تشخيص الملوية البوابية بالاعتماد على اختبار اليورياز السريع و اختبار يوريا التنفس دون إجراء دراسة نسيجية على الخزعات المعدية.

في دراسة (J. M. Kang et al) [65] من كوريا الجنوبية عام 2012، كانت الملوية البوابية مع NSAIDs مسؤولةً عن 83.8% من حالات PUD. في حين بلغت نسبة الداء القرحي الهضمي مجهول السبب 16.2%.

لم يُظهر مرضى الداء القرحي الهضمي مجهول السبب في دراستنا خصائص سريرية أو مرضية تختلف عن مرضى الداء القرحي الهضمي الناجم عن الخمج بالملوية البوابية و/أو NSAIDs. تتفق دراستنا بذلك مع الدراسة الإيطالية [62]، الإيرانية [63] و الكورية الجنوبية [65].

أظهرت الدراسة الفرنسية [61] أنَّ مرضى IPUD هم أكبر عمراً و يملكون أمراضاً مرافقةً أكثر.

الاستنتاجات

- 1- بلغ متوسط عمر مرضى القرحة الهضمية في دراستنا 50.3 سنة
- 2- 65% من المرضى هم ذكور و 35% إناث
- 3- يشكّل المدخنون (السابقون و الحاليون) 33.3% من مرضى PUD
- 4- فقط 4.2% من مرضى PUD هم كحوليون مزمنون.
- 5- تبلغ نسبة استخدام NSAIDs لدى مرضى PUD في دراستنا 30%
- 6- أشيع التظاهرات السريرية للداء القرحي الهضمي في دراستنا هي الألم الشرسوفي و النزف الهضمي العلوي.
- 7- تشكّل القرحات المعدية (GUs) 50% من حالات PUD، القرحات العفجية (DUs) 39.2%، و القرحة المعدية العفجية 10.8%.
- 8- إنّ 80% من مرضى PUD في دراستنا لديهم خمج بالملوية البوابية مثبت نسيجياً.
- 9- تتواجد الملوية البوابية في 80.8% من القرحات المعدية و 76.7% من القرحات العفجية.
- 10- تبلغ نسبة القرحات الهضمية المحدثة فقط بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 15%.
- 11- تبلغ نسبة الداء القرحي الهضمي مجهول السبب (IPUD) (سلبي الملوية البوابية و غير محدث ب NSAIDs) 5% من مجمل مرضى PUD.
- 12- لا يوجد فرق هام إحصائياً بين مرضى IPUD و مرضى القرحة الهضمية المحدثة بالملوية البوابية و/أو NSAIDs من ناحية الخصائص الديموغرافية و السريرية.

التوصيات

- 1- إنّ هذه الدراسة لا تقيس المعدّل الدقيق لحدوث و انتشار الداء القرصي الهضمي في المرضى السوريين، لذلك فإنّ الأمر يتطلب مزيداً من الدراسات الوبائية المتعلقة بذلك.
- 2- تمّ في هذه الدراسة الاعتماد على طريقة تشخيصية واحدة (الدراسة النسيجية) لتشخيص الخمج بالملوية البوابية، لذلك ربما قد يكون إجراء دراسات في المستقبل بمشاركة أكثر من طريقة تشخيصية مفيداً في تحديد نسبة الخمج بدقة أكبر.
- 3- انطلاقاً من الدور الكبير الذي تلعبه الملوية البوابية في إحداث الداء القرصي الهضمي لدى مرضانا، نوصي بضرورة إجراء دراسات وبائية حول معدّل انتشار هذه الجرثومة في المجتمع السوري.
- 4- نوصي بضرورة اعتبار الخمج بالملوية البوابية مشكلة صحيّة تتطلب اتخاذ التدابير الصحيّة العامة التي من شأنها القضاء على هذا الخمج.
- 5- انطلاقاً من مقتضيات البحث العلميّ نوصي بإيلاء الداء القرصي الهضمي مجهول السبب مزيداً من الاهتمام و مزيداً من الدراسات بأعداد مرضى أكبر للوقوف على الخصائص السريرية و الديموغرافية و الخيارات العلاجية الأفضل.

المراجع

1. Daniel K. Podolsky MD, Michael Camilleri MD, J. Gregory Fitz MD FAASLD, Anthony N. Kalloo MD, Fergus Shanahan MD, Timothy C. Wang MD, *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, Sixth Edition, Blackwell Publishing Ltd, 2016.
2. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterol.* 1999; 116: 1217-1229.
3. Graham DY. Changing patterns of peptic ulcer, gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:571.
4. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
5. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 5191-5204.
6. Sung J J, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 938-946.
7. Jang HJ, Choi MH, Shin WG, Kim KH, Chung YW. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? A prospective multi-center study. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1527-1531.
8. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th edn). New York, NY: McGraw Hill Education, 2015: 1911–32.
9. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9:249.
10. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:635.
11. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanas A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:65.
12. Chiorean MV, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, et al. Changing rates of *Helicobacter pylori* testing and treatment in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3015.
13. Wilcox C, Allison J, Benzuly K, et al., Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1082-9.

14. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz-S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12:570-6.
15. Aloori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Wing AL, Willett WC. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiology*. 1997 Jul. 8(4):420-4.
16. Sonnenberg A, Muller-Lissner SA, Vogel E, et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology*. 1981 Dec. 81(6):1061-7.
17. Koivisto TT, Voutilainen ME, Farkkila MA. Effect of smoking on gastric histology in *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2008. 43(10):1177-83.
18. Rosenstock S, Jørgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut*. 2003; 52(2): 186–93.
19. Rotter JI. Peptic ulcer. In: The principles and practice of medical genetics, Emery AEH, Rimoin DL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1983. p.863.
20. Mertz HR, Peterson WL, Walsh JH. "Familial hyperpepsinogenemia" and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:943.
21. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756.
22. Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med* 2010; 123:358.
23. Earlam R. A computerized questionnaire analysis of duodenal ulcer symptoms. *Gastroenterology* 1976; 71:314.
24. Gururatsakul M, Holloway RH, Talley NJ, Holtmann GJ. Association between clinical manifestations of complicated and uncomplicated peptic ulcer and visceral sensory dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1162.
25. Sjödin I, Svedlund J, Dotevall G, Gillberg R. Symptom profiles in chronic peptic ulcer disease. A detailed study of abdominal and mental symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:419.
26. Wilcox CM, Clark WS. Features associated with painless peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1289.
27. Hilton D, Iman N, Burke GJ, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:380.
28. Lu CL, Chang SS, Wang SS, et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:34.
29. Ippoliti AF, Sturdevant RA, Isenberg JI, et al. Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer: a multicenter trial. *Gastroenterology* 1978; 74:393.

30. Jorde R, Bostad L, Burhol PG. Asymptomatic gastric ulcer: a follow-up study in patients with previous gastric ulcer disease. *Lancet* 1986; 1:119.
31. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295:1566.
32. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.
33. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
34. Breslin NP, Sutherland LR. Survey of current practices among members of CAG in the follow-up of patients diagnosed with gastric ulcer. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:489.
35. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1:1311–15.
36. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb. 112(2):212-239.
37. Wang YK et al . Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments . *World J Gastroenterol* 2015 October 28; 21(40): 11221-11235
38. Lee GH, Jang SJ, Jung HY, Kim JH. Optimal biopsy site for *Helicobacter pylori* detection during endoscopic mucoscopy in patients with extensive gastric atrophy. *Helicobacter* 2012; 17: 405-410
39. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 182
40. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2013; 25: 508-518
41. Cho JH, Chang YW, Jang JY, Shim JJ, Lee CK, Dong SH, Kim HJ, Kim BH, Lee TH, Cho JY. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 279-284 .
42. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664
43. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 424-431
44. Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000; 53: 756-759
45. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl. 2): 59–69.

46. Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJ. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 604–8.
47. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2950–61.
48. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 791–815.
49. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 938–46.
50. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834–40.
51. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574–8.
52. Bytzer P, Teglbjaerg PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis – results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1409–16.
53. McColl KE, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762–8.
54. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9: 249–54.
55. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42–7.
56. Chan HL, Wu JC, Chan FK, et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 438–42.
57. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 635–40.
58. Cai S, Garcia Rodriguez LA, Masso- Gonzalez EL, Hernandez-Diaz S. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1039–48.
59. Chow DK, Sung JJ. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 176–7.
60. Eshraghian A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: A systematic review of prevalence and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17618–25.
61. C. Charpignon et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake . *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 946–954
62. Andrea Sbrozzi-Vannia, Angelo Zullob, Emilio Di Giulioa, Cesare Hassanb, Vito D. Corletoa, Edith Lahnera, Bruno Annibalea . Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: An Italian endoscopic survey . *Digestive and Liver Disease* 42 (2010) 773–776

63. Seyed Mahdi Seyed Mirzaei, Mohammad Javad Zahedi, Sara Shafiei pour .
Prevalence of *Helicobacter Pylori*-Negative, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Related Peptic Ulcer Disease in Patients Referred to Afzalipour Hospital . Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.7/ No.4/ October 2015
64. Mahesh Kumar Goenka , Shounak Majumder , Pradeepta Kumar Sethy , Madhurima Chakraborty . *Helicobacter pylori* negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India . Indian J Gastroenterol (Jan–Feb 2011) 30(1):33–37
65. JUNG MOOK KANG, PYOUNG JU SEO, NAYOUNG KIM , BYOUNG HWAN LEE, JINWEON KWON , DONG HO LEEand HYUN CHAE JUNG.
Analysis of direct medical care costs of peptic ulcer disease in a Korean tertiary medical center . Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2012; 47: 36–42