الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كليَّة الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الأهمية السريرية للتبدلات التشريحية المرضية للاثني عشري في سياق التهاب المعدة بالملوية البوابية

The Clinical Importance of Duodenal Histopatholgical Changes in the context of Helicobacter Pylori Gastritis

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الهضمية

بإشراف

أ.م.د. أيمن علي

برئاسة

أ.د. رائد أبو حرب

إعداد

د.نواره محمد وجيه القباني

2019 م

القسم النظري:

التهابات المعدة

الملوية البوابية : وبائيات

استعمار المخاطية واستجابة المضيف

الأعراض

الإمراضيات

التشخيص

العلاج

التهاب العفج : التهاب العفج المزمن اللانوعي

الحؤول العفجي المعدي

التظاهرات النسيجية

التشخيص التفريقي

الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية

القسم العملي :

مقدمة

نتائج الدراسة : معطيات عامة عن الدراسة

الدراسة الوصفية

الدراسة التحليلية

المناقشة

ميزات ومعوقات الدراسة

الخلاصة النهائية

المقترحات والتوصيات

المراجع

القسم النظري

التهابات المعدة
Gastritis

يستخدم مصطلح التهاب المعدة ليعبر عن التهاب مرتبط بأذية المخاطية. لا يوجد تصنيف عالمي مقبول لالتهاب المعدة على الرغم من وجود العديد من التصنيفات مثل سيدني Sydney و OLGA (operative link for Gastritis)[1،2،3]

ومع ذلك لايزال التصنيف مثاراً للجدل لوجود فجوة في معرفة المسببات المرضية ، لذلك يتم تصنيف بعض الحالات حسب الألية و أخرى حسب النمط المورفولوجي.[4]

تُميز معظم التصنيفات الالتهابات الحادة قصيرة الأمد عن المزمنة طويلة الأمد. يتميز الالتهاب الحاد بالارتشاح بالعدلات بينما يكون الالتهاب المزمن خليط من الخلايا وحيدة النواة اللمفاويات، الخلايا البلازمية والبالعات.[1]

كثيراً ما يستخدم تصنيف سيدني المعدل في تصنيف التهاب المعدة المزمن.[5]

Sydney System for Classification of Chronic Gastritis

Type of Gastritis	*Etiologic Factors*	*Gastritis Synonyms*
Nonatrophic	*Helicobacter pylori*	Superficial Diffuse antral gastritis Chronic antral gastritis Interstitial follicular Type B
Atrophic-autoimmune	Autoimmunity *H pylori*	Type A Diffuse corporeal Pernicious anemia
Atrophic-multifocal	*H pylori*	Type B Environmental Metaplastic Atrophic pangastritis Progressive intestinalizing pangastritis
Chemical/radiation	Bile Nonsteroidal antiinflammatory drugs Alcohol or other agents (possibly) Radiation	Reactive Reflux Radiation
Lymphocytic	Idiopathic Autoimmune Gluten *H pylori*	Varioliform Celiac-associated
Granulomatous	Crohn disease Sarcoidosis Wegener granulomatosis Infectious	Isolated granulomatous
Eosinophilic	Food sensitivities Allergies Idiopathic	Allergic
Infectious gastritides	Bacteria Viruses Fungi Parasites	Phlegmonous Cytomegalovirus Anisakiasis

5

تم تمييز ثلاث أنماط لالتهاب المعدة المزمن:

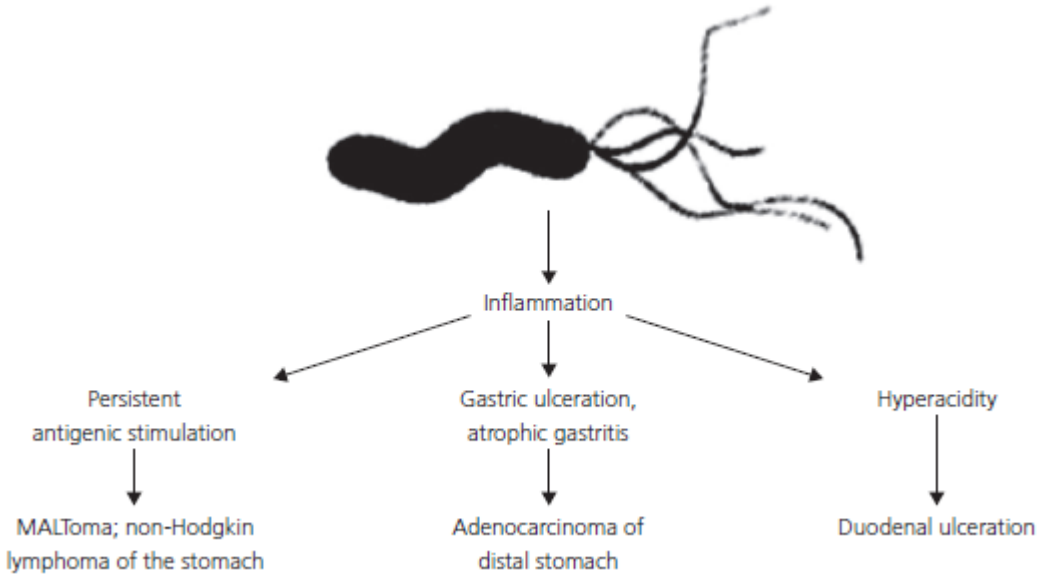
1- التهاب غار المعدة المنتشر (التهاب معدة غير ضموري حسب تصنيف سيدني)، مرتبط بالانتان بالملوية البوابية H.Pylori
2- التهاب المعدة الضموري متعدد البؤر، أيضاً يرتبط بشكل كبير بالملوية البوابية
3- التهاب جسم المعدة الضموري المنتشر (التهاب المعدة المناعي الذاتي)[6]

أشيع أسباب التهاب المعدة المزمن هو الإصابة بالملوية البوابية، حوالي 80% من مرضى التهاب المعدة المزمن لديهم انتان بالملوية البوابية.[7]

الملوية البوابية

Helicobacter Pylori

قام العالمان باري مارشال و روبين في عام 1983 بالتعرف على عصيات حلزونية الشكل من ظهارة معدة ملتهبة و زرعها. وقد تم إثبات رابط قوي بين الخمج بالملوية البوابية وطيف واسع من أمراض السبيل الهضمي العلوي تشمل القرحة الهضمية المعدية والعفجية – سرطان المعدة و MALToma (mucosa associated lymphoid tumor) و لمفوما لا هودجكن بالمعدة.[6]



صورة توضح الملوية البوابية والإمراضيات[6]

الملوية البوابية جرثومة حلزونية الشكل سلبية الغرام تنتقل عبر الماء الملوث واللعاب، تكتسب بالطفولة الباكرة وتستمر بشكل دائم إذا لم تعالج.[8]

وبائيات:

يُعتبر الخمج بالملوية البوابية واسع الانتشار حول العالم. هذا ويعتقد أن نصف سكان العالم لديهم خمج بالملوية البوابية. تقدر الدراسات الوبائية في الولايات المتحدة الأمريكية بأن 50 – 60% من السكان مع عمر أكبر من 60 سنة لديهم خمج بالملوية البوابية، بينما تكون معدلات الانتشار أعلى بكثير في الدول النامية [6،9،10]

هكذا تستعمر الملوية البوابية المخاطية المعدية لسنوات طويلة وعقود وليس أيام أو أسابيع مؤدية بذلك لحدوث الإمراضيات المرتبطة بها. وتُعتبر البيئة الاقتصادية والاجتماعية الفقيرة والازدحام السكاني بالإضافة إلى عوامل عرقية هي عوامل الخطورة الرئيسية. بين هؤلاء المخموجين فإن تطور الأمراض ذات الصلة بالملوية البوابية له علاقة بعوامل الفوعة الجرثومية و أهبة المضيف وعوامل بيئية، على سبيل المثال ، فإن معدل حدوث الداء القرحي عند المخموجين بالملوية البوابية مختلف و يتراوح بشكل عام بين 10-20%. [6]

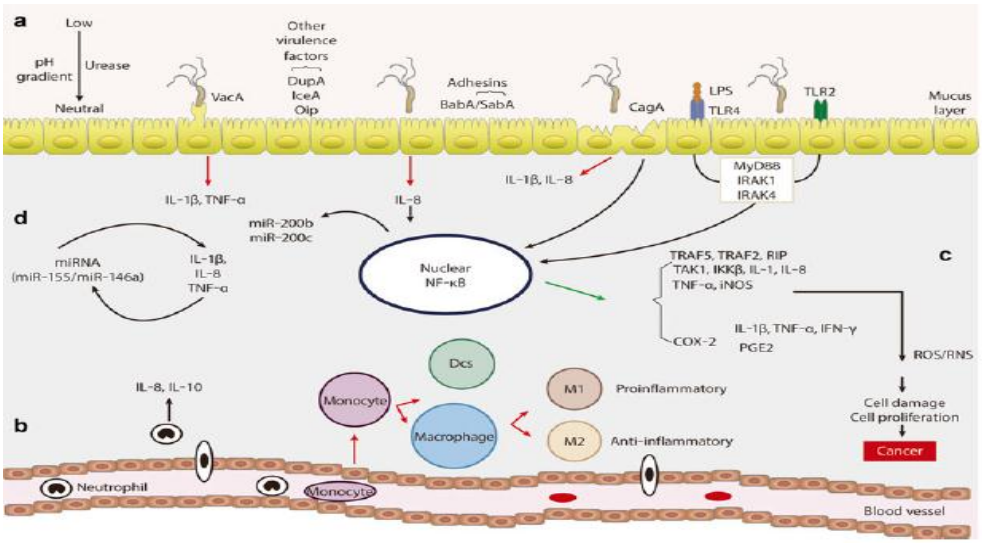
يُقصد بأهبة المضيف تعدد الأشكال النوعي لبعض جينات السيتوكينات (Gene Polymorphism) فمثلاً الجين المرمز ل IL 1B يزيد مستوى الالتهاب المحدث بال HP و يؤهب لحدوث التهاب معدة شامل و يرتبط عند البعض بزيادة خفيفة لخطر حدوث ضمور المعدة وأدينو كارسينوما. والعوامل البيئية مثل التدخين الذي يُعتبر عامل خطر قوي لحدوث الداء القرحي خاصة عند الأشخاص المصابين بالملوية البوابية بآلية غير معروفة.[6]

استعمار المخاطية المعدية واستجابة المضيف:

تمتلك الملوية البوابية العديد من الوسائط التي تتغلب من خلالها على العوامل الدفاعية من حموضة المعدة والحركات الحوية لدى المضيف. تتوضع الملوية البوابية ضمن طبقة المخاط المعدية و التي تشكل مدروج لـ PH الوسط ضمنها ويتراوح من 7.2 وحتى 2، وتمتلك القدرة على البقاء ضمن وسط حامضي PH= 4 و القدرة على التكاثر ضمن PH= 5 [6،11]، كذلك فإنها تمتلك القدرة على تعديل درجة الحموضة من خلال امتلاكها لأنزيم اليورياز. تنتج يورياز الملوية البوابية الأمونيا عبر التحلل المائي لليوريا وبالتالي زيادة درجة PH الوسط. يرتبط نشاط اليورياز بشكل وثيق بقبط اليوريا عبر قناة اليوريا المعتمدة على الـ PH المرمزة بـ ure I،[6] التي تسمح بتمرير اليوريا إلى السيتوبلازم لتحافظ على PH الوسط بما يناسبها.[12]

وحتى تتمكن من التحرك ضمن الطبقة المخاطية فإنها تمتلك بين 1 – 5 سياط متحركة قطبية التوضع.

يقدر بأن 20% من الجراثيم تكون ملتصقة على خلايا الظهارة المعدية وهذا الأمر ضروري لتأمين الغذاء من المضيف وحماية الجراثيم من الزوال عند تبديل طبقة المخاط المعدية. كذلك فإن هذه الجراثيم قادرة على مقاومة العديد من جزيئات الطلائع الالتهابية مثل NO.[6]



شكل يوضح الآلية الإمراضية و استجابة المضيف[12]

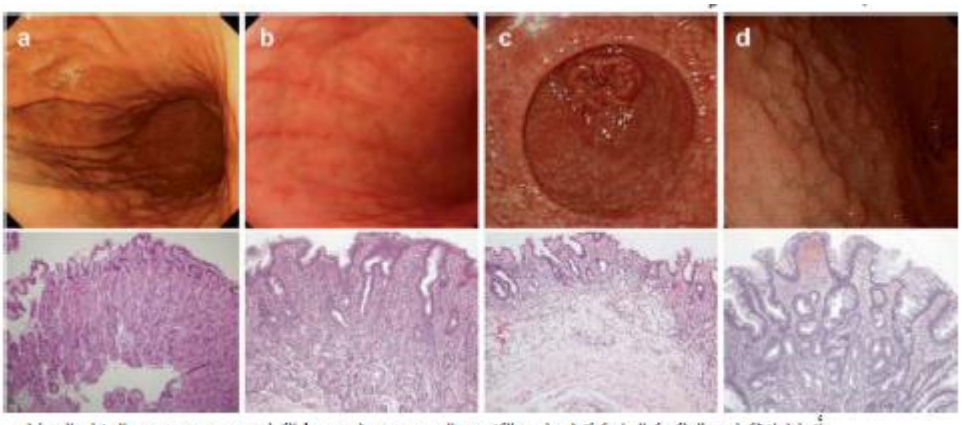
تم تحديد عدد من عوامل الفوعة الجرثومية التي تتسبب بإحداث الأمراض ذات الصلة في الملوية البوابية ومن الجدير ذكره أن ذراري الملوية البوابية تختلف في ما بينها من حيث إمكانية انتاج هذه العوامل، إن مورثات جزيرة إمراضية ال Cag pathogenicity island (cag PAI) ، والتي تم دراستها بشكل مكثف هي إحدى هذه العوامل ، فذراري الجراثيم التي تحتوي cag PAI تمتلك خطراً أعلى لإحداث قرحة المعدة وسرطان الجزء البعيد من المعدة من خطر باقي الذراري التي لا تمتلكها .[6]

تُرمز المورثات ضمن هذه الجزيرة مجموعة من البروتينات التي تشكل نظام الافراز الجرثومي من النمط الرابع والتي تتولى مهمة نقل البروتينات الجرثومية عبر الغشاء إلى خلايا الظهارة المعدية لدى المضيف type IV secretion system (T4SS) . كما أن أحد منتجات هذا الموقع والتي تنتقل من الخلايا الظهارية لدى المضيف هي Cag A والذي يزيد من خطر حدوث سرطان المعدة من خلال زيادة انتاج السبيرمين أوكسيداز spermine oxidase (SMO) الذي ينتج عنه تولد جزيئات مؤكسدة تحدث أذية في DNA ضمن الخلايا الظهارية المعدية.[6]

من العوامل الأخرى التي تنتجها هذه الجراثيم هو السم الخلوي المحدث للفجوات نمط A Vacuolating cytotoxin A (Vac A) ، والذي يُحدث أذية كبيرة على مستوى الخلايا الظهارية المعدية إضافة لكونه يُحرض الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية التائية.[6]

تشتمل استجابة مخاطية المعدة الالتهابية التالية للاستعمار بالملوية البوابية على الخلايا العدلة وعديدة التغصنات والبالعات واللمفاويات بالإضافة إلى درجات مختلفة من أذية و تخرب خلايا الظهارة المعدية. يحرض هذا الاستعمار استجابة خلطية وافرة مخاطية وجهازية ضد العديد من المستضدات، بالرغم من ذلك لا تكون الأضداد المنتجة كافية للقضاء على الخمج وإزالته.[6]

تقييم التبدلات النسيجية في حالة وجود التهاب بالملوية البوابية في سلم درجات يتراوح بين 0 – 4 ويتضمن هذا كثافة الملوية البوابية ، الرشاحة بالعدلات ، الرشاحة بالوحيدات ، الضمور ، الحؤول المعوي.[6]



أنماط الإلتهاب بالملوية البوابية تنظيريا و بالتشريح المرضي a طبيعي b إلتهاب مزمن c ضمور الغشاء المخاطي d الحؤول المعوي

أنماط الالتهاب بالملوية البوابية تنظيريا ومجهريا[12]

الأعراض:

تحدث عندما تدخل الملوية البوابية للمعدة أعراض التهاب معدة وأمعاء حاد مثل الغثيان ، الإقياء ، ألم شرسوفي ، حرقة . تظهر هذه الأعراض خلال الأسبوع الأول من الإصابة و تصل لذروتها خلال الأيام 9 – 12 ثم تتحسن و يختفي معظمها بعد أسبوعين من العدوى.[12]

تنظيرياً: ممكن أن تظهر الحمامى على مخاطية المعدة بعد اليوم الخامس من العدوى ويكون PH المعدة معتدل PH = 7 ثم يتحسن المظهر التنظيري بعد أسبوعين من العدوى بينما تبقى حموضة المعدة بدون تغيير PH= 7.5 . يعود المظهر التنظيري إلى الطبيعي بعد 74 يوم من الإصابة، و يصبح PH المعدة =2. [12]

نسيجياً: يُلاحظ بعد اليوم الخامس من الإصابة انفصال الخلايا الظهارية للمعدة و وجود العديد من العدلات على سطح الصفيحة الخاصة لغار وجسم المعدة، بعد أسبوعين من الإصابة تبقى التبدلات

النسيجية مشابهة لما شوهد باليوم الخامس ولكن مع ازدياد عدد الخلايا الالتهابية المزمنة حيث تظهر صفات الالتهاب المزمن والحاد معاً. تزداد في اليوم 74 أعداد الخلايا اللمفاوية والبلازمية في الغار والجسم وتتشكل الأجربة اللمفاوية مما يشير إلى ازمان الإصابة.[12]

و بالتالي يُعتبر استمرار الإصابة بالملوية البوابية بعد شهرين انتاناً مزمناً (chronic infection) وعندها يمكن أن يكون تأثير الملوية البوابية على الأعراض مرتبطاً بالمحور الدماغي المعوي brain gut axis – عبر آليات مناعية مختلفة ومن المتوقع أن تسبب أعراض على أعضاء أخرى غير المعدة ، ولكن لازال التأثير المباشر و الفوري للإصابة بال H. Pylori على المحور الدماغي المعوي غير مكتمل و بحاجة لدراسات أخرى لتقييم وفهم الفيزيولوجية المرضية .[12]

الإمراضيات:

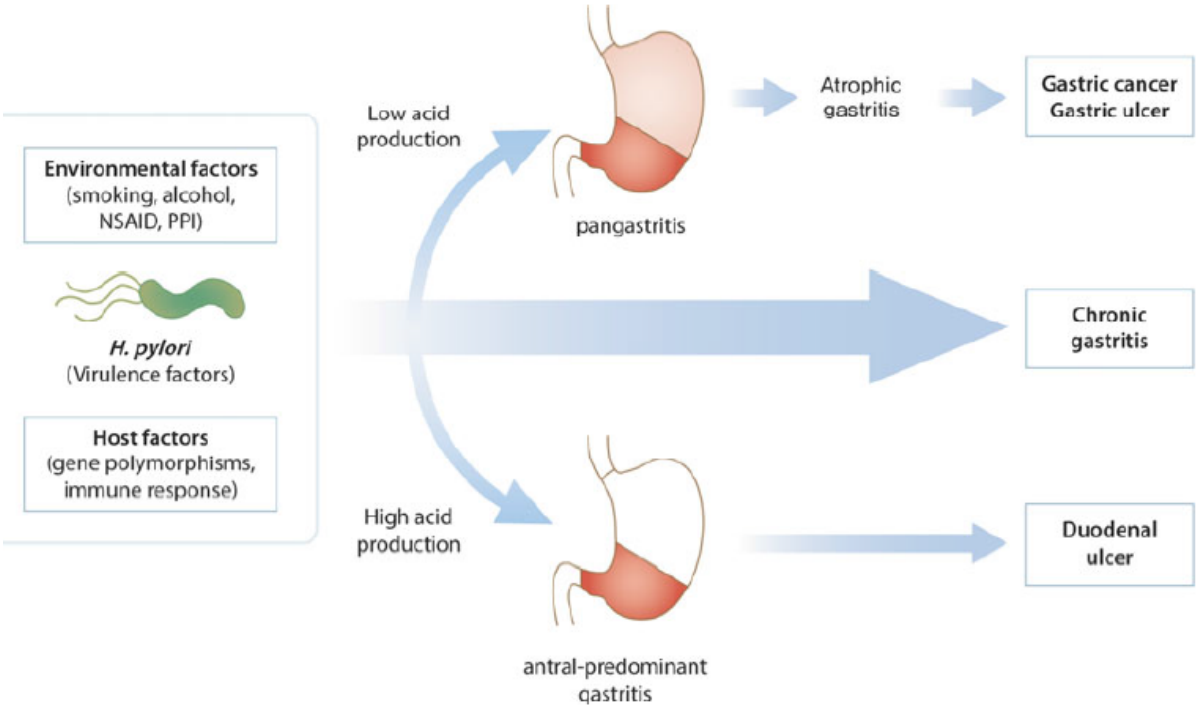
تصيب هذه الجرثومة أكثر من نصف سكان العالم ولكن تحدث الاضطرابات المعدية الشديدة فقط عند 10% من المصابين.[12،13،14]

تختفي معظم الأعراض عندما تنجح الجرثومة بالبقاء و يصبح الانتان مزمناً.

من غير الواضح فيما إذا كان الاستعمار الأولي للجرثومة ممكن أن يُتبَع بتصفية عفوية أو شفاء أم لا.[12]

يكون التهاب المعدة المحدث بال H.Pylori عند المصابين المقيمين بالدول المتقدمة أكثر شدة في غار المعدة مع تأثر بسيط لجسم المعدة ، يسمى هذا النمط التهاب المعدة غير الضموري أو التهاب غار المعدة المنتشر ، يكون ضمور المعدة و الحؤول المعوي غائباً في هذا النمط. لدى هؤلاء المرضى خطراً أعلى للإصابة بقرحات العفج و يكون افراز الحمض لديهم زائد أو طبيعي.[6]

و على العكس، يكون لدى المرضى الذين يطورون قرحات معدة أو سرطان الجزء البعيد من المعدة نمط آخر من التهاب المعدة وهو يصيب الجسم المفرز للحمض بالإضافة إلى الغار ، وبالتالي يميل هؤلاء المرضى المصابون بالتهاب معدة شامل لانتاج حمض أقل ، ويكون الضمور والحؤول المعوي مرافقاً لهذا النمط ، وهو أشيع عند المصابين المقيمين في جنوب شرق آسيا ، جنوب أميركا ، وأماكن محددة من وسط وشرق و جنوب أوروبا.[6]



صورة توضح العوامل المساعدة في إحداث اللأمراض[12]

التهاب المعدة المزمن اللاضموري Non atrophic chronic gastritis :

توجد في هذه الحالة، رشاحة التهابية مزمنة منتشرة مكونة من لمفاويات و بلازميات بالإضافة إلى الحمضات و خلايا بدينة قليلة الكمية مبعثرة ضمن الصفيحة الخاصة. يترافق وجود تجمعات خلايا لمفاوية ضمن الصفيحة وخصوصي الجريبات اللمفاوية ذات المركز المنتش ، بشكل كبير مع وجود مستعمرات جرثومية ضمن المخاطية و قد تبقى هذه الجريبات حتى بعد استئصال الملوية البوابية.

