جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مقارنة فعالية المعالجة الرباعية غير الحاوية على البيزموت (المعالجة التشاركية) مع المعالجة الثلاثية التقليدية في استئصال الملوية البوابية

Quadruple Therapy, Three-Antibiotic, Non-Bismuth-Containing "Concomitant Therapy" Versus Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في أمراض الجهاز الهضمي

رئاسة

الأستاذ الدكتور

حسام الدين الشبلي

اشراف

الأستاذ الدكتور

أيمن علي

اعداد الدكتور

عبدالله مصطفى حيدر

2013

الدراسة النظرية

مقدمة

منذ حوالي 20 عاما، قام الباحثان الأستراليان باري مارشال و روبين وارن بعزل و زرع بكتريا حلزونية من المعدة ، والتي عرفت لاحقا بالملوية البوابية (1). كما أن الباحث مارشال قد قام بتناول الباكتريا بنفسه (2)، كما فعل الباحث موريس (3)، و متطوعين أخرين (3)، و الذين أثبتو جميعهم أن هذه الباكتريا (الملوية البوابية) تستطيع أن تستعمر معدة الانسان، وبالتالي أن تسبب التهابا في مخاطية المعدة، حيث حدث لدى مارشال التهاب معدة عابر، بينما سببت التهابا مسنمرا لدى موريس لم يزول الا بتطبيق علاج مؤلف من دوكسيسيكلين ومن ثم بيزوموث تحت ساليسيلات. ولقد أدت تلك النتائج الى اطلاق مزيد من الأبحاث، والتي أظهرت لاحقا أن استعمار مخاطية المعدة بالملوية البوابية يمكن أن يسبب العديد من الاضطرابات الهضمية العلوية ، مثل القرحة الهضمية، التهاب المعدة المزمن، اللمفوما الناتجة عن النسيج اللمفاوي المرافقة لمخاطية المعدة (MALT)، بالاضافة لسرطان المعدة.

كان لنتائج تلك الأبحاث الأثر الكبير على المعالجات المطبقة لتلك الأمراض المترافقة مع الملوية البوابية، كما أن الكشف عن وجود الملوية البوابية في مخاطية المعدة والتي كان يعتقد سابقا بعقامتها قد ألقى الضوء على الألية الامراضية لهذه الأمراض المزمنة. كما أن هذا الاكتشاف الذي قام به روبين وارين و باري مارشال قد توج بحصول الأخيرين على جائزة نوبل في الفيزيولوجيا و الطب في عام 2005 لاكتشافهما جرثومة الملوية البوابية و دورها في التهاب المعدة و القرحة الهضمية.

ان عدد الأبحاث العلمية المنشورة عن الملوية البوابية قد ازداد بشكل كبير، حيث كان أقل من حوالي 200 بحث في عام 1990 ليصل الى فوق 1500 بحث خلال السنوات العدة الأخيرة. و لكن عالرغم من هذا الكم الكبير من الأبحاث فان بعض الأمور المتعلقة مثل طريقة انتقال العدوى بالملوية البوابية هي ما تزال صعبة الفهم.

على الرغم من تراجع الاصابة بالملوية البوابية في البلدان المتقدمة، فان تلك الاصابة بالملوية البوابية تبقى مرتفعة في البلدان النامية. و يمكن تشخيص الاصابة بالملوية البوابية بعدة وسائل تشخيصية مختلفة، كما يمكن علاجهاغالبا بشكل ناجح باستعمال الصادات. و لكن لسوء الحظ، ان الازدياد في نسبة المقاومة لهذه الصادات هي في ازدياد مما يحد من فعالية هذه المعالجة، و مازالت سبل الوقاية من الاصابة بالملوية البوابية باستعمال اللقاحات غير متوافرة حاليا. بالنظر الى ذلك، تأتي الأهمية الى ضرورة فهم كيفية تواجد الملوية البوابية، و اليتها الامراضية و مقاومتها ، وبالتالي لامكان ايجاد العلاج الناجع و كيفية الوقاية من الاصابة ان أمكن.

تاريخيا:

في أواخر القرن التاسع عشر و اوائل القرن العشرين تم اكتشاف وجود عضويات صغيرة ملوية لدى معدة الحيوان (4). و سريعا بعد ذلك تم اكتشاف تلك الجراثيم لدى البشر (5، 6، 7). و قد أصيب بعض هؤلاء من البشر بقرحة معدية و عفجية. و قد تم ربط تلك الجرثومة كمسبب للقرحة المعدية و السرطان المعدي

في ذلك الوقت الباكر، حتى أنه تم معالجتها بجرعات عالية من صاد البيزموث (7). و لكن تم لاحقا اهمال تلك العلاقة بين الملوية البوابية و القرحة و السرطان المعدي، ربما بسبب تواجد تلك الجرثومة بكثرة لدى كثير من الأشخاص بدون أن تسبب أي أعراض سريرية. و بهذا تم اعتبار الملوية البوابية المتواجدة في المعدة كفرط تكاثر جرثومي، او تلوث غذائي حتى أوائل 1980. و في هذا الوقت، قام العالمين وارين و مارشال بتطبيق تجاربهم المهمة ، والتي كانت نقطة تحول حيث أدت الى اكتشاف الملوية لدى 58 شخص من أصل 100 مريض، حيث تم زرع الملوية و لاحقا استئصالها بنجاح بتناول البيثموث مع اما الأموكسيسيللين أو مع التينيدازول (6، 8، 9).

تم تسمية الملوية أولا باسم العضويات المشابهة للعطيفات المعدية، ثم العطيفات البوابية، وصولا الى اسمها الحالي " الملوية البوابية" و ذلك باعتبار أن هذه الجرثومة تختلف عن زمرة العطيفات (10).

سريعا ما أصبح واضحا أن الملوية البوابية تسبب التهاب معدة مزمن فعال، و التي يمكن أن تتطور في قسم من هؤلاء المصابين و تسبب بشكل خاص: داء قرحي، سرطانة غدية في القسم القاصي من المعدة، و لمفوما معدية (11).

جرثوميا:

تنتمي الملوية البوابية الى زمرة الجراثيم المتقلبة، رتبة الجراثيم العطيفية، عائلة الجراثيم الملوية. و الى اليوم هناك ما يفوق 20 نوع من الملويات البوابية و لا ما زالت قيد التأكيد الرسمي (12). و هذه الجراثيم الملوية البوابية هي جميعها جراثيم محبة بشكل قليل للهواء، و لمعظمها ايجابية للكاتالاز و الأوكسيداز، و كثير منها و لكن لسيت كلها لديها ايجابية لافراز اليورياز.

يمكن تقسيم جراثيم الملويات الى مجموعتين رئيسيتين: جراثيم الملوية المعدية، و جراثيم الملوية المعوية-الكبدية (غير المعدية). وكلا المجموعتين تبديان انحياز نوعي للعضو الذي تتواجد فيه، بحيث أن الملويات المعدية لاتستطيع بشكل عام أن تستعمر الأمعاء أو الكبد، والعكس صحيح. و سيتم التركيز في هذه الدراسة على الملويات التي هي اما مرافقة لمرض بشري، أو نماذج حيوانية مشابهة للبشرية.

الملويات المعدية:

لقد تكيفت الملويات المعدية مع البيئة غير الحاضنة لسطوح المخاطية المعدية، و يعتقد حاليا أن المعدات عند جميع الثدييات يمكن أن تستعمرها جراثيم الملوية المعدية. جميع أنواع الملويات المعدية هي ايجابية اليورياز و فائقة الحركة بسبب سياطها (13، 14). حيث يعتقد أن اليورياز يسمح بالبقاء لفترة قصيرة ضمن الوسط عالي الحموضة للمعة المعدة، بينما تخدم السياط بالحركة السريعة نحو مخاطية المعدة ذات الوسط الأكثر اعتدالا، وهذا ما يوضح لماذا يتوجب وجود كلا العاملين كي تستطيع الملوية استعمار المخاطية المعدية (15، 16، 17).

لدى دخولها، تبدي الملويات المعدية حركية باتجاه الطبقة المخاطية للمعدة بواسطة جذب كيماوي معتمد على البكربونات واليوريا (14). و من ثم يساهم الشكل الحلزوني و الحركة السوطية في اختراق الطبقة المخاطية اللزجة، حيث يتواجد وسط أكثر اعتدلا يساعد على نمو أنواع الملويات المعدية هناك.

جرثومة الملوية البوابية:

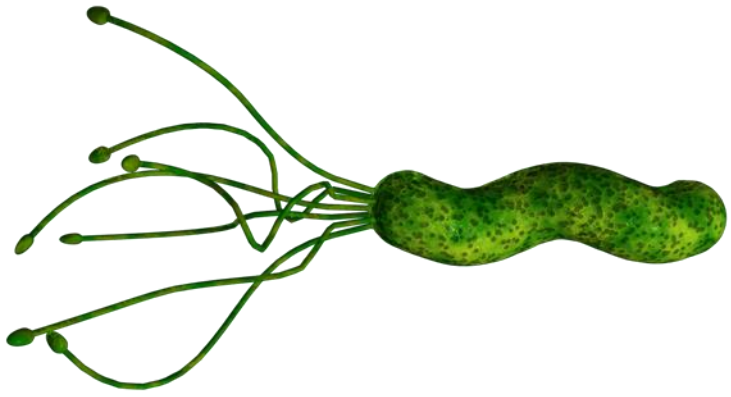
ان جراثيم الملوية هي متغايرة وراثيا مما ينتج عنه أن كل جسم ايجابي الملوية البوابية يحمل نوعا مميزا (18). و على الرغم من الاختلاف الصغير بين السلالات الأقارب من الملوية البوابية، فانه يعتقد بأن هذه الاختلافات تعود الي تكيف كل جرثومة مع الوسط المعدي الذي تتواجد فيه والى الاستجابة المناعية لدى المضيف الموجه لهذه الجرثومة (19). ان هذا الاختلاف بين الجراثيم يعود الى تعدد طرائق تركيب الحمض النووي ضمنها و بالتالي قد تشكل بعض الجينات مصدرا لزيادة الفوعة (20، 21).

كما تختلف جراثيم الملوية على مستوى النيوكليوتيدات، وتكتسب فوعتها أضا من خلال بعض الجينات مثل

(*sabA. sabB. hopZ. oipA*).

شكل جرثومة الملوية البوابية:

جراثيم الملوية هي جراثيم سلبية الغرام، تقيس 2 -4 ميكرومتر بالطول و 0.5-1 ميكرومتر بالعرض، انظر الشكل-1. عادة ما يكون شكلها حلزوني، الا أنها قد تبدو بمظهر عصيات أحيانا، كما أنها قد تتكور عند زرعها لفترة طويلة في الزجاج أو بعد المعالجة بالصادات (22). و عندما تأخذ هذا الشكل المكور فهي تمثل خلايا ميتة لا يمكن زرعها من جديد في الزجاج (22).



شكل-1 الملوية البوابية

تملك جراثيم الملوية 2 الى 6 سياط مغمدة وحيدة القطب ، وطولها تقريبا 3 ميكرومتر و تأخذ في نهايتها منظر بصلي مميز لها (23)، تساعد السياط في حركة الجرثومة حيث تتحرك بسرعة في المحاليل اللزجة كتلك المجودة في الطبقة المخاطية المغطية للخلايا البشروية المعدية (23). ولكنها على النقيض لكثير من الجراثيم الممرضة التي تغزو السبيل الهضمي فهي لاتملك لاصقات هدبية.

مستلزمات النمو:

من معالم نموها البارزة هو ألفتها القليلة للأوكسجين، حيث تنمو بشكل مثالي في وسط يكون تركيز الأوكسجين فيه حوالي 2-5% ، بالاضافة الى الحاجة الى وجود ثاني أوكسيد الكربون بتركيز حوالي 5-10% مع رطوبة عالية. ولا يوجد هناك حاجة لوجود الهيدروجين، على الرغم أنه لايؤثر وجوده من عدمه بنموها.

تقوم الكثير من المخابر بتطبيق هذه الشروط القليلة التهوية باستعمال 85% نيتروجين، 10% ثاني أوكسيد الكربون، و 5% أوكسجين لزراعة الملوية البوابية. مع درجة حرارة 34-40 سليسيوس. وعلى الرغم طبيعة مسكنها الحامضي في مخاطية المعدة فان جراثيم الملوية البوابية تعتير محبة للوسط المعتدل، حيث تستطيع أن تتحمل التعرض لوسط حامضي أقل من 4 لفترة قصيرة فقط، و يحصل نموها عادة بوسط يتراوح بين 5.5 الى 8.0، مع نمو مثالي عندما يكون الوسط معتدلا (24، 25). و عادة ما يتم زرع الملويات البوابية على أوساط معقدة يضاف لها الدم والسيروم عادة.

طرق الانتقال و العدوى

ان الأليات الدقيقة لكيفة حصول العدوى هي غير معلومة. تتواجد الملوية البوابية تقريبا حصريا لدى الانسان و لدى بعض الرئيسيات من غير البشر، كما تم عزل الملويات البوابية في بعض الحالات النادرة من الحيوانات الأليفة، وبالتالي قد تشكل الأخيرة مصدرا للعدوى أيضا (26، 27، 28، 29).

بما أنه لم يتم تحديد أي مصدر حيواني لانتقال العدوى بالملوية البوابية حتى الأن (30)، فان الاصابات الجديدة بالملوية البوابية يعتقد أنها تحدث كنتيجة للانتقال المباشر بين البشر، و ذلك من خلال الطريق الفموي-الفموي، البرازي-الفموي، أو كلاهما. كما تم كشف الملوية البوابية في اللعاب، الاقياء، المواد المسترجعة من المعدة، والبراز (31، 32، 33، 34، 35، 36، 37)، ولكن لايوجد أي دليل قاطع يشير الى أن احدى هذه الطرق هو الأكثر احداثا للاصابة. قد يكون هذا بسبب التركيز في معظم الأبحاث على البالغين.

لم يظهر أن هناك زيادة واضحة لامكانية حمل الملوية البوابية بين أطباء الأسنان، أطباء الهضمية، الممرضين، مخالطي المرضى المصابين بالملوية البوابية، أو حتى مراجعي عيادات الأمراض المنتقلة

بالجنس (38). كنتيجة لذلك و لتحريات أخرى، يعتقد عموما أن الاصابة بالملوية البوابية تحدث في أغلبها في الطفولة الباكرة، و غالبا عن طريق أفراد العائلة المقربين (39، 40، 41).

المضغ المسبق للطعام من قبل الوالدين قد يكون عامل غير مؤكد في نقل الاصابة بالملوية البوابية (42). كما أن ازدحام الأطفال داخل و خارج الأسرة يترافق عادة مع انتشار للملوية البوابية (43)، بينما يكون الازدحام أقل أهمية لدى البالغين بشكل عام باستثناء بعض الحالات مثل المجندين (44، 45).

أبدت بعض الدراسات ايجابية لتواجد الحمض النووي في المياه الطبيعية (46)، ولكن ذلك قد يعكس ربما اما التلوث بالحمض النووي وحده، أو بملويات بوابية ميتة. و حتى الأن هناك فقط تقرير وحيد للنجاح في زرع الملوية البوابية من المياه، ولكن ذلك شمل المياه غير الصالحة، وهو ما رجح أها غالبا نتيجة تلوث مصدر المياه بمواد برازية (47). و قد تم دعم نظرية الانتقال عن طريق التلوث البرازي نتيجة اصابة الشبان المتواجدين ضمن مصح و ذلك خلال تفشي التهاب المعدة و الأمعاء بينهم (48).

المصادر الأخرى المحتملة تتضمن الطعام الملوث، حيث قد تستطيع الملوية البوابية البقاء لفترة قصيرة في الأطعمة المبردة (49).

وباعتبار أن الملويات البوابية هي شديدة الحساسية لضغط الأوكسجين الجوي، نقص المواد المغذية ضمن الوسط، و درجات الحرارة التي تخرج عن نطاق 34-40 سلسيوس (50)، فان الانتقال المباشر من الانسان الى الانسان يبقى أكثر الطرق احتمالا لنقل العدوى.

Re-infection النكس:

يعتبر النكس غير شائع اذا خضع المريض لعلاج ناجح وأدى الى الشفاء،وان تكرر الانتان غالبا ما يكون من نفس سلالة الجرثوم

اعادة اكتساب الانتان تحدث عند البالغين بنسبة 2%من الاشخاص في سن 27 وهذه النسبة مشابهة للاصابة الاولية للبالغين.

المعالم السريرية للأمراض المرافقة للاصابة بالملوية البوابية:

مقدمة:

رغم أن أكثر من 80% من الأشخاص المصابين بالبكتيريا لا يشكون من أعراض، يمكن أن تكون الأعراض المرتبطة بالملوية البوابية بسيطة أو تختلف مع مرور الزمن.يمكن أن تكون غير محدّدة أو نتيجة لحالات أخرى. إنّ التهاب أو تلف بطانة المعدة الناتج عن الملوية البوابية قد يسبّب ردود فعل معتدلة أو

خطيرة في المعدة: ألم في المعدة أو آلام في البطن، حمض الجزر، قلص، تقيّؤ، تشجّؤ، انتفاخ البطن والغثيان.

تعتبر هذه البكتيريا من الاسباب الرئيسية لالتهاب مزمن في المعدة ، وبعض التقرحات الهضمية من الاثني عشر والمعدة. بالاضافة الى ذلك، توجد علاقة سببية بين وجود تلوث بكتيري وتكون سرطان المعدة الخاص بالمعدة، والسرطان اللمفاوي من نوع MALT lymphoma.

وربما تسبب الامراض خارج الجهاز الهضمي، مثل امراض تصلب الشرايين، وامراض الاوعية الدموية، والامراض الجلدية وغيره.

ثبت بالدليل القاطع، ان القضاء على البكتيريا لدى المرضى الذين يعانون من قرحة المعدة والامعاء يمنع بشكل كثير تكرار المرض.

ان الملوية البوابية هي الملوثات الاكثر شيوعا في العالم، فهي متواجدة في اكثر من نصف سكان العالم، ولكن فقط لدى نسبة صغيرة من المصابين بالتلوث، تظهر اعراض مرضية ما.