يعكس وجود العدلات حالة التهاب فعال و تكون هنا الجراثيم موجودة قرب الظهارة السطحية ، تكون رشاحة العدلات ضمن الغدد المعدية موجودة بشكل نموذجي في منطقة العنق و تعطي مظهر خراجات الحفيرات .

تكون مظاهر الحمامى شائعة تنظيرياً ولكنها غير نوعية حيث أن هناك ترابط ضعيف بين الموجودات التنظيرية والنسيجية.

تُكشف عادة عضيات الملوية البوابية بسهولة مع التلوين بالهيماتوكسيلين أيوزين ضمن طبقة المخاط السطحية و تمتد ضمن الحفيرات المعدية.[6]

التهاب المعدة المزمن الضموري متعدد البؤر Multifocal atrophic gastritis :

تتخرب في الالتهاب الضموري الغدد المعدية المتخصصة وتُفقد ، و يحدث هذا في الخلايا الجدارية و الرئيسية في غدد الجسم والغدد المخاطية العميقة في الغار.

يشمل الالتهاب المعدي الضموري كل من الغار والجسم ، وتكون هذه التبدلات الضمورية بقعية وتبدأ عادة في منطقة الثلم الزاوي والتي تمثل نقطة ساخنة في حدوث سرطان المعدة الغدي، قد تمتد هذه التبدلات الضمورية و تصبح معممة بدلاً من الشكل البؤري.

يحدث الحؤول المعوي الذي تتبدل فيه المخاطية المعدية السوية بمخاطية مماثلة لمخاطية الأمعاء الدقيقة بشكل شائع في التهاب المعدة الضموري متعدد البؤر.

كما تُستبدل الغدد الحامضية في جسم المعدة بغدد مخاطية مشابهة لتلك الموجودة في الغار و يُعرف هذا التبدل بالحؤول البوابي الكاذب ويجعل التمييز بين المخاطية في الجسم والغار أمراً صعباً.

يكون فرط تصنع الخلايا الغدية الثانوي لزيادة إفراز الغاسترين شائع الحدوث، و يمنع تخرب جزء من خلايا G في الغار بسبب الالتهاب من ارتفاع مستوى الغاسترين عند العديد من المرضى.

و تصبح مستعمرات الملوية البوابية قليلة ومتناثرة مع انخفاض مستوى الافراز الحمضي المترافق مع الضمور المعدي مما يجعل كشفها صعب.[6]

الداء القرحي الهضمي PUD Peptic Ulcer Disease :

تُعرّف قرحة المعدة أو الإثني عشر بأنها أذية في المخاطية، يبلغ قطرها حوالي 0,5سم على الأقل وتخترق الطبقة العضلية المخاطية.

يتأثر حدوث القرحة بعوامل مرتبطة بالمضيف وعوامل جرثومية. تحدث القرحة في منطقة الثلم الزاوي (المنطقة الإنتقالية بين الجسم والغار) إذا كان انتاج المعدة للحمض منخفض، و تحدث القرحة في الجزء البعيد من المعدة قرب البواب وفي القطعة الأولى من العفج (البصلة) إذا كان انتاج الحمض زائد أو طبيعي.[12]

إن انتشار حدوث الداء القرحي الهضمي حالياً في انخفاض بسبب تحسن النظافة وانخفاض معدل انتشار الإصابة بالملوية البوابية.[12]تُوصَف الملوية البوابية عادةً بأنها سبب 90% من القرحات العفجية و 80% من القرحات المعدية. ولكن لم يعد ينطبق هذا على معظم الدول المتقدمة. لا زالت الملوية البوابية سبب شائع لحدوث القرحة العفجية حيث توجد ب 75% من الحالات. وعلى الرغم من أن الملوية

البوابية سبب شائع وقابل للعلاج في قرحات المعدة إلا أن مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs والأسبرين أصبحت سبباً شائعاً في معظم الدول الصناعية.[6]

لمفوما المعدة من النمط MALToma:

لا تحتوي مخاطية المعدة نسيج لمفاوي ولكن تظهر MALToma تقريباً بشكل دائم كاستجابة على مستعمرات الملوية البوابية.

تبقى المعايير النسيجية لتشخيص MALToma المعدية وتمييزها عن الارتشاحات الارتكاسية متعددة النسيلة مثاراً للجدل. يعتمد التشخيص المحدد على المظهر النسيجي خلال الفحص المجهري الروتيني وتحديد النسيلة عبر التلوينات المناعية أو التقنيات الجزئية مثل PCR [12]،حيث تستخدم الأخيرة في كشف ترتيب جينات الغلوبولينات المناعية Ig heavy chain و تكون مفيدة جداً في تمييز اللمفوما عن التكاثر الارتكاسي.[43]

كل مرضى لمفوما MALT تقريباً لديهم ملوية بوابية، ووجود الملوية البوابية يزيد خطر لمفوما MALT المعدية بشكل ملحوظ. نسبة حدوثها عند المرضى المصابين بالملوية البوابية غير معروفة بدقة ولكن تحدث عند أقل من 1% من مرضى الملوية البوابية.

يؤدي القضاء على الملوية البوابية إلى هجوع كامل في حوالي 60-80% من مرضى MALToma Stage I E الموضع في المعدة.

لوحظ خلال المتابعات الدورية نكس 10-35% من الذين وصلوا إلى الهجوع بعد القضاء على الملوية البوابية.

المتنبىء الأساسي للاستجابة هو وجود(q21-q21) (18-11)t. يرتبط هذا الازفاء بالتحام جين API2 (Apoptosis inhibitor -2 gene) الموجود على الصبغ 11 مع جين MALT1 الموجود على الصبغي 18. يرتبط الأول بتنظيم عملية الموت الخلوي المبرمج، ويشبه الثاني بروتين caspase like protein وهو غير معروف الوظيفة الحيوية بعد.

يؤدي هذا الالتحام إلى تثبيط الموت الخلوي المبرمج، ويساهم في تفعيل NF-KB (Nuclear factor kappa B) وهو عامل نسخ يعزز من بقيا الخلايا اللمفاوية ، وأظهرت العديد من الدراسات أن اللمفوما مع وجود هذا الإزفاء تستجيب بشكل نادر أو لا تستجيب للقضاء على H. Pylori.[12]

سرطان المعدة Gastric Adenocarcinoma :

اعتُقد سابقاً أن سرطان المعدة يتطور بسبب المواد الغذائية المسرطنة التي تنتجها الطرق القديمة في حفظ الأغذية مثل التدخين والتمليح.

تم اعتبار الملوية البوابية في العقود الأخيرة سبب جوهري لتطور سرطان المعدة.

صُنف سرطان المعدة اعتماداً على نظام لورين إلى قسمين رئيسين حسب المتغيرات النسيجية: نمط معوي و نمط منتشر.

ينشأ السرطان الغدي المعدي من النمط المعوي من خلال عملية متعددة الخطوات تبدأ من التهاب المعدة المزمن الذي يتطور عبر مراحل إلى الضمور، الحؤول، عسرة التنسج وأخيراً سرطان من النمط المعوي.

من ناحية أخرى يرتبط النمط المنتشر بشكل مبدئي جينياً، ويكون ارتباطه بالعوامل البيئية أقل من النمط المعوي ولا يتطور عبر التهاب المعدة.

بالإضافة إلى الإصابة ب H. Pylori ، تعتبر الحالة الإقتصادية المتدنية والتدخين والقصة العائلية عوامل خطورة لسرطان المعدة.[12]

صنّفت منظمة الصحة العالمية الملوية البوابية في الزمرة 1 من المسرطنات البشرية لأدينوكارسينوما المعدة.[5]

تزيد السلالات الخطيرة مثل السلالات ايجابية CagA خطر التسرطن وبالإضافة لذلك فإن هناك عوامل جرثومية أخرى مرتبطة بزيادة خطر التسرطن مثل Vac A وبروتينات الغشاء الخارجي مثل (outer membrane inflammatory protein)Oip A، Bab A(Blood group antigen binding) التي تتداخل بالتصاق الملوية على المخاطية المعدية .[6,12]

عسرة الهضم Dyspepsia :

هي بالتعريف حسب توصيات ACG و CAG 2017 ألم شرسوفي يستمر لمدة شهر على الأقل وقد يترافق مع أعراض أخرى للسبيل الهضمي مثل غثيان ، اقياء ، حس حرقة وامتلاء شرسوفي.[37]

عسرة الهضم الوظيفية Functional Dyspepsia : تشير إلى مريض عسرة هضم خضع لتنظير هضمي و تحاليل وتم نفي الأسباب العضوية التي كانت من الممكن أن تُفسر الأعراض.[37]

صنفت معايير روما IV ال FD إلى تحت صنفين :

Postprandial distress syndrome (PDs) متلازمة الاضطراب التالي للوجبة

Epigastric pain syndrome(Eps) متلازمة الألم الشرسوفي[15]

تعتبر الإصابة بالملوية البوابية عامل مؤهب لل FD لأنها تُحدث تغيرات مرضية في مخاطية المعدة ولها تأثير على العديد من الهرمونات الهضمية وتُحدث تأثيراً على البيولوجيا الجزيئية مسببةً اضطرابات حركية. لا زالت النتائج مثار جدل وبحاجة لدراسات أخرى.[12]

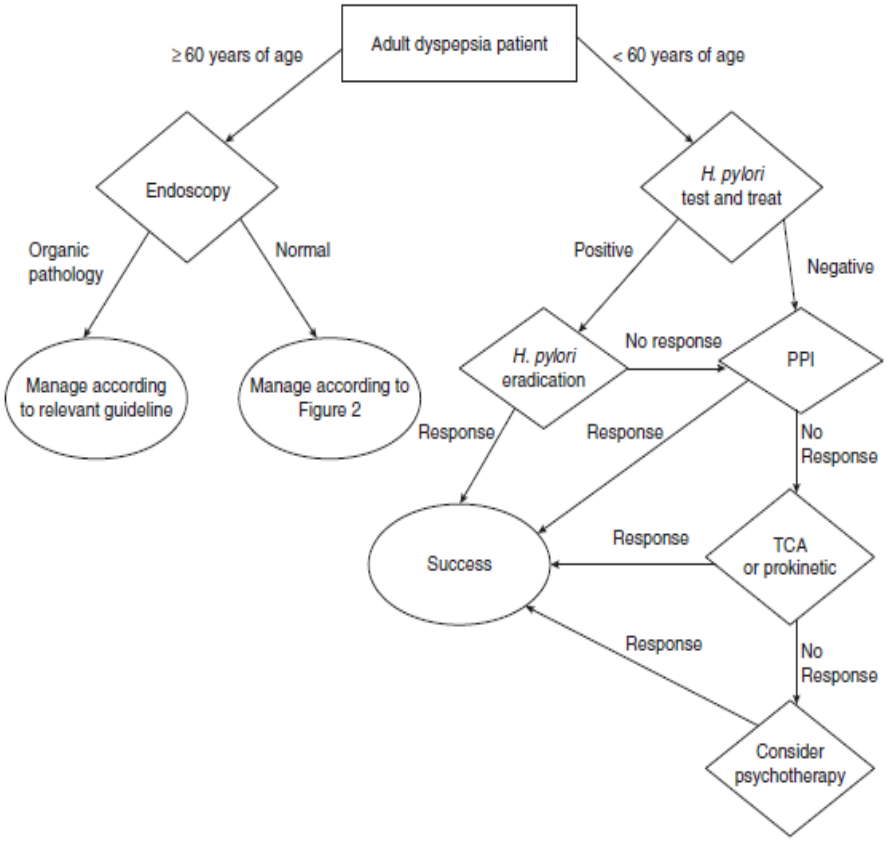
اعتماداً على الدراسات يُصاب نسبة متغيرة من مرضى FD ب H.Pylori، و تدعم دلائل محدودة فقط العلاقة السببية بين H.Pylori و FD وذلك على الرغم من أن هذه الجرثومة مسؤولة عن الأسباب العضوية لعسرة الهضم.[7]

إن القضاء على H.Pylori له تأثير مفيد على تحسن أعراض FD وذلك يعتبر أفضل دليل يدعم فرضية أن H.Pylori تسبب لل FD وله قيمة احصائية جيدة.[7]

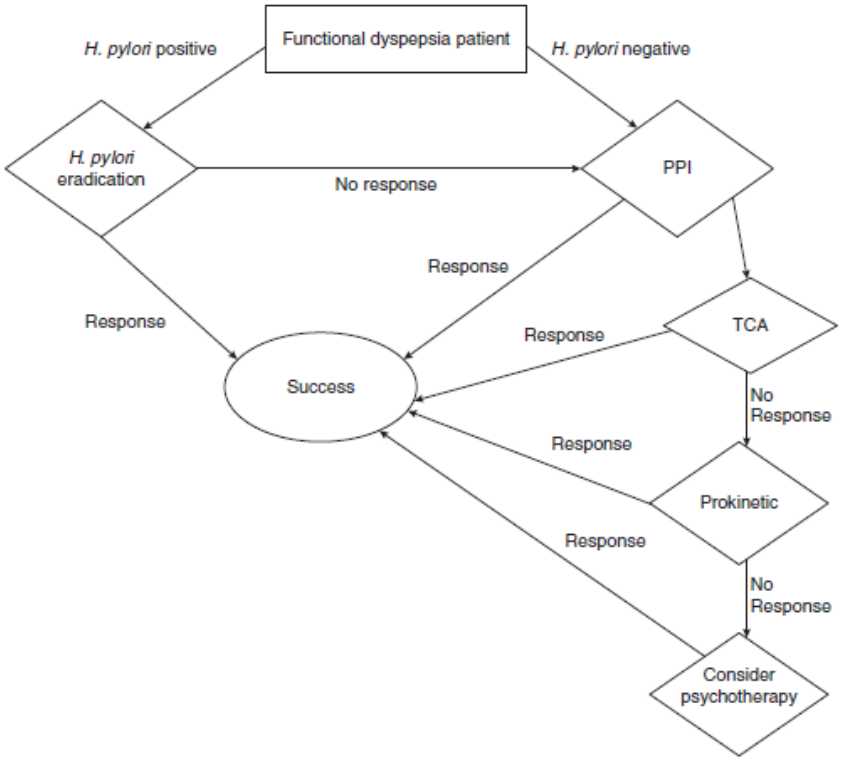
أوصت ACG باتباع سياسة test and treat لل H.Pylori لمرضى FD وخاصة عند المرضى <60 سنة. [15]

وأوصت AGA بجمع خزعات من المخاطية الطبيعية للتحري عن H.Pylori عند مرضى FD.[15]

يحتاج تحسن الأعراض إلى أشهر بعد القضاء الكامل على HP. يعتبر مؤتمر كيوتو حالياً أن عسرة الهضم المرتبطة ب H.Pylori هي كيان مختلف عن FD. [12]



مخطط يوضح علاج عسرة الهضم[37]



مخطط يوضح علاج عسرة الهضم الوظيفية[37]

القلس المعدي المريئي GERD :

تؤثر الإصابة بالملوية البوابية على حدوث القلس المعدي المريئي بشكل غير مباشر عبر تحريض افراز الحمض المعدي، يزداد إنتاج الحمض إذا كانت الإصابة بشكل رئيسي بالغار وبالتالي قد يتطور القلس بسهولة ، ومن جهة أخرى ينخفض إنتاج الحمض إذا كان الجسم هو المصاب وبالتالي يقل احتمال حدوث GERD. [12]

تتعلق نتائج القضاء على الملوية البوابية أيضا بنمط توزع الاصابة ، حيث تميل أعراض القلس إلى التحسن بعد القضاء على ال HP إذا كانت الاصابة بالغار ، وقد تسوء أعراض القلس بعد العلاج والقضاء على ال HP إذا كان الجسم هو المصاب .[12]

لا تسبب الملوية البوابية بحد ذاتها GERD وإنما قد تُقنّع الأعراض ، وقد يُحسن القضاء عليها الالتهاب ولا يُخفي الأعراض بعد ذلك. [12]

الملوية البوابية ومضادات الالتهابات اللاستيروئيدية و الأسبرين (NSAIDS/ASA):

يوصى باستخدام الأسبرين عند مرضى CVD، و لكنه يزيد خطر حدوث قرحات بالسبيل الهضمي العلوي.

تعتبر الإصابة بال H.Pylori عامل خطر معروف لحدوث القرحات والنزف خلال استخدام الجرعات المنخفضة من الأسبرين وبالتالي يُخفض القضاء عليها من خطرعودة النزف عند مرضى النزف القرحي المرتبط بالأسبرين.

لا توصيات محددة بشأن تحري وعلاج الاصابة بال HP عند المرضى الذين يأخذون مضادات الصفيحات الأخرى . ولكن التحري عن H.Pylori شائع عندهم لاستخدامهم الأسبرين بشكل مرافق.[15]

يجب التحري عن H.Pylori عند مستخدمي الأسبرين مع قصة PUD حسب توصيات Maastricht 2012. إن حدوث النزف القرحي على المدى الطويل منخفض عند هؤلاء المرضى بعد القضاء على H.Pylori حتى في غياب الحماية المعدية (Level 2b- Grade B).[12]

تحدث الإصابة الهضمية في سياق NSAIDs أو H. Pylori بآليات مختلفة. و يزداد خطر هذه الأذية أحياناً بشكل تأزري إذا اجتمع هذان العاملان معاً.[12]

يُقلل القضاء على الملوية البوابية قبل البدء بالعلاج ب NSAIDs من تطور القرحات وخطر نزفها.

الفائدة من القضاء على الملوية البوابية عند المرضى المستخدمين لل NSAIDs غير واضحة.

تقترح الدراسات المنهجية أن القضاء على H.Pylori لا يقلل من حدوث قرحات جديدة عند المستخدمين المزمنين للNSAIDs وأن العلاج ب PPI فعال أكثر بتقليل خطر القرحات من علاج H.Pylori عند المستخدمين المزمنين.[15]

الإصابات خارج الهضمية ExtraIntestinal Manifestations :

تم ربط الملوية البوابية بالعديد من الاضطرابات خارج الهضمية، تتضمن أمراض القلب الإكليلية ، الربو، الاضطرابات الجلدية مثل الوردية والشرى مجهول السبب ، أمراض الدرق المناعية الذاتية، فرفرية نقص الصفيحات، فقر الدم بعوز الحديد، ظاهرة رينو، الصلابة، الشقيقة ومتلازمة غيلان باريه.

تشمل الآليات الإمراضية الكامنة التفعيل المزمن منخفض الدرجة لشلال التخثر، تسريع التصلب العصيدي ، والتشابه المستضدي بين H.Pylori والحواتم في المستضد المؤدي إلى اضطراب مناعي ذاتي.

أظهرت العديد من الدراسات على مرضى ITP المصابين بال H.Pylori أن علاجها والقضاء عليها له تأثير فعال أكثر من الدواء الغفل على تحسين عدد الصفيحات وكذلك فقر الدم، ووفقاً للتوصيات الصادرة من ACG ومؤتمر Maastricht IV/Florence فإنه يوصى بالقضاء على HP عند وجود فقر دم بعوز الحديد غير مفسر و ITP. الحالات المرضية التي تم ذكرها أعلاه بحاجة لدراسات أخرى.[12]

اقترحت بعض الدراسات وجود ترابط ضعيف بين الاصابة ب HP وزيادة الأمونيا والاعتلال الدماغي عند مرضى التشمع.[15]

التشخيص:

تُقسم تقنيات التشخيص إلى مجموعتين:

- *غازية* : تتطلب تنظير هضمي علوي ونسيج معدي ،تتضمن فحص نسيجي، اختبار اليورياز السريع، الزرع و PCR polymerase chain reaction

- *غير غازية* : مثل اختبارات النفس وسوائل الجسم (المصليات) والبراز[6،16،17]

الإجراءات الغازية:

الدراسة النسيجية Histological: ميزات هذه الدراسة أنها تضمن رؤية مباشرة للعضية، تقييم شدة التهاب المعدة، تحديد أفات المعدة الأكثر شدة مثل التهاب المعدة الضموري والحؤول والسرطان واللمفوما.

يحتاج هذا التقييم إلى ٣-٥ خزعات من الانحناء الكبير والصغير للغار والجسم على الترتيب بالإضافة إلى الثلم الزاوي للتمييز بين المخاطية المصابة وغير المصابة. [6]

اختبار اليورياز السريع Rapid Urease Test : يستفيد هذا الاختبار من الانتاج القوي لليورياز من قبل الملوية البوابية. مزايا هذا الاختبار هي سهولة الاستخدام، قلة التكلفة و سرعة اكتساب النتائج . يمكن استخدامه للتشخيص البدئي ومتابعة العلاج. حساسيته تتراوح ٩٣-٩٧٪ مع نوعية ٩٨٪ تقريباً.

يمكن أن تؤدي حالة اللاكلوريدية التي تتطور كنتيجة للضمور أو استخدام أدوية مثل PPI إلى كل من إيجابية كاذبة (فرط تكاثر جرثومي لعضيات تنتج اليورياز مثل الزوائف Proteus) و سلبية كاذبة (انخفاض كثافة المستعمرات الجرثومية)، وقد تحدث الإيجابية الكاذبة أيضاً عندما تُصاب المعدة بأصناف أخرى من الملوية الحلزونية. [6]

يُوصى بالانتظار ٤-٦ أسابيع بعد انتهاء علاج H.Pylori وعلى الأقل أسبوع واحد بعد إيقاف PPI قبل إجراء هذا الاختبار[6]

الزرع Culture: يُزرع النسيج المعدي بسيروم عقيم، تُحضن العينات لمدة ١٠ أيام في درجة حرارة ٣٧ مْ ضمن بيئة تحوي ٥-١٢٪ Co2

وبشكل مشابه للاختبار السابق فتؤثر الأدوية مثل الصادات والأدوية المثبطة للحمض على حساسية هذا الاختبار.

الزرع الجرثومي غير منتشر في الممارسة العملية بسبب تكلفته و الظروف الخاصة المطلوبة للنمو الجرثومي والمدة الزمنية الطويلة للحصول على النتائج ،وبالتالي تأخير العلاج. يفيد الزرع اذا كان التحسس الجرثومي النوعي مطلوب.[6]

يوصي مؤتمر Maastricht بإجراء زرع وتحسس على الكلاريثرومايسين في حال كان الخط العلاجي الأول في مكان لا يُعرَف أن المقاومة فيه على الكلاريثرومايسين أقل من ١٥٪.[18]

الفحوصات الجزيئية PCR: يُكشف DNA الملوية البوابية في نسيج المعدة بنجاح عبر تقنية PCR. يضخم PCR تسلسل الحمض النووي المحدد للملوية البوابية ويحمل هذا الاختبار حساسية عالية ٩٣٪ ونوعية ١٠٠٪ بالكشف عن مستعمرات جرثومية قليلة تصل إلى ١٠.

بما أن PCR يكشف فقط الحمض النووي فإنه لا يمكن اعتبار النتائج الايجابية دليل على وجود عضيات حية.[6]

الإجراءات غير الغازية:

المصليات Serology: قياس مستويات الغلوبولينات المناعية ضد الملوية البوابية طريقة فعالة للتشخيص الأولي.

تؤخذ العينات من الدم عبر سحب وريدي أو وخز الإصبع أو اللعاب. العينة المأخوذة من الدم الكامل أقل دقة من العينات المعتمدة على المصل بسبب وجود الكيلوميكرونات داخل الدم الكامل.

ما يحد من استخدام الاختبارات المصلية هو عدم قدرتها على تأكيد الشفاء بعد العلاج. يتناقص مستوى أضداد الملوية البوابية ببطء وغالباً تنقضي فترة ٦ أشهر أو أكثر قبل أن تصبح تراكيزها أقل من القيمة الحدية الايجابية.[6]

اختبار النفس باليوريا Urea Breath Test : يحدد هذا الاختبار وبدقة وجود الانتان الفعال عكس PCR والمصليات. هو اختبار غير غازي يعتمد على انتاج اليورياز باستخدام يوريا موسومة بالكربون المشع C13-C14.

اختبار النفس فعال أيضاً في الكشف عن الملوية بعد العلاج، ولأنه اختبار غير غازي ويملك حساسية ونوعية عالية تعتبر المعيار الذهبي لتأكيد الشفاء.[6]

المستضد البرازي للملوية البوابية Stool Antigen Test: تكشف المقايسة المناعية الإنزيمية (تشخيص ميريديان، HpsA) وجود المستضد الجرثومي في البراز.

يملك هذا الاختبار حساسية ونوعية عالية ،تتراوح بين ٩١-٩٦٪ لكل منهما. لا يؤثر الاستخدام المرافق لل PPI على دقة الكشف، على عكس اختبار النفس باليوريا أو الاختبار المعتمد على الخزعة.

تنخفض مستويات المستضد بعد العلاج الناجح بشكل سريع عند العديد من المرضى وتصبح غير قابلة للكشف عند اليوم الخامس بعد العلاج.[6]

Test	Clinical utility for		
	Primary diagnosis	Confirmation of cure	Detects viable bacteria
Invasive			
Histology	+	+	–
Rapid urease testing	+	+	+
Culture	±	±	+
Polymerase chain reaction	–	–	–
Noninvasive			
Urea breath testing	+	+	+
Serology	+	–	–
Stool antigen tests	+	+	–

جدول الاختبارات التشخيصية للملوية البوابية[6]

العلاج:

صعوبة العلاج....لماذا؟

تحتل جرثومة الملوية البوابية عدداً من البيئات الميكروية المختلفة ضمن المعدة والتي تتراوح من البقاء ضمن طبقة مخاط عالي الحموضة على سطح المعدة إلى الارتباط بالخلايا الظهارية وتشكيل فيلم حيوي للبقاء ضمن الخلايا الظهارية المعدية. تقدم كل واحدة من هذه البيئات الميكروية تحديات مختلفة للعلاج الفعال المضاد للبكتريا. كما يختبر الوسط المعدي تغيرات واسعة في درجة ph، والحجم، والتركيب خلال اليوم و عند كل وجبة ؛ تعيش معظم الملوية البوابية ضمن بيئة يكون فيها ph حوالي ٣.٥. ولا تبدي تضاعفاً في هذه الدرجة من ph، بينما يحدث التضاعف في درجة ph قريبة من ٦-٧، وبذلك فتتواجد العديد من العضيات في بيئة تكون البكتريا فيها مقاومة للصادات الحيوية التي تكون فعالة فقط أثناء التضاعف (الانقسام)الخلوي. بالإضافة إلى ذلك؛ تضمن الأعداد الكبيرة جداً من البكتريا ضمن المعدة وجود مجموعات صغيرة من السلالات المقاومة للمضادات الحيوية بحيث يكون معدل الطفرات التلقائي في الجينات المسؤولة عن المقاومة عالياً نسبياً .

غالباً ما يكون العلاج متعدد الأدوية مطلوباً للوصول إلى العضيات في مختلف البيئات الميكروية ولمنع تطور المقاومة. ولأنّ عدداً قليلاً من المضادات الحيوية يكون فعالاً في الدرجات المنخفضة من ph؛

فإنّ العلاج الفعال يتطلب تثبيط الإفراز الحمضي المعدي لتخفيض تمديد الأدوية المعطاة عن طريق الفم والعوامل الفعالة موضعياً. سيحفز رفع درجة ال ph موضعياً إلى ٦ انقسام العضيات وبذلك تصبح حساسة للقتل باستخدام مواد كالأموكسيسللين الذي يكون فعالاً على العضيات أثناء الانقسام.

وبينما أدت استراتيجية التجربة والخطأ في العلاج بالصادات إلى التعرف على عدد من الأنظمة الفعالة؛ لم يثبت أي نظام علاجي فعالية لدى كافة المرضى. يُعد التطور السريع للمقاومة من أكبر العواقب وذلك بسبب الاستخدام المفرط للصادات حول العالم عموماً. وأدّى نقص المعرفة المفصلة عن أنماط المقاومة إلى استمرار التوصية باستخدام أنظمة علاجية لفترات طويلة بعد فقدانها فعاليتها.[12]

أسباب فشل العلاج : الأسباب الثلاثة الأكثر شيوعاً لفشل العلاج هي إما متعلقة بالجرثومة (مثل المقاومة للصادات) أو بالطبيب (اختيار ضعيف للدواء ، الجرعة ، عدد الأدوية أو مدة العلاج) أو متعلقة بالمريض (عدم قدرته على اكمال العلاج بسبب التأثيرات الجانبية للدواء أو عدم ادراكه أهمية اكمال العلاج)[12]

استطبابات إجراء اختبارات تحري و علاج الملوية البوابية :

يجب أن يعالج كل مريض لديه دليل على وجود خمج فعال بالملوية البوابية ، ولكن الأهم هو تحديد من الذي يجب تحري الملوية البوابية لديه و علاجها وهم:

- كل المرضى الذين لديهم داء قرحي هضمي فعال أو في سوابقهم داء قرحي هضمي.

- المرضى المشخص لهم لمفوما معدية نمط MALT .

- المرضى الذين شُخص لهم سرطان معدة باكر و تم علاجهم تنظيرياً .

- المرضى الذين لديهم عسرة هضم لم تستقصى بعد و يُفضل تحري الخمج بالطرق غير الغازية عند المرضى الأقل من 60 سنة وليس لديهم علامات منذرة.

- المرضى الذين يتلقون علاج طويل الأمد ب NSAIDs .

- يمكن الأخذ بعين الاعتبار تحري الإصابة عند من يتلقى علاج مديد بجرعات منخفضة من الأسبرين لتقليل خطر النزف القرحي.

- كل من لديه فقر دم بعوز الحديد غير مفسر. و مرضى فرفرية نقص الصفيحات البدئية ITP.[15]

النظم العلاجية:

يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار، عند اختيار النظام العلاجي البدئي ، وجود عوامل خطورة لمقاومة الماكروليد ووجود حساسية ضد البنسلين. ينبغي تجنب العلاج المعتمد على الكلاريثرومايسين عند المرضى عاليي الخطورة للمقاومة على الماكروليد.

تتضمن عوامل الخطورة للمقاومة على الماكروليد : ١- تعرض سابق للعلاج بالماكروليد بغض النظر عن السبب، ٢- ارتفاع معدلات المقاومة على الكلاريثرومايسين المحلية أكثر أو يساوي ١٥٪ أو معدلات نجاح العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين أقل أو يساوي ٨٥٪.

يُقترح العلاج الثلاثي بالكلاريثرومايسين (كلاريثرومايسين + أموكسيسيللين +PPI)لمدة ١٤ يوم كعلاج الأولي عند المرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة لمقاومة الماكروليد. ويُستبدل الأموكسيسللين في هذا الخط العلاجي بالميترونيدازول عند وجود حساسية للبنسلين فقط حيث أن مقاومة الميترونيدازول شائعة وتقلل من فعالية العلاج.

يُقترح العلاج الرباعي بالبزموت كخط أولي بالعلاج البدئي عند المرضى الذين لديهم عوامل خطورة لمقاومة الماكروليد.

يأخذ قرار اختيار النظام العلاجي الثاني ،بعد فشل العلاج الأولي، بعين الاعتبار العلاج السابق ووجود الحساسية للصادات. يجب استخدام نظام علاجي بديل يختلف عن العلاج المستخدم سابقاً. بشكل عام، يجب تجنب الكلاريثرومايسين والصادات الحيوية المستخدمة سابقاً إن أمكن.

يجب اجراء زرع مع تحسس لتوجيه النظام العلاجي عند المرضى الذين فشلوا بالاستجابة سابقاً على نظامين علاجيين مختلفين. و يجب الانتباه على مطاوعة المريض للعلاج والأدوية.

يُحتفظ بالنظام العلاجي الحاوي على ريفابيوتين للمرضى الذين عانوا من فشل الصادات السابقة ٣ مرات أو أكثر.[19]

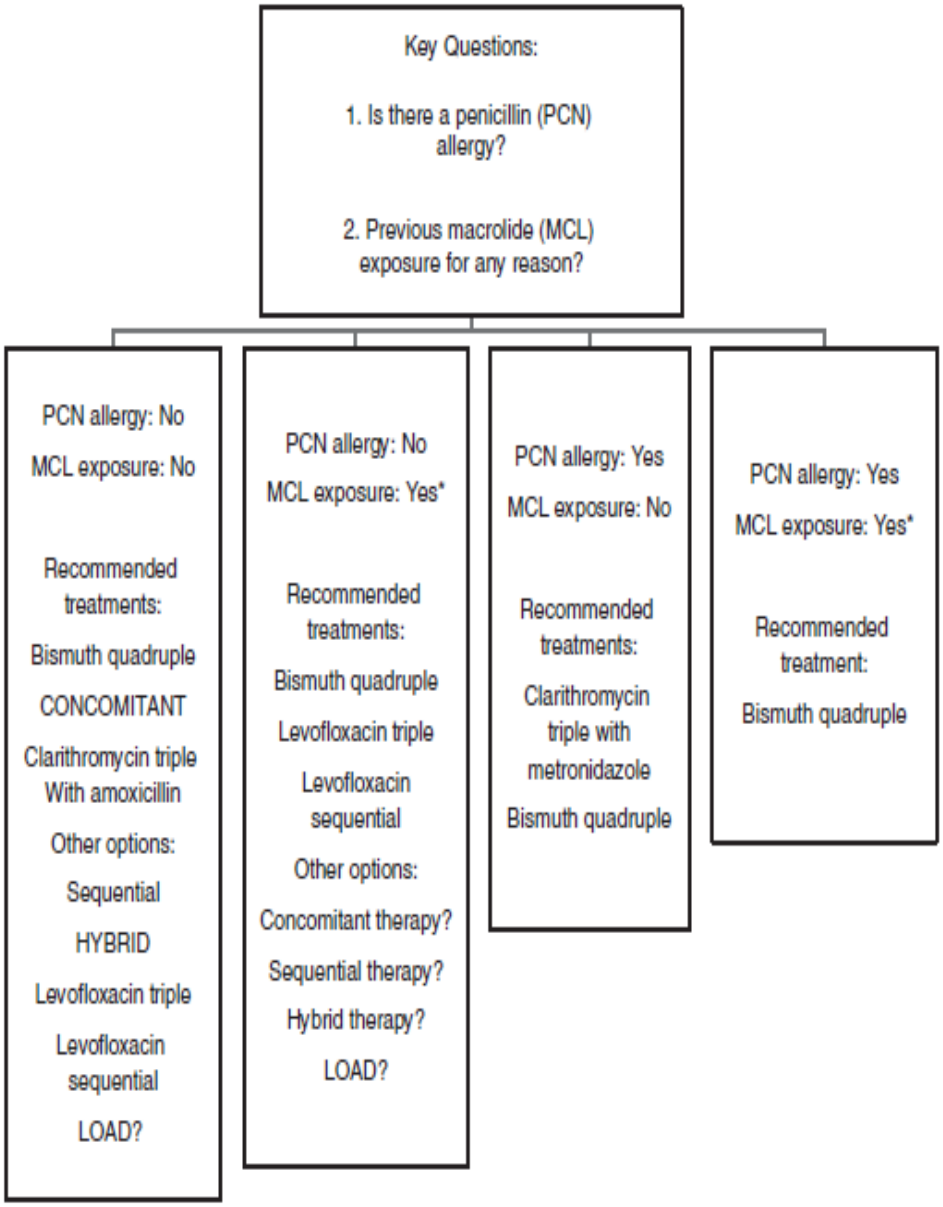
يُحسن القضاء على H.Pylori من التهاب المعدة و من الضمور ولكن ليس من الحؤول[18]

جداول و مخططات توضح خطط العلاج [15]

Table 2. Recommended and Suggested first-line therapies for *H pylori* infection

Recommended				
Regimen	**Drugs (doses)**	**Dosing frequency**	**Duration (days)**	**FDA approval**
Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	BID	14	Yes[a]
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 grm) or Metronidazole (500 mg TID)			
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	10-14	No[b]
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (250–500 mg)	QID (250)		
		TID to QID (500)		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10-14	No
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 grm)			
	Nitroimidazole (500 mg)[c]			
Suggested				
Regimen	**Drugs (doses)**	**Dosing frequency**	**Duration (days)**	**FDA approval**
Sequential	PPI (standard dose)+Amoxicillin (1 grm)	BID	5-7	No
	PPI, Clarithromycin (500 mg)+Nitroimidazole (500 mg)[c]	BID	5-7	
Hybrid	PPI (standard dose)+Amox (1 grm)	BID	7	No
	PPI, Amox, Clarithromycin (500 mg), Nitroimidazole (500 mg)[c]	BID	7	
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	10-14	No
	Levofl oxacin (500 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose)+Amox (1 grm)	BID	5-7	No
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg QD), Nitroimidazole (500 mg)[c]	BID	5-7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	QD	7-10	No
	PPI (double dose)	QD		
	Nitazoxanide (500 mg)	BID		
	Doxycycline (100 mg)	QD		

BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.
[a]Several PPI, clarithromycin, and amoxicillin combinations have achieved FDA approval. PPI, clarithromycin and metronidazole is not an FDA-approved treatment regimen.
[b]PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylera, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen.
[c]Metronidazole or tinidazole.



*In regions where clarithromycin resistance is known to be >15% utilize recommendations for patients with a history of macrolide exposure
For drugs, doses, and durations of specific first-line regimens, see Table 2.

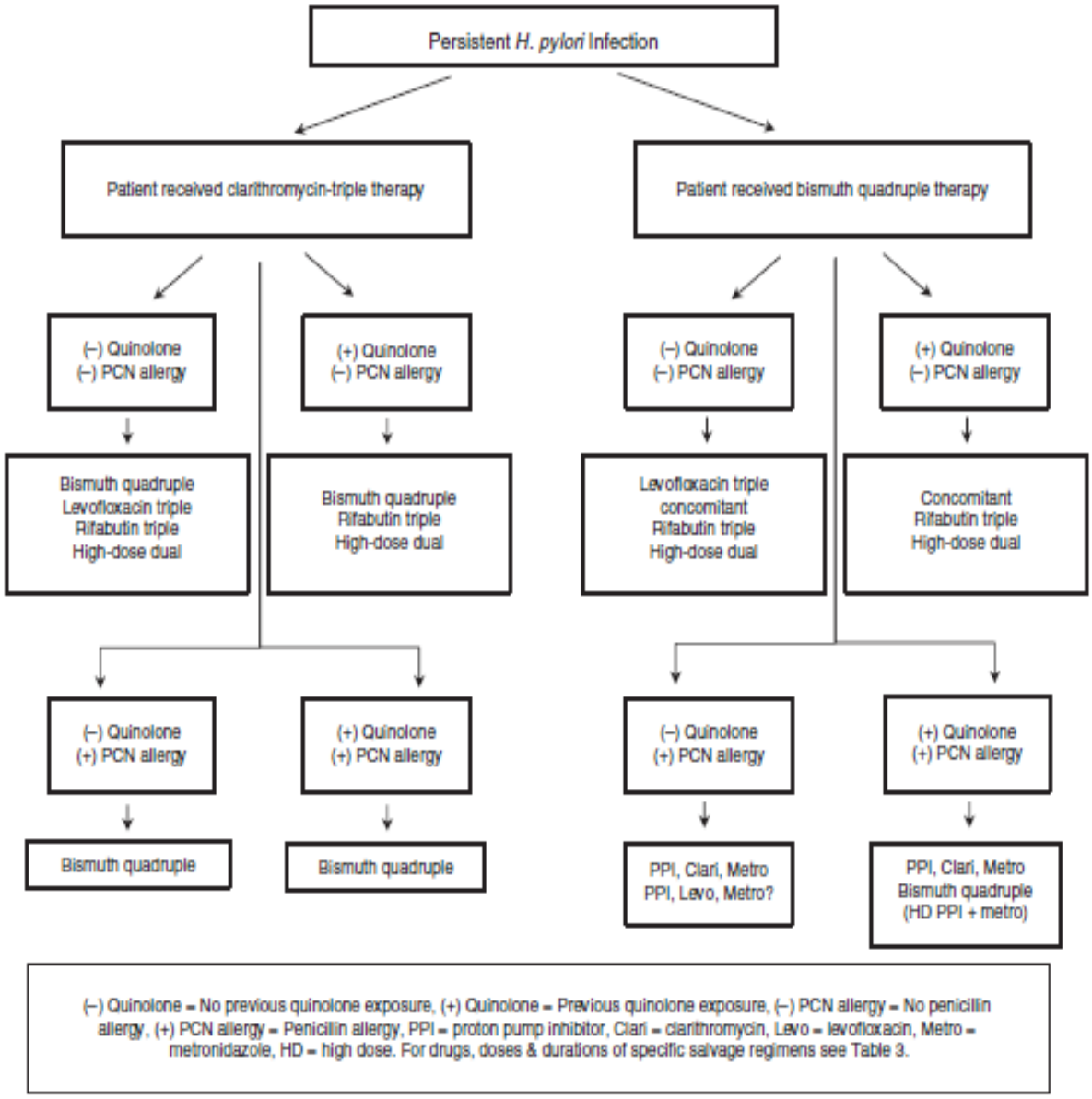
Selection of a first-line *H. pylori* treatment regimen.

Table 4. Salvage therapies for *H pylori* infection

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (days)	FDA approval
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	14	No[a]
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (500 mg)	TID or QID		
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	14	No
	Levofloxacin (500 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10-14	No
	Clarithromycin (500 mg)	BID		
	Amoxicillin (1 grm)	BID		
	Nitroimidazole (500 mg)	BID or TID		
Rifabutin triple	PPI (standard dose)	BID	10	No
	Rifabutin (300 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
High-dose dual	PPI (standard to double dose)	TID or QID	14	No
	Amox (1 grm TID or 750 mg QID)	TID or QID		

BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.

[a]PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylera, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen.



re 3. Selection of a salvage treatment regimen for persistent *H. pylori* infection.

التهاب العفج

Duodenitis

هو حدثية التهابية ضمن العفج. يمكن أن يكون ثانوي لأسباب عديدة وأليات امراضية مختلفة. ولكنها قد تسبب نفس المظهر الشكلي.

قد تُشاهد مخاطية العفج الملتهبة عيانياً بالتنظير و تأخذ عدة أشكال مثل حمامى، سحجات، نزوف بقعية .... العلاقة بين المظهر العياني والنسيجي للعفج ضعيفة.[20]

تم وضع تصنيف من قبل International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems في طوكيو 2010 . ICD11.[21]

Box 2 Classification of gastritis (2A) and duodenitis (2B) in the foundation component of International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD11 β) (as accessed at 20 January 2015) http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en#/

2B Classification of duodenitis at the foundation layer

Helicobacter pylori-induced duodenitis

Stress-induced duodenitis

Duodenitis due to external causes

- Alcoholic duodenitis
- Chemical duodenitis
- Radiation duodenitis
- Duodenitis due to other external causes
- Drug-induced duodenitis

Special forms of duodenitis

- Allergic duodenitis
- Eosinophilic duodenitis
- Lymphocytic duodenitis

Infectious duodenitis

- Duodenal phlegmone
- Bacterial duodenitis
  - Mycobacterial duodenitis
    - Non-tuberculous mycobacterial duodenitis
    - Tuberculous duodenitis
  - Duodenitis due to Whipple's disease
- Fungal duodenitis
  - Duodenal candidiasis
- Parasitic duodenitis
  - Ancylostomiasis duodenitis
  - Duodenal anisakiasis
  - Duodenitis due to *Giardia lamblia*
  - Strongyloides duodenitis
- Viral duodenitis
  - Cytomegaloviral duodenitis
  - Herpetic duodenitis

Duodenitis due to other diseases, classified elsewhere

- Duodenitis due to coeliac disease
- Duodenitis due to Crohn's disease
- Duodenitis due to sarcoidosis
- Duodenitis due to vasculitis
  - Duodenitis due to IgA vasculitis
- Duodenitis due to Whipple's disease

Duodenitis of unknown aetiology with specific endoscopic or pathological features

- Acute haemorrhagic duodenitis
- Granulomatous duodenitis

يوضح الجدول التالي التشخيص التفريقي للاضطرابات الالتهابية واللمفاوية التكاثرية في العفج:[22]

Differential diagnosis of inflammatory and lymphoproliferative disorders

Age	AD	ED	CD	VG	GSE	RS	EITCL	IPSID	CD4 TLPD	FA/CMSE	AE
	Variable	Children/adults	Variable	Variable	Children/adults	Adults	Adults	Young adults	Adults	Children	Children/adults
HLA DQ2/DQ8	–	–	–	Unrelated	+	+	+	–	–	–	+/–
Autoantibodies	–	–	–	–	–	+/–		–	–	–	Enterocytes or goblet cells
EMA, tTGA	–	–	–	Anti gliadin ab independent	+	+/–		–	–	Absent	+/–
GFD	–	–	–		Responsive	Unresponsive	Unresponsive	Unresponsive	Unresponsive	Unresponsive	Unresponsive
Distribution of the lesions	Duodenal Bulb	Variable	Focal	Diffuse	Diffuse/patchy	Diffuse	Diffuse	Diffuse	Diffuse	Patchy, most prominent on the duodenal bulb, LNH	Diffuse
Architecture distortion	Minimal	Variable	Normal	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Minimal	Normal/minimal	Variable
Villi	GDW/blunted/atrophic	Variable	Normal/blunted	VA	Normal/VA	VA	VA	Present	Slightly blunted	Absent	Blunted/VA, Goblet cell depletion
Crypts	Normal	Normal	Normal	Increased mitosis	CH	Variable CH		Normal	Normal		Normal/
IELs	Normal	Normal	Normal	Increased CD3+/CD4+ or CD3+/CD8+ in a variable admixture	Increased CD3+, CD4–, CD8–, and TCRγδ+	Increased, morphologically normal cCD3e+ TCR–, CD3–, CD4–, or CD8–	CD3+, CD4–, CD8– or CD3+, CD4–, CD8+, CD56+, +/–CD30+	Centrocyte-like lymphocytes with lymphoepithelial lesions	Normal count	CD3+, γδ+ and αβ+ IELs increased less than in GSE	Normal hyperplastic
Neutrophils	Diffuse	Variable	Focal acute inflammation flanked by almost normal appearing mucosa	No	Acute phase	No	No	No	No	No	No
Lamina propria	Neutrophils, increased non-specific cluster, mononuclear cells	Eosinophils in neutrophils, plasma cells, lymphocytes	Neutrophils, non-specific mononuclear infiltrate	Non-specific mononuclear	Non-specific mononuclear infiltrate	Diffuse and dense mononuclear infiltrate of mainly plasma cells	Neoplastic lymphocytes, non-specific mononuclear infiltrate	Dysmorphic plasma cells CD20– and centrocyte-like lymphocytes CD20+, cytoplasmic Ig heavy chain+	Dense and diffuse, abnormal pleomorphic lymphocytes and variably in the submucosa, CD2+, CD3+, CD5+, CD7+ and CD4 clonal TCRβ rearrangement present	Non-specific mononuclear infiltrate	CD4+, CD8+ lymphocytes
Eosinophils	+/–	In clusters, infiltrating crypts and the surface epithelium, eosinophilic microabscess	+/–	Normal	Present	Normal	Normal	Normal	Present	Present	Normal
Granulomas	–	–	+/–	–	–	–	–	–	+/–	–	–
Epithelioid Microaggregates	–	–	+/–	–	–	–	–	–	–	–	–
DD	CD GSE	FA/CMSE, GSE	GSE	GSE	FA/CMSE, AE, CD, EITCL	GSE, EITCL, AE	GSE, RS, AE	GSE, EITCL	GSE	GSE	GSE

AD, acute duodenitis; AE, autoimmune enteropathy; cCD3ε, intracytoplasmic CD3; CD, Crohn's disease; CD4 TLPD, CD4 T cell lymphoproliferative disorders; CH, crypt hyperplasia; DD, differential diagnosis; ED, eosinophilic duodenitis; EITCL, enteropathy type intestinal T cell lymphoma; EMA, endomysial antibodies; FA/CMSE, food allergy/cow's milk protein-sensitive enteropathy; GDW, gastric duodenal metaplasia; GFD, gluten-free diet; GSE, gluten-sensitive enteropathy; IELs, intraepithelial lymphocytes; IPSID, immunoproliferative small intestinal disease; LNH, lymphonodular hyperplasia; RS, refractory sprue; tTGA, Tissue T ransglutaminase antibody; VA, villous s atrophy; VG, viral gastroenteritis.
+, present; –, absent; +/–, variably present.