عادة ما تحدث عدوى الباكتريا في مرحلة الطفولة، وتتم العدوى من البراز الى الفم او من الفم الى الفم. ان عوامل الخطر الرئيسية للاصابة هي :الوضع الاجتماعي والاقتصادي المتدنيان، كثافة السكن وظروف النظافة الصحية سيئة. وربما هذا هو سبب وجود المعدلات العالية، من الاصابة في سن الطفولة في البلدان النامية، بينما في البلدان المتقدمة هناك زيادة تدريجية في معدل انتشار العدوى مع تقدم العمر.

ان المرض الرئيسي الناجم عن الملوية البوابية هو مرض القرحة الهضمية.

. توجد هناك عدة اليات تسبب البكتيريا عن طريقها تلف الغشاء المخاطي في المعدة هذه الآليات هي:

1. الاضرار المباشرة للمواد التي تفرزها البكتيريا، مثل انزيم يوراز(urease) الذي ينتج عنه الامونيا، وانزيمات اخرى مثل الليباز والبروتياز والبروتين الذي يسمى(VacA).
2. الاضرار الناجمة عن رد الفعل المناعي الذي يحدث بسبب التلوث.
3. الاضرار الناجمة عن تغيرات الهرمونات المحلية المخاطية، وخاصة في الحد من انتاج هرمون السوماتوستاتين وزيادة في انتاج الهرمون غاسترين الذي يزيد من افراز احماض المعدة.

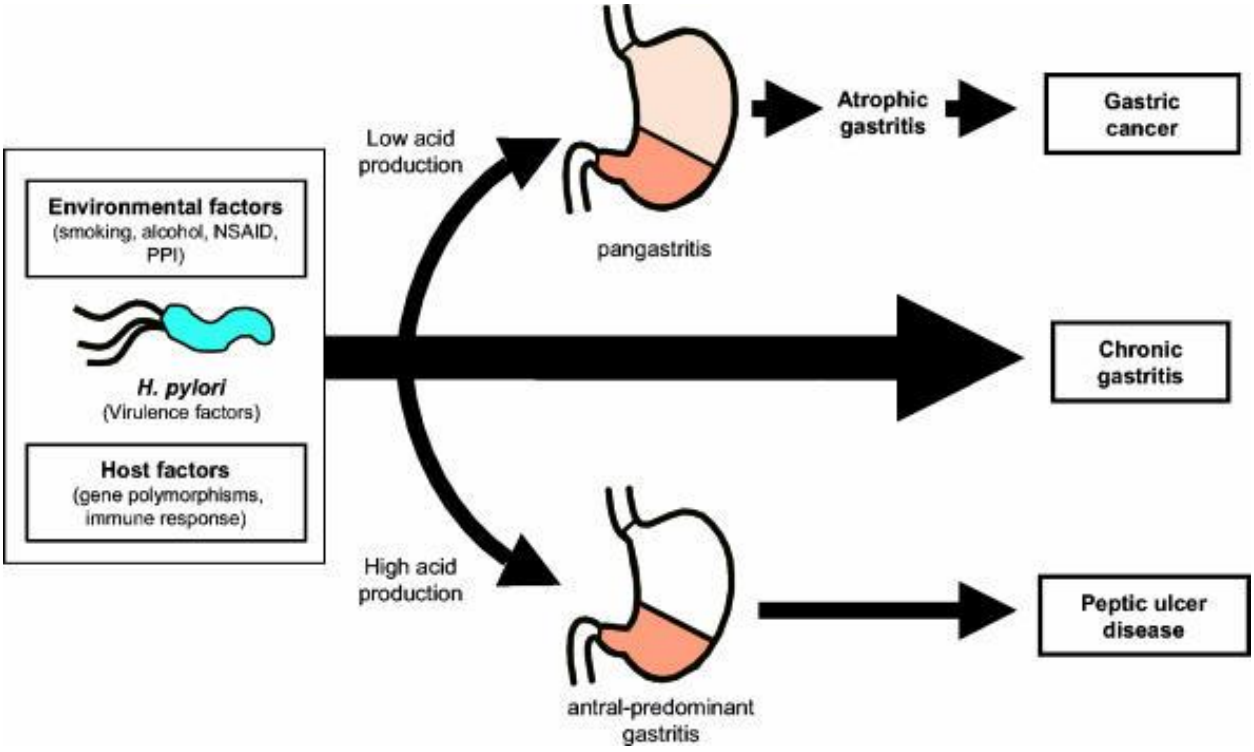
استعمار الملوية البوابية هو ليس بمرض بحد ذاته و انما هو حالة تؤثر على الخطر النسبي لامكانية تطور اضطرابات سريرية متعددة تصيب السبيل الهضمي العلوي، وربما الطرق الكبدية الصفراوية. و من هنا لا يعد اجراء الاختبار لتحري الاصابة بالملوية البوابية مهم بحد ذاته و انما لكشف الأفات المرافقة، مثل القرحة المعدية، أو تجرى بقصد الوقاية من مرض ما، كالأشخاص الذين لديهم قصة عائلية لسرطان المعدة. و في مثل هذه الحالات فان ايجابية الاختبار تبرر تطبيق العلاج الاستئصالي للملوية، و في حال سلبية

الاختبار فان ذلك يستدعي البحث عن أسباب أخرى أو وسائل وقاية مختلفة. و من هنا تأتي أهمية فهم السير السريري للأمراض المرافقة للاصابة بالملوية البوابية ونتائج استئصالها على تلك الأمراض.

أنماط الاصابات المرافقة:

على الرغم من أن الأشخاص المصابين بالملوية البوابية يحدث لديهم نسجيا التهاب معدي، و لكن قسم قليل منهم يشكو من أعراض سريرية مرافقة. انه من المقدر أن 10-20% من المصابين بالملوية البوابية لديهم خطورة الاصابة بالقرحة المعدية خلال حياتهم، و حوالي 1-2% خطورة الاصابة بسرطان معدي قاصي (51، 52، 53).

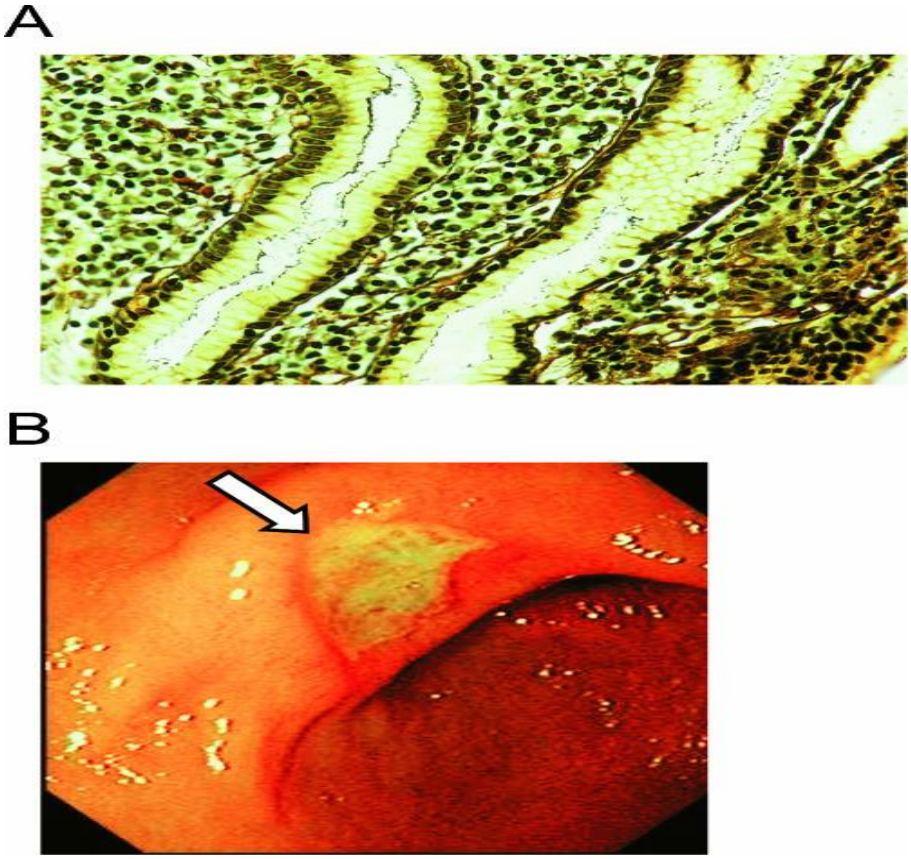
ان خطورة الاصابة بمثل هذه الاضطرابات بوجود الملوية البوابية يعتمد على عدة متغيرات: جرثومية، المضيف، عوامل محيطة و هي جميعها ترتبط بنموذج و شدة التهاب المعدة المرافق، انظر الشكل -2.



الشكل -2 العوامل المؤثرة في امراضية المعدة و نتائجها في سياق الاصابة بالملوية البوابية

التهاب المعدة الحاد و المزمن

ينجم عن الاصابة بالملوية البوابية ارتشاح مخاطية المعدة في الغار و الجسم بخلايا معتدلة و وحيدات (شكل 3- أ). و يشكل التهاب المعدة المزمن هذا الحالة الأولية المتعلقة بالاصابة بالملوية البوابية، كما أن الاضطرابات الأخرى المترافقة مع الاصابة بالملوية تحدث بتيجة هذه الحثية المزمنة لالتهاب المعدة.



الشكل – 3 (أ – ب)

أ : غدد معدية مستعمرة بشكل غزير من قبل الملوية البوابية، و التي تظهر كعصيات منحنية داكنة ملاصقة لسطح المخاطية.

ب : منظر تنظيري لقرحة معدية، مع قعر قرحة نظيف ضمن الانحناء بشكل زاوية.

<u>التهاب المعدة الحاد</u>: ان المعلومات عن هذا الطور الحاد قليلة ، و كثيرا ما تأتي من تقارير لأشخاص تناولو عن قصد أو من غير قصد الملويات البوابية، أو خضعو لاجراءات بأدوات ملوثة بالملوية (54، 55، 56، 2). و تشير تلك التقارير الى أعراض عسر هضم غير نوعية، مثل حس الامتلاء، الغثيان، الاقياء، و مع التهاب مهم في كل من مخاطية المعدة الدانية و القاصية، أو التهاب معدة شامل.

يترافق الطور الحاد من التهاب المعدة باللاكلوريدية، و التي يمكن أن تستمر لشهور. انه من غير الواضح اذا ما كان هذا الاستعمار لمخاطية المعدة من قبل الملوية البوابية يمكن أن يتبع بزوال تلقائي و تراجع لالتهاب المعدة، و ان صح ذلك، فلا يعرف نسبته.

أظهرت متابعة المرضى الأطفال الصغار باستخدام الاختبارات المصلية و اختبار اليوريا في النفس أنه يمكن للاصابة أن تتراجع بشكل تلقائي لدى بعض المرضى في هذه الفئة العمرية (58، 59). من ناحية

أخرى، لم يلاحظ مثل هذا التراجع عند البالغين، باستثناء بعض الحالات النوعية مثل حدوث التهاب معدة ضموري.

أظهرت دراسات أجريت على توائم متماثلي الأمشاج توافقا في حالة الاصابة بالملوية البوابية بغض النظر ان كانو قد عاشو سويا أو بشكل منفصل (60)، و هكذا توافق لم يلحظ لدى التوائم متخالفي الأمشاج، مما يقترح أن بعض الأشخاص هم عرضة للاصابة بالملوية البوابية بينما قد يستطيع أخرون من منع الاصابة أو التخلص من اصابة موجودة. ما يدعم هذه الفرضية هو أنه و على الرغم من نسبة التعرض المرتفعة للملوية البوابية في كثير من البلدان النامية (أكثر من 90%) في الأعمار المبكرة، ومع ذلك مازال هناك أشخاص لا يصابون أبدا بالملوية البوابية بشكل دائم.

<u>التهاب المعدة المزمن</u>: عندما تصبح الاصابة مزمنة، تنشأ علاقة بين مستوى افراز الحمض و توزع الالتهاب في المعدة. هذه العلاقة تنجم عن التأثيرات المتعاكسة للحمض على نمو الباكتريا، مقابل تلك الناجمة عن نمو الباكتبريا و الالتهاب الممخاطي المرافق وبالتالي تأثيره على افراز الحمض و تنظيمه. هذا التفاعل مهم في تحديد نتائج الاصابة بالملوية البوابية، فعند الأشخاص الذين لديهم افراز حمضي سليم تسوطن الملوية البوابية لديهم منطقة الغار بشكل خاص، حيث تتواجد نسبة أقل من الخلايا الجدارية المفرزة للحمض، ويسبب هكذا نوع من الاستيطان للملوية البوابية مع التهاب غار المعدة.

الأشخاص الذين تتراجع لديهم نسبة الافراز الحمضي لأي سبب كان تزداد لديهم انتشار الباكتريا ضمن المعدة في الغار و الجسم، و تكون تلك المتواجدة في الجسم على تماس أقرب من المخاطية مسببة التهاب معدة شامل (61).

يمكن أن ينجم التراجع في افراز الحمض عن نقص في عدد الخلايا الجدارية لدى المرضى المصابون بالتهاب معدي ضموري، كما أنه يمكن أن ينجم عن تثبيط تلك الخلايا الجدارية عن افراز الحمض كما يحدذ عند قطع المبهم أو تناول الأدوية المضادة للحموضة، وبشكل خاص مثبطات مضخة البروتون (61).

يسبب الالتهاب الفعال لمخاطية جسم المعدة الى المزيد من نقص الحموضة، و بالتالي فان استئصال الملوية يؤدي الى زيادة الافراز الحمضي لدى هؤلاء المصابين (62، 63). كما أن التهاب جسم المعدة يدعم تأثير الأدوية المثبطة لمضخة البروتون (64)، ويضاف الى ذلك أن بعض الأشخاص المؤهبين وراثيا لحدوث الالتهاب لديهم خطورة أعلى للاصابة بالتهاب معدة شامل مع سيطرة الالتهاب في الجسم مؤدية الى التهاب معدي ضموري، أو حؤول معوي أو سرطان معدة (65).

على الرغم من أن التهاب المعدة غالبا ما يترافق مع الاصابة بالملوية البوابية، الا أنه هناك أسباب أخرى لالتهاب المعدة مثل الاصابة بالفيروس المضخم للخلايا، الاضطرابات الالتهابية و المناعية المزمنة مثل داء كرون و فقر الدم الوبيل، التخريب الكيميائي الناجم عن تناول الكحول أو مضادات الالتهاب اللاستيروثيدية.

القرحة الهضمية (الداء القرحي) Peptic Ulcer Disease

عادة ما يطلق مصطلح القرحة الهضمية على القرحة المعدية أو العفجية، وهي عبارة عن خلل في المخاطية بقطر حوالي 0.5 سم على الأقل يخترق المخاطية العضلية (شكل 3 – ب). أكثر ما تصادف القرحات المعدية على الانحناء الصغير للمعدة و بخاصة في المنطقة الانتقالية من الجسم الى الغار (66). من جانب أخر، تصادف القرحات العفجية في البصلة، وهي المنطقة الأكثر تعرضا لحموضة المعدة. في البلدان الغربية، القرحات العفجية هي تقريبا أكثر حدوثا بأربعة أضعاف من القرحات المعدية، بينما تكون الأخيرة أكثر شيوعا في باقي المناطق. تحدث القرحات العفجية عادة في أعمار تتراوح بين 20-50 سنة، بينما تنشأ القرحات المعدية بشكل كبير عند الأشخاص ذوي الأعمار 40 عاما فما فوق.

ترافق الداء القرحي مع الملوية البوابية:

هناك ترافق كبير بين القرحات العفجية والمعدية مع الاصابة بالملوية البوابية، أشارات التقارير الأولية من جميع أنحاء العالم خلال العقد الأول من اكتشاف الملوية البوابية الى أن حوالي 95% من القرحات العفجية و 85% من القرحات المعدية قد حدثت بوجوداصابة مرافقة بالملوية البوابية (67). قدرت عدة دراسات حشدية أن امكانية الاصابة بالقرحة لدى المصابين بالملوية البوابية هي 3-10 مرات أعلى من غير المصابين (68). كما جاءت المعالجات الاستئصالية للملوية البوابية مكملة في تأكيدها للعلاقة بين الملوية البوابية و القرحة الهضمية حيث أسهمت المعالجة في انقاص خطورة نكس الداء القرحي بشكل كبير (69).

الملوية البوابية ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية:

ان تشارك الاصابة بالملوية البوابية و مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية يؤدي الى فعل تعاضدي مزيدا نسبة حدوث القرحات الهضمية.

عسرة الهضم بدون قرحة:

عسرة الهضم اللاقرحية، أو الوظيفية هي عبارة عن وجود أعراض اضطراب في السبيل الهضمي العلوي بدون تحديد أي خلل بنيوي مسبب و خصوصا بعد اجراء تنظير هضمي علوي. و تشمل أعراض عسرة الهضم ما يشابه بالصفات القلس المعدي المريئي من حرقة مرافقة و تجشؤ كأعراض مسيطرة، كما يمكن أن تبدو كعسرة حركية و مثالها الشبع المبكر و الغثيان، أو يمكن أن تتظاهر كالقرحة الهضمية مع ألم و اقياء.

أثبتت بعض الدراسات أن استئصال الملوية البوابية يؤدي الى تراجع أعراض عسرة الهضم اللاقرحية بنسبة 8% مقارنة مع تطبيق معالجة وهمية (70)، الا أن العدد المحسوب لعلاج و شفاء حالة واحدة من عسرة الهضم هو 18، كما أن كلفة تطبيق هكذا علاج للحصول على تلك النتائج هو موضع جدل. لكن أظهرت دراسة كندية أنه أكثر فائدة اقتصادية بعد سنة من المتابعة للمرضى الذين طبقت لديهم تشخيص و معالجة تجريبية (71، 72).

التهاب المعدة الضموري، الحؤول المعوي، و السرطانة المعدية:

يمكن أن يؤدي التهاب المعدةالمزمن الى ضمور فقدان البنية المخاطية الطبيعية، مع تخرب للغدد المخاطية و استبدالها بنسيج ليفي و بشرة من نمط معوي. تحدث تلك الحدثية الالتهابية الضمورية للمعدة لدى نصف السكان المصابين بالملوية البوابية، و في المناطق من الأشد التهابا في المعدة (73). يعتمد خطر حدوث التهاب المعدة الضموري على توزع و نموذج الالتهاب المزمن الفعال، و حيث يكون التطور أكثر سرعة لدى الأشخاص ذوي الافراز الحمضي الناقص (74).