يُقسم التهاب العفج إلى مجموعتين رئيسيتين حسب الألية:

1-التهاب عفج تالي للملوية البوابية (متعلق بالتهاب المعدة المزمن الفعال والداء القرحي) ويسمى أيضاً التهاب عفج مزمن لا نوعي أو التهاب بصلة ب H.Pylori

2- التهاب عفج تالي لأسباب أخرى متل GSE Gluten sensitive enteropathy تحسس الأمعاء على الغلوتين، داء كرون، أدوية، داء ويبل، اصابة بالطفيليات، التهاب الكولون القرحي[22]

التهاب العفج المزمن اللانوعي: Chronic Non Specific Duodenitis

ويسمى أيضاً التهاب العفج القرحي Peptic Duodenitis وهي حالة مرتبطة بأذية الحمض. إن الإصابة بالملوية البوابية لها دور في التسبب ب DGM Duodenal Gastric Metaplasia الحؤول العفجي المعدي والتهاب البصلة.

يوجد كل من الحؤول العفجي المعدي والملوية البوابية عادةً بالعفج القريب (البصلة). تستوطن الملوية البوابية مخاطية العفج فقط في مناطق الحؤول المعدي، وتؤدي هذه المستعمرات إلى التهاب عفج فعال.

وجد Madsen و زملاؤه أن التهاب العفج الفعال يرتبط بالملوية البوابية في ٩٤.١٪ من الحالات.[22،23] إن٩٠٪ من المرضى الذين لديهم قرحات عفج مصابون بال H.Pylori. ترتبط نسبة صغيرة فقط من حالات التهاب العفج باستخدام ال NSAIDs.أصبحت قرحات الاثني عشر مجهولة السبب أكثر شيوعاً مما كان يعتقد سابقاً. ترتبط قرحات العفج سلبية ال H.Pylori بالتقدم بالعمر، خباثات سابقة، جراحة حديثة، انتان، استخدام NSAIDs. يوجد قصة استخدام NSAIDs لدى ١٣٪ فقط من القرحات سلبية ال H.Pylori، مما يقترح أن يكون لعوامل خطر أخرى مثل الشدة التالية للجراحة أو الانتان دور في إحداث القرحة.[22]

الحؤول العفجي المعدي DGM Duodenal Gastric Metaplasia :

يُعرّف بأنّه بؤر مبعثرة من خلايا الافراز المخاطي النمط المعدي ضمن الخلايا المعوية العفجية. تضم خلايا هذه البؤر من الظهارة المعدية مخاط معتدل ايجابي ال PAS وتفتقر للحافة الفرشاتية. تختلف ظهارة الحؤول عن الظهارة المعدية الحقيقية من ناحية تركيب اللكتين (Lectin) (الذي هو بروتين رابط للكربوهيدرات لها دور في التعريف الخلوي المميّز للخلية وأيضاً لو دور في الربط والوصل بين البكتيريا أو الفيروسات وبين الهدف المقصود) ، وذلك على الرغم من التشابه الهيكلي بينهما.

يمكن أن يكون الحؤول مكتسباً بسبب متعلق بأذية محدثة بحمض المعدة أو متعلق بإمكانية ارتباط الملوية البوابية بهذه الإمراضية.

يُقسم ال DGM إلى ٣ أنماط حسب كمية المخاط في خلايا الحؤول: كامل ، متوسط، غير كامل.

يتميز النمط الكامل بالخلايا الطويلة الوافرة بالمخاط ، وعلى العكس، يكون النمط غير الكامل ذو خلايا مكعبة فقيرة بالمخاط، والنمط المتوسط بينهما.

تُشاهد الملوية البوابية غالباً بالمنط غير الكامل.

يرتبط ال DGM بتسطح تدريجي لسطح الغشاء المخاطي. تتسطح الزغابات بالبدء ثم تتسع لتصبح أخيراً بالشكل المنتفخ. ستقود هذه التبدلات التدريجية إلى الالتهاب في حال وجود ال H.Pylori.
الحؤول المعدي في البصلة هو استجابة مكتسبة غير نوعية لأذية المخاطية الناتجة عن الحمض المعدي، وقد تزيد الملوية البوابية من إفراز الغاسترين والحمض المعدي.

ترتبط أذية البصلة المحدثة بالحمض بنمط و درجة التهاب المعدة المزمن، حيث يبدو أن التهاب المعدة الضموري يحمي من الحؤول والالتهاب في البصلة.[22]

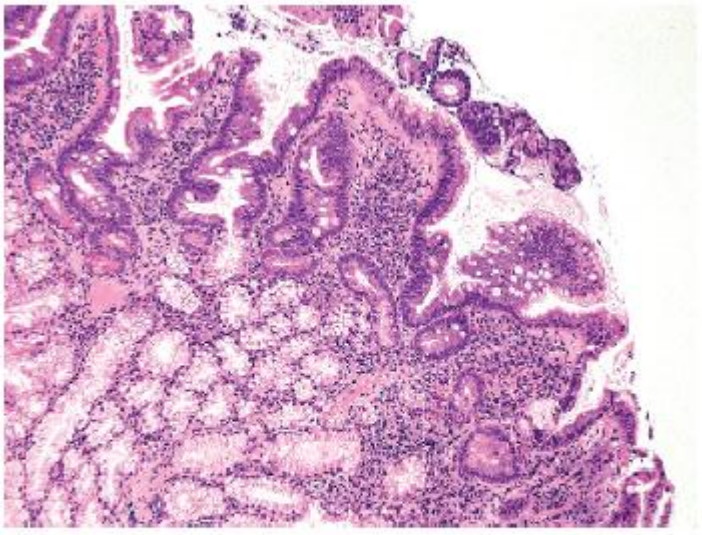


Figure 3 Focal gastric metaplasia. Enterocytes are replaced by foci of gastric-type mucus-secreting cells. Villi are shortened and blunted. The lamina propria shows an increase in the inflammatory cells (lymphocytes and plasma cells), associated with the hypertrophy and prolapse of Brunner's glands. These features are typical of non-specific chronic duodenitis (haematoxylin–eosin staining, ×100).

صورة حؤول معدي بؤري[22]

التظاهرات النسيجية لالتهاب العفج المزمن اللانوعي:

توجد الخلايا وحيدات النوى مثل اللمفاويات و البلازميات بشكل طبيعي في الصفيحة الخاصة للاثني عشر، وبالتالي لا يعتبر وجودها تشخيصاً لالتهاب العفج. يعتمد التشخيص على وجود ارتشاح بالخلايا الالتهابية مع تبدل ببنية الزغابات وظهارة الخبيئات. يمكن أن يصنف التهاب العفج حسب كمية الارتشاح بالخلايا البلازمية والعدلات، طول الزغابات، فرط تصنع غدد برنر مع اندخالها ضمن الصفيحة الخاصة والحؤول المعدي.

يُظهر التهاب العفج طيف من التغيرات المخاطية. يتميز الالتهاب الخفيف بزيادة طفيفة في عدد الخلايا الالتهابية المزمنة ضمن الصفيحة الخاصة مع توسع خفيف وتسطح للزغابات بينما يُظهر الالتهاب الشديد ارتشاحاً شديداً مختلطاً بالخلايا الالتهابية المزمنة والحادة بالصفيحة الخاصة و ارتشاح العدلات بسطح الظهارة بالإضافة إلى تغيرات في بنية المخاطية كالحؤول العفجي المعدي وزيادة تسطح الزغابات، ويكون الالتهاب المتوسط بين هاتين الدرجتين.

تعتمد فعالية الالتهاب على الارتشاح بالعدلات ، الغزو الكثيف لعديدات النوى مرتبط بتحلل الظهارة و تشكل فجوات بالسيتوبلازم ، الوذمة داخل الخلوية ، و العديد من التآكلات المجهرية والحقيقية . توجد الملوية البوابية غالباً في الظهارة المتحللة .

ممكن أن يرتبط الحؤول المعدي و التهاب البصلة بالضمور الزغابي لمخاطية العفج البعيد.[22]

التشخيص التفريقي لالتهاب العفج المزمن اللانوعي:

يشمل التشخيص التفريقي بشكل أساسي GSE تحسس الأمعاء على الغلوتين .

قد يصعب تمييز بؤر عديدات النوى المسيطرة والضمور الزغابي في التهاب العفج القرحي عن التبدلات المشاهدة في GSE الحساسية على الغلوتين. بالإضافة إلى أنه قد تتشارك الملامح النموذجية لحساسية الغلوتين مع ارتشاح عديدات النوى بالصفيحة الخاصة و بالخبيئات وامتدادها بؤرياً إلى سطح الظهارة مع حؤول موضع.

تتضمن المظاهر المفيدة في تمييز التهاب العفج القرحي عن التحسس على الغلوتين ، النقص النسبي في التغيرات الهيكلية في التهاب العفج اللانوعي ، ارتشاح عديدات النوى الضئيل وغياب الحؤول المعدي أو وجوده بشكل بؤري في التحسس على الغلوتين GSE .

ومن الممكن أن يكون الالتهاب الشديد صعب التمييز عن GSE ، يعتبر تقييم اللمفاويات ضمن الظهارة IELs أفضل طريقة للتمييز بين هذين السببين المختلفين لإحداثهما لالتهاب العفج إلى جانب الترابط السريري الإمراضي.

يكون التهاب العفج الفعال أقل شيوعاً عند المرضى الذين يتناولون NSAIDs ولكنه يرتبط بشدة بالحؤول المعدي ، التهاب المعدة بال H.Pylori ، قرحات العفج.[22،24]

الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية: IELs (Inraepithelial Lymphocytes)

تُعتبر الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية أحد مكونات الجهاز المناعي المرتبط بالأمعاء، وهي جمهرة فريدة متغايرة من الخلايا اللمفاوية التائية، هي خلايا منتقاة نوعياً من الدوران المحيطي بناء على المستقبلات التي تعبر عنها والتي ترتبط نوعياً بالخلايا المعوية الظهارية و تتوضع كخلايا وحيدة بين الخلايا المعوية الظهارية بجوار السطح القاعدي لها، يجعل السطح الواسع للمخاطية المعوية من هذه الخلايا جزءاً هاماً من الخلايا التائية في جسم الإنسان.[6]

تطور تقييم ال IELs منذ السبعينيات، كان الحد الأعلى الطبيعي خلال ٣٠ سنة الماضية محدداً ب ٤٠ خلية لكل ١٠٠ خلية ظهارية. تم تغيير عدد الخلايا في العفج والصائم حديثاً ، وأصبح الحد الأعلى للطبيعي في عينات العفج البعيد بين ٢٠-٢٥ خليه لكل ١٠٠ خلية ظهارية في الأجزاء الملونة بالهيماتوكسيلين و الأيوزين.[22]

تعتبر زيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية السمة المرضية الأولية للداء الزلاقي وتسبق الضمور الزغابي وخاصة في المراحل الباكرة من المرض.[25]

تعرّف التظاهرة النسيجية التي يكون فيها زيادة IELs مع بنية زغابية طبيعية بالنمط الأول I حسب تصنيف Marsh – oberhuber المعتمد في الداء الزلاقي.[25]و قد يسمى أيضاً التهاب العفج اللمفاوي Lymphocytic Duodenosis .[26]

وُصفت زيادة IELs في العديد من الحالات غير الزلاقي مثل الانتانات (فيروسي ، جيارديا ، ملوية بوابية) اضطرابات مناعية ذاتية – أعواز مناعية – ظروف تحسسية – استجابة معوية للأدوية.[25]

Etiology	*Reference*
Food allergy	Mavromichalis *et al*[53]
Primary immunodeficiency diseases	Klemola,[54] Nilsen *et al*[55]
Viral enteritis	Goldstein,[28] Cutz *et al*[61]
Giardiasis	Mavromichalis *et al*[53]
Blind loop syndrome	Burrows *et al*[56]
Tropical (postinfectious) sprue[a]	Ansari[57]
Crohn's disease	Wright and Riddell[58]
Autoimmune diseases	Kakar *et al*,[15] Holden *et al*[60]
NSAIDS	Kakar *et al*[15]
Irritable bowel disease	Tornblon *et al*[59]

[a]Usually in distal small bowel.

جدول أسباب زيادة IELs [34]

يوجد زيادة ب IELs في 70 % من المرضى الذين لديهم اعتلال معوي غير زلاقي،[27]و توصف زيادة خفيفة ب IELs عند أشخاص طبيعين في دراسات مختلفة.[25]

من المعروف ارتباط عيار أضداد الزلاقي بالأذية النسيجية لذلك تشكل زيادة IELs مع المحافظة على البنية الزغابية تحدي تشخيصي للأطباء الممارسين سريرياً و خاصة عندما تكون النتائج المصلية للزلاقي حدية أو سلبية.[25]

تتضمن التبدلات النسيجية في الداء الزلاقي زيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية ، فرط تنسج الخبيئات ، ضمور الزغابات المعوية ، رشاحة التهابية غنية بالبلازميات في الصفيحة الخاصة.[28]

يتم وصفها عادة وقف تصنيف مارش المعدل

تصنيف Marsh–Oberhuber				
النمط		اللمفاويات داخل البشرة IELs	الخبيئات	الزغابات
I		> ٢٥ خلية لمفاوية لكل ١٠٠ خلية ظهارية	طبيعية	طبيعية
II		> ٢٥ خلية لمفاوية لكل ١٠٠ خلية ظهارية	فرط تنسج	طبيعية
III	IIIA	> ٢٥ خلية لمفاوية لكل ١٠٠ خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور خفيف
	IIIB	> ٢٥ خلية لمفاوية لكل ١٠٠ خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور تحت تام
	IIIC	> ٢٥ خلية لمفاوية لكل ١٠٠ خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور تام

تُعد الملوية البوابية من أهم الأسباب التي تؤدي إلى زيادة عدد الخلايا اللمفاوية في خزعات العفج، لاتزال البيانات المتعلقة بكون الإنتان بالملوية البوابية يسبب زيادة بعدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية متضاربة ولا يزال دورها مبهم حول تأثيرها في التبدلات النسيجية عند مرضى الداء الزلاقي، وبسبب انتشارها الواسع كان لابد من التأكيد أن التبدلات النسيجية التي تترافق كلاسيكياً مع الداء الزلاقي الكامن يمكن أن تتأثر بوجودها.[25]

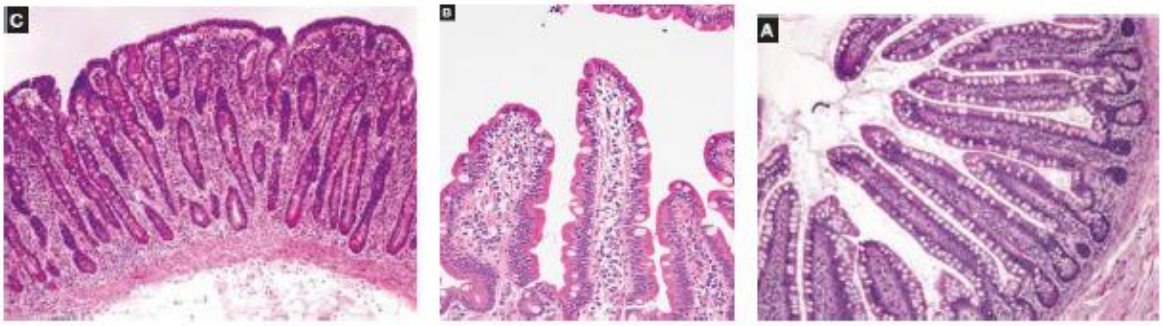
وجد البعض أن الإنتان بالملوية البوابية هو سبب لزيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في ظهارة العفج كارتكاس للنسبج اللمفاوي في مكان بعيد عن مكان الإصابة البدئي.

درس Memeo و زملاؤه ٥٠ حالة تم فيها اجراء خزعات من غار المعدة والعفج لتقييم عدد IELs عند المصابين بالملوية البوابية و وجدوا أن عدد IELs أكثر عند المرضى المصابين بالملوية البوابية مقارنةً بغير المصابين.[25،26]

ذكر Monzon و زملاؤه نتائج مماثلة وتم تأكيد هذا الترافق من خلال الاستجابة النسيجية بتراجع عدد IELs عند معالجة الانتان بالملوية البوابية عند هؤلاء المرضى [29]، حيث لاحظ Nahon و زوملاؤه نقص ملحوظ بعدد ال IELs بعد شهرين من استئصال الملوية البوابية وهذه البيانات تدعم بقوة أن الإنتان بالملوية البوابية سبب لزيادة ال IELs.[25،26،29،30]

وجد Mirbagheri و زملاؤه أن الإنتان بالملوية البوابية يترافق بوجود و شدة التهاب العفج اللمفاوي عند مرضى عسرة الهضم الوظيفية وبيّنت دراستهم مساهمته بنسبة 24.4٪ كسبب وحيد لزيادة عدد الخلايا لديهم.[31]

وجد Guz-Mark و زملاؤه أن الانتان بالملوية البوابية يجب ألّا يعتبر كسبب لزيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في خزعات العفج ووجودها يجب ألّا يستبعد احتمالية تشخيص الداء الزلاقي كما وذكروا أن وجودها عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي لا يؤثر بشكل هام على عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية، ونفس الموجودات ذكرها فيلانيتشي في دراسته عند البالغين المصابين بالداء الزلاقي.[25،32]



موجودات التشريح المرضي في الداء الزلاقي ، a المظهر الطبيعي لخزعة الأمعاء ، b زيادة اللمفاويات داخل البشرة ، c المظهر الوصفي للداء الزلاقي من ضمور زغابات و تطاول خبيئات و زيادة اللمفاويات داخل البشرة ، و رشاحة إلتهابية مزمنة بالصفيحة الخاصة .

صورة توضح موجودات الداء الزلاقي نسيجياً[5]

زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية هل هي داء زلاقي أم لا؟

نظراً لعدم نوعية التبدلات النسيجية الموصوفة في تصنيف Marsh للداء الزلاقي وامكانية مصادفتها في اضطرابات أخرى[33] ، قيّمت بعض الدراسات خصائص معينة قد تفيد في التمييز بين مرضى الداء الزلاقي و الاضطرابات الأخرى المترافقة بزيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في خزعات العفج وعلى رأسها الإنتان بالملوية البوابية وذلك نظراً لما يحمله هذا الموضوع من أهمية بالغة يترتب عليها تدابير علاجية مختلفة.

وجد Memeo و زملاءه أن نمط توزع الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في سياق الانتان بالملوية قد يكون ذو توزع منتشر على طول الزغابة أو ذو توضع قاعدي أما في سياق الداء الزلاقي فإنها تكون غالباً ذات توزع منتشر أو توزع قمي. وكذلك بالنسبة لمكان اقتطاف خزعات العفج فإنه عادة ما يتناقص عدد الخلايا نحو الصائم في سياق الانتان بالملوية البوابية ، لذلك يمكن لخزعات الصائم أن تساعد في التمييز بينها وبين حالات الداء الزلاقي.[34]

وُجدَ أنه من المهم متابعة المرضى الذين لديهم زيادة في عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في خزعات العفج كتبدل نسيجي معزول حتى في الحالات التي يُكشف فيها سبب محدد كالإنتان بالملوية البوابية أو أدوية معينة ، و ذلك خشية كون هذا السبب يخفي وراءه سبب آخر مرافق، كما يجب متابعة هؤلاء المرضى وإعادة تقييمهم في حال استمرار الشكايات السريرية مع عدم التحسن بالتدابير العلاجية المستخدمة.[35]

طوّر 27% من مرضى لديهم زيادة في عدد IELs ، في دراسة لمتابعة تطورهم خلال سنتين ، تبدلات مصلية و نسيجية أكثر نوعية للداء الزلاقي ، مع تحسنهم بعد وضعهم على حمية خالية من الغلوتين.[36]

القسم العملي

مقدمة:

-التنظير الهضمي العلوي هو اجراء شائع لتحري عسرة الهضم، عسرة البلع، ومختلف أعراض السبيل الهضمي الأخرى.[38] فحص العفج (الاثني عشري) يعتبر من المكونات الأساسية في التنظير الهضمي العلوي الروتيني.[40]

-الموجودات التنظيرية للاثني عشري تعطي دلائل هامة لمجال واسع من الاضطرابات التي تؤثر على السبيل الهضمي العلوي.[40]

-السبب الأساسي لأخذ خزعات العفج هو تشخيص أسواء الامتصاص و على رأسها الزلاقي. ومن ناحية ثانية فإن الاضطرابات الأخرى المختلفة مثل الأمراض الخمجية والأدواء الالتهابية و الارتكاسات السمية و الفيزيولوجية قد تسبب أذية بمخاطية العفج معطية مظهر التهاب بالاثني عشري (العفج) أثناء الفحص التنظيري.[41]

-ويعتقد أن الملوية البوابية هي سبب شائع لالتهاب الاثني عشري (العفج).[31]

الهدف من هذه الدراسة هو استعراض تأثيرات الملوية البوابية على مخاطية العفج و دراسة نسبة شيوع التهاب العفج (الاثني عشري) عند مرضى التهاب المعدة بالملوية البوابية H pylori من أجل عدم الافراط في تفسير تبدلات العفج (الاثني عشري) في سياق أمراض أخرى.

تم اجراء دراسة رقابية مقطعية مستعرضة على عينة من مرضى عسرة الهضم الخاضعين لتنظير هضمي علوي في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

وتم أخذ خزعات تنظيرية من الغشاء المخاطي للمعدة والعفج، و متابعة نتائج التشريح المرضي لخزعات العفج عند مرضى التهاب المعدة بـH Pylori المثبتة بالخزعة.

التهاب المعدة بالملوية البوابية H pylori من أشيع التهابات المعدة و قد ذكرت حالات مترافقة مع التهاب بالاثني عشري بتبدلات توحي بسوء امتصاص، و هذا يسبب اشكالات لدى المريض و لذلك كانت دراستنا عن نسبة شيوع التهاب الاثني عشري عند مرضى التهاب المعدة بالملوية البوابية من أجل عدم الإفراط بالفحوص المصلية.

هدف البحث:

دراسة نسبة شيوع التهاب الاثني عشري عند مرضى التهاب المعدة بالملوية البوابية H Pylori من أجل عدم الافراط في تفسير تبدلات العفج (الاثني عشري) في سياق أمراض أخرى.

السؤال البحثي:

ماهي التبدلات التي يمكن أن تحدثها الملوية البوابية HP في العفج؟

الفرضية البحثية:

يفترض أن تكون التبدلات المشاهدة في الاثني عشري في سياق التهاب المعدة ب H Pylori مفسرة بوجود الملوية البوابية.

مواد وطرائق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional study

مكان الدراسة: مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين- دمشق.

زمن الدراسة: 2019/2/1-2018/2/1

معايير الاشتمال: مرضى عسر الهضم المراجعين لمشفيي الأسد والمواساة الجامعيين الخاضعين لتنظير هضمي علوي و لديهم التهاب معدة بالملوية البوابية مثبتة بالخزعة.

معايير الاستبعاد: الأطفال < 15 سنة

مرضى الداء الزلاقي

مرضى خباثات السبيل الهضمي العلوي.

حجم العينة:

تم تحديدها اعتماداً على الموقع Epitools.ausvet.com.au وكانت 141و ذلك عند مستوى فاصلة ثقة 95%.

مراحل العمل:

تم من خلال استبيان جمع المعلومات عن مرضى عسر الهضم (وهي بالتعريف ألم شرسوفي مستمر لمدة شهر على الأقل وقد يترافق مع أي من أعراض السبيل الهضمي العلوي من غثيان، إقياء، حس امتلاء أو شبع باكر، أو حس حرقة خلف القص)[37] الخاضعين لتنظير هضمي علوي في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، وتم أخذ خزعات تنظيرية من الغشاء المخاطي للمعدة (خزعة من كل من الانحناء الكبير والصغير للجسم والغار ومن الثلم الزاوي) والعفج (4 خزعات من القطعة الثانية) ، و متابعة نتائج التشريح المرضي لخزعات العفج عند مرضى التهاب المعدة بـH Pylori المثبتة بالخزعة.

الدراسة الاحصائية:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الجنس-العمر-التدخين-شرب الكحول-الشكايات السريرية-المظهر التنظيري للمعدة وللعفج-خزعة المعدة-خزعة العفج) فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:1. Normality Tests

2. Frequencies
3. Descriptive
4. Chi Square

الاستبيان:

اسم المريض: الجنس: العمر:

التدخين: الكحول: السكن:

الأدوية تناولها المريض خلال الشهر الماضي:

Aspirin NSAIDs PPI

الشكايات السريرية: ألم شرسوفي حس ثقل أو امتلاء

غثيان اقياء

شبع باكر حرقة أو حموضة

المظهر التنظيري للمعدة:

المظهر التنظيري للعفج (الاثني عشري):

تقرير التشريح المرضي لخزعات المعدة:

النتيجة النهائية:

تقرير التشريح المرضي لخزعات العفج:

النتيجة النهائية:

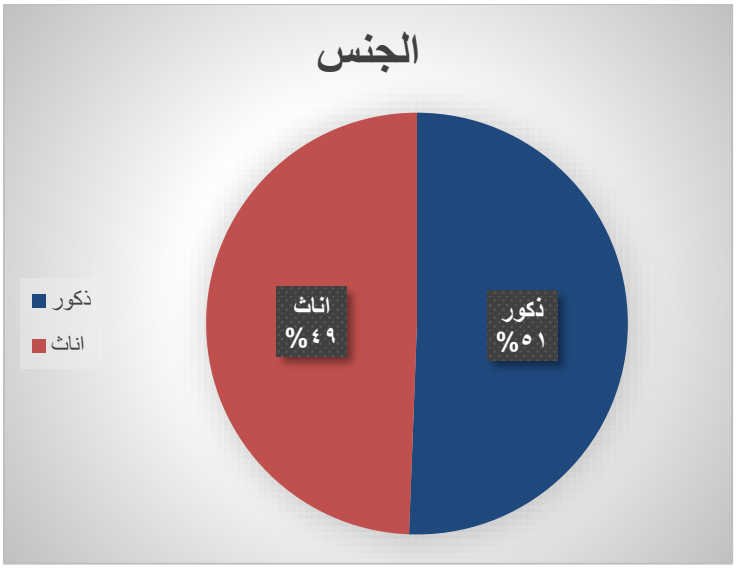
نتائج الدراسة :

تم جمع 162 مريض عسرة هضم أجري لهم تنظير هضمي علوي من مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق .

معطيات عامة عن مرضى الدراسة:

- لقد بلغ عدد المرضى الذكور82 مريض بنسبة 51% من مرضى العينة والإناث 80 مريضة بنسبة 49% كما يوضح المخطط (1)

المخطط (1)



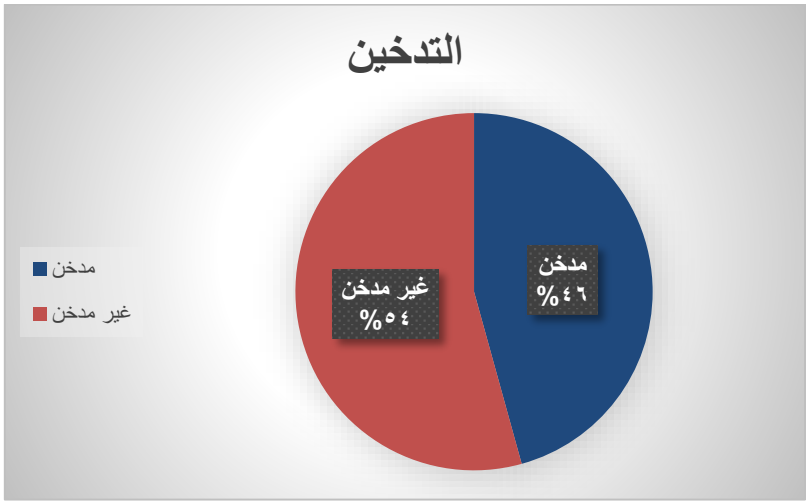
- تراوحت أعمار المرضى بين 18 سنة و 77 سنة بمعدل وسطي 44 سنة و11 شهر وفق ما يُظهره الجدول (1) والمخطط (2)

جدول (1) متوسط العمر لمرضى العينة.

العمر (بالسنة)	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العينة	44 سنة و11 شهر	13 سنة و4 شهور	18 سنة	77 سنة
ذكور	47 سنة و4 شهور	12 سنة و10 شهر	19 سنة	77 سنة
إناث	42 سنة و6 أشهر	13 سنة و8 أشهر	18 سنة	70 سنة

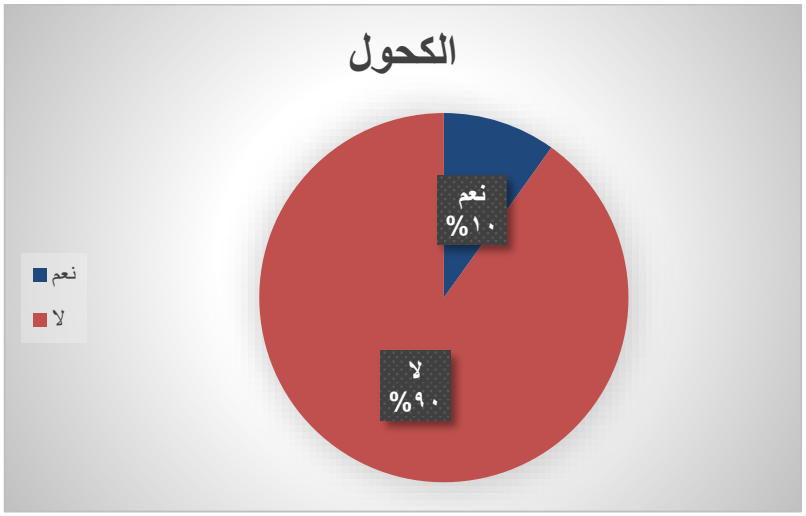
- وكان عدد المدخنين من مرضى العينة 74 مريض بنسبة 46% مقابل 88 مريض غير مدخن بنسبة 54% حسب المخطط (2)

المخطط(2)



- و بالنسبة لتوزع العينة حسب شرب الكحول فكانت الغالبية 146 مريض لا يتناولون الكحول بنسبة 90% كما يظهر في المخطط التالي (3)

المخطط (3)



الدراسة الوصفية:

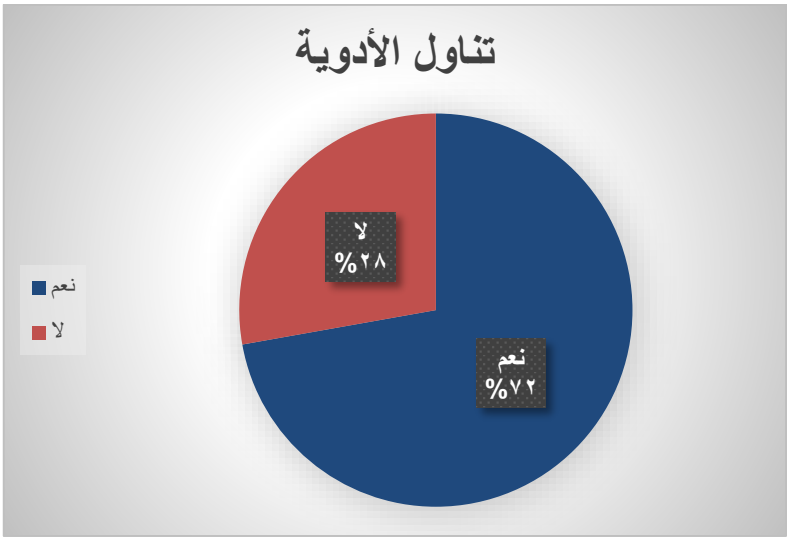
- توزع العينة حسب تناول الأدوية(PPI- NSAIDs- Aspirin):

كان تقريباً ثلث العينة (45 مريض) فقط لا يتناولون أي دواء بنسبة 28% والتفاصيل موجودة بالجدولين (2)و (3)

جدول (2) توزع العينة حسب تناول الأدوية

تناول الادوية	العدد	النسبة المئوية
نعم	117	%72.2
لا	45	%27.8
المجموع	162	%100

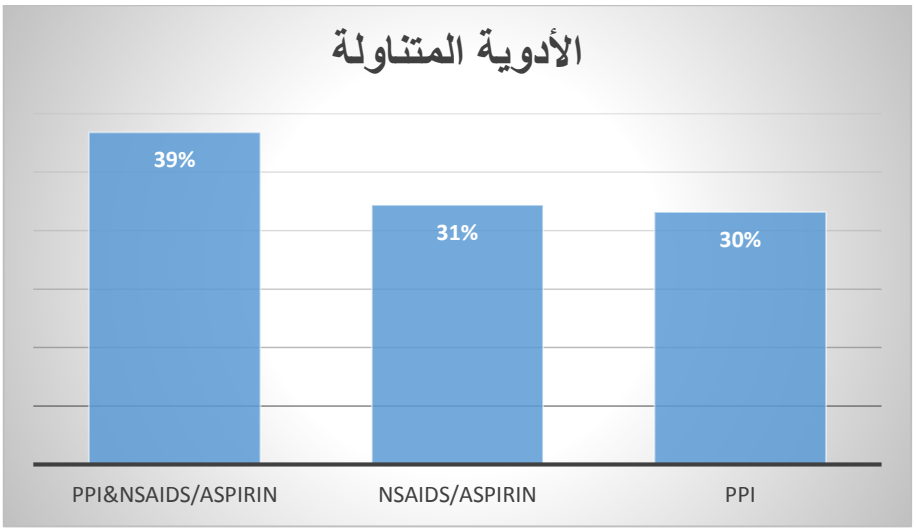
المخطط (4)



جدول (3) توزع العينة - متناولي الدواء حصرا - بحسب نوع الدواء المستخدم.

الادوية المتناولة	العدد	النسبة المئوية
PPI	35	%30
NSAIDs/Aspirin	36	%31
PPI&NSAIDs/Aspirin	46	%39
المجموع	117	%100

المخطط(5)



من الجدولين السابقين نجد أن نسبة كبيرة من العينة تتناول أدوية ولكن وبحسب مجموعات الدواء التي نتناولها في هذه الدراسة نجد أن نسبة كل مجموعة من الأدوية متقاربة من الأخرى. جدول رقم (3)

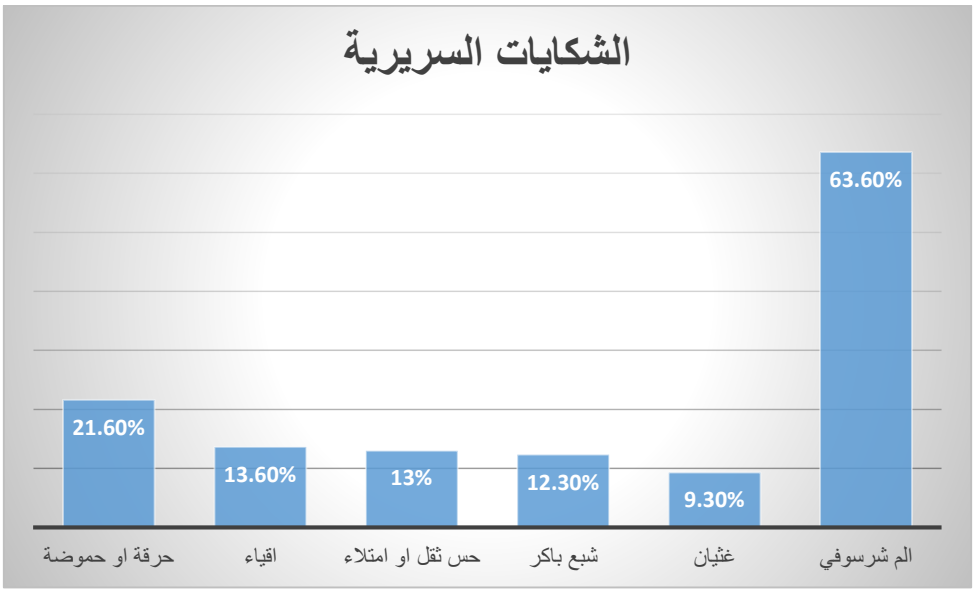
- توزع العينة حسب الشكايات الرئيسية:

راجع أغلب المرضى بشكوى واحدة و تعدّد أكثر من عرض لدى المريض الواحد عند ثلث مرضى العينة ، كانت أشيع الشكايات هي الألم الشرسوفي بنسبة 63.6% يليها حس الحرقة أو الحموضة بنسبة 21.6% وصولاً إلى الغثيان بأدنى نسبة 9.3% لدى مرضى العينة حسب الجدول التالي (4)

جدول (4) توزع العينة بحسب الشكايات السريرية

الشكايات السريرية	العدد	النسبة المئوية
الم شرسوفي	103	%63.6
غثيان	15	%9.3
شبع باكر	20	%12.3
حس ثقل او امتلاء	21	%13
اقياء	22	%13.6
حرقة او حموضة	35	%21.6

المخطط(6)



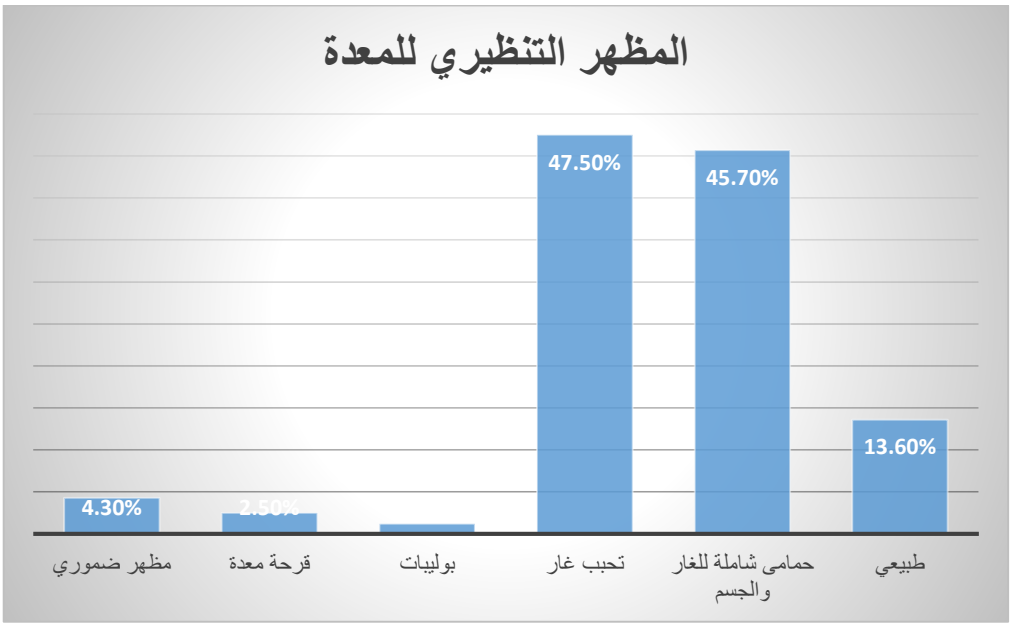
- توزع العينة حسب المظهر التنظيري للمعدة:

تعدّدت المظاهر التنظيرية العيانية عند المريض الواحد و لاحظنا سيطرة نسبة تحبب غار المعدة 47.5% والتبدلات الشاملة للغار والجسم بنسبة 45.7% لدى مرضى العينة فيما كانت هناك حالتين لديهم بوليبات بنسبة دنيا 1.2% وفق ما يُظهره الجدول التالي(5)

جدول (5) توزع العينة بحسب المظهر التنظيري للمعدة.

المظهر التنظيري للمعدة	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	22	%13.6
حمامى شاملة للغار و الجسم	74	%45.7
تحبب غار	77	%47.5
بوليبات	2	%1.2
قرحة معدية	4	%2.5
مظهر ضموري	7	%4.3

المخطط(8)



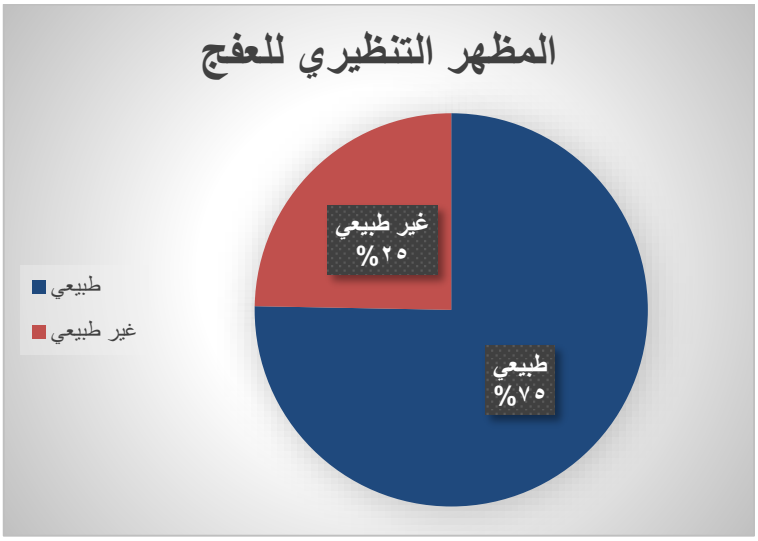
- توزع العينة حسب المظهر التنظيري للعفج:

كان المظهر التنظيري الطبيعي للعفج هو الأشيع بنسبة 75% من مرضى العينة حسب الجدول (6)

جدول (6) توزع العينة بحسب طبيعية المظهر التنظيري للعفج

المظهر التنظيري للعفج	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	122	%75.3
غير طبيعي	40	%24.7
المجموع	162	%100

المخطط (9)

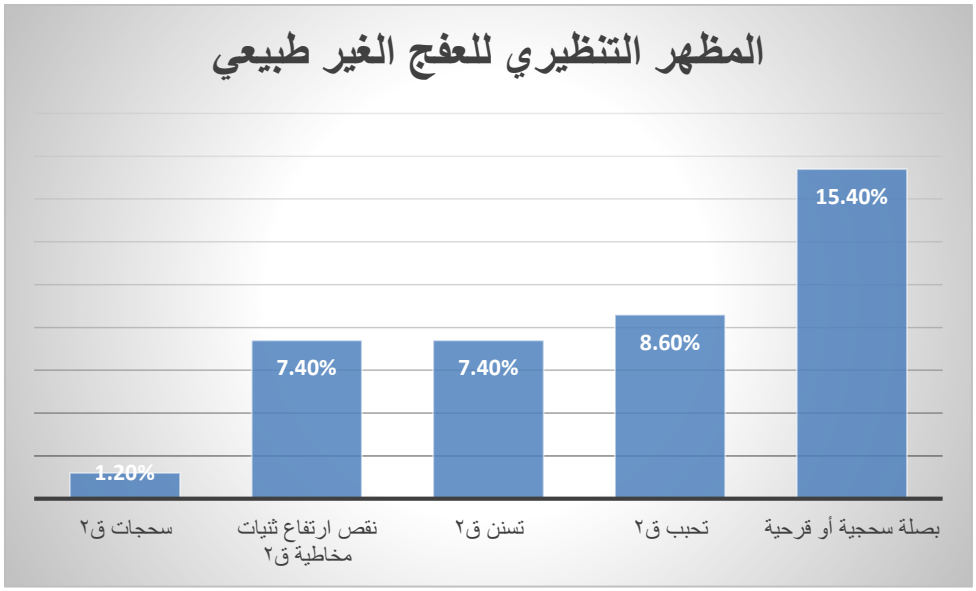


تعددت المظاهر التنظيرية لدى المريض الواحد و كانت (البصلة السحجية أو القرحية) هي أشيع المظاهر التنظيرية غير الطبيعية في العفج بنسبة 15.4% من أصل العينة وبنسبة 62.5% من أصل المرضى غير الطبيعيين في منظر العفج لديهم حسب الجدول (8)

جدول (8) توزع العينة بحسب المظهر التنظيري للعفج-الغير طبيعيين فقط-.

المظهر التنظيري للعفج الغير طبيعي	العدد	النسبة المئوية
بصلة سحجية أو قرحية	25	%15.4
تحبب (ق2)	14	%8.6
تسنن (ق2)	12	%7.4
نقص ارتفاع ثنيات (ق2)	12	%7.4
سحجات (ق2)	2	%1.2

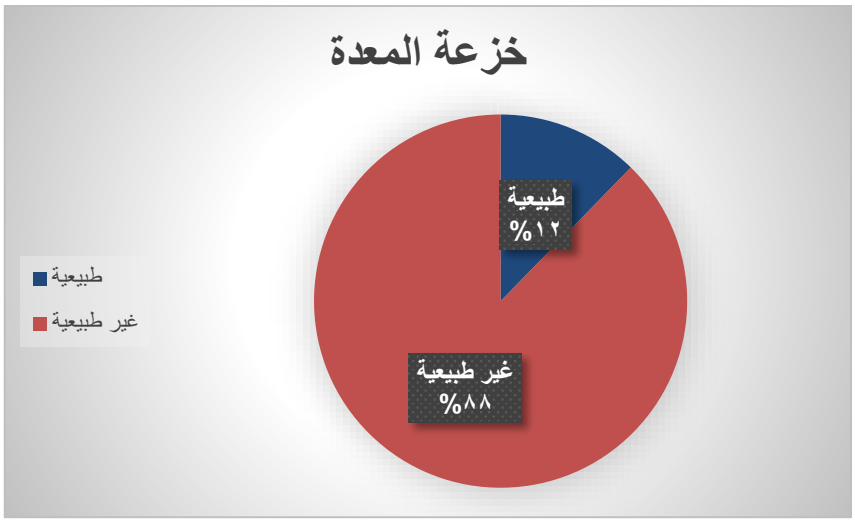
المخطط(10)



- توزع المرضى حسب نتيجة خزعة المعدة:

✓ كان 20 مريض فقط بنسبة 12% من مرضى الدراسة الذين لديهم خزعات معدة طبيعية حسب المخطط(11)

المخطط (11)

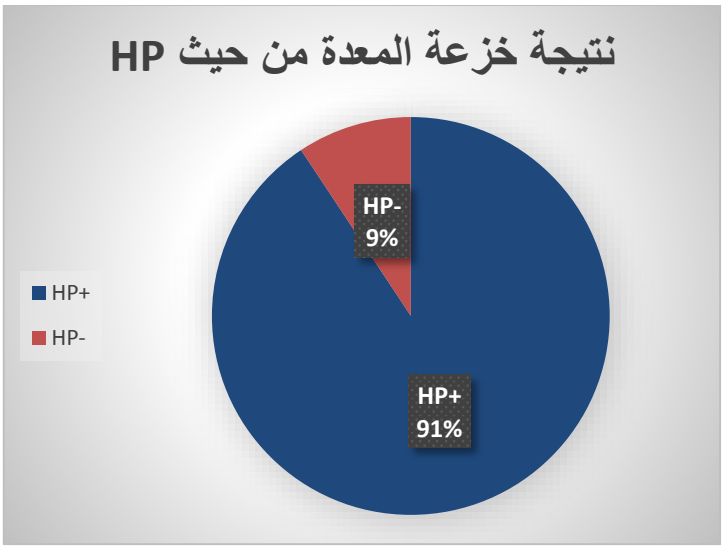


✓ وكان توزع المرضى حسب نتيجة HP : حيث كانت نسبة الانتشار لدينا 91% حسب الجدول (9)

جدول (9) توزع العينة بحسب نتيجة خزعة المعدة من حيث نتيجة HP.

نتيجة خزعة المعدة من حيث HP	العدد	النسبة المئوية
HP+	147	%90.7
HP-	15	%9.3
المجموع	162	%100

المخطط (12)



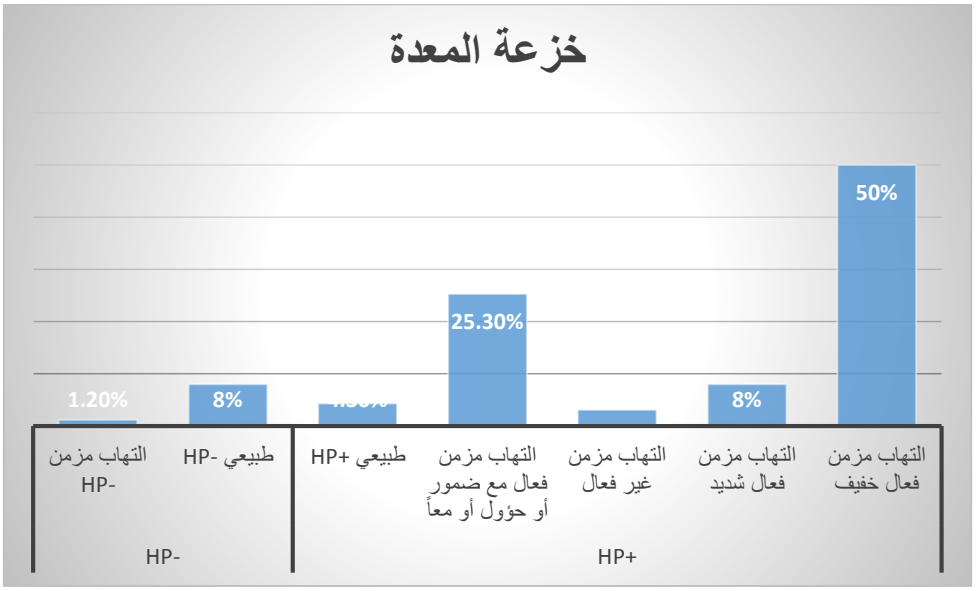
✓ يُظهر الجدول (10) تفاصيل نتائج خزعات المعدة لدى مرضى الدراسة

جدول (10) توزع العينة بحسب نتيجة خزعة المعدة.

	خزعة المعدة	العدد	النسبة المئوية
HP+	التهاب مزمن فعال خفيف	81	%50
	التهاب مزمن فعال شديد	13	%8
	التهاب مزمن غير فعال	5	%3.1
	التهاب مزمن فعال مع ضمور أو حؤول أو معاً	41	%25.3
	طبيعي +hp	7	%4.3
HP–	طبيعي –hp	13	%8
	التهاب مزمن – hp	2	%1.2

تبيّن أن الالتهاب فعال في (83.3%)من مجمل مرضى العينة كان الالتهاب شديد فقط في(8%) من مجمل مرضى العينة بينما سيطر الالتهاب المزمن الفعال الخفيف على باقي نتائج الخزعات بنسبة (50%) يليها التهاب مع ضمور أو حؤول أو معاً بنسبة(25.3%)

المخطط (13)



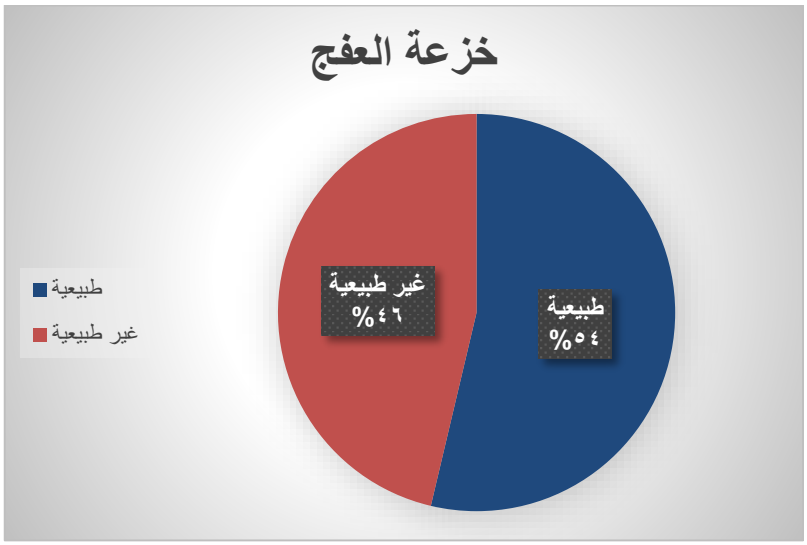
- <u>توزع المرضى حسب نتيجة خزعة العفج :</u>

✓ تم توزيع العينة أولاً حسب موجودات الخزعة إلى طبيعي و غير طبيعي فكان 54% من مرضى العينة ايجابيي HP لديهم خزعات عفج طبيعية حسب الجدول (11)

جدول (11) توزع العينة بحسب نتيجة خزعة العفج من حيث الطبيعية.(HP+)

خزعة العفج	العدد	النسبة المئوية
طبيعية	79	%53.7
غير طبيعية	68	%46.3
المجموع	147	%100

المخطط (14)

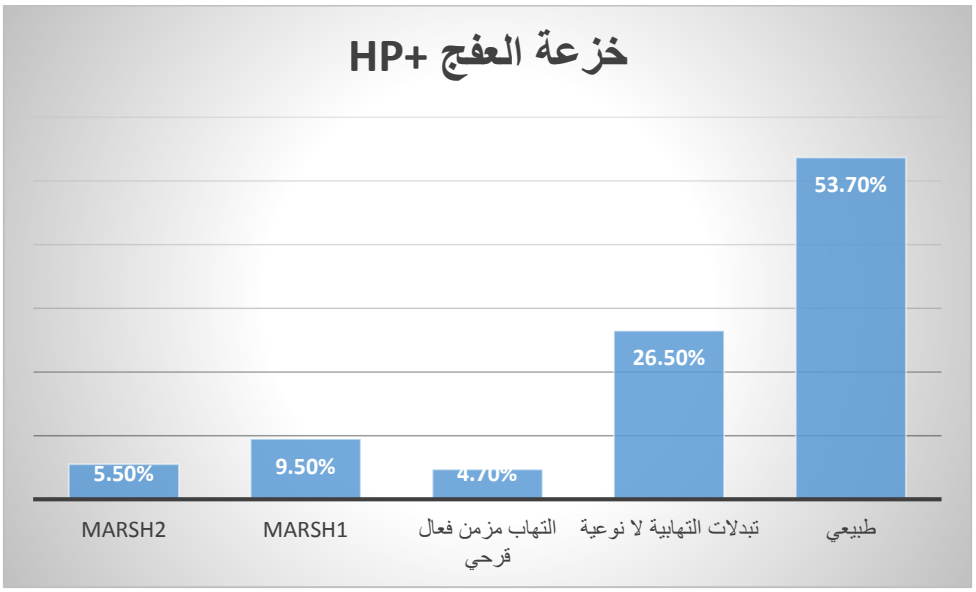


- ✓ كما ذكرنا كانت أشيع نتائج خزعات العفج عند مرضى الملوية البوابية هي الطبيعية بنسبة 53.7% يليها الالتهاب اللا نوعي بنسبة 26.5% ثم Marsh 1 (زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهاريةIELs) بنسبة 9.5% إلى Marsh 2 بنسبة 5.5% ليكون أقلها هو الالتهاب المزمن الفعال القرحي بنسبة 4.7% وذلك وفق الجدول (12)

جدول (12) توزع العينة بحسب نتيجة خزعة العفج.(HP+)

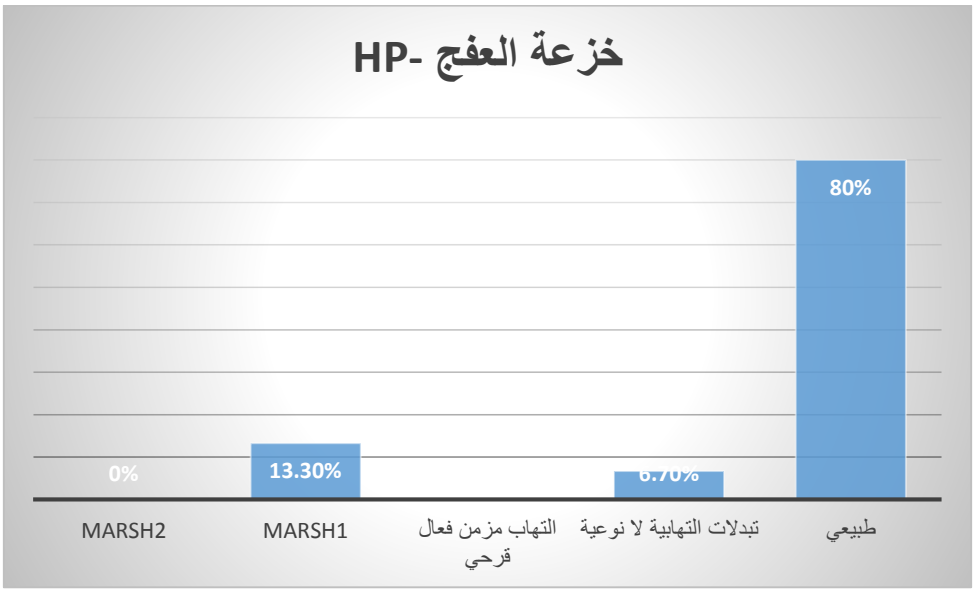
خزعة العفج	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	79	%53.7
تبدلات التهابية لا نوعية	39	%26.5
التهاب مزمن فعال قرحي	7	%4.7
Marsh1	14	%9.5
Marsh2	8	%5.5

المخطط (15)



✓ من باب أخذ العلم كانت نتائج خزعات العفج للمرضى سلبيي HP وفق التالي

المخطط (16)

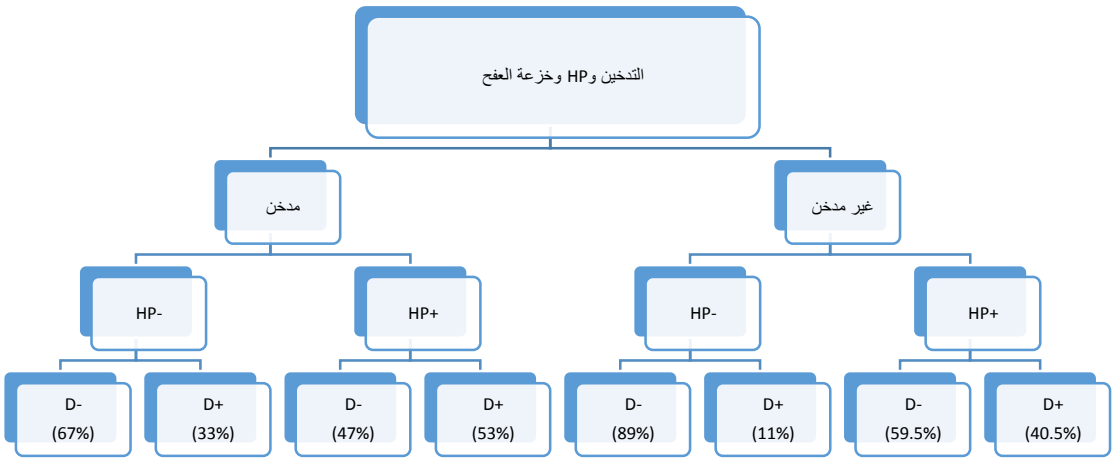


الدراسة التحليلية:

- **دراسة علاقة كل من التدخين والكحول مع موجودات خزعة العفج:**

✓ بدراسة تأثير التدخين على الموجودات النسيجية لخزعة العفج عند مرضى الدراسة وذلك باعتبار D– هي خزعة عفج طبيعية و D+ هي خزعة عفج غير طبيعية .

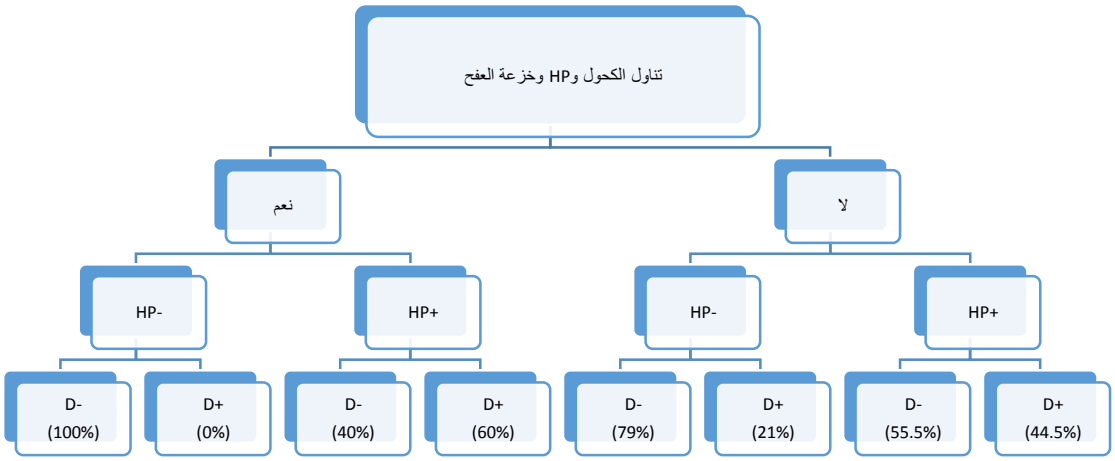
المخطط (17) علاقة نتيجة HP بنتيجة خزعة العفج بحسب التدخين



و بحساب القيم الاحتمالية (P-Value) وجدنا أن القيم غير معنوية وبالتالي لا يوجد علاقة بين (HP) ونتيجة خزعة العفج (طبيعي او غير طبيعي) وذلك عند المدخنين(P=0.357) وغير المدخنين (P=0.084)

✓ بدراسة علاقة شرب الكحول بنتيجة خزعة العفج عند مرضى الدراسة وذلك باعتبار D– هي خزعة عفج طبيعية و D+ هي خزعة عفج غير طبيعية .

المخطط (18) علاقة نتيجة HP بنتيجة خزعة العفج بحسب شرب الكحول.



وبحساب القيم الاحتمالية (P value) وجدنا أن القيم غير معنوية وبالتالي لا يوجد علاقة بين (HP) ونتيجة خزعة العفج (طبيعي او غير طبيعي) وذلك بالنسبة لمن يتناول الكحول (P=0.242) أو لا يتناول الكحول (P=0.094).

- **دراسة تأثير الأدوية على الموجودات النسيجية لخزعة العفج :**

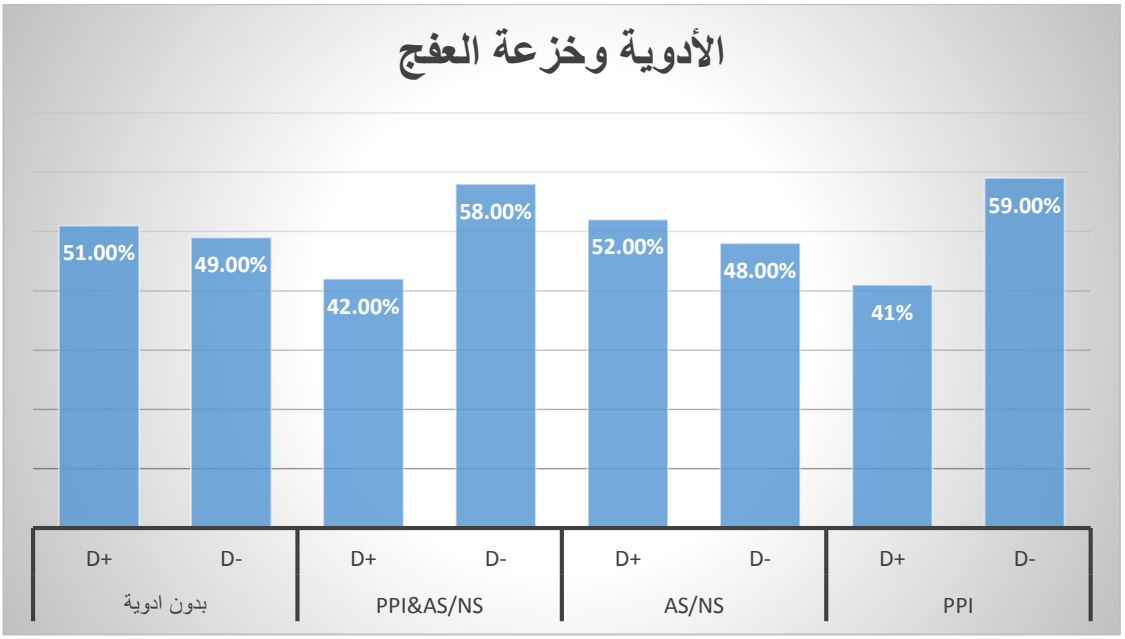
✓ عند المرضى ايجابي HP :

جدول (13) علاقة الأدوية بنتيجة خزعة العفج (HP+).

	خزعة العفج	العدد	النسبة المئوية
PPI	D-	19	%59
	D+	13	%41
As/Ns	D-	14	%48
	D+	15	%52
PPI&As/Ns	D-	25	%58
	D+	18	%42
بدون أدوية	D-	21	%49
	D+	22	%51

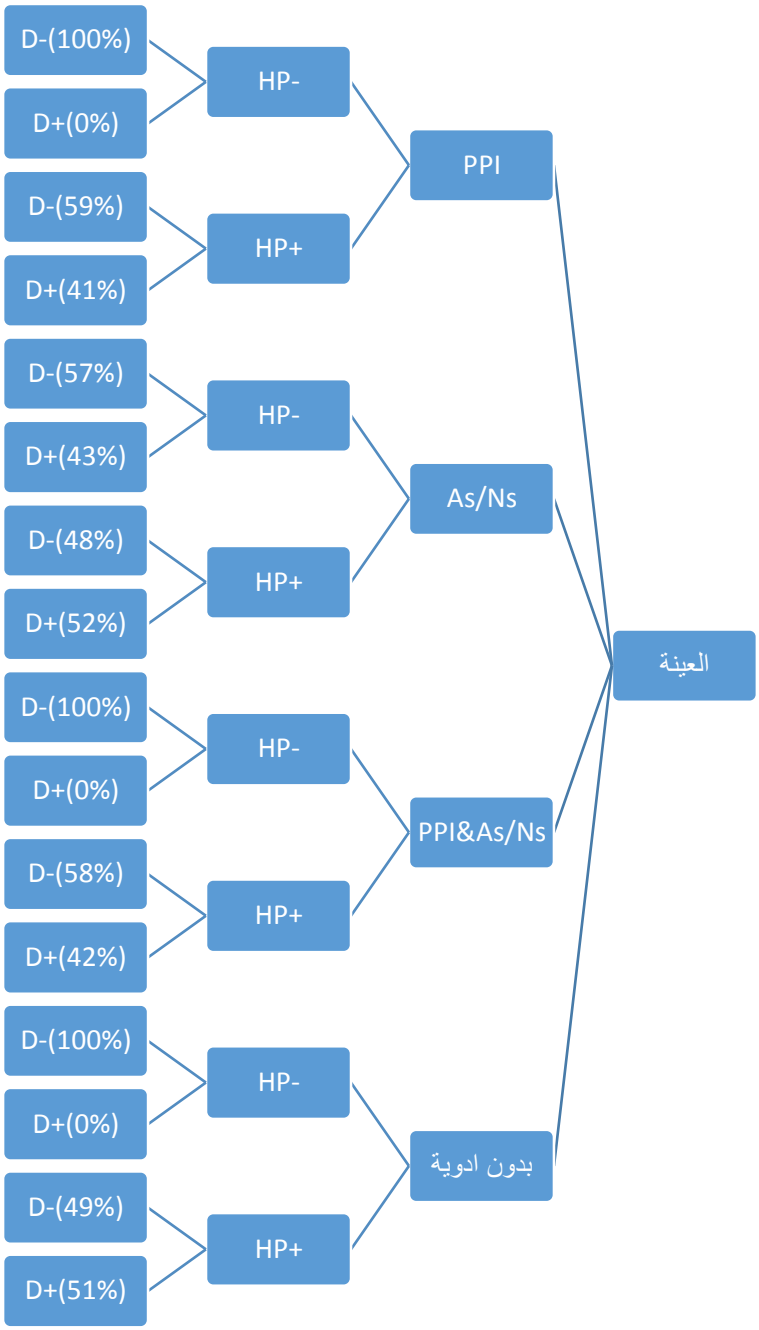
القيمة الاحتمالية الناتجة (P-Value=0.681) وهي غير معنوية وتدل على عدم وجود علاقة بين الأدوية ونتيجة خزعة العفج لأنها أصغر من مستوى الدلالة.

المخطط (19)



- ✓ وعند دراسة أثر تناول الأدوية بالتشارك مع وجود الملوية البوابية أو عدمها على نتائج خزعة العفج فتبين أنه لا يوجد علاقة بين (HP) ونتيجة خزعة العفج (طبيعي أو غير طبيعي) بالنسبة لكل مجموعة دواء على حدا وبالنسبة لغير متناولي الدواء أبداً بحسب القيم الاحتمالية الناتجة والتي جميعها أكبر من مستوى الدلالة (0.05).

المخطط (20) علاقة نتيجة HP بنتيجة خزعة العفج بحسب الادوية المتناولة.



- **دراسة علاقة الشكاية الرئيسية بنتيجة خزعة العفج:**

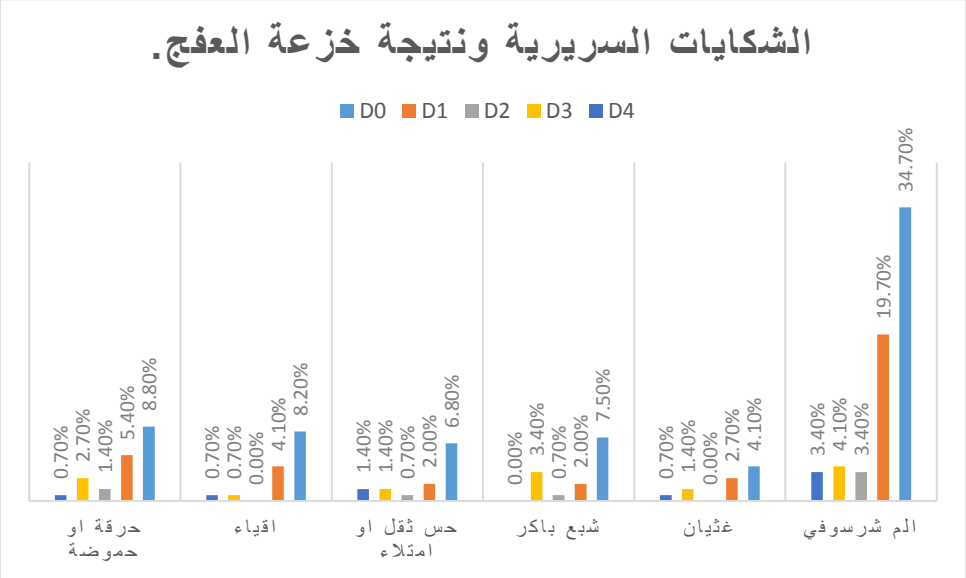
✓ وذلك عند المرضى ايجابي HP و باعتبار D0 هي خزعة عفج طبيعية – D1 التهاب لا نوعي – D2 التهاب مزمن فعال قرحي - D3 هو Marsh1 (زيادة اللمفاويات داخل الظهارية IELs)– D4 هو Marsh 2

جدول (14) علاقة الشكايات السريرية بنتيجة خزعة العفج عند (HP+).

P-Value	D4		D3		D2		D1		D0		
NS	%3.4	5	%4.1	6	%3.4	5	%19.7	29	%34.7	51	الم شرسوفي
NS	%0.7	1	%1.4	2	%0.0	0	%2.7	4	%4.1	6	غثيان
NS	%0.0	0	%3.4	5	%0.7	1	%2.0	3	%7.5	11	شبع باكر
NS	%1.4	2	%1.4	2	%0.7	1	%2.0	3	%6.8	10	حس ثقل او امتلاء
NS	%0.7	1	%0.7	1	%0.0	0	%4.1	6	%8.2	12	اقياء
NS	%0.7	1	%2.7	4	%1.4	2	%5.4	8	%8.8	13	حرقة او حموضة

في الجدول السابق درسنا العلاقة بين كل شكاية (عرض) مع نتيجة خزعة العفج بشكل منفصل وكانت لكل علاقة قيمة احتمالية، وكانت جميعها بدون دلالة احصائية هامة P > 0.05 (Non Significant).

المخطط (21)



- **دراسة العلاقة بين المظهر التنظيري للمعدة و نتيجة خزعة العفج :**

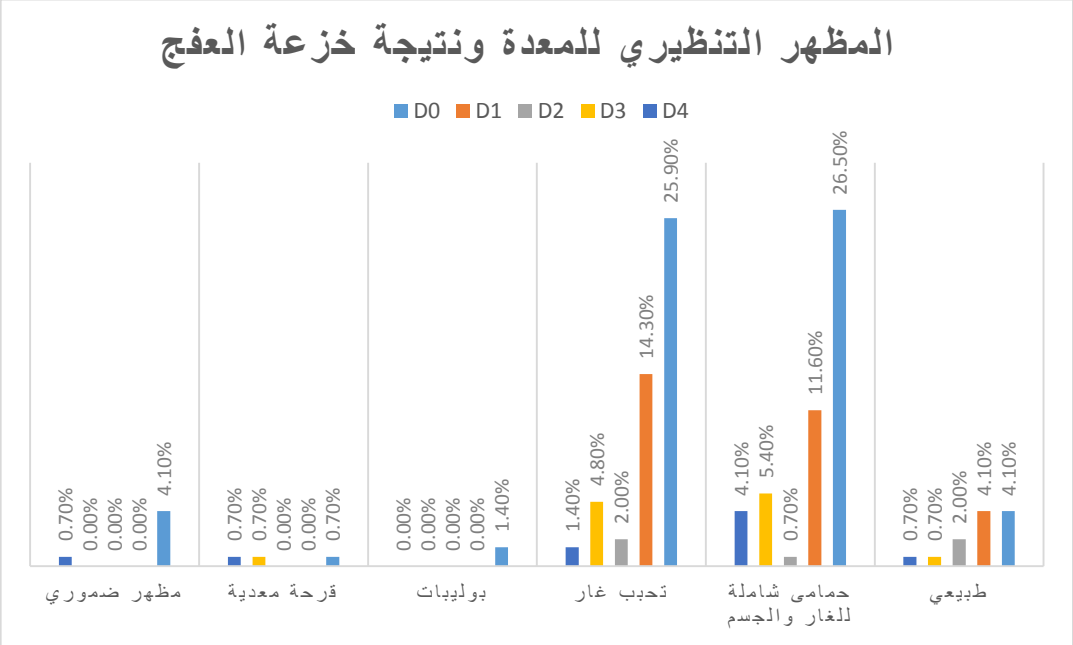
وذلك عند المرضى ايجابيي HP

جدول (15) المظهر التنظيري للمعدة ونتيجة خزعة العفج.(HP+)

D4		D3		D2		D1		D0		
%0.7	1	%0.7	1	%2.0	3	%4.1	6	%4.1	6	طبيعي
%4.1	6	%5.4	8	%0.7	1	%11.6	17	%26.5	39	حمامى شاملة للغار والجسم
%1.4	2	%4.8	7	%2.0	3	%14.3	21	%25.9	38	تحبب غار
%0.0	0	%0.0	0	%0.0	0	%0.0	0	%1.4	2	بوليبات
%0.7	1	%0.7	1	%0.0	0	%0.0	0	%0.7	1	قرحة معدة
%0.7	1	%0.0	0	%0.0	0	%0.0	0	%4.1	6	مظهر ضموري

لا يوجد علاقة بين المظهر التنظيري للمعدة ونتيجة خزعة العفج وذلك بقيمة احتمالية (P-Value=0.650) هي أكبر من مستوى الدلالة أي العلاقة بينهما غير معنوية

المخطط (22)



- **دراسة علاقة المظهر التنظيري للعفج ونتيجة خزعة العفج :**

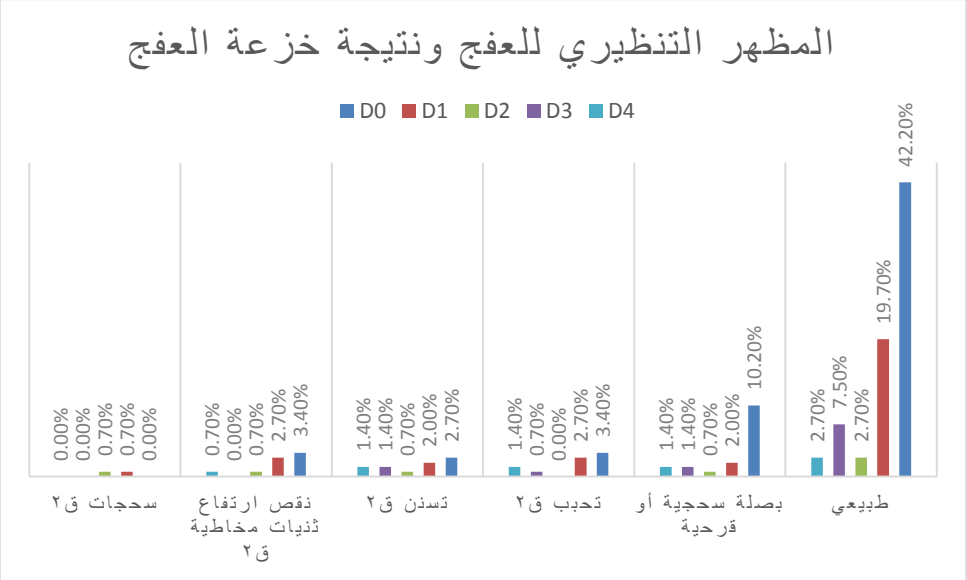
✓ عند ايجابيHP

جدول (16) المظهر التنظيري للعفج ونتيجة خزعة العفج.(HP+)

	D0		D1		D2		D3		D4	
طبيعي	62	%42.2	29	%19.7	4	%2.7	11	%7.5	4	%2.7
بصلة سحجية أو قرحية	15	%10.2	3	%2.0	1	%0.7	2	%1.4	2	%1.4
تحبب (ق2)	5	%3.4	4	%2.7	0	%0.0	1	%0.7	2	%1.4
تسنن (ق2)	4	%2.7	3	%2.0	1	%0.7	2	%1.4	2	%1.4
نقص ارتفاع ثنيات (ق2)	5	%3.4	4	%2.7	1	%0.7	0	%0.0	1	%0.7
سحجات (ق2)	0	%0.0	1	%0.7	1	%0.7	0	%0.0	0	%0.0

بقيمة احتمالية (P-Value=0.470) نستنتج عدم وجود علاقة بين المظهر التنظيري للعفج وبين نتيجة خزعة العفج

المخطط (23)

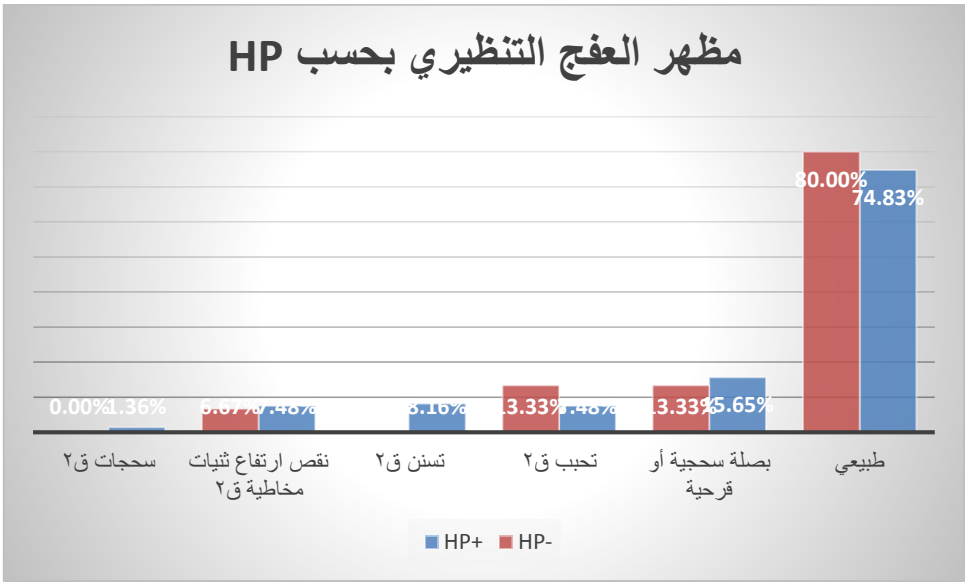


✓ عند دراسة العلاقة بين مظهر العفج عند ايجابيي الملوية مقارنة بالسلبيين لم تكن القيمة الاحتمالية (P=0.830) معنوية وبالتالي لم يكن هناك ارتباط بينهما

جدول (18) علاقة مظهر العفج ب HP.

مظهر العفج	HP			
	+		-	
طبيعي	110	%74.83	12	%80.00
بصلة سحجية أو قرحية	23	%15.65	2	%13.33
تحبب (ق2)	11	%7.48	2	%13.33
تسنن (ق2)	12	%8.16	0	%0.00
نقص ارتفاع ثنيات (ق2)	11	%7.48	1	%6.67
سحجات (ق2)	2	%1.36	0	%0.00
P-Value	0.830			

المخطط(25)



- **دراسة علاقة نتائج خزعة المعدة مع نتائج خزعة العفج :**

عند ايجابيي HP

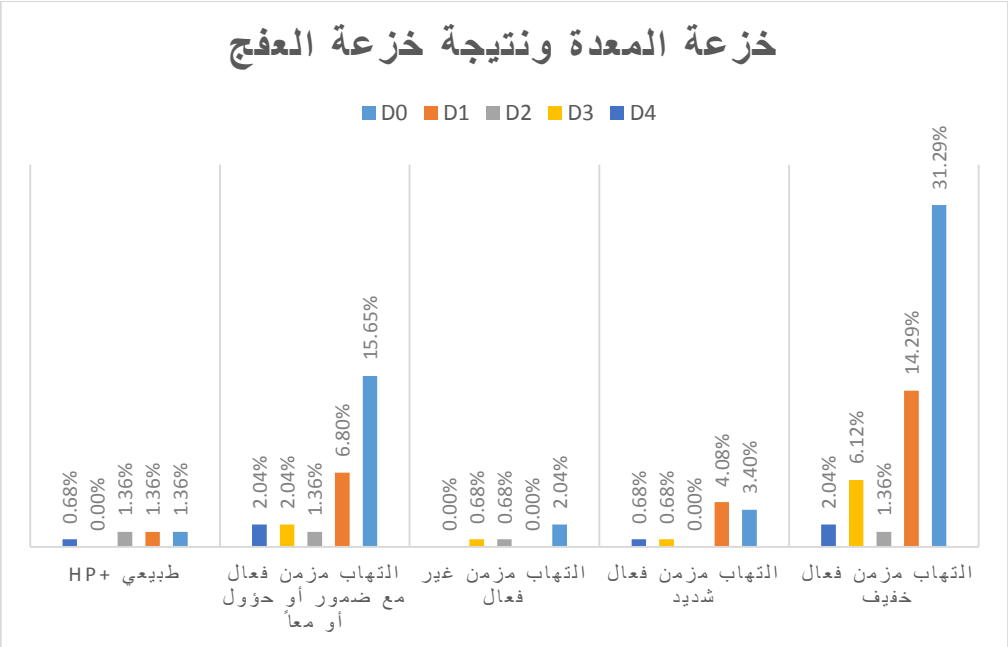
جدول (19) خزعة المعدة ونتيجة خزعة العفج (+HP).

	D0		D1		D2		D3		D4	
التهاب مزمن فعال خفيف	%31.29	46	%14.29	21	%1.36	2	%6.12	9	%2.04	3
التهاب مزمن فعال شديد	%3.40	5	%4.08	6	%0.00	0	%0.68	1	%0.68	1
التهاب مزمن غير فعال	%2.04	3	%0.00	0	%0.68	1	%0.68	1	%0.00	0
التهاب مزمن فعال مع ضمور أو حؤول أو معاً	%15.65	23	%6.80	10	%1.36	2	%2.04	3	%2.04	3
طبيعي hp+	%1.36	2	%1.36	2	%1.36	2	%0.00	0	%0.68	1

باختبار إيجاد العلاقة بين نتيجة خزعة المعدة ونتيجة خزعة العفج لم يتبين وجود أي رابط بينهما حتى تكون هناك علاقة مشتركة وذلك بتطبيق اختبار كاي مربع للاستقلالية وبنتيجة احتمالية (P-Value=0.177) أكبر من مستوى الدلالة.

وبذلك لم يكن هناك علاقة لشدة الالتهاب أو لفعاليته بالموجودات النسيجية لخزعة العفج.

المخطط (26)



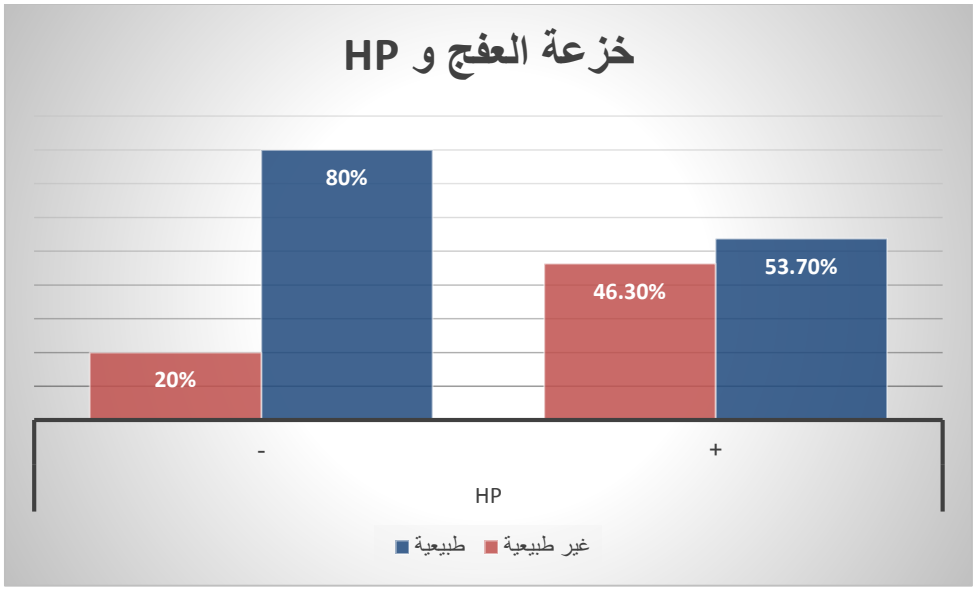
- **دراسة علاقة خزعة العفج (طبيعي أو غير طبيعي) مع الملوية البوابية HP :**

✓ تبين وجود علاقة ذات دلالة هامة احصائياً بين ايجابية HP و بين خزعة العفج بقيمة P Value أقل من 0.05(P-Value=0.043)، حيث تكون خزعة العفج غير طبيعية بشكل أكبر عند ايجابيي HP منها عند السلبيين.

جدول (20) علاقة خزعة العفج (طبيعية أو غير طبيعية) بـHP.

HP				خزعة العفج
–		+		
%80	12	%53.7	79	طبيعية
%20	3	%46.3	68	غير طبيعية
0.043				P-Value

المخطط (27)

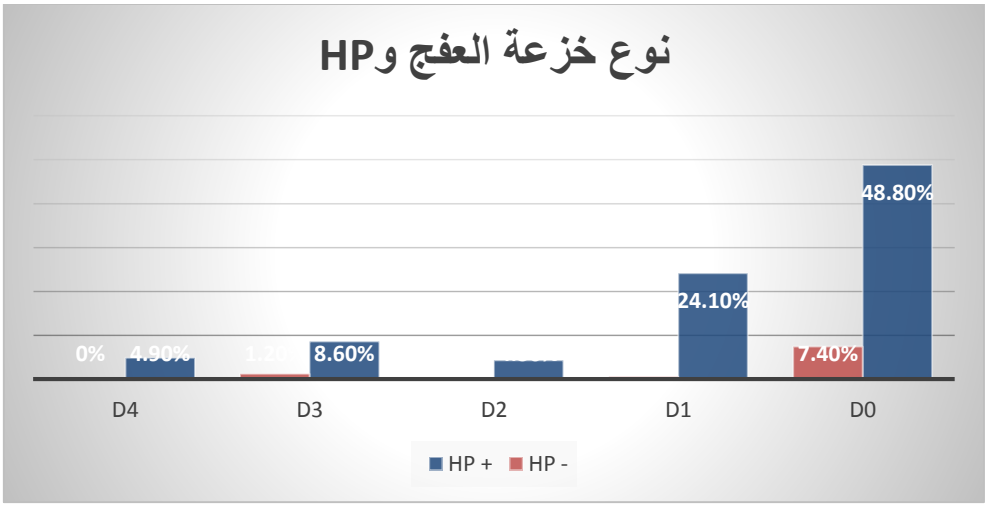


ولكن هذه العلاقة غير موجودة عند تفصيل الموجودات المرضية بالخزعة حسب الجدول التالي

جدول (21) علاقة خزعة العفج ب HP.

HP				خزعة العفج
–		+		
%7.4	12	%48.8	79	D0
%0.6	1	%24.1	39	D1
%0	0	%4.3	7	D2
%1.2	2	%8.6	14	D3
%0	0	%4.9	8	D4
0.233				P-Value

المخطط (28)

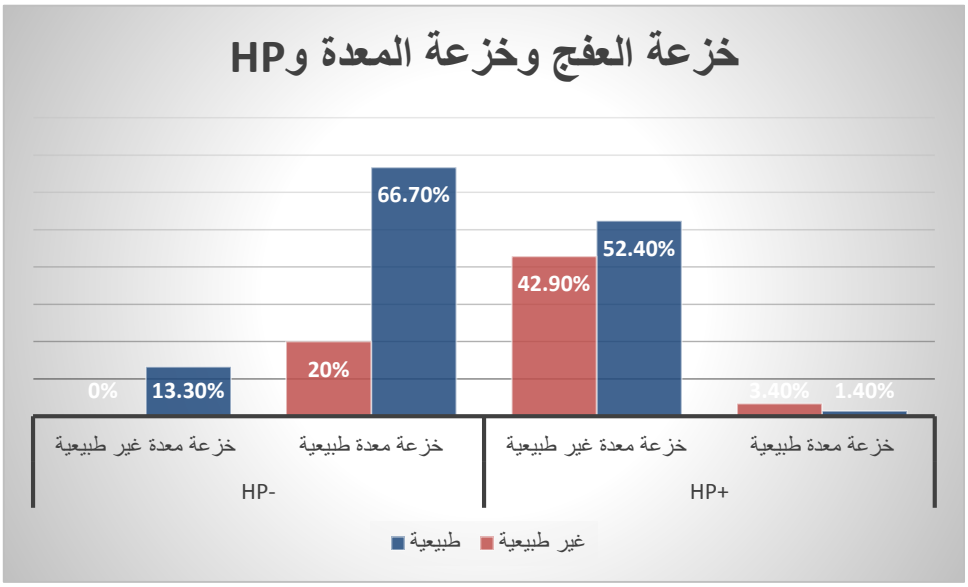


✓ و بدراسة وجود علاقة بين نتيجة خزعة العفج مع HP ومع التهاب المعدة ، تبين أنه لم يكن هناك ارتباط بينها وذلك بقيمة احتمالية أكبر من مستوى الدلالة (0.05).

جدول (22) علاقة خزعة العفج بخزعة المعدة حسب HP.

خزعة العفج	HP+				HP-			
	خزعة معدة طبيعية		خزعة معدة غير طبيعية		خزعة معدة طبيعية		خزعة معدة غير طبيعية	
طبيعية	2	%1.4	77	%52.4	10	%66.7	2	%13.3
غير طبيعية	5	%3.4	63	%42.9	3	%20	0	%0
P-Value	0.164				0.629			

المخطط (29)



المناقشة :

بمراجعة النتائج الآنفة الذكر التي حصلنا عليها من الدراسة ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية يمكن الوصول إلى الاستنتاجات التالية:

- كانت نسبة الذكور للإناث متساوية تقريباً بنسبة 50.6% للذكور، وكانت أعمار المرضى تتراوح من 18 إلى 77 سنة بمعدل وسطي 45 سنة .
- وصلت نسبة انتشار الملوية البوابية في دراستنا إلى 91% ، وهي أعلى من نسب الانتشار في دراسات عالمية أخرى لبلدان محيطة بنا فكانت في تركيا (54% بدراسة (Konduk et al , 2017)[39] و 48% بدراسة (Sahin et al, 2017)[40]) أما في ايران كانت بنسبة 67% بدراسة (Mirbagheri et al,2011)[31]

- لم تكن الموجودات النسيجية لخزعات المعدة طبيعية عند معظم المرضى ايجابيي الملوية البوابية ، حيث سيطر الالتهاب المزمن الفعال الخفيف على نصف المرضى تلاه بربع المرضى الالتهاب الفعال مع ضمور أو حؤول وكان الالتهاب الشديد مشاهداً بنسبة قليلة .

- راجع ثلثي المرضى بشكوى واحدة وكان أشيعها الألم الشرسوفي بنسبة 63.6% ، و بدراسة (Konduk et al , 2017)[39] كان أشيع عرض هو الألم القرحي بنسبة 66% و كان الألم الشرسوفي بنسبة 43% بدراسة (Sahin et al, 2017)[40] ، لم نجد في دراستنا علاقة هامة تربط بين الأعراض السريرية وبين الموجودات النسيجية لخزعة العفج عند المرضى ايجابيي HP ،وهذا مشابه لدراسة (Mirbagheri et al,2011)[31] الذي لم يجد علاقة تربط بين شدة الأعراض وموجودات خزعة العفج عند مرضى الملوية البوابية علماً أنه اعتمد على نقاط لتحديد شدة الأعراض.

- سيطرت التبدلات العيانية (تحبب) في غار المعدة فقط والتبدلات الشاملة للغار والجسم بنسب كبيرة ومتقاربة على موجودات المعدة التنظيرية لدى مرضى دراستنا ،أما في دراسة (Sahin et al, 2017)[40] فسيطرت التبدلات الشاملة بنسبة 63% والتبدلات الغارية بنسبة 11.7% فقط. ولم نجد علاقة تربط بين مظهر المعدة التنظيري و نتائج خزعات العفج عند المرضى ايجابيي الملوية البوابية. و قد يُفسر الأمر بأن مظهر المعدة التنظيري لا يُعبر عن الإصابة النسيجية بالمعدة وبالتالي لا يُعبر عن الإصابة النسيجية بالعفج.

- كان المظهر العياني التنظيري الطبيعي للعفج هو الشائع ، ربع المرضى فقط هم من لديهم تبدلات عيانية بالتنظير وأشيعها هو البصلة السحجية أو القرحية ، ولم يكن هناك علاقة بين مظهر العفج التنظيري و نتائج خزعة العفج عند المرضى ايجابيي HP مقارنة بالسلبيين في دراستنا. وهذا يُعاكس ما وُجدَ بدراسة (Konduk et al , 2017)[39] حيث كانت نسبة الحمامى 80% عند المرضى ايجابيي HP. وكان هناك نسبة عالية لالتهاب العفج السحجي عند المرضى ايجابيي HP مقارنة بسلبيي HP وذلك بقيمة احصائية هامة. الأمر الذي قد يُفسر بأن التبدلات التي تحدثها الملوية هي تبدلات نسيجية مجهرية بغض النظر عن المظهر العياني حيث أن اصابة المعدة بالملوية البوابية قد تُحدث اصابة نسيجية مجهرية مع مظهر عياني طبيعي.
- بالنسبة للموجودات النسيجية لخزعة العفج عند مرضى الملوية البوابية فكانت الخزعة الطبيعية نسيجياً هي الأشيع بنسبة 53.7% و أما الموجودات النسيجية المرضية (46.3%) فكان على رأسها الالتهاب اللانوعي بنسبة 26.5% من مجمل المرضى ثم Marsh 1 (زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية IELs) بنسبة 9.5% و Marsh 2 بنسبة 5.5% وأخيراً الالتهاب المزمن القرحي الفعال بنسبة 4.7% دون وجود Marsh 3 ضمن نتائج مرضانا ، وقد لاحظنا أن خزعة العفج تكون مرضية عند ايجابي HP بنسبة أكبر منها عند السلبيين وذلك بقيمة هامة احصائياً ولكن دون وجود علاقة بين نوع الخزعة المرضية وايجابية الملوية البوابية ، وهذا ما يشابه إلى حد ما النتائج العالمية حسب الجدول التالي

	دراستنا	Sahin 2017[40]	Konduk 2017[39]	Mirbagheri 2011[31]	Lewis 2012[41]	Farhat 2019[42]
علاقة نتيجة خزعة العفج بالملوية البوابية	الموجودات المرضية 46% أشيعها الالتهاب اللانوعي 26.5% الموجودات المرضية عند +HPبنسبة أكبر منها عند السلبيين (46.3% vs 20% , p=0.043)	الموجودات المرضية 36% أشيعها زيادة IELs 33% يليها فرط تصنع الخبيئات 26% توجد تبدلات نسيجية لالتهاب العفج بشكل أكبر عند ايجابيي HP مقارنة بالسلبيين بقيمة هامة احصائياً (P=0.005; 27% vs 45%) و دون وجود علاقة عند تفصيل الموجودات المرضية.	لاحظ وجود زيادة لمفاويات ضمن الظهارة و محو زغابي في مجموعة HP + بقيمة احصائية هامة	82.2% من ايجابيي HP لديهم التهاب عفج مجهري مقابل 33.8% من مرضى سلبيي HP بقيمة احصائية هامة وأن شدة التهاب العفج مرتبطة بوجود HP	التغيرات النسيجية للعفج مرتبطة بالإنتان ب HP بقيمة P<0.01	لم يكن هناك علاقة بين الملوية البوابية ونتائج خزعات العفج .

- كنتيجة جانبية للدراسة لم نجد علاقة تربط بين نتائج خزعات المعدة من حيث وجود التهاب معدة أودرجته أو فعاليته وبين نتائج الموجودات النسيجية لخزعات العفج ، قد يفسر ذلك بسبب عدم دراسة الخزعات من قبل نفس المشرح المرضي أو عدم اعتماد تصنيف محدد بقراءة الخزعات، هذا مشابه لدراسة (Mirbagheri et al,2011)[31] حيث لم تتعلق نسبة انتشار التهاب العفج عنده بوجود أو غياب التهاب المعدة، و كذلك لا علاقة تربط بين نتائج خزعات المعدة ونتائج خزعات العفج عند (Farhat et al, 2019)[42] .
- بالنسبة للتدخين والكحول لم نجد أي ارتباط بين التدخين أو الكحول عند ايجابيي الجرثومة وبين نتائج خزعات العفج (P>0.05).
- و بدراسة العلاقة بين HP والأدوية مع الموجودات المرضية في خزعة العفج فإن ثلثي مرضى دراستنا يتناولون الأدوية (PPI/ NSAIDs/ ASA) بنسب متقاربة لكل منها على حدة ولم نحصل على أي علاقة هامة عند مقارنة الأدوية و HP مع الموجودات الإيجابية بخزعة العفج ، وهذا بعكس ما وجدناه بالدراسات العالمية ففي دراسة (Sahin et al, 2017)[39] كانت نسبة المرضى الذين يتناولون الأدوية 42%،وتبين وجود علاقة هامة احصائياً بين مجموعات +HP و –HP ومتناولي الأدوية وبين نتائج خزعات العفج بينما لم توجد علاقة عند تفصيل الموجودات المرضية بخزعة العفج، أما في دراسة (Lewis et al, 2012)[41] تبين أن التغيرات النسيجية للعفج مرتبطة بشكل ضعيف مع مستخدمي NSAIDs (ارتشاح بالعدلات فقط) بقيمة P<0.05 ولكن ليس عند تشارك الأدوية والملوية البوابية معاً. قد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات هو ارتفاع نسبة مستخدمي الأدوية في دراستنا مقارنة بالدراسات الأخرى.

جدول يوضح المقارنة مع الرسائل العالمية

	نسبة الانتشار HP	الأعراض السريرية	مظهر المعدة التنظيري	مظهر العفج التنظيري	أشيع نتائج خزعات العفج	نتائج خزعات المعدة	الأدوية
Konduk , 2017[39]	%54	الألم القرحي %66	-	حمامى %80 علاقة تربط المنظر السحجي مع HP+	زيادة IELs ، الضمور الزغابي بقيمة هامة احصائياً	-	-
Sahin 2017[40]	%48	الألم الشرسوفي %43	الشاملة للجسم والغار %63 الغار فقط %11.7	-	الموجودات المرضية 36% زيادة IELs 33% فرط تصنع الخبيئات 26% مع وجود علاقة هامة للتبدلات بشكل عام مع مجموعة HP+	-	يوجد علاقة بشكل عام فقط دون وجودها عند تفصيل الموجودات النسيجية
Mirbagheri 2011[31]	67.3 %	لا علاقة بين شدة الأعراض و موجودات خزعة العفج	-	-	التهاب عفج مجهري 82% بقيمة هامة شدة الالتهاب مرتبطة بال HP	لا علاقة بين التهاب العفج المجهري بوجود أو غياب التهاب المعدة	
Lewis 2012[410]	-	-	-	-	التغيرات النسيجية مرتبطة مع الانتان ب HP	-	يوجد علاقة بشكل ضعيف و معزول عن HP
Farhat 2019[42]	-	-	-	-	لا علاقة بين HP و نتائج خزعة العفج	لا علاقة	
دراستنا	%91	الألم الشرسوفي %63 لا علاقة بين الأعراض و نتائج خزعة العفج	الغار فقط %47.5 الشاملة %45.7 لا علاقة	المظهر الطبيعي 75% ثم البصلة المصابة %15.4 لاعلاقة	طبيعي53.7% المرضية46% التهاب لا نوعي 26.5%ثم مارش1 9.5% ثم مارش 2 5.5 ثم التهاب فعال قرحي 4.7% علاقة هامة بين ايجابية HP وبين خزعة العفج المرضية	لا علاقة	لا علاقة

ميزات ومعوقات الدراسة:

- كشفت الدراسة أشيع التبدلات النسيجية المشاهدة عند مرضى التهاب المعدة بالملوية البوابية
- كشفت أهمية تفسير هذه التبدلات في سياق التهاب المعدة بالملوية البوابية من أجل عدم الافراط في تفسيرها في سياق أمراض أخرى
- لم تدرس الخزعات من قبل مشرح مرضي واحد .
- غياب تصنيف معتمد لخزعات العفج
- دراستنا لم تشمل متابعة المرضى بعد العلاج و مراقبة تحسن التبدلات النسيجية

الخلاصة النهائية:

- كشفت الدراسة نسبة انتشار عالية للملوية البوابية 91%.
- مظهر العفج التنظيري الطبيعي هو الأشيع يليه البصلة السحجية أو القرحية، ولم يكن هناك علاقة لمظهر المعدة التنظيري أو مظهر العفج التنظيري بالموجودات النسيجية لخزعة العفج .
- أشيع نتائج خزعات العفج عند مرضى الملوية البوابية هي الطبيعي 54% تقريبا يليها الالتهاب اللانوعي ثم Marsh 1 و Marsh 2 وأخيراً الالتهاب المزمن الفعال القرحي دون وجود ل Marsh 3عند أي مريض.
- لا علاقة للأعراض السريرية بالموجودات النسيجية لخزعة العفج.
- تبين وجود علاقة بين ايجابية الملوية البوابية و خزعة العفج حيث كانت خزعة العفج غير طبيعية عند ايجابيي HP بشكل أكبر مقارنة بالسلبيين.
- لا ارتباط بين وجود الالتهاب في المعدة أو شدته أو فعاليته وبين الموجودات النسيجية لخزعة العفج عند المرضى ايجابيي الملوية البوابية.
- لا أثر للتدخين أو الكحول أو الأدوية على نتائج خزعات العفج عند مرضى الملوية البوابية.

المقترحات والتوصيات:

- هناك تأثير للملوية البوابية على العفج ويمكن تفسير التبدلات النسيجية في خزعة العفج حتى Marsh 2 في سياق الإنتان بالملوية البوابية، ولكن ينصح بإعادة التنظير والخزعات العفجية في حال استمرار الأعراض بعد استئصال الملوية البوابية أو في حال دعا السياق السريري والمخبري للمريض بذلك.
- يجب التحري عن الداء الزلاقي عند وجود Marsh 3.
- يجب التحري عن الملوية البوابية في المعدة بالخزعات أثناء التنظير في حال لم يتم اجراء اختبار سابق لها و حتى لو كان المظهر التنظيري طبيعي.
- خزعات العفج الروتينية قد لا تكون ذات فائدة سريرية هامة عند وجود اصابة بالملوية البوابية إلا في حال الشك السريري القوي بأسواء الامتصاص.
- اتباع تصنيف و تسميات موحدة لالتهاب العفج و خاصة فيما يتعلق بتأثير الملوية البوابية على العفج، وعدم اطلاق تصنيف Marsh إلا عند وجود داء زلاقي .
- اجراء دراسات أخرى لمتابعة المرضى بعد العلاج و مراقبة التحسن النسيجي على العفج.

References (المراجع):

1) Mark Feldman, Pamela J Jensen,"Classification and diagnosis of gastritis and gastropath",edited by J Thomas Lamont, MD. 2018 Up to Date.

2) Price AB. The Sydney System: histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6:209.

3) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Helicobacter 1997; 2 Suppl 1:S17.

4) Sepulveda AR, Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. Arch Pathol Lab Med 2008; 132:1586.

5) Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review / editor-in-chief, Stephen C. Hauser ; associate editors,Amy S. Oxentenko, William Sanchez. — 5th edition. ISBN 978–0–19–937333–8 (alk. paper(

6) Yamada's textbook of gastroenterology, 6th edition , 2016 by John Wiley & Sons Ltd. ISBN: 9781118512067

7) Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 10th edition , ISBN: 978-1-4557-4692-7, 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

8) Nicholas J. Talley, Practical Gastroenterology and Hepatology Esophagus and Stomach, 2010 by Blackwell Publishing Ltd, ISBN: 9781405182737

9) EverhartJE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am2000;29:559

10) ErnstPB, GoldBD. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu Rev Microbiol2000;54:615

11) Meyer-RosbergK, ScottDR, RexD, et al.The effect of environmental pH on the proton motive force of Helicobacter pylori. Gastroenterology1996;111:886

12) Nayoung Kim, Helicobacter pylori, Editor 2016, Springer Science+Business Media Singapore, ISBN 978-981-287-705-5. DOI 10.1007/978-981-287-706-2.

13) Yamaoka Y. Helicobacter pylori typing as a tool for tracking human migration. Clin Microbiol Infect. 2009;15:829–34.

14) Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and Helicobacter pylori -related diseases. J Infect Dis. 1996;173:1171–5.

15) ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacterpylori Infection 10 January 2017; doi:10.1038/ajg.2016.563

16) BassetC, HoltonJ, GattaL, et al.Helicobacter pylori infection: anything new should we know?Aliment Pharmacol Ther2004;20(Suppl 2):31.

17) MakristathisA, HirschlAM, LehoursP, et al.Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter2004;9(Suppl 1):7.

18) Malfertheiner P, et al. Gut 2017;66:6–30. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

19) Sheila E Crowe, “Treatment regimens for Helicobacter Pylori”. Editor by Mark Feldman ,UP to DATE.2018

20) Stephen Lewis et al, An examination of the relationship between the endoscopic appearance of duodenitis and the histological findings in patients with epigastric pain , Int J Clin Exp Pathol 2012;5(6):581-587 www.ijcep.com /ISSN: 1936-2625/IJCEP1206008

21) Sugano K, Tack J,Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori Gastritis. Gut 2015;64:1353–1367.

22) S Serra, P A Jani . An approach to duodenal biopsies, J Clin Pathol 2006;59:1133–1150. doi: 10.1136/jcp.2005.031260

23) Madsen JE, Vetvik K, Aase S. Helicobacter-associated duodenitis and gastric metaplasia in duodenal ulcer patients. APMIS 1991;99:997–1000.

24) Jeffers MD, Hourihane DO. Coeliac disease with histological features of peptic duodenitis: value of assessment of intraepithelial lymphocytes. J Clin Pathol 1993;46:420–4.

25) A. Guz-Mark et al , Duodenal intraepithelial lymphocytosis is common in children without coeliac disease, and is not meaningfully influenced by Helicobacter pylori infection, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2014 John Wiley & Sons Ltd .doi:10.1111/apt.12739

26) Aziz et al, A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2010 Blackwell Publishing Ltd, doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x

27) Pallav K, Leffler DA, Tariq S, et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 380–90.

28) Ciaran P Kelly,MD. “Diagnosis of celiac disease in adults” Up to Date.2018,editor by J Thomas Lamont.

29) Hayat M, Arora DS, Dixon MF, Clark B, O’Mahony S. Effects of Helicobacter pylori eradication on the natural history of lymphocytic gastritis. Gut 1999; 45: 495–8.

30) Nahon S, Patey-Mariaud De Serre N, Lejeune O, et al. Duodenal intraepithelial lymphocytosis during Helicobacter pylori infection is reduced by antibiotic treatment. Histopathology 2006; 48: 417–23.

31) Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SM, Hoseini V. Impact of Helicobacter pylori infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci. 2012;57:967–72.

32) Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Lanzini A, Lanzarotto F, Genta RM. Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1880–5.

33) Korponay-szabo’ et al, Adaptive diagnosis of coeliac disease , Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2015, doi: 10.2016/j.bpg.2015.05.003.

34) Lorenzo Memeo et al, Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in H. pylori gastritis , Modern Pathology (2005) 18, 1134–1144. doi:10.1038/modpathol.3800404

35) Kamran Rostami et al,Microscopic enteritis: Bucharest consensus, World J Gastroenterol 2015 March 7; 21(9): 2593-2604

36) Losurdo G e al, Evolution of nonspecific duodenal lymphocytosis over 2 years of follow up. World J Gastrology ,2015; 21(24)

37) Paul M. Moayyedi, ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia, *Am J Gastroenterol* advance online publication, 20 June 2017; doi: 10.1038/ajg.2017.154

38) Walker MM, Talley NJ. Clinical value of duodenal biopsies-beyond the diagnosis of coeliac disease. Pathol Res Pract. 2011;207:538–44.

39) Konduk et al. Effect of Helicobacter pylori on duodenitis,DOI: 10.5152/EurJTher.2017.262

40) Sahin et al, Is duodenal biopsy appropriate in areas endemic for Helicobacter pylori?, North Clin Istanb 2017;4(1):13–21 doi: 10.14744/nci.2017.85520

41) Lewis et al, An examination of the relationship between the endoscopic appearance of duodenitis and the histological findings in patients with epigastric pain, Int J Clin Exp Pathol 2012;5(6):581-587

42) Farhat et al, Analysis of gastric and duodenal biopsy results in patients presenting with dyspepsia : across sectional study in a tertiary hospital center in Lebanon, Conference: ESGE Days 2019, At Prague, DOI: 10.1055/s-0039-1681925

43) Arnold S Freedman, Jon C Aster, “Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of extra nodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT)”, edited by Andrew Lister, 2018 Up to Date.