مع الوقت تزداد المناطق ناقصة الغدد و الحؤول المعوي لتصيب بؤر عديدة في المعدة، وعلى الرغم من أنها لاتعطي أية أعراض نوعية، فانها تسبب زيادة في خطورة حدوث سرطانة المعدة من 5-90 ضعف بحسب اتساع و شدة الضمور (75)، و تم تأكيد أن الملوية البوابية تزيد خطورة حدوث سرطان المعدة في عدة دراسات مقارنة مع الشاهد (76). و تم دهم ذلك بربط المناطق الجغرافية ذات المعدل العالي لانتشار الملوية البوابية مع نسبة سرطان معدي أعلى (77، 78). و بناء على هذه الموجودات قدر أن الاصابة بالملوية البوابية تزيد خطر الاصابة بسرطانة المعدة 10 أضعاف، و تم تصنيفها كمسرطن صنف-1 من قبل منظمة الصحة العالمية (79).

ترتبط خطورة حدوث سرطان المعدة أيضا بحالة الشخص المضيف بالاضافة الى عوامل متعلقة بالملوية البوابية نفسها، حيث تزداد الخطورة بالاصابة بسلالات ايجابية ال caqA (80 ، 81)، كما تزداد أكثر لدى الأشخاص الذين لديهم زيادة في انتاج الانترلوكن-1 لدى الاصابة بالملوية (83).

تقدر نسبة خطورة حدوث سرطان المعدة لدى المصابين بالملوية البوابية في البلدان الغربية ب 1-2% (84)، وحوالي 60-80% من سرطانات المعدة في البلدان المتقدمة ترتبط بالوجود المزمن للملوية البوابية. الا هذه النسبة من سرطان المعدة قد تراجعت في العقود الأخيرة في الدول الغربية، و يوازي هذا التراجع التناقص في معدل انتشار الملوية في تلك البلدان. على الرغم من هذا التناقص لدى البلدان الغربية، فان هذه العملية بطيئة السير،و مازالت نسبة سرطان المعدة تحتل المركز الرابع بين السرطانات من حيث الشيوع في العالم، حيث ما تزال نسبته مرتفعة جدا في مناطق كبيرة من العالم و خصوصا في مناطق شرق أسيا و جنوب أمريكا (487). و لهذه الأسباب فان الكثير من الأبحاث تركز حاليا على التأثير الوقائي من سرطان المعدة لدى المرضى الذين تم استئصال الملوية لديهم.

لمفوما المعدة(مالت) **MALT**

تم اثبات وجود علاقة سببية بين الاصابة بالبكتيريا الحلزونية والسرطان الليمفاوي من نوع MALT

والعلاج الاولي للسرطان هو القضاء على البكتيريا، وتعقب المريض.

لاتحتوي مخاطية المعدة عادة نسيج لمفاوي، ولكن يظهر االنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية (مالت) كثيرا عند الاصابة بالملوية البواية، و في حالات نادرة تتحول الى لمفوما مالت. تقريبا جميع الأشخاص المشخص

لهم لمفوما مالت لديهم ايجابية للملوية البوابية (84). و لكن اللمفوما مالت تحدث بشكل نادر عادة، حيث تحدث عند أقل من 1% من المرضى المصابين بالملوية البوابية (85).

أظهرت حالات متعددة لمرض لديهم لمفوما مالت أن استئصال الملوية البوابية لديهم قد أدى الى هجوع تام محدد ضمن المعدة (86، 87، 88). بشكل عام، تقريبا حوالي 60-80% من هؤلاء المرضى يحدث لديهم هجوع تام لدى استئصال الملوية البوابية، و يستمر حوالى 10% من استمرار بعض بقايا من المرض، بينما لايبدي القسم المتبقى أي استجابة للعلاج أو قد تسمتر في التطور.

تنكس اللمفوما مالت لدى حوالي 10-35% من المرضى الذين يحصل لديهم هجوع بعد تطبيق العلاج الاستئصالي للملوية البوابية، و لهذا فان متابعة هؤلاء المرضى بعد العلاج هي أمر الزامي (89).

القلس المعدي المريئي:

لطالما اعتبربأن القلس المعدي المريئي يحدث بشكل مستقل عن وجود اصابة بالملوية البوابية أو من عدمها (90)، و لكن مزيد من الأبحاث اقترحت امكانية حماية الملوية البوابية نفسها من تطور القلس المعدي المريئي و بالتالي قد تكون مفيدة لمضيفها في هذا الخصوص، برزت هذه الفكرة من الملاحظات المتكررة لانخفاض نسبة انتشار الملوية البوابية بين المرضى الذين يشكون من قلس معدي مريئي و خصوصا انخفاض في الذراري الأكثر فوعة (91). كما أنه هناك تعاكس في الزمان و المكان لمنحى انتشار الملوية البوابية مقارنة بنسبة حدوث القلس المعدي المريئي، و بشكل محتمل هناك زيادة في نسبة حدوث القلس المعدي المريئي بعد استئصال الملوية البوابية (92). و النظرية التي تدعم ذلك هو أن الالتهاب المحدث بالملوية البوابية لجسم المعدة يسبب أثرا مثبطا لافراز الحمض و بالتالي شكاية أقل من القلس المعدي المريئي.

هذه الأراء مازالت حتى الأن ضعيفة الصلة، باستثناء أن المالجة الاستئصالية للملوية يجب أن توصف فقط عندما يكون هناك استطباب لتشخيص و علاج الملوية البوابية، و مع تقدم المزيد من التقارير فلم يظهر دليل بعد أن استئصال الملوية البوابية يؤثر بشكل كبير على تطور حالات جديدة من القلس المعدي المريئي (93)، أو تفاقم حالات موجودة مسبقا عندما تم سحب المعالجة خلال الهجوع (94)، أو تراجع حالات ما زالت موضوعة على معالجة صيانة بمثبطات مضخة البروتون (95، 96).

بأخذ كل ما تم ذكره، هذه المعطيات تظهر أن على الرغم من المعطيات الوبائية التي تشير الى امكانية وجود علاقة عكسية بين الملوية البوابية و القلس المعدي المريئي، فان خطر تطور قلس معدي مريئي جديد أو تدهور لقلس سابق لايشكل عاملا مؤثرا لدى اتخاذ القرار لمعالجة الاصابة بالملوية البوابية من عدمها.

الوبائيات و تشخيص الاصابة بالملوية البوابية:

Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection

مقدمة:

تم اجراء بحث عن الوبائيات و التشخيص لجرثومة الملوية البوابية من فترة شباط 2012 حتى أذار 2013 في مراكز البيانات العالمية :
Medline, PubMed and the Cochrane
و قد أظهرت عدة دراسات أن معدل انتشار الملوية البوابية هو في تناقص لدى البالغين و الأطفال في كثير من البلدان. توجد عدة اختبارات تشخيصية للملوية البوابية، و لدى غالبيتها حساسية و نوعية عالية. بحسب تقرير
The Maastricht IV/Florence consensus
فان اختبار كشف اليوريا في النفس باستخدام الكربون 13 يبقى هو الأفضل بين هذه الفحوص لتشخيص الانتان بالملوية البوابية. من بين اختبارات تحري المستضد البرازي، فان اختبار كشف الأضداد وحيد النسيلة با ستخدام الايلازا هو الموصى به.
ELISA
تم استعمال جميع هذه الاختبارات اما بشكل منفرد أو تشاركي لتحري الانتان بالملوية البوابية بين مختلف التجمعات البشرية عبر العالم. و من المثير للاهتمام بشكل خاص خو التحسن في تقنيات التنظير الهضمي عالي الدقة، والتي زادت من الدقة التشخيصية لتحري الانتان بالملوية البوابية، ولكن لم يستطع أي من هذه التقنيات التنظيرية حتى الأن من الوصول الى دقة نوعية عالية في تشخيص الانتان بالملوية البوابية.

الوبائيات:

الانتشار و التوزع الجيوغرافي:

يبدي التوزع الجغرافي للملويات البوابية اختلافا جغرافيا واسعا، في كثير من الول النامية، اكثر من 80% من السكان هم اجابيي الملوية البوابية حتى لدى الأعمار الصغيرة (97)، بينما تبقى نسبة الانتشار للملوية البوابية في البلدان المتقدمة منخفضة و بشكل عام أقل من 40%. كما أنها أقل بشكل واضح لدى الأطفال و المراهقين منها عند البالغين والكهول (98).

يرتبط معدل انتشار الملوية البوابية في بعض المناطق الجغرافية بشكل عكسي مع الحالة الاقتصادية و الاجتماعية للحياة أثناء الطفولة في تلك المناطق (81). في البلدان الغربية، غالبا ما يكون معدل انتشار الجرثومة عاليا لدى الجيل الأول و الثاني من المهاجرين من الدول النامية الى الدول الغربية (99). و بينما تبقى نسبة انتشار الملوية في البلدان النامية مستقرة نسبيا، فانها تنخفض بشكل سريع في الدول المتقدمة (100). و يعتقد أن سبب هذا الانخفاض هو بسبب انخفاض فرص الاصابة بالانتان خلال الطفولة بسبب تحسن النظافة و التعقيم و الاستئصال الفعال للحملة من خلال تطبيق المعالجة بالصادات.

في البلدان النامية تزداد نسبة الاصابة بالملوية البوابية بشكل سريع خلال أول 5 سنوات من العمر و تبقى بعد ذلك عالية بشكل مستمر، مشيرة الى أن الاصابة بالملوية البوابية غالبا ما تحدث خلال الطفولة الباكرة (101). و لكن في البلدان المتقدمة تكون نسبة الاصابة بالملوية البوابية منخفضة في مراحل الطفولة الباكرة و من ثم ترتفع بشكل بطيء مع تقدم العمر. هذه الزيادة قليلا باكتساب الملوية البوبية في عمر أكبر.

ان نسبة الاصابات الجديدة بالملوية البوابية لدى البالغين في البلدان الغربية هي أقل من 0.5% في السنة، و بالتالي فان نسب الاصابة العالية عند الكهول هي عادة ما تكون انعكاسا لنسبة اصابة عاليا أثناء الطفولة (80).

يسهم الاستئصال الفعال للملوية البوابية لدى المصابين، بالاضافة الى تحسن الوعي الصحي و ظروف المعيشة المنزلية، في خفض معدلات الاصابة لدى الأطفال، والتي تنعكس في طريقة توزع الاصابة بحسب العمر (102). و بالتالي، فانه و بشكل عام يمكن اعتبار أن الاصابات الجديدة تحدث أكثر في الطفولة و تستمر مدى الحياة ما لم يتم تحديدا معالجتها.

في سياق الانخفاض في انتشار الاصابة بالملوية البوابية، تم اجراء عدة دراسات على البالغين و الأطفال في كل من البلدان النامية والمتطورة (الجدول-1) ، (الجدول -2)، و كانت الوسيلة التشخيصية الأساسية هي تحري الأضداد في المصل بالاضافة الى اختبار اليوريا في النفس، تحري المستضد في البراز و زرع العينات. حيث يظهر الجدول 1 على سبيل المثال أن معدل انتشار الاصابة بالملوية البوابية لدى البالغين في الولايات المتحدة بالتحري المصلي بين عامي 2000 و 2009 هو 30.7%، بينما كانت الاصابة لدى مجموعة من الأطفال في مدرسة ابتدائية في ألمانيا حوالي 6.5%.

جدول -1 :معدل انتشار الاصابة بالملوية البوابية لدى البالغين في دراسات نشرت عام 2011 :

المؤلفون	معدل الانتشار	الطريقة	العدد	العام الذي تم أخذ العينة فيه	البلد
Grad et al (103)	%30.7	المصل	4145	2000-1999	الولايات المتحدة الأمريكية
Carter et al (104)	%58	المصل	204		الباهاماس
Pandeya et al (105)	%15.5	المصل	1355	2005-2002	أستراليا
Wex et al (106)	%44.4	المصل	2318	2010-2009	ألمانيا (ماجديبورغ)
Dahlerup et al (107)	%20.1	اختبار اليوريا في النفس	36,629	2009-2003	الدنمارك (جوتلاند)
Miendji Deyi et al (108)	%37.7	زرع العينة	22,612	2007-1988	بلجيكا (بروسل)
Guo et al (109)	%54.5	المصل	798		الصين (الشمال)
Wang et al (110)	%35.5	المصل	1637	2012-2008	الصين (شاندونغ)
Rasheed et al (111)	%74.4	اختبار اليوريا في النفس	516	2010-2009	باكستان (اسلام أباد)

جدول -2 :معدل انتشار الاصابة بالملوية البوابية لدى الأطفال في دراسات نشرت عام 2011 :

المؤلفون	معدل الانتشار	الطريقة	العدد	العام الذي تم أخذ العينة فيه	المصدر	البلد
Bauer et al (112)	%6.5	اختبار اليوريا في النفس	1905	2006	مدرسة ابتائية	ألمانيا (لايبزيغ)
den Hoed et al (113)	%9	المصل	545	2005-2006	دراسة حشدية للربو	هولاندا
Oleastro et al (114)	%31.6	اختبار المستضد بالبراز	844	2002-2003	أطفال لاعرضيين	البرتغال (لشبونة)
Janjetic et al (115)	%24.7	اختبار اليوريا في النفس	254	2007-2008	أعراض هضمية	الأرجنتين
Gupta et al (116)	%63	المصل	200	2004-2005	دراسة حشدية للملاريا	أوغندة
Amberbir et al (117)	%41	اختبار المستضد بالبراز	646	2008-2009	دراسة حشدية للسكان	اثيوبيا

Diagnosis التشخيص:

1- Invasive Tests الاختبارات الغازية:

Endoscopy التنظير الهضمي:

ان ظهور تقنيات التظير الهضمي عالية الدقة قد زادات من دقة تحري الانتان بالملوية البوابية و أفاتها المرافقة. من بين أكثر التقنيات الواعدة يوجد التنظير المجهري عالي الدقة، التصوير المقطعي المتناسب البصري، التنظير الخلوي و التنظير الليزري البؤري (118، 119). ولكن على الرغم من الانتشار الواسع لهذه التقنيات والتي تسمح بأخذ خذعات بالرؤية المباشرة ، فلايوجد بين أي منها ما هو نوعي بشكل كافي لسماح بتشخيص الملوية لبوابية بشكل حقيقي.

أظهرت دراسة أجريت في اليابان شملت 300 مريضا أن التصوير التقليدي ذو المقطع الضيق لديه توافق جيد مع شدة التهاب المعدة التشريحي المرضي بالملوية البوابية. فقد أتاح التصوير التقليدي ذو المقطع

الضيق بتمييز خمس درجات مختلفة تشريحيا مرضيا بالتهاب المعدة بالملوية البوابية (الضمور المعدي، حؤول معوي، ارتشاح بخلايا التهابية، و كثافة الانتان بالملوية البوابية) (120).

بالاضافة لذلك فقد ساعد تضخيم الرؤية بالتنظير التقليدي الى كشف اختلافات شكلية مجهرية تتناسب مع الموجودات التنظيرية و النسيجية بين المرضى باختلاف الأمراض الموجودة لديهم و المصاحبة للاصابة بالملوية البوابية (121).

ان التنظير الهضمي المجهري متحد البؤر يمكن أن يستعمل كوسيلة تصوير وظيفي لتحري عيوب الحاجز المخاطي الناجم عن الاصابة بالملوبة البوابية و الحؤول المعوي المرافق (122). بالاضافة لذلك، ان التنظير الهضمي الخلوي هو وسيلة تصوير بالتنظير جديدة و أمنة للحصول على تشريح نسيجي مباشر، بالاضافة لاستعمالها في أخذ الخزعات الموجهة مع دقة تشخيصية عالية. ان التنظير الهضمي الخلوي يسمح بالتصوير المجهري بتكبير حتى 1400 ضعف، و بالتالي يسمح بتحليل البنى المخاطية على المستوى الخلوي، بالاضافة للتحري المباشر للملوية البوابية (123). حاليا يجري تطوير تقنيات تصوير موجهة للبنى الجزيئة و الوظيفية، حيث من المحتمل أن تأخذ دورا مهما في التشخيص المباشر للاصابة بالملوية البوابية (124، 125).

الفحص النسيجي:
Histology

ان الفحص النسيجي يعتبر المعيار الذهبي للتشخيص المباشر لالتهاب المعدة بالملوية البوابية (126). حاليا، ان التلوين التقليدي بغيمزا هو التقنية الأكثر استعمالا، بالاضافة للتلوين المناعي الذي يزيد من حساسية و نوعية الاختيار (127). لكن هناك بعض العوامل المعلقة بالمضيف قد تؤثر على دقة االتشريح المرضي النسيجي في تحري الملوية البوابية. لذلك فان مجمع ماستريشت الرابع قد أوصى ،اذا أمكن، بايقاف مثبطات مضخة البروتون لمدة أسبوعين قبل اجراء الفحص النسيجي (126).

من المعروف أن النزف ينقص الحساسية للاختبارات التشخيصية للملوية البوابية عند المرضى الذين لديهم قرحات هضمية نازفة، لكن بعض الباحثين (128) قد أكدو أن الفحص النسيجي هوفحص موثوق تماما بغض النظر عن وجود النزف من عدمه. بالاضافة الى ذلك فان عدة دراسات (129) قد أظهرت أن الفحص النسيجي يملك حساسية و نوعية أعلى من اختبار اليوريا في النفس و اختبار اليورياز السريع من أجل تشخيص الملوية البوابية بعد قطع المعدة الجزئي.

اختبار اليورياز السريع:
Rapid Urease Test

ان اختبار اليورياز السريع لديه دقة أكثر من 90% في تحري الانتان بالملوية البوابية، و ان ايجابية اختبار اليورياز السريع هو كاف للبدء بالعلاج الاستئصالي للملوية البوابية (126). و يمتاز الاختبار بأنه رخيص نسبيا، و يقدم نتائج سريعة. قد تنخفض حساسية هذا الاختبار في حال القرحة النازفة (128).

أظهرت احدى الدراسات الحشدية أن اختبار اليورياز السريع هو أكثر جدوى اقتصادية من اختبار الكلو (130). كما أظهرت دراسة أخرى (131) أن العينات المخزنة في هلام اختبار اليورياز السريع لمدة تصل حتى 30 يوم يمكن الأخذ بنتائجها لتأكيد التشخيص بالاصابة بالملوية البوابية، بالاضافة لتقييم الحساسية للعلاج بالكلاريثرومايسين.

الزرع
Culture

يجب اجراء زرع و تحسس الملوية البوابية للصادات اذا كانت المقاومة الأولية للكلاريثرومايسين تفوق 20% في منطقة جغرافية معينة (126). يضاف الى ذلك، بعد الفشل بالاستصال لأول مرة، يجب اجراء الزرع لدى جميع المرضى في جميع المناطق قبل تطبيق خط علاج ثان (126).

بعض العوامل مثل القرحة الهضمية النازفة يمكن أن تؤثر في نتيجة تحري الاصابة بالملوية. تم تطبيق اختبارالزرع و ثلاثة اختبارات أخرى تحت هذه الظروف (اختبار اليورياز السريع، الفحص النسيجي، و anti-CagA IgG) (132).

. ان حساسية كل من الزرع و الفحص النسيجي و اليورياز السريع كانت، على التوالي، 86,4%، 68,2%، و 65,9%. بينما كانت النوعية: 100، 75، و 77,8%، مشيرة الى أن طريقة الزرع كانت أفضل طريقة في تحري الاصابة بالملوية لدى المرضى الذين لديهم قرحة نازفة، أو بعد تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

على النقيض من ذلك، فقد استنتج بعض الباحثون أن النزف قد خفض من حساسية تحري الملوية البوابية لدى المرضى الذين لديهم قرحات هضمية نازفة و خصوصا عند استعمال اختبار اليورياز السريع و الزرع، بينما كان الفحص النسيجي هو الفحص الأكثر مصداقية بغض النظر عن وجود النزف من عدمه (128).

بما أن نقص الكثافة للملوية البوابية في التهاب المعدة الضموري قد يؤدي الى حساسية منخفضة للاختبارات، فقد تم دراسة دقة هذه الاختبارات (الفحص النسيجي، اختبار اليورياز السريع، الزرع، والأضدار في المصل) لدى هؤلاء المرضى، فتبين أن الزرع، الفحص النسيجي و اختبار اليورياز السريع هي أفضل ثلاثة فحوص في هذه الحالات (133).

تم استعمال مشتقات الدم أو المصل كمضافات من أجل عزل الملوية البوابية على وسط غني مغذ. هذه المضافات غالبا ما تتطلب التبريد لتخزينها و يمكن أن تكون غير مستقرة مع خطورة انخفاض سويتها النوعية. ان الدراسات أظهرت امكانية نمو الملوية البوابية على وسط جامد أو سائل يحوي ألبومين مصل بقري غني بالدسم عالي التنقية (134). وكان هذه النمو مقارب للنمو الذي تم على وسط أغار الدم أو وسط مصل سائل، كما كان النمو أعلى بمقارنته مع الأوساط الحاوية على

b-cyclodextrin (134).
كما تم اختبار االوسط الحاوي على كوليسترول، وكان أيضا خيارا معتبرا لنمو الملوية البوابية (135).

على الرغم من اعتبار الملوية البوابية جراثيم هواثية صغيرة، فقد أظهرت الأبحاث التي أجريت لتقييم نموها ، شكلها ،و الوسط داخل الخلوي، بالاضافة الى مصدر الطاقة المسخدم في الاستقلاب تحت سويات مختلفة من الأوكسجين مع و بدون أوكسجين 10% أن الملوية البوابية هي بالفعل قليلة المحبة للأوكسجين. انه من المفترض أن انتاج السكاريد العديد يمكن أن يساعد كحاجز فيزيائي لانقاص انتشار الأوكسجين داخل جدار الجرثومة بالاضافة الى انقاص ادخال الصادات (136).

الطرق الجزيئية:
Molecular methods

بما أن عزل الملوية البوابية يتطلب جهدا و وقتا، و بما أن المقاومة للصادات هي في ازدياد، فان استخدام الطرق الجزيئية هي بديل جيد لتحري الملوية البوابية و الطفرات المقاومة للصادات و بخاصة المقاومة للماكروليدات و الفلوروكينولونات.
ان ال Real-time PCR هي أكثر الطرق المستعملة.

أظهرت دراسة أجريت في اسبانيا أن real-time PCR يحسن تحري الاصابة بالملوية البوابية في المرضى الذين لديهم قرحة معدية نازفة (137).

ان استعمال real-time PCR يحتاج الى معدات مكلفة. فتم استحداث شكل جديد يستعمل فى تحري الملوية البوابية و المقاومة للماكروليدات (36) هو: "dual priming oligonucleotide" (DPO)-PCR

ان حساسية DPO-PCR و real-time PCR هي 97.7% ، و 100% على التوالي، و نوعيتها هي 83.1% ، و 80.7%، و بالتالي فهي اختبار جيد نسبيا. تم تقييم فعالية و فائدة استعمال الدمج الجيني على شريط في كشف الملوية البوابية و أيضا كشف المقاومة للكلاريثرومايسين و الفلوروكينولونات، و قد أظهر استعمال شريط الاختبار هذا نتائج ايجابية واعدة حيث امتاز بالحساسية العالية، والسرعة ، بالاضافة الى قدرته على تحري الاصابة بالملوية من عدة ذراري، و ذلك بمقارنته باختبار الزرع لوحده، وكان المأخذ الوحيد أن حساسيته للمقاومة للفلوروكينولونات أقل. هذا و قدا أكد الباحثون على أهمية شمولية شريط الاختبار لأكثر الطفرات الشائعة محليا (جغرافيا)(139).

بعد التحسن في وسائل استخراج ال DNA من عينات البراز، فان real-time PCR يتم استعماله حاليا كوسيلة تشخيص غير غازية و تطبق على الخزعات المأخوذة أثناء التنظير و عينات البراز. تم تطبيق هذا الاختبار في البرازيل على 217 طفل لديهم أعراض عسرة هضم، فكانت حساسية و نوعية هذا الاختبار في كشف الاصابة بالملوية البوابية: 69، و 100% على التوالي، بينما كانت الحساسية و النوعية في كشف المقاومة على الكلاريثرو مايسين: 83.3% و 100% على التوالي. و بالتالي فقد أثبت هذا الاختبار أنه خيار مناسب لكشف التعنيد على الكلاريثرومايسين، و بخاصة في المناطق السكانية التي لديها نسبة مقاومة عالية (140).

تم تطبيق نفس الاختبار أيضا stool PCR assay بشكل مماثل على عينات البراز لتحري الاصابة بالملويات البوابية و استئصالها بعد العلاج عند مجموعة من الأطفال، وقد أثبت الاختبار فائدته و فعاليته كاختبار غير غازي (141). كما أظهرت النتائج أنه بنفس فعالية اختبار الزرع. من التطبيقات الأخرى لهذا الاختبار هو التنميط المناعي للملوية البوابية (142، 143).

تم تطوير اختبار كمي من قبل الهنود: quantitative realtime PCR (Q-PCR) assay و تم استعماله في تحديد كمية الملوية البوابية ضمن مخاطية المعدة لدى البشر، و بالتالي تم الاستفادة منها في مراقبة نتائج العلاج للملوية البوابية (145).

احدى النظريات المفترضة وراء استمرارية الخمج بالملوية البوابية و صعوبة استئصالها هي استعمار الأشخاص من قبل عدة أنماط جينية من الملوية البوابية . و تم اثبات ذلك في احدى الدراسات حيث بلغت نسبة الاستعمار من عدة أنماط جينية للملوية البوابية 99% (145). و قد وصل العدد في بعض الأشخاص الذين طورو اصابة متقدمة حتى 5 أنواع جينية مختلفة في نفس الشخص. و تقترح نفس الدراسة أن دراسة نتائج الزرع في نفس الشخص يمكن أن تعطي فكرة جيدة عن الأنواع الجينية الموجودة، و لكن يمكن أن تنشأ جميع الزمر الجينية المختلفة من نفس الزمرة الأب.

2- الاختبارات غير الغازية:
Noninvasive Tests

اختبار اليوريا في النفس باستخدام الكربون 13: 13C UBT هو اختبار شائع حاليا مع دقة تصل حتى أكثر من 95% (127). اختبار اليوريا في النفس شائع بسبب سهولة أخذ عينات النفس و تحليلها. و يمكن استعمالها أيضا في الدراسات الوبائية، وقبل التنظير ، ولتقييم فعالية المعالجة الدوائية في استصال الملوية.

ان اختبار اليوريا في النفس هو اختبار دقيق لتشخيص الملوية البوابية لدى المرضى ذووي المعدة المعدة السليمة، و لكن حساسية و نوعية هذا الاختبار تكون متغيرة عند المرضى الذين أجري لهم قطع معدة جزئي بسبب كمية الجراثيم الملوية الأقل.
لكن أظهرت بعض الدراسات أن اختبار اليوريا في النفس هو أقل دقة عند اجراءه لدى الأطفال (146).

اختبار المستضد البرازي
Stool antigen tests

ان اختبار المستضد البرازي وحيد النسيلة هو اختبار ملائم و شائع الاستعمال للتشخيص الأولي، و للتقييم بعد المعالجة للملوية البوابية (121). ان تطبيق هذا الاختبار يجرى بشكل سريع، و تم تطبيقه على 102 مريض باستخدام أضاد وحيدة النسيلة مضادة للكاتلاز و ذلك عند مرضى تلقو علاج لاستئصال الملوية البوابية، فكانت الدقة الكلية حوالي 98% مقارنة ب 96% لاختبار اليوريا في النفس (147).

تم تقييم فعالية المعايرة المناعية للأنزيم متعدد النسيلة على عينات البراز ل 515 مريض فكانت مقاربة لفعالية الاختبارات المطبقة باستخدام الفحص النسيجي، اختبار اليورياز السريع، و اختبار اليوريا بالنفس مع دقة تصل الى 93.6%-95.9%. و يميز تحري المستضد بالبراز انه يعطي نتيجة تشخيصية قوية حتى في حال التهاب المعدة الضموري، و الحؤول المعوي و لدى المرضى فوق عمر 40 سنة (148).
أجريت دراسة لتحديد مدى فعالية اختبار المستضد البرازي لدى المرضى الموضوعين على مثبطات مضخة البروتون، فكانت النتيجة أن اختبار المستضد البرازي يملك حساسية كتلك في اختبار اليوريا في النفس، مما يؤكد أنها وسيلة تشخيصية موثوقة و يمكن الاعتماد عليها حتى أثناء اعطاء مثبطات مضخة البروتون (149). كما تم تأكيد فعالية اختبار المستصد البرازي في دراسة أخرى أجريت لدى الأطفال باستخدام الأضاد وحيدة النسيلة في اختبار المستضد البرازي (150).

الاختبارات المصلية المعتمدة على الأضداد:
Antibody-based tests (serology)

تعد الاختبارات المصلية الأكثر توافرا لتحري الاصابة بالملوية البوابية، و لكن يؤخذ عليها انخفاض اهميتها التشخيصية نسبيا (126، 127). من ميزات الاختبارات المصلية أنها الوحيدة التي لاتتأثر بالتبدلات الموضوعية على مستوى المعدة و التي يمكن أن تؤدي أحيانا الى سلبية تلك الاختبارات. حيث يمكن الاستفادة من الاختبار المصلي لدى المرضى الموضوعين على مثبطات مضخة البروتون و لا يستطيعون ايقافه لمدة أسبوعين، فيمكن استعمال IgG serology test (ELISA) ، كما يمكن استعماله عند المرضى الذين لديهم قرحة نازفة أيضا (126).

يمكن الاستفادة سريريا أيضا من معايرة سويات الببسينوجين في المصل للتنبؤ بالحالات ما قبل السرطانية لدى الأشخاص المصابين بالملوية البوابية (151). و يمكن الاستعانة بالاختبارين الأخيرين لزيادة الحساسية التنبؤية و بخاصة لدى الأشخاص المؤهبين لسرطان المعدة (152).

النتيجة:
Conclusion

يمكن الاستخلاص أنه لايوجد حاليا فحص وحيد يمكن اعتباره المعيار الأساسي لتشخيص الاصابة بالملوية البوابية. و بالتالي فان اختيار الفحص الأكثر ملائمة يتم بالاعتماد على الموجودات السريرية، بالاضافة الى توافر الاختبار و تكلفته. و بالتالي، هناك حاجة الى مزيد من المعطيات و النتائج حتى يصار الى تقييم الاختبارات الحالية الغازية و غير الغازية من أجل تحسين دقتها التشخيصية.

الألية الامراضية للاصابة بالملوية البوابية
Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection

على الرغم من الانتشار العالمي الواسع للاصابة بالملوية البوابية فان غالبية المصابين يبقون لا عرضيين. و يشترك في تحديد قابلية الاصابة و شدتها مجموعة عوامل تتعلق بالمضيف، البيئة، والجرثوم المسبب. هذه العوامل مجتمعة تحدد قابلية الملوية البوابية لاستعمار المخاطية المعدية و تؤثر بشكل كبير في طبيعة التفاعلات الناتجة عنها. ساعدت عدة دراسات أجريت خلال السنوات الأخيرة في اظهار و تحديد النشاطات التي تتبعها الملوية البوابية في تعديل الوسط المضيف الذي تعيش فيه فيما يتلاءم مع بقاءها، و من بينها افراز بعض البروتينات مثل CagA, VacA, adhesins BabA, OipA ، و التي تتفاعل بشكل مباشر مع نسيج المضيف.

و قد أوضحت أيضا بعض الدراسات الأهمية الوظيفة لبعض هذه البروتينات و بخاصة افرازات CagA, cag type IV ،و التي مكنت من فهم ألية عمل هذه البروتينات و كيفية تفعيلها للسبل المسببة.

الالتهاب، المناعة، و اللقاحات لجرثومة الملوية البوابية:
Inflammation, Immunity, and Vaccines for Helicobacter pylori Infection

ان الاستجابة المناعية للملوية البوابية تشمل عدة أوجه و تشمل كلا من التأثير الحامي من الاصابة و بنفس الوقت الضار للمضيف. ان الاستجابة المناعية التلقائية و الموجه بالخاصة للاصابة بالملوية تسبب حدثية التهابية ضارة، و قد تفشل هذه الاستجابة أحيانا في الحماية من الاصابة، مما يسمح ببقاء الكثير من الجراثيم و من بينها الملوية. و من هنا جاءت أهمية تطوير علاجات جديدة و لقاحات موجهة لجرثومة الملوية البوابية. و يتم ذلك من خلال فهم أليات الاسجابة المناعية من قبل المضيف تجاه جرثومة الملوية، ومن ثم امكانية استنباط لقاح مناسب يحمي من هذه الجرثومة ان أمكن.

الأفات غير الخبيثة المصاحبة للاصابة بالملوية البوابية
Helicobacter pylori and Nonmalignant Diseases

أصبح من المثبت تشارك الاصابة بالملوية البوابية مع احداث القرحة الهضمية العفجية و المعدية، ولكن نسبة الاصابة بالقرحة الهضمية قد انخفضت خلال العقود الثلاثة الأخيرة و خصوصا في المجتمعات الغربية، خاصة بسبب تراجع نسبة الاصابة بالملويات البوابية و بسبب الانتشار الواسع لاستعمال مثبطات مضخة البروتون لدى المرضى الذين لديهم عسرة هضم. كما انخفضت عالميا نسب القبول في المشافى بالمرضى الذين لديهم قرحات عفجية و معدية غير مختلطة. بالمقابل فان نسب القبول بسبب القرحات المختلطة بالنزف أو الانثقاب بقية نسبيا ثابتة.

أبدى العلاج الاستصالي بشكل وقائي للملوية البوابية انخفاضا في نسبة الاصابة بكل من القرحة العفجية و المعدية، و كذلك انخفاضا في الاختلاطات المرافقة كالنزف و خصوصا المترافق مع تناول المرضى

لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. كما أن التجربة المطبقة حديثا با ستئصال الملوية البوابية لدى المرضى الذين يشكون من أعراض عسر هضم قد أبدت نتائج هامة بتحسينها لنوعية الحياة عند المرضى الذين لديهم عسرة هضم وظيفة، كما أبدت نتائج هامة مقارنة مع المجموعة الشاهد.

كما أوصى المجمع الأسيوي مؤخرا باعتبار عسرة الهضم الوظيفية المترافقة مع الاصابة بالملوية البوابية كمرض مختلف عن عسرة الهضم الوظيفية الغير مترافقة مع الاصابة بالملوية البوابية، كما أنه يجب أولا القيام باستئصال الملوية البوابية قبل تشخيص عسرة الهضم الوظيفية.

مازال ترافق الاصابة بالملوية البوابية مع ظهور أعراض القلس المعدي المريئي هو موضوع نقاش. ويبدو ان معالجة الاصابة بالملوية البوابية لا تزيد أراض القلس المعدي المريئي، أو التهاب المري. و لكن الاستئصال المثبت للملوية البوابية يبدو أنه يحسن بشكل كبير أعراض القلس المعدي المريئي. لكن تبقى هناك الحاجة لاجراء دراسات استقصائية اضافية طويلة الأمد للحصول على معلومات يمكن على أساسها اتخاذ قرارات سريرية.

المعالم الأساسية لسرطان المعدة
Gastric Cancer: Basic Aspects

مازلت معدلات الاصابة و نسبة الوفيات بسرطان المعدة عالية عالميا، و هناك حاجة الى مفاهيم جديدة للتشخيص و العلاج.
في دراستين تم نشرهما مؤخرا تم تحديد طفرات معدية في مورثة ARID1A exome sequencing
.

و قد أظهر عدم الانتظام في التعبير عن متواليات الحمض الريبي النووي RNA تغييرا في بعض العمليات مثل التكاثر، الموت المبرمج، الغزو، و الانتقالات. و بالتالي قد يكون استخدام هذه الواسمات الفريدة مفيدا في التشخيص المبكر، أو كوسيلة قد تسمح بالتنبأ بسير الورم أو انذاره.

الملوية البوابية: سرطان المعدة و الأورام المعوية خارج المعدة
Helicobacter pylori: Gastric Cancer and Extragastric Intestinal Malignancies

مايزال أكبر تحدي في الأمراض المصاحبة للاصابة بالملوية البوابية هو الوقاية من سرطان المعدة. و هناك دليل جديد يدعم التأثير الايجابي لاستئصال الملوية البوابية ليس فقط في الوقاية من سرطان المعدة، بل أيضا في تراجع الأفات ما قبل السرطانية للمخاطية المعدية.

مازال الكشف المبكر لسرطان المعدي موضع اهتمام كبير حيث لاتوجد حتى الأن وسائل كافية للكشف المبكر، و من هنا جاءت أهمية تحديد الواسمات المناسبة لذلك، مثلا باستخدام تطبيقات البحث الجينومي
pepsinogen I/II

الواسع. حاليا ان أهم طريقة متاحة هي الخزعة "المصلية" بالاعتماد على الببسينوجين 1 و النسبة بين الببسينوجين 1 و الببسينوجين 2 :
في كشف المرضى المصابين بالتهاب معدي ضموري شديد و الذين لديهم خطورة عالية لتطوير سرطان معدة.

يمكن معالجة سرطان المعدة الباكر بشكل أمن و فعال باستخدام تقنيات التنظير الهضمي، و لكن يحتاج هؤلاء المرضى أيضا الى متابعة دقيقة لتحرى الأفات التي ما زالت في طور التحول. و في الحالات المتقدمة، يفضل استخدام الاجراءات الجراحية بمساعدة التنظير البطني، وهي مفضلة على جراحة البطن المفتوح. هذا وقد دعمت ثلاث دراسات ثنائية الطور تطبيق المعالجة الجهازية الداعمة بمختلف أنظمتها. للأسف مازال هناك تقدم بطيء في تطور أنظمة العلاج التلطيفي أو في تعديل البروتوكولات الموجودة مسبقا.

هناك تراكم في الأدلة التي تشير الى الدور المسرطن أيضا للملوية البوابية في الاصابة بسرطان الكولون. حيث أن المرضى الذين لديهم ايجابية مصلية تدل على الاصابة بالملوية البوابية هم أيضا على خطورة أعلى من غيرهم لتطوير غدومات في الكولون و من ثم قد تتحول لاحقا الى سرطان كولون. و يمكن أن تعزى هذه الظاهرة بشكل جزئي الى ارتفاع مستويات الغاسترين بالدم لدى المرضى الذين لديهم تبدلات ضمورية في مخاطية المعدة.

علاج الانتان بالملوية البوابية لعام 2012
Treatment of Helicobacter pylori infection 2012

تختلف معدلات المقاومة للصادات بين البلدان المختلفة و حتى بين عدة مناطق في نفس البلد. و بالتالي يعتمد الخيار العلاجي بقوة على معدلات المقاومة في تلك المناطق. ففي بعض البلدان يعتبر العلاج الثلاثي بمثبطات مضخة البروتون، الأموكسيسيللين و الكلاريثرومايسين ما يزال الأفضل مع نسبة استئصال تصل حتى 90-95%، ولكن سرعان ما تنخفض هذه النسبة في بلدان أخرى مع نسبة مقاومة للكلاريثرومايسين تصل حتى أكثر من 20%، وهنا تكون المعالجة الرباعية الحاوية على البيزموث أو غير الحاوية على البيزموث المتتابعة منها أو التشاركية خيارا علاجيا أفضل.

ينتظر حاليا أيضا الوصول الى خيارات علاجية جديدة، و يمكن أن يكون اعطاء اللقاح هو أفضل الخيارات و خصوصا في البلدان النامية، ولكن حتى الأن لم يحصل تطور كبير في التوصل الى لقاح فعال.

الاصابة بالملوية البوابية عند الأطفال
Helicobacter pylori in Pediatrics

يعتبر اختبار المستضد البرازي هو المعيار الأساسي في تحديد نسبة الانتشار للاصابة بالملوية البوابية، و بحسب أخر الدراسات الوبائية فان انتشار الاصابة بالملوية البوابية لدى الأطفال لم يعد في تناقص لدى البلدان المتقدمة.

ان نسبة المقاومة لدى الذراري المختلفة للملوية البوابية تعتبر عالية لدى الأطفال، لذلك فان التوصيات حاليا هي أن يتم اجراء الزرع و التحسس قبل تطبيق الخط العلاجي الأول في المناطق المعروفة بنسبة مقاومتها العالية، أو التي لا يعرف فيها نسب الاستجابة أو المقاومة للعلاج.

التظاهرات خارج المعدية للاصابة بالملوية البوابية
Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection

تم في السنوات الأخيرة الربط بين بعض الأمراض خارج المعدة وبين الاصابة بالملوية البوابية. و هناك بعض الدراسات تتناول تلك العلاقة مع الاصابات القلبية، الدموية، العصبية، الاستقلابية ، الكبدية الصفراوية و بعض الحالات الأخرى. بعض من هذه الدراسات ضخم مثل فقر الدم بالأورمات، و فرفرية نقص الصفيحات الخثارية، و بعضها الأخرى هي مجرد حالات قليلة أو معزولة أو حتى فرادية. و مهما كانت النتئج، فمن الواضح أن هناك اهتمام واسع بين الباحثين بهذا الخصوص أخذين بعين الاعتبار عدد الدراسات ذات الصلة و التي نشرت في العام الفائت.

الأنواع الأخرى للملويات غير الملوية البوابية
Helicobacter spp. Other than H. pylori

هناك تقدم ملحوظ في درسة الأنواع الأخرى من الملويات غير الملوية البوابية، فقد تحرت عدة دراسات العلاقة بين هذه الأنواع من الملويات و الاصابة بداء كرون، الحصيات الصفراوية، أمراض الكبد، الأمراض الاكليلية، التهاب المعدة، القرحات المشابهة لموات الجلد القيحي. و قد تم اكتشاف نوع جديد من الملويات لدى المضيفات الفقرية هي الملوية تاكسا ، و هناك طرق جديدة وضعت من أجل دراسة هذه الأنواع من الملويات و مقاومتها للصادات. و من أولى هذه الملويات الملوية بيزوزيروني، و الملوية المفرزة لليورياز موستيلا وغيرها.

اختبار المتابعة بعد العلاج للملوية البوابية:
Follow-up Testing After Treatment of *Helicobacter Pylori* Infections:

سابقا، وقبل أن يتم اكتشاف وفهم جدية و خطورة الاصابة بالملوية البوابية، كان الاعتقاد السائد أن المعالجة الاستئصالية للملوية البوابية يمكن أن تشفى و بشكل روتيني أكثر من 90% من المرضى، و كان ذلك يتم بدون اجراء أية اختبارات مؤكدة.
على الرغم من أن تأكيد الشفاء يعتبر حاليا من المعايير الأساسية في العلاج، (و باستعمال طرق غير غازية مثل تحري المستضد البرازي، او اختباراليوريا بالنفس)، فان تطبيق ذلك لا يتم غالبا.
ان فائدة الاختبارات المؤكدة المجراة بعد تطبيق العلاج الاستئصالي للملوية البوابية يحمل فائدة اضافية تتعدى تأكيد الشفاء من عدمه، بل تنبه الطبيب ايضا الى بداية نشوء المقاومة على البروتوكولات العلاجية المطبقة محليا.
ومن هنا جاء التأكيد على أهمية المتابعة بعد تطبيق البروتوكول العلاجي لتأكيد الشفاء و تحري المقاومة ان وجدت.

البروتوكولات العلاجية المستعملة حاليا لاستئصال الملوية البوابية:

مقدمة:

ان نسبة المقاومة للصادات المستعملة لاستئصال الملوية البوابية تختلف بين البلدان، و حتي بين المناطق المختلفة ضمن البلد الواحد. و يعتمد الخيار العلاجي بشكل كبير على معدلات المقاومة للصادات. ففي بعض البلدان ما يزال العلاج الثلاثي باستخدام مثبطات مضخة البروتون مع الأموكسيسيللين والكلاريثرومايسين هو العلاج الأفضل، لكن سرعان ما تنخفض نسبة الاستئصال الناجح المرغوبة في بعض البلدان عن (90-95%) و ذلك مع نسب مقاومة مرتفعة للكلاريثرومايسين أكثر من 20%.

و من هنا جاءت أهمية بعض العلاجات الأخرى البديلة كعلاج مفضل، مثل العلاج الرباعي الحاوي على البيزموث، أو العلاجات غير الحاوية على البيزموث كالعلاج الرباعي التتابعي، أو العلاج الرباعي التشاركي.
كما أن اللقاحات ضد الملوية البوابية، و التي يعتقد بأهميتها خصوصا في البلدان النامية، لم تصبح متوافرة حتى الأن.

العلاج الثنائي:
Double Therapy

<u>(صاد واحد) أموكسيسيللين أو كلاريثرومايسين مع مثبط مضخة البروتون</u>

لم يعد يستخدم بسبب انخفاض نسبة نجاحه مقارنة بالعلاجات الثلاثية.

العلاج الثلاثي:
Triple Therapy

<u>أموكسيسيللين 1غ (مرتين يوميا)، أوميبرازول 20 مغ (مرتين يوميا)، كلاريثرومايسين 500 مغ (مرتين يوميا)</u>

أظهرت عدة دراسات خلال السنوات الأخيرة أن فعالية العلاج الثلاثي المكون من أموكسيسيللين، مثبط مضخة البروتون، و كلاريثرومايسين في استئصال الملوية البوابية هي في تراجع خلال السنوات الأخيرة. ففي احدى الدراسات المجراة في اسبانيا كانت فعالية العلاج الثلاثي بين عام 1997-2008 حوالي 80% و هي ليست بنسبة عالية بشكل كافي(153). كما أظهرت دراسة أخرى في اليابان نتائج مشابهة مع نسبة استئصال حوالي 80.7% ، مع تأثيرات جانبية حوالي 4.4% (154).

كما اهتمت دراسات أخرى بكيفية تحسين فعالية العلاج الثلاثي باطالة مدة العلاج، ففي الصين كانت فعالية استئصال الملوية البوابية هي 76، 89، و 91% عند تطبيق العلاج الثلاثي لمدة 3 أيام، 5 أيام، و 7 أيام على التوالي (155). أظهرت دراسات من اليونان أيضا نتائج مشابهة بتعزيز نسبة الاستئصال للملوية

باطالة العلاج: 74.5% لمدة سبعة أيام، و 80.6% لمدة 10 أيام، و 90.2% لمدة 14 يوم من العلاج (156).

كما أظهرت دراسة أخرى أنه يمكن أيضا الحفاظ على فعالية جيدة للعلاج الثلاثي باستعمال جرعات مخفضة من الأدوية المستعملة، مما يساعد في خفض التكلفة و التأثيرات الجانبية، حيث كانت نسب الشفاء حوالي 77.2% عند استعمال 10 مغ رابيرازول، 500 مغ أموكسيسيللين، و 250 مغ كلاريثرومايسين مقابل 78.9% للجرعات النظامية (20 مغ رابيرازول، 1 غ أموكسيسيللين، و 500 مغ كلاريثرومايسين) (157).

و بغض النظر عن نوع العلاج المستعمل، أظهرت دراسة في كندا نسبة فشل واسعة بالالتزام بالعلاج في حةالي 10% من الحالات، و نسبة فشل في الاستئصال تصل الى 32% (158). و هذا يشير الى أن الخيار العلاجي الأول سوف يعتمد دائما على مقدار الالتزام بالمعايير من قبل الأطباء، بالاضافة الى مطاوعة المرضى للعلاج.

العلاج التتابعي
Sequential Therapy

مثبط مضخة البروتون (مرتين يوميا) مع أموكسيسيللين اغ (مرتين يوميا) لمدة الأيام الخمسة الأولى ، يتبعه كلاريثرومايسين 500 مغ (مرتين يوميا) مع تينيدازول 500 مغ (مرتين يوميا) لمدة خمسة أيام أخرى.

جرت خلال العام الماضي عدة دراسة لتقييم فعالية العلاج التتابعي، و أهم هذه الدراسات أثرا كانت تلك المجراة في عدة مراكز في أمريكا اللاتينية و التي قارنت بين تطبيق علاج ثلاثي لمدة 14 يوما، و العلاج التشاركي الرباعي 5 أيام، والعلاج التتابعي 10 أيام.
و كانت النتائج في هذه الدراسة على الشكل التالي: 82.2% للثلاثي مقارنة ب 73.6% للتشاركي 5 أيام، و 76.5% للتتابعي 10 أيام.
و بالتالي كان العلاج الثلاثي هنا أفضل في المراكز السبعة المجرى عليها هذه الدراسة (159). و تعتبر هذه الدراسة هي الأضخم حتى الأن و التي لم تفضل العلاج التتابعي على الثلاثي.

وضعت طريقة تطبيق العلاج التتابعي بناء على فرضية التغلب على المقاومة على الكلاريثرومايسين، و لكن في دراسة لهذا العام، وعلى الرغم من اظهارها نتائج جيدة بشكل عام لمعدل الاستئصال، الا أنها أظهرت أن العلاج التتابعي هو أقل فعالية لدى السلالات المقاومة للكلاريثرومايسين (160).

دراسات أخرى أجريت في مناطق مختلفة من العالم أظهرت نتائج واعدة للعلاج التتابعي، ففي دراسة أجريت في تايوان أظهرت نتائج ممتازة لاستصال الملوية وصلت الى 95.1% (161). و في دراسة أخرى أجريت في كوريا، تم مقارنة العلاج التتابعي لمدة 10 أيام مع العلاج الثلاثي لمدة 14 يوم، و أظهرت تفوقا للتتابعي: 92.6% مقابل 85%، و بدون فرق بالتأثيرات الجانبية (162).
و في تايوان كانت نتائج التتابعي مقابل الثلاثي: 93%، 80% على التوالي، مع تأثيرات جانبية و مطاوعة متشابهة (163).

في ايطاليا كان التتابعي 92.5% مقابل 73.7% للثلاثي، وفي دراسة أخرى في ايطاليا كان التتابعي 90.9% (164).

من جانب أخر، كانت النتائج من تركيا غير مشجعة، مع معدل استئصال للتتابعي 74.3% حسب البروتوكول، و 66.5% بقصد العلاج، مع تسجيل أفضل النتائج عند استعمال التتراسيكلين بدلا من الميترونيدازول (165).

اقترح أيضا أن الليفوفلوكساسين يمكن أن يتفوق على الكلاريثرومايسين اذا ما استبدل به في العلاج التتابعي، و هذا ما أظهرته دراسة تركية حيث كانت نسبة الاستئصال للتتابعي (10 ايام) 90% مقابل 57% للثلاثي (14 يوم) (166).

في الهند، أظهر العلاج التتابعي معدل شفاء أعلى لدى المرضى الذين لديهم قرحة عفجية منثقبة بنسبة 87.03% مقابل 81.25% للثلاثي-10 أيام (167).

العلاج الرباعي
Quadruple Therapy

و تقسم الى: الحاوية على البيزموث و غير الحاوية على البيزموث

أ- العلاج الرباعي الحاوي على البيزموث
Bismuth-Based Quadruple Therapy

أملاح البيزموث 525 مغ (أربع مرات يوميا)، تتراسيكلين 500 مغ (اربع مرات يوميا)، ميترونيدازول 500 مغ (أربع مرات يوميا)، مثبط مضخة البروتون. لمدة أسبوعين
تم نشر العديد من الأبحاث بعد النتائج الواعدة جدا من تجربة 3 أدوية في كبسولة واحدة حاوية على أملاح البيزموث، التتراسيكلين، و الميترونيدازول و التي تؤخذ مع مثبط مضخة البروتون خلال 10 أيام (168). أظهرت دراسة من ايطاليا معدلات استئصال ممتازة للعلاج الحاوي على البيزموث، بدون اظهار فائدة اضافية من تطبيق العلاج لمدة 14 يوم مقابل 10 أيام (169). و أظهرت دراسة مجراة في الصين تفوق العلاج الرباعي الحاوي على البيزموث 82.1% مقابل الثلاثي 66.7% (170). كما أظهرت دراسة أخرى نتائج جيدة: 81.6% لمدة 7 أيام، مقابل 85.1% لمدة 14 يوم من العلاج (171). أيضا تم تعديل العلاج الرباعي الحاوي على البيزموث في دراسة في ايران ليشمل فلورازوليدون و أظهر نسبة فعالية متقاربة مع العلاج التتابعي، بنسبة استئصال 80.4% مقابل 83.7% للأخير (التتابعي) (172).

ب- العلاج الرباعي غير الحاوي على البيزموث (التشاركي)
Non Bismuth-Based Quadruple (Concomitant) Therapy

أموكسيسللين 1غ (مرتين يوميا)، أوميبرازول 20 مغ (مرتين يوميا)، كلاريثرومايسين 500 مغ (مرتين يوميا)، ميترونيدازول 500 مغ (مرتين يوميا)

أظهرت تجربة لعلاج رباعي جديد والتي أجريت في الولايات المتحدة في العام الماضي أن نسبة استئصال الملوية البوابية كانت حوالي 90%. شمل العلاج الرباعي المستخدم: ليفوفلوكساسين، أوميبرازول، نيتازوكسانيد، و دوكسيسيكلين، و قد نتيج عن تطبيقه استئصال للملوية بنسبة 88.9% عند تطبيقه لمدة 10 ايام، مقابل 90% لمدة 7 أيام مقارنة ب 73.3% للثلاثي التقليدي (173).

أظهرت نتائج تحليل بعدي للأنظمة العلاجية الرباعية التشاركية أن معدل الشفاء الوسطي من الملوية هو حوالي 88% بين أكثر من حوالي 2000 مريض (174). هذا و قد أظهرت دراسة أجريت مؤخرا هذا العام في اليابان أن نسبة الاستئصال باستخدام العلاجي الرباعي التشاركي لمدة 7 أيام كانت 94% (175). كما أظهرت دراسة أخرى في اليونان نسبة استئصال 91.4% باستخدام التشاركي لمدة 10 أيام (176). بينما وصلت نسبة الاستئصال لدى استعمال العلاج الرباعي الحاوي على الكلاريثرومايسين و الميترونيدازول في تركيا الى 75% فقط (177)، مما يشير الى نسبة مقاومة عالية للكلاريثرومايسين في تلك المناطق. و في دراسة أخرى مجراة كوريا، تم اختبار العلاج الرباعي المعتمد على الليفوفلوكساسين و أخر على الريفاكسيمين، و وجد أنه مشابه للعلاج الثلاثي التقليدي (178).

نسب المقاومة
Resistance Rates

هذا و تختلف نسب المقاومة للصادات بين البلدان المختلفة، و يلخص الجدول-3 التالي نسبة المقاومة للصادات و التي أظهرتها عدة دراسات أجريت خلال العام الماضي:

الجدول-3: معدلات المقاومة للصادات في الانتان بالملوية البوابية في عام 2011-2012

البلد	كلاريثرو	تتراسيكلين	ميترونيدازول	سيبرو	ليفوفلوكس	أموكسي	فرازوليدون	ريفابوتين
ايران (179)	45.2%	37.1%	65.5%	34.5%		37.1%	61.4%	
ايران (180)	14.3%	4.8%	40.5%	2.4%		2.4%		
برازيل (181)	8%		51%					
ايطاليا (182)	9.9%							
اليابان (183)								0.24%
اليابان (184)	55.6%			38.6%	38.6%			
كوريا (185)	24.4%	9.7%	29.9%	29.1%	25.9%	9.7%		
بلجيكا (186)	5.2%		26.1%	1.5%				
المكسيك (187)	5.5%		19%					

العلاجات البديلية (الخط العلاجي الثاني):
Rescue Therapies

بسبب ازدياد نسب المقاومة على الصادات فان العديد من الدراسات الحديثة قد ركزت على ايجاد علاجات بديلة منقذة في حال فشل العلاج.

في احدى الدراسات تم استعمال خط علاجي ثان معتمد على الليفوفلوكساسين بعد الفشل للعلاج الثنائي المكون من رابيبرازول مع أموكسيسيللين كخط أول مع نسبة استئصال بلغت 71.8%، و بلغت نسبة الاستئصال الكلية بعد تطبيق العلاج البديل 91.4% (188).

كما تم استعمال أدوية بديلة أخرى من زمرة الفلوروكينولونات مثل الموكسيفلوكساسين، حيث أظهرت احدى الدراسات ارتفاع نسبة الاستئصال الى 95% بعد تطبيق الخط العلاجي الثاني المتضمن للموكسيفلوكساسبن لمدة 14 يوم، بينما كانت 78.9% عند تطبيقه لمدة 7 أيام (189).

من جانب أخر لم يظهر التتراسيكلين الفعالية المرجوة منه على الرغم من انخفاض نسبة المقاومة عليه، حيث بلغت نسبة الاستئصال 46.6% فقط عندما أعطي كخط علاجي ثاني مع مثبط مضخة البروتون و الأموكسيسيللين (190).

تاريخيا اعتبر الميترونيدازول أكثر أدوية الخط العلاجي الثاني استعمالا، حيث أشارت دراسة من اليابان وصول نسبة الاستئصال الى 96% عند استعماله لمدة 14 يوم مع مثبط مضخة البروتون و الأموكسيسيللين (191).

في تايوان كانت نسبة الاستئصال باستعمال الميترونيدازول لمدة 14 يوم 84.4%، و قد كانت أعلى من تلك الناتجة من استعمال الليفوفلوكساسين لمدة 7 ايام حيث النسبة 68.9% (192).

أيضا أظهرت دراسة من تركيا أن نسبة الاستئصال باستعمال الليفوفلوكساسين كانت أخفض مما شوهد سابقا حيث كانت فقط 40% (193).

تم اختبار أنواع أخرى من الفلوروكينولونات هذا العام، حيث أظهرت دراسة في اليابان استعمل فيها سيتافلوكساسين (ذو القابلية الأقل لتطوير مقاومة عليه) أن نسبة الاستئصال عند استعماله كخيار بديل ثالث كانت 75% (194).

من ناحية أخرى، أظهر الروفلوكساسين نسبة استئصال 81.4% عند استعماله في المعالجة الرباعية لمدة 14 يوم (195).

و بالنسبة للعلاج المعتمد على الفورازوليدون، أظهرت المراجعة المنهجية أن نسبة استئصاله كانت 75% (196). و على نحو أخر كانت نسبة الاستئصال باستعمال الريفابوتين كخط علاجي ثان و ثالث و رابع هي: 79%، 66%، و 50% على التوالي (197).

تم أيضا تطبيق العلاج الرباعي في دراسة جديدة هذا العام عندما أعيد تكراره كخط علاجي ثالث مع نسبة استئصال 75% (198).

علاجات الملوية البوابية في البلدان النامية:
H. Pylori Therapies in Underdeveloped Countries

تتحمل البلدان النامية العبء الأكبر للأمراض المرافقة للملوية البوابية، وخصوصا سرطان المعدة. و تظهر لدى هذه البلدان الكثير من نقاط الضعف عند محاواتها تخطي هذه المشكلة، و ويضاف لذلك نقص التمويل و كثرة النكس خلال السنة الأولى بعد العلاج. ففي دراسات أجريت في البيرو و الهند، تم تأكيد النكس خلال السنة الأولى لدى 73% و 43% من المرضى على التوالى. و يفترض أن يكون سبب هذا النكس عائد الى عدم كشف الفشل في العلاج بالاضافة الى عودة الانتان (199). و سيكون من الجيد الحصول على لقاح للملوية في هذه البلدان (والذي لم يتوافر لحد الأن) كخيار مساعد (200).

النتيجة
Conclusion

دعمت معظم الأبحاث أن العلاج الثلاثي هو خيار جيد في استئصال الملوية البوابية و لكنه غير كاف كخيار علاجي أول، و من هنا جاءت أهمية البحث عن بروتوكول علاجي يحقق نسبة شفاء شبه كاملة.
يعتبر العلاج التتابعي من أحد البروتوكولات الهامة التي يمكن اتباعها كخط علاجي أول في بعض البلدان، ولكن أداؤه عند النظر الى دراسات أوسع كان مخيبا بعض الشيء و قد طرح بعض التساؤلات التي يجب الاجابة عنها قبل اعتماده كخط علاجي أول مفضل.

كذلك أظهر العلاجي الرباعي أيضا نتائج مختلطة، والهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية هذا العلاج و مدى امكانية تطبيقه كخط علاجي أول.

الدراسة العملية

خلفية البحث: نظرا لانخفاض نسبة النجاح في استئصال الملوية البوابية باستخدام العلاج الثلاثي بسبب ازدياد نسبة المقاومة لدينا لبعض الصادات و خصوصا الكلاريثرومايسين و الميترونيدازول، و رغم أن الدراسات السابقة كانت تشير الى فعالية تصل الى 90% للعلاج الثلاثي التقليدي المكون من مثبطات مضخة البروتون مع الأموكسيسللين و الكلاريثرومايسين، لكن هناك بعض الدراسات الحديثة أثبتت أن نسبة العلاج قد تصل فقط حتى 80% أو أقل.

ان ذلك قد استدعى البحث عن بدائل، و أحد البدائل كان باعطاء أربعة أدوية: مثبط مضخة البروتون مع أموكسيسيللين مع الكلاريثرومايسين مع ميترونيدازول (المعالجة التشاركية).

أهمية البحث:

بما أن المقاومة على الكلاريثرومايسين و الميترونيدازول تختلف بين المجتمعات فمن غير المعروف مدى فعالية العلاج الحاوي على هذين الصادين معا لدينا في سوريا، وبالتالي محاولة ايجاد بروتوكول أكثر فعالية للعلاج بصادات شائعة غير حديثة لعلاج الهيلكوباكتر.

تستمد أهمية الدراسة من 9 دراسات عالمية أجري : 4 منها في اليابان و 5 في أوربا الغربية في كل من (بريطانيا، ألمانيا، اسبانيا و ايطاليا)، و قد أظهرت نتائج التحليل البعدي مثلا للدراسات الخمسة المجراة في أوربا والمتضمنة 576 مريضا تفوق *المعالجة الرباعية* بنسبة تصل الى : 90,8 % ، مع فاصل ثقة 95% (86,8% - 93,6%) بالمقارنة مع *المعالجة الثلاثية* مع نسبة نجاح تصل فقط الى 79% مع فاصل ثقة 95% (67,8% -87,1 %)، (مخطط-1).

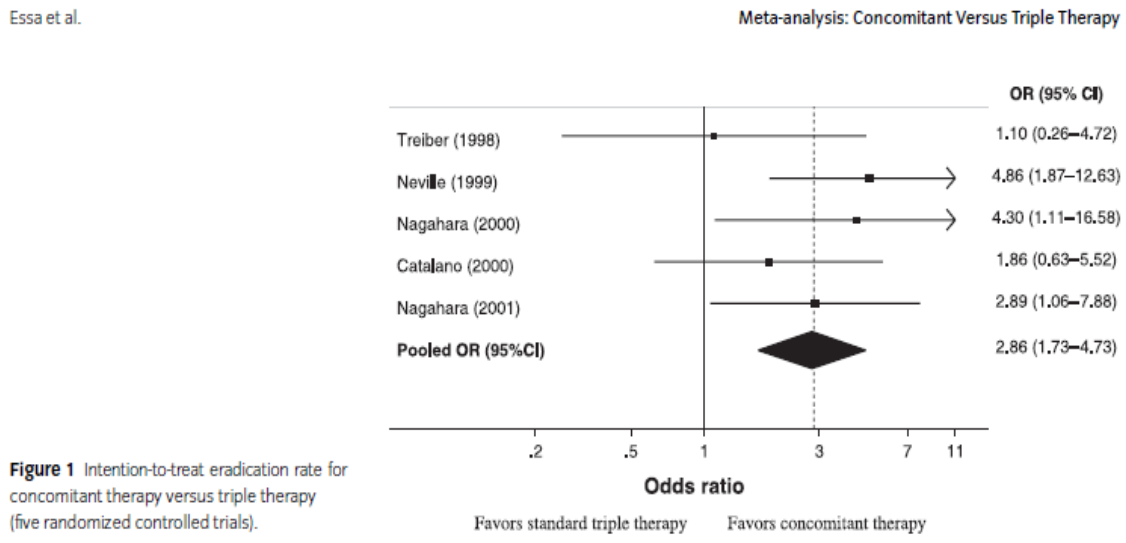


Figure 1 Intention-to-treat eradication rate for concomitant therapy versus triple therapy (five randomized controlled trials).

مخطط -1 معدل استئصال الملوية في المعالجة التشاركية مقابل الثلاثية

هدف البحث:

مقارنة فعالية العلاج الرباعي المكون من : (أحد مثبطات مضخة البروتون + أموكسيسللين + كلاريثرومايسين + ميترونيدازول)، مع العلاج الثلاثي (مثبطات مضخة البروتون + أموكسيسللين + كلاريثرومايسين).

تصميم الدراسة:

A Prospective, Randomized Open-Labeled study

مكان الدراسة:

مشفى الأسد و المواساة الجامعي بدمشق.

زمان الدراسة: 2012-2013

طرق الدراسة:

تم أخذ موافقة المرضى على الدخول في الدراسة لاحدى البروتوكولين المستعملين لعلاج الهيليكوباكتر و المطبق على جميع مراجعي مشفى الأسد و المواساة الجامعيين الذين تزيد أعمارهم عن 15 سنة، والذين لديهم اصابة مشخصة بالملوية البوابية لأول مرة ، حيث سيتم توزيع المرضى بشكل عشوائي الى مجموعتين:

المجموعة الأولى تعالج معالجة رباعية:

مثبط مضخة البروتون 20 مغ مرتين يوميا+ أموكسيسللين 1 غ مرتين يوميا + كلاريثرومايسين 500 مغ مرتين يوميا + ميترونيدازول 500 مغ مرتين.

والمجموعة الثانية معالجة ثلاثية:

مثبط مضخة البروتون 20 مغ مرتين يوميا+ أموكسيسللين 1 غ مرتين يوميا + كلاريثرومايسين 500 مغ مرتين يوميا

تطبق المعالجة في كلا المجموعتين لمدة 10 أيام، و سيتم متابعة المرضى واجراء اجراء تحري مستضد الملوية البوابية في البراز لكلا المجموعتين بعد شهر من نهاية المعالجة.

حجم العينات وطريقة أخذ العينة:

100 مريض ، 50 مريض لكل مجموعة على الأقل ، حيث تم حساب حجم العينة بالاعتماد على الموقع: www.openepi.com

Sample Size (*n*) for Various Confidence Levels

Confidence Level (%)	Sample Size
95%	43
80%	24
90%	35
97%	48
99%	57
99.9%	68
99.99%	75

بحيث ان معامل الثقة لمجموعة مؤلفة من 48 مريض يعادل 97% بينما يصل الى 99% في مجموعة من 57 مريض.

يتم توزيع المرضى عشوائيا بطريقة Block sizes of Six

وتحليل المعلومات بطريقة ITT(Intention to Treat)

معايير الاشتمال:

المرضى الذين لديهم اصابة بالملويات البوابية مشخصة اما بالخزعة المعدية أو اختبار النفس أو تحري الملوية باستعمال اختبار تحري اليورياز السريع **CLO Test** .

معايير الاستبعاد:

المرضى الذين أعمارهم أقل من 16 سنة.

المرضى الذين تم معالجتهم سابقا لاستئصال الملوية البوابية

المرضى الذين لديهم سوابق تحسسية أو مضادات استطباب لأي من الأدوية المستعملة

الحمل والارضاع

استعمال احد الصادات المستعملة خلال فترة 30 يوم من بدء البروتوكول العلاجي المقترح

المرضى الذين لا يلتزمون بالعلاج.

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة التغلب على المقاومة للصادات المستعملة لدينا في سوريا في حال استعمالها بشكل تشاركي تأزري .

السؤال البحثي:

هل يمكن ايجاد علاج بديل للهيلكوباكتر أكثر فعالية من العلاج التقليدي.

النتائج المتوقعة:

تتوقع الدراسة و بعد مراجعة نتائج التحليل البعدي الذي أجري في الولايات المتحدة الأمريكية على 9 دراسات عالمية ، أن المعالجة الرباعية (التشاركية) يمكن أن تكون بديل أكثر فعالية في علاج الملويات البوابية من العلاج التقليدي.

المدة الزمنية والتكاليف:

المدة الزمنية عام كامل من شهر شباط 2012 حتى شباط 2013،

لا يوجد تكاليف نظرا لأن جميع المرضى سيتم معالجتهم عند تشخيص الملوية البوابية لديهم بعد أن ثبت دورها المؤهب للخباثة بالاضافة الى الاختلاطات الأخرى، كما أن المتابعة بعد انتهاء العلاج لتأكيد الشفاء تعد جزءا أساسيا في العلاج.

الموافقة المستنيرة:

هذه الورقة موجهة للمرضى الذين ثبت اصابتهم بجرثومة الملوية البوابية من مراجعي مشفى الأسد الجامعي.

نجن بصدد اجراء بحث علمي يتضمن تطبيق بروتوكولين علاجيين للمرضى المذكورين أعلاه، وندعوك للمشاركة بهذا البحث و لك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، ولكن قبل أن تتخذ قرارك، نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

في حال موافقتك على الدخوا في هذه الدراسة سيتم اعطاؤك خيارا علاجيا واحدا من ضمن اثنين، اما علاجا رباعيا أو ثلاثيا، وكلا العلاجين لا يشكلان خطورة على حياتك نظرا لندرة التأثيرات الجانبية الخطيرة لكلا المجموعتين، و سيتم متابعتك و مراقبة تطور أي أعراض جانبية و ابداء النصيحة الطبية المناسبة.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، و كانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة و حصلت على اجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك: .....

توقيع المشارك: .....

النقاش
Discussion

المطاوعة والتحمل

Tolerability, Compliance

تم تقييم المطاوعة عند جميع المرضى الداخليين في الدراسة عدا الذين لم تتم متابعتهم،وتم اعتبارها جيدة عندما أكثر من 85%من أدوية الدراسة قد تم اخذها، (أي الحبوب المنسية أقل من 2 في النظام الثلاثي و أقل من 4 في النظام الرباعي).

تم تقييم التحمل عند جميع المرضى الذين كانت المطاوعة لديهم جيدة وذلك بالسؤال عن التاثيرات الجانبية للأدوية وتقييم مدى تأثير العلاج على نشاط المريض وفعاليته أثناء اليوم كالتالي:لا يوجد تأثير،تأثير خفيف،تأثيرمتوسط،تأثير شديد،ولكن بدون الحاجة لايقاف العلاج ،تأثير شديد بحاجة لايقاف العلاج.

المعطيات السريرية:

تم الاستعلام عن الشكايات السريرية المرافقة و بخاصة الهضمية، قبل و بعد العلاج: مثل الألم الشرسوفي، حرق أو لذع، حس شد، نفخة، و كانت النتائج متقاربة مع تراجع ملحوظ لجميع هذه الأعراض، مع بقاء النفخة بشكل أكبر قليلا لدى مرضى العلاج الرباعي.

تنظيريا:

تم توصيف المعطيات التنظيرية لدى المرضى الداخلين في الدراسة: طبيعي، التهاب غار، قرحة اثني عشرية، التهاب مري، بوليبات، سحجات..حيث كان الاحتقان النمشي للغار و التهاب البصلة الأكثر مشاهدة لدى المرضى الذين لديهم ايجابية في اختبار اليورياز السريع

اختبار اليورياز السريع:

CLO TEST

تم استبعاد جميع المرضى الذين كان لديهم اختبار يورياز سلبي، حيث بلغت نسبة السلبية حوالي 30% ، بينما دخل معظم المرضى الايجابيين في الدراسة، باستثناء المرضى المشخص لديهم أورام في مراحل متقدمة (نظرا لصعوبة المتابعة بعد العلاج، بالاضافة الى نقص المطاوعة، والتأثيرات الجانبية)، أو لديهم قصور كلوي (حيث يتوجب مراقبة الجرعة الدوائية بحذر).

المتغيرات الداخلة في الدراسة:

اشترك في الدراسة 100 مريض، تم فرزهم بشكل عشوائي معمى الى 50 مريض لكل مجموعة.

يوضح الجدول-4 المتغيرات الديموغرافية، و الصفات السريرية، الاستطباب لاستئصال الملوية البوابية، الطرائق التشخيصية، و نسب الاستئصال.

الجدول-4: المتغيرات الديموغرافية، الصفات السريرية، استطبابات الاستئصال، طرائق التشخيص، و نسب الاستئصال:

العلاج الرباعي و الثلاثي لمدة 10 أيام	
المتغيرات الديموغرافية	
العمر بالسنوات، الوسطي	18-65 (الوسطي 45)
الجنس (ذكور – اناث)	49 ذكور (49%)، 51 اناث (51%)
التدخين	%27
الاستطبابات	
عسرة الهضم	%25
عسرة الهضم الوظيفية	%45
قرحة معدة	%9
قرحة عفجية	%15
سرطان المعدة لدى أقارب الدرجة الأولى	%2
طريقة تشخيص الاصابة بالملوية البوابية	
اختبار اليورياز السريع	%81
نسيجيا (خزعة)	%19
نسبة الاستئصال	
العلاج الرباعي	%94
العلاج الثلاثي	%86

تم استئصال الملوية البوابية في 47 مريض من أصل 50 مريض (94%) تلقو علاجا رباعيا و راجعو بعد اجراء تحري مستضد الملوية البوابية في البراز، بينما تم استئصال الملوية عند 43 مريض من أصل 50 مريض تلقو علاجا ثلاثيا (86%). لدى تحليل المتغيرات، لم يؤثر الجنس (نسبة الشفاء لدى الذكور 88% مقابل 85% لدى النساء)، ولا التدخين (الشفاء لدى غير المدخنين 86% مقابل 87% عند المدخنين) في فعالية العلاج الاستئصالي.

بالمقابل، تأثرت نسب الشفاء بشكل مهم عند المرضى الذين لديهم قرحة هضمية 96% مقابل 83% للمرضى الذين يشكون من عسرة هضم. و بالتالي كانت القرحة الهضمية مؤشر هام لنجاح العلاج الاستئصالي.

بشكل عام 97% من المرضى التزمو بالعلاج الموصى به، مريض واحد لم يراجع للمتابعة، و خمسة مرضى لم يكملو أخذ العلاج بسبب التأثيرات الجانبية. و قد اشتكى 38 مريضا من تأثيرات جانبية خفيفة، بشكل أساسي اسهال (39%)، طعمة معدنية (22%)، و ألم شرسوفي (13%). لم يلاحظ تأثيرات جانبية كبيرة.

كانت نسب الاستئصال بقصد العلاج باستخدام العلاج الرباعي التشاركي بدون اختبار التحسس 94% (معامل الثقة 94%: 88%-97%)، بينما كانت للعلاج الثلاثي بقصد العلاج 86% (82%-92%).

الخلاصة:

العلاج التجريبي التشاركي لمدة 10 أيام هو علاج فعال جدا مع نسبة استئصال جيدة للملوية البوابية تفوق ال 90%، و خصوصا مع ازدياد نسبة المقاومة للصادات. كما أن العلاج التشاركي يتفوق على العلاج الثلاثي، رغم أن نسبة الاسئصال بالعلاج الثلاثي ما تزال جيدة نسبيا في بلادنا.

المراجع

1. **Warren, J. R., and B. J. Marshall.** 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i**:**1273-1275.
2. **Marshall, B. J., J. A. Armstrong, D. B. McGechie, and R. J. Glancy.** 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med. J. Austr. 142**:**436-439.
3. **Morris, A., and G. Nicholson.** 1987. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol. 82**:**192-199. [PubMed]
4. **Bizzozero, G.** 1893. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Dritte mitteilung. Archiv Mikroskopische Anat. 43**:**82-152.
5. **Krienitz, W.** 1906. Ueber das auftreten von mageninhalt bei carcinoma ventriculi. Dtsch. Med. Wochenschr. 22**:**872.
6. **Luger, A.** 1917. Ueber spirochaeten und fusiforme bazillen im darm, mit einer beitrag zur frage der lamblien-enteritis. Wiein. Klin. Wochenschr. 52**:**1643-1647.
7. **Pel, P. K.** 1899. Diseases of the stomach. De Erven Bohn, Amsterdam, The Netherlands. (In Dutch.)
8. **Marshall, B. J., and J. R. Warren.** 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet i**:**1311-1315.
9. **Warren, J. R., and B. J. Marshall.** 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i**:**1273-1275.
10. **Goodwin, C. S., J. A. Armstrong, T. Chilvers, M. Peters, M. D. Colins, L. Sly, W. McConnell, and W. E. S. Harper.** 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. Int. J. Syst. Bacteriol. 39**:**397-405.
11. **Ernst, P. B., and B. D. Gold.** 2000. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu. Rev. Microbiol. 54**:**615-640. [PubMed]
12. **Fox, J. G.** 2002. The non-*H. pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. Gut 50**:**273-283. [PMC free article] [PubMed]
13. **Solnick, J. V., and D. B. Schauer.** 2001. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clin. Microbiol. Rev. 14**:**59-97. [PMC free article] [PubMed]
14. **Yoshiyama, H., and T. Nakazawa.** 2000. Unique mechanism of Helicobacter pylori for colonizing the gastric mucus. Microbes Infect. 2**:**55-60. [PubMed]
15. **Nakamura, H., H. Yoshiyama, H. Takeuchi, T. Mizote, K. Okita, and T. Nakazawa.** 1998. Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. Infect. Immun. 66**:**4832-4837. [PMC free article] [PubMed]
16. **Schreiber, S., R. Bucker, C. Groll, M. Azevedo-Vethacke, D. Garten, P. Scheid, S. Friedrich, S. Gatermann, C. Josenhans, and S. Suerbaum.** 2005. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. Infect. Immun. 73**:**1584-1589. [PMC free article] [PubMed]
17. **Schreiber, S., M. Konradt, C. Groll, P. Scheid, G. Hanauer, H. O. Werling, C. Josenhans, and S. Suerbaum.** 2004. The spatial orientation of Helicobacter pylori in the gastric mucus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101**:**5024-5029. [PMC free article] [PubMed]
18. **Kansau, I., J. Raymond, E. Bingen, P. Courcoux, N. Kalach, M. Bergeret, N. Briami, C. Dupont, and A. Labigne.** 1996. Genotyping of *Helicobacter pylori* isolates by sequencing of PCR products and comparison with the RAPD technique. Res. Microbiol. 147**:**661-669. [PubMed]

19. **Kuipers, E. J., D. A. Israel, J. G. Kusters, M. M. Gerrits, J. Weel, A. van Der Ende, R. W. van Der Hulst, H. P. Wirth, J. Hook-Nikanne, S. A. Thompson, and M. J. Blaser.** 2000. Quasispecies development of Helicobacter pylori observed in paired isolates obtained years apart from the same host. J. Infect. Dis. 181:273-282. [PMC free article] [PubMed]
20. **de Jonge, R., E. J. Kuipers, S. C. Langeveld, R. J. Loffeld, J. Stoof, A. H. van Vliet, and J. G. Kusters.** 2004. The Helicobacter pylori plasticity region locus jhp0947-jhp0949 is associated with duodenal ulcer disease and interleukin-12 production in monocyte cells. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 41:161-167. [PubMed]
21. **Lehours, P., A. Menard, S. Dupouy, B. Bergey, F. Richy, F. Zerbib, A. Ruskone-Fourmestraux, J. C. Delchier, and F. Megraud.** 2004. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Infect. Immun. 72:880-888. [PMC free article] [PubMed]
22. **Kusters, J. G., M. M. Gerrits, J. A. Van Strijp, and C. M. Vandenbroucke-Grauls.** 1997. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. Infect. Immun. 65:3672-3679. [PMC free article] [PubMed]
23. **O'Toole, P. W., M. C. Lane, and S. Porwollik.** 2000. Helicobacter pylori motility. Microbes Infect. 2:1207-1214. [PubMed]
24. **Scott, D. R., E. A. Marcus, D. L. Weeks, and G. Sachs.** 2002. Mechanisms of acid resistance due to the urease system of Helicobacter pylori. Gastroenterology 123:187-195. [PubMed]
25. **Stingl, K., K. Altendorf, and E. P. Bakker.** 2002. Acid survival of Helicobacter pylori: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? Trends Microbiol. 10:70-74. [PubMed]
26. **Brown, L. M., T. L. Thomas, J. L. Ma, Y. S. Chang, W. C. You, W. D. Liu, L. Zhang, and M. H. Gail.** 2001. Helicobacter pylori infection in rural China: exposure to domestic animals during childhood and adulthood. Scand. J. Infect. Dis. 33:686-691. [PubMed]
27. **Brown, L. M., T. L. Thomas, J. L. Ma, Y. S. Chang, W. C. You, W. D. Liu, L. Zhang, D. Pee, and M. H. Gail.** 2002. Helicobacter pylori infection in rural China: demographic, lifestyle and environmental factors. Int. J. Epidemiol. 31:638-645. [PubMed]
28. **Dore, M. P., A. R. Sepulveda, H. El-Zimaity, Y. Yamaoka, M. S. Osato, K. Mototsugu, A. M. Nieddu, G. Realdi, and D. Y. Graham.** 2001. Isolation of Helicobacter pylori from sheep—implications for transmission to humans. Am. J. Gastroenterol. 96:1396-1401. [PubMed]
29. **Herbarth, O., P. Krumbiegel, G. J. Fritz, M. Richter, U. Schlink, D. M. Muller, and T. Richter.** 2001. Helicobacter pylori prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county. Environ. Health Perspect. 109:573-577.
30. **Fox, J. G.** 1995. Nonhuman reservoirs of Helicobacter pylori. Aliment. Pharmacol. Ther. 9(Suppl. 2):93-103. [PubMed]
31. **Allaker, R. P., K. A. Young, J. M. Hardie, P. Domizio, and N. J. Meadows.** 2002. Prevalence of Helicobacter pylori at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. J. Med. Microbiol. 51:312-317. [PubMed]
32. **Ferguson, D. A., Jr., C. Jiang, D. S. Chi, J. J. Laffan, C. Li, and E. Thomas.** 1999. Evaluation of two string tests for obtaining gastric juice for culture, nested-PCR detection, and combined single- and double-stranded conformational polymorphism discrimination of Helicobacter pylori. Dig. Dis. Sci. 44:2056-2062. [PubMed]
33. **Ferguson, D. A., Jr., C. Li, N. R. Patel, W. R. Mayberry, D. S. Chi, and E. Thomas.** 1993. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. J. Clin. Microbiol. 31:2802-2804. [PMC free article] [PubMed]
34. **Kabir, S.** 2004. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. Helicobacter 9:115-123. [PubMed]
35. **Leung, W. K., K. L. Siu, C. K. Kwok, S. Y. Chan, R. Sung, and J. J. Sung.** 1999. Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. Am. J. Gastroenterol. 94:2881-2884. [PubMed]
36. **Parsonnet, J., H. Shmuely, and T. Haggerty.** 1999. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. JAMA 282:2240-2245. [PubMed]

37. **Sinha, S. K., B. Martin, B. D. Gold, Q. Song, M. Sargent, and C. N. Bernstein.** 2004. The incidence of Helicobacter pylori acquisition in children of a Canadian First Nations community and the potential for parent-to-child transmission. Helicobacter 9**:**59-68. [PubMed]
38. **Mégraud, F.** 1995. Transmission of *Helicobacter pylori:* faecal-oral versus oral-oral. Aliment. Pharmacol. Ther. 9**:**85-91.
39. **Kivi, M., Y. Tindberg, M. Sorberg, T. H. Casswall, R. Befrits, P. M. Hellstrom, C. Bengtsson, L. Engstrand, and M. Granstrom.** 2003. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. J. Clin. Microbiol. 41**:**5604-5608. [PMC free article] [PubMed]
40. **Konno, M., N. Fujii, S. Yokota, K. Sato, M. Takahashi, E. Mino, and T. Sugiyama.** 2005. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. J. Clin. Microbiol. 43**:**2246-2250. [PMC free article] [PubMed]
41. **Raymond, J., J. M. Thiberg, C. Chevalier, N. Kalach, M. Bergeret, A. Labigne, and C. Dauga.** 2004. Genetic and transmission analysis of Helicobacter pylori strains within a family. Emerg. Infect. Dis. 10**:**1816-1821. [PMC free article] [PubMed]
42. **Kurosawa, M., S. Kikuchi, Y. Inaba, T. Ishibashi, and F. Kobayashi.** 2000. Helicobacter pylori infection among Japanese children. J. Gastroenterol. Hepatol. 15**:**1382-1385. [PubMed]
43. **Goodman, K. J., and P. Correa.** 2000. Transmission of Helicobacter pylori among siblings. Lancet 355**:**358-362. [PubMed]
44. **Furesz, J., S. Lakatos, K. Nemeth, P. Fritz, L. Simon, and K. Kacserka.** 2004. The prevalence and incidence of Helicobacter pylori infections among young recruits during service in the Hungarian Army. Helicobacter 9**:**77-80. [PubMed]
45. **Kyriazanos, L. D., L. Ilias, V. Gizaris, P. Hountis, V. Georgaklis, A. Dafnopoulou, and K. Datsakis.** 2001. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in Hellenic Navy recruits. Eur. J. Epidemiol. 17**:**501-504. [PubMed]
46. **Enroth, H., and L. Engstrand.** 1995. Immunomagnetic separation and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in water and stool specimens. J. Clin. Microbiol. 33**:**2162-2165. [PMC free article] [PubMed]
47. **Lu, Y., T. E. Redlinger, R. Avitia, A. Galindo, and K. Goodman.** 2002. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. Appl. Environ. Microbiol. 68**:**1436-1439. [PMC free article] [PubMed]
48. **Laporte, R., P. Pernes, P. Pronnier, F. Gottrand, and P. Vincent.** 2004. Acquisition of Helicobacter pylori infection after outbreaks of gastroenteritis: prospective cohort survey in institutionalised young people. BMJ 329**:**204-205. [PMC free article] [PubMed]
49. **Poms, R. E., and S. R. Tatini.** 2001. Survival of Helicobacter pylori in ready-to-eat foods at 4 degrees C. Int. J. Food Microbiol. 63**:**281-286. [PubMed]
50. **Kusters, J. G., M. M. Gerrits, J. A. Van Strijp, and C. M. Vandenbroucke-Grauls.** 1997. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. Infect. Immun. 65**:**3672-3679. [PMC free article] [PubMed]
51. **Ernst, P. B., and B. D. Gold.** 2000. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu. Rev. Microbiol. 54**:**615-640. [PubMed]
52. **Kuipers, E. J.** 1999. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 13**:**3-12.
53. **Kuipers, E. J., J. C. Thijs, and H. P. Festen.** 1995. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 9(Suppl. 2)**:**59-69. [PubMed]
54. **Graham, D. Y., L. C. Alpert, J. L. Smith, and H. H. Yoshimura.** 1988. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. Am. J. Gastroenterol. 83**:**974-980. [PubMed]
55. **Morris, A., and G. Nicholson.** 1987. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol. 82**:**192-199. [PubMed]
56. **Sobala, G. M., J. E. Crabtree, M. F. Dixon, C. J. Schorah, J. D. Taylor, B. J. Rathbone, R. V. Heatley, and A. T. R. Axon.** 1991. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and

systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut 32:1415-1418. [PMC free article] [PubMed]

57. **Sobala, G. M., J. E. Crabtree, M. F. Dixon, C. J. Schorah, J. D. Taylor, B. J. Rathbone, R. V. Heatley, and A. T. R. Axon.** 1991. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut 32:1415-1418. [PMC free article] [PubMed]
58. **Granstrom, M., Y. Tindberg, and M. Blennow.** 1997. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. J. Clin. Microbiol. 35:468-470. [PMC free article] [PubMed]
59. **Malaty, H. M., D. Y. Graham, W. A. Wattigney, S. R. Srinivasan, M. Osato, and G. S. Berenson.** 1999. Natural history of Helicobacter pylori infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. Clin. Infect. Dis. 28:279-282. [PubMed]
60. **Malaty, H. M., L. Engstrand, N. L. Pedersen, and D. Y. Graham.** 1994. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. Ann. Intern. Med. 120:982-986. [PubMed]
61. **Kuipers, E. J., A. M. Uyterlinde, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen.** 1995. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am. J. Gastroenterol. 90:1401-1406. [PubMed]
62. **El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. S. Ardill, and K. E. L. McColl.** 1997. Helicobacter pylori infection and chronic acid hyposecretion. Gastroenterology 113:15-24. [PubMed]
63. **Ruiz, B., P. Correa, E. T. H. Fontham, and T. Ramakrishnan.** 1996. Antral atrophy, Helicobacter pylori colonization, and gastric pH. Am. J. Clin. Pathol. 105:96-101. [PubMed]
64. **Torres, V. J., S. E. Ivie, M. S. McClain, and T. L. Cover.** 2005. Functional properties of the p33 and p55 domains of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin. J. Biol. Chem. 280:21107-21114. [PubMed]
65. **Eidt, S., M. Stolte, and R. Fischer.** 1994. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. J. Clin. Pathol. 47:436-439. [PMC free article] [PubMed]
66. **Veldhuyzen van Zanten, S. O. J., M. F. Dixon, and A. Lee.** 1999. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *Helicobacter* ecology. Gastroenterology 116:1217-1229. [PubMed]
67. **Kuipers, E. J., J. C. Thijs, and H. P. Festen.** 1995. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 9(Suppl. 2):59-69. [PubMed]
68. **Nomura, A., G. N. Stemmermann, P. H. Chyou, G. I. Perez-Perez, and M. J. Blaser.** 1994. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. Ann. Intern. Med. 120:977-981. [PubMed]
69. **Rauws, E. A. J., and G. N. J. Tytgat.** 1990. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 335:1233-1235. [PubMed]
70. **Moayyedi, P., S. Soo, J. Deeks, B. Delaney, A. Harris, M. Innes, R. Oakes, S. Wilson, A. Roalfe, C. Bennett, and D. Forman.** 2005. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst. Rev. 2005:CD002096.
71. **Chiba, N., S. J. Van Zanten, P. Sinclair, R. A. Ferguson, S. Escobedo, and E. Grace.** 2002. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. BMJ 324:1012-1016. [PMC free article] [PubMed]
72. **Chiba, N., S. J. Veldhuyzen Van Zanten, S. Escobedo, E. Grace, J. Lee, P. Sinclair, A. Barkun, D. Armstrong, and A. B. Thomson.** 2004. Economic evaluation of Helicobacter pylori eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of H. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ther. 19:349-358. [PubMed]
73. **Kuipers, E. J., A. M. Uyterlinde, A. S. Pena, R. Roosendaal, G. Pals, G. F. Nelis, H. P. Festen, and S. G. Meuwissen.** 1995. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 345:1525-1528. [PubMed]

74. **Kuipers, E. J., L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol, N. Havu, H. P. Festen, B. Liedman, C. B. Lamers, J. B. Jansen, J. Dalenback, P. Snel, G. F. Nelis, and S. G. Meuwissen.** 1996. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N. Engl. J. Med. 334:1018-1022. [PubMed]
75. **Sipponen, P., M. Kekki, J. Haapakoski, T. Ihamaki, and M. Siurala.** 1985. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int. J. Cancer 35:173-177. [PubMed]
76. **Kuipers, E. J.** 1998. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 12:25-36. [PubMed]
77. **Forman, D., F. Sitas, D. G. Newell, A. R. Stacey, J. Boreham, R. Peto, T. C. Campbell, J. Li, and J. Chen.** 1990. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. Int. J. Cancer 46:608-611. [PubMed]
78. **The Eurogast Study Group.** 1993. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 341:1359-1362. [PubMed]
79. **International Agency for Research on Cancer.** 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
80. **Kuipers, E. J., G. I. Perez-Perez, S. G. Meuwissen, and M. J. Blaser.** 1995. Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status. J. Natl. Cancer Inst. 87:1777-1780. [PubMed]
81. **Malaty, H. M., and D. Y. Graham.** 1994. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut 35:742-745. [PMC free article] [PubMed]
82. **El-Omar, E. M., M. Carrington, W. H. Chow, K. E. McColl, J. H. Bream, H. A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C. C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, J. F. Fraumeni, Jr., and C. S. Rabkin.** 2000. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 404:398-402. [PubMed]
83. **Kuipers, E. J.** 1999. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 13:3-12.
84. **Eidt, S., M. Stolte, and R. Fischer.** 1994. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. J. Clin. Pathol. 47:436-439. [PMC free article] [PubMed]
85. **Parsonnet, J., and P. G. Isaacson.** 2004. Bacterial infection and MALT lymphoma. N. Engl. J. Med. 350:213-215. [PubMed]
86. **de Mascarel, A., A. Ruskone-Fourmestraux, A. Lavergne-Slove, F. Megraud, P. Dubus, and J. P. Merlio.** 2005. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Virchows Arch. 446:219-224. [PubMed]
87. **Fischbach, W., M. E. Goebeler-Kolve, B. Dragosics, A. Greiner, and M. Stolte.** 2004. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut 53:34-37. [PMC free article] [PubMed]
88. **Nakamura, S., T. Matsumoto, H. Suekane, H. Matsumoto, M. Esaki, T. Yao, and M. Iida.** 2005. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer 104:532-540. [PubMed]
89. **Raderer, M., B. Streubel, S. Woehrer, A. Puespoek, U. Jaeger, M. Formanek, and A. Chott.** 2005. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. Clin. Cancer Res. 11:3349-3352. [PubMed]
90. **Werdmuller, B. F. M., and R. J. L. F. Loffeld.** 1997. *Helicobacter pylori* has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. Dig. Dis. Sci. 42:103-105. [PubMed]
91. **Fallone, C. A., A. N. Barkun, M. U. Gottke, L. M. Best, V. G. Loo, S. Veldhuyzen van Zanten, T. Nguyen, A. Lowe, T. Fainsilber, K. Kouri, and R. Beech.** 2000. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. Am. J. Gastroenterol. 95:659-669. [PubMed]

92. **Labenz, J., A. L. Blum, E. Bayerdörffer, A. Meining, M. Stolte, and G. Börsch.** 1997. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 112**:**1442-1447. [PubMed]

93. **Vakil, N., B. Hahn, and D. McSorley.** 2000. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 14**:**45-51. [PubMed]

94. **Schwizer, W., M. Thumshirn, J. Dent, I. Guldenschuh, D. Menne, G. Cathomas, and M. Fried.** 2001. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 357**:**1738-1742. [PubMed]

95. **Kuipers, E. J., G. F. Nelis, E. C. Klinkenberg-Knol, P. Snel, D. Goldfain, J. J. Kolkman, H. P. M. Festen, J. Dent, P. Zeitoun, N. Havu, M. Lamm, and A. Walan.** 2004. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut 53**:**12-20. [PMC free article] [PubMed]

96. **Schenk, B. E., E. J. Kuipers, G. F. Nelis, E. Bloemena, J. C. Thijs, P. Snel, A. E. G. Luckers, E. C. Klinkenberg-Knol, H. P. M. Festen, P. P. Viergever, J. Lindeman, and S. G. M. Meuwissen.** 2000. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 46**:**615-621. [PMC free article] [PubMed]

97. **Perez-Perez, G. I., D. Rothenbacher, and H. Brenner.** 2004. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 9(Suppl. 1)**:**1-6.

98. **Pounder, R. E., and D. Ng.** 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment. Pharmacol. Ther. 9**:**33-39.

99. **Perez-Perez, G. I., A. Z. Olivares, F. Y. Foo, S. Foo, A. J. Neusy, C. Ng, R. S. Holzman, M. Marmor, and M. J. Blaser.** 2005. Seroprevalence of Helicobacter pylori in New York City populations originating in East Asia. J. Urban Health 82**:**510-[PMC free article] [PubMed]

100. **Genta, R. M.** 2002. Review article: after gastritis—an imaginary journey into a Helicobacter-free world. Aliment. Pharmacol. Ther. 16(Suppl. 4)**:**89-94. [PubMed]

101. **Fiedorek, S. C., H. M. Malaty, D. L. Evans, C. L. Pumphrey, H. B. Casteel, D. J. Evans, Jr., and D. Y. Graham.** 1991. Factors influencing the epidemiology of Helicobacter pylori infection in children. Pediatrics 88**:**578-582. [PubMed]

102. **Kosunen, T. U., A. Aromaa, P. Knekt, A. Salomaa, H. Rautelin, P. Lohi, and O. P. Heinonen.** 1997. Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. Epidemiol. Infect. 119**:**29-34. [PMC free article] [PubMed]

103. **Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE.** Secular trends in Helicobacter pylori seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. Am J Epidemiol 2012;175:54–9.

104. **Carter FP, Frankson T, Pintard J, Edgecombe B.** Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in adults in the Bahamas. West Indian Med J 2011;60:662–5.

105. **Pandeya N, Whiteman DC.** Prevalence and determinants of Helicobacter pylori seropositivity in the Australian adult community.J Gastroenterol Hepatol 2011;26:1283–9.

106. **Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Gotze T, Kandulski A, Malfertheiner P.** Serological prevalence of Helicobacter pylori infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. Clin Vaccine Immunol 2011;18:2109–12.

107. **Dahlerup S, Andersen RC, Nielsen BS, Schjodt I, Christensen LA, Gerdes LU, et al.** First-time urea breath tests performed at home by 36,629 patients: a study of Helicobacter pylori prevalence in primary care. Helicobacter 2011;16:468–74.

108. **Miendje Deyi VY, Vanderpas J, Bontems P, Van den Borre C, De Koster E, Cadranel S, et al.** Marching cohort of Helicobacter pylori infection over two decades (1988–2007): combined effects of secular trend and population migration. Epidemiol Infect 2011;139:572–80.

109. **Guo X, Zhao BH, Zhang MX.** Risk factors of Helicobacter pylori infection among adults in northern China. Hepatogastroenterology 2011;58:306–10.

110. **Wang MY, Yue JY, Zhang YX, Liu XD, Gao XZ.** Helicobacter pylori infection in asymptomatic HBV carriers, alcohol users and normal adult population in Shandong Province, China. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:560–2.

111. **Rasheed F, Ahmad T, Bilal R.** Frequency of Helicobacter pylori infection using 13C-UBT in asymptomatic individuals of Barakaho, Islamabad, Pakistan. J Coll Physicians Surg Pak 2011;21:379–81.

112. **Bauer S, Krumbiegel P, Richter M, Richter T, Roder S, Rolle-Kampczyk U, et al.** Influence of sociodemographic factors on Helicobacter pylori prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. Cent Eur J Public Health 2011;19:42–5.

113. **den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL, Perez-Perez GI, Blaser MJ, de Jongste JC, et al.** Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood. Helicobacter 2011;16:405–9.

114. **Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, et al.** Prevalence and incidence of Helicobacter pylori Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. Helicobacter 2011;16:363–72.

115. **Janjetic MA, Goldman CG, Barrado DA, Cueto Rua E, Balcarce N, Mantero P, et al.** Decreasing trend of Helicobacter pylori infection in children with gastrointestinal symptoms from Buenos Aires, Argentina. Helicobacter 2011;16:316–9.

116. **Gupta V, Perez-Perez GI, Dorsey G, Rosenthal PJ, Blaser MJ.** The seroprevalence of Helicobacter pylori and its relationship to malaria in Ugandan children. Trans R Soc Trop Med Hyg 2012;106:35–42.

117. **Amberbir A, Medhin G, Erku W, Alem A, Simms R, Robinson K, et al.** Effects of Helicobacter pylori, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. Clin Exp Allergy 2011;41:1422–30.

118. **Omori T, Kamiya Y, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yonemura J, et al.** Correlation between magnifying narrow band imaging and histopathology in gastric protruding/or polypoid lesions: a pilot feasibility trial. BMC Gastroenterol 2012;12:17.

119. **Shukla R, Abidi WM, Richards-Kortum R, Anandasabapathy S.** Endoscopic imaging: how far are we from real-time histology? World J Gastrointest Endosc 2011;3:183–94.

120. **Alaboudy AA, Elbahrawy A, Matsumoto S, Yoshizawa A.** Conventional narrow-band imaging has good correlation with histopathological severity of Helicobacter pylori gastritis. Dig Dis Sci 2011;56:1127–30.

121. **Kawamura M, Abe S, Oikawa K, Terai S, Saito M, Shibuya D, et al.** Topographic differences in gastric micromucosal patterns observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:477–83.

122. **Ji R, Zuo XL, Yu T, Gu XM, Li Z, Zhou CJ, et al.** Mucosal barrier defects in gastric intestinal metaplasia: in vivo evaluation by confocal endomicroscopy. Gastrointest Endosc 2012;75:980–7.

123. **Neumann H, Fuchs FS, Vieth M, Atreya R, Siebler J, Kiesslich R, et al.** Review article: in vivo imaging by endocytoscopy. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1183–93.

124. **Kiesslich R, Goetz M, Hoffman A, Galle PR.** New imaging techniques and opportunities in endoscopy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:547–53.

125. **Zhang JG, Liu HF.** Functional imaging and endoscopy. World J Gastroenterol 2011;17:4277–82.

126. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al.** Management of Helicobacter pylori infection –the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–64.

127. **Braden B.** Diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ 2012;344:e828.

128. **Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, et al.** Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer bleeding. Helicobacter 2012;17:77–85.

129. **Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX.** Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for Helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2012;46:285–92.

130. **Koumi A, Filippidis T, Leontara V, Makri L, Panos MZ.** Detection of Helicobacter pylori: a faster urease test can save resources. World J Gastroenterol 2011;17:349–53.

131. **Li Y, Rimbara E, Thirumurthi S, Trespalacios A, Reddy R, Sabounchi S, et al.** Detection of clarithromycin resistance in Helicobacter pylori following noncryogenic storage of rapid urease tests for 30 days. J Dig Dis 2012;13:54–9.

132. **Manguso F, Riccio E, de Nucci G, Aiezza ML, Amato G, Degl'Innocenti L, et al.** Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer patients after non-steroidal antiinflammatory drug consumption. World J Gastroenterol 2011;17:4509–16.

133. **Sudraba A, Daugule I, Rudzite D, Funka K, Tolmanis I, Engstrand L, et al.** Performance of routine Helicobacter pylori tests in patients with atrophic gastritis. J Gastrointestin Liver Dis 2011;20:349–54.

134. **Hutton ML, Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL.** The use of Albu- MAX II((R)) as a blood or serum alternative for the culture of Helicobacter pylori. Helicobacter 2012;17:68–76.

135. **Jimenez-Soto LF, Rohrer S, Jain U, Ertl C, Sewald X, Haas R.** Effects of cholesterol on Helicobacter pylori growth and virulence properties in vitro. Helicobacter 2012;17:133–9.

136. **Park SA, Ko A, Lee NG.** Stimulation of growth of the human gastric pathogen Helicobacter pylori by atmospheric level of oxygen under high carbon dioxide tension. BMC Microbiol 2011;11:96.

137. **Ramirez-Lazaro MJ, Lario S, Casalots A, Sanfeliu E, Boix L, Garcia-Iglesias P, et al.** Real-time PCR improves Helicobacter pylori detection in patients with peptic ulcer bleeding. PLoS ONE 2011;6:e20009.

138. **Woo HY, Park DI, Park H, Kim MK, Kim DH, Kim IS, et al.** Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for thedetection of Helicobacter pylori and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. Helicobacter 2009;14:22–8.

139. **Miendje Deyi VY, Burette A, Bentatou Z, Maaroufi Y, Bontems P, Lepage P, et al.** Practical use of GenoType(R) HelicoDR, a molecular test for Helicobacter pylori detection and susceptibility testing. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;70:557–60.

140. **Scaletsky IC, Aranda KR, Garcia GT, Goncalves ME, Cardoso SR, Iriya K, et al.** Application of real-time PCR stool assay for Helicobacter pylori detection and clarithromycin susceptibility testing in Brazilian children. Helicobacter 2011;16: 311–5.

141. **Vecsei A, Innerhofer A, Graf U, Binder C, Giczi H, Hammer K, et al.** Helicobacter pylori eradication rates in children upon susceptibility testing based on noninvasive stool polymerase chain reaction versus gastric tissue culture. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:65–70.

142. **Sicinschi LA, Correa P, Bravo LE, Peek RM Jr, Wilson KT, Loh JT, et al.** Non-invasive genotyping of Helicobacter pylori cagA, vacA, and hopQ from asymptomatic children. Helicobacter 2012;17:96–106.

143. **Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I.** Helicobacter pylori oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;71:335–40.

144. **Shukla SK, Prasad KN, Tripathi A, Ghoshal UC, Krishnani N, Nuzhat H.** Quantitation of Helicobacter pylori ureC gene and its comparison with different diagnostic techniques and gastric histopathology. J Microbiol Methods 2011;86:231–7.

145. **Ren L, Liao YL, Song Y, Guo Y, Mao XH, Xie QH, et al.** High frequency variations of Helicobacter pylori isolates in individual hosts in a Chinese population. Int J Infect Dis 2012;16: e358–63.

146. **Leal YA, Flores LL, Fuentes-Panana EM, Cedillo-Rivera R, Torres J.** 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2011;16:327–37.

147. **Shimoyama T, Sawaya M, Ishiguro A, Hanabata N, Yoshimura T, Fukuda S.** Applicability of a rapid stool antigen test, using monoclonal antibody to catalase, for the management of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol 2011;46:487–91.

148. **Choi J, Kim CH, Kim D, Chung SJ, Song JH, Kang JM, et al.** Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of Helicobacter pylori, in comparison with histology, rapid urease test, (13)C-urea breath test, and serology. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:1053–9.

149. **Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fukuda Y, Shimoyama T, Okuda M, et al.** Influence of proton pump inhibitor treatment on Helicobacter pylori stool antigen test. World J Gastroenterol 2012;18:44–8.

150. **Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simon JA, Velazquez JR, Flores LL, Torres J.** Utility of stool sample based tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:718–28.

151. **Toyoda K, Furusyo N, Ihara T, Ikezaki H, Urita Y, Hayashi J.** Serum pepsinogen and Helicobacter pylori infection-a Japanese population study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 Feb 22 [Epub ahead of print].

152. **Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D, Malfertheiner P.** Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. BMC Gastroenterol 2012;12:10.

153. **Gisbert JP, Calvet X**. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1255–68.

154. **Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J, et al.** A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan. J Gastroenterol 2012;47:276–83.

155. **Dai WQ, Zhou YQ, Xu L, Wang BF, Fan XM, Wu JY, et al.** The eradicating Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients by three short-term triple therapies in China: a multicenter clinical comparative study. Hepatogastroenterology 2012;59:296–9.

156. **Karatapanis S, Georgopoulos SD, Papastergiou V, Skorda L, Papantoniou N, Lisgos P, et al.** "7, 10 and 14-days rabeprazolebased standard triple therapies for H. pylori eradication: are they still effective? A randomized trial." Acta Gastroenterol Belg 2011;74:407–12.

157. **Mansour NM, Hashash JG, El-Halabi M, Ghaith O, Maasri K, Sukkarieh I, et al.** A randomized trial of standard-dose versus half-dose rabeprazole, clarithromycin, and amoxicillin in the treatment of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:865–70.

158. **Yogeswaran K, Chen G, Cohen L, Cooper MA, Yong E, Hsieh E, et al.** How well is Helicobacter pylori treated in usual practice? Can J Gastroenterol 2011;25:543–6.

159. **Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al.** 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. Lancet 2011;378:507–14.

160. **Mahachai V, Sirimontaporn N, Tumwasorn S, Thong-Ngam D, Vilaichone RK.** Sequential therapy in clarithromycin-sensitive and –resistant Helicobacter pylori-based on polymerase chain reaction molecular test. J Gastroenterol Hepatol 2011;26: 825–8.

161. **Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, et al.** Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for Helicobacter pylori infection: a multicentre clinical trial. J Antimicrob Chemother 2011;66:1847–52.

162. **Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, Suk KT, Kim JB, Kim DJ, et al.** Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori in Korea. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1098–105.

163. **Tsay FW, Tseng HH, Hsu PI, Wang KM, Lee CC, Chang SN, et al.** Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:498–503.

164. **Tursi A, Elisei W, Giorgetti G, Picchio M, Brandimarte G.** Efficacy, tolerability, and factors affecting the efficacy of the sequential therapy in curing Helicobacter pylori infection in clinical setting. J Investig Med 2011;59:917–20.

165. **Kadayifci A, Uygun A, Kilciler G, Kantarcioglu M, Kara M, Ozcan A, et al.** Low efficacy of clarithromycin including sequential regimens for Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2012;17:121–6.

166. **Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A.** Comparison of levofloxacin containing sequential and standard triple therapies for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J Intern Med 2012;23:165–8.

167. **Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celin˜ ski K, Gigue`re M, Rivie`re M, et al.** Pylera Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011;377:905–13.

168. **Valooran GJ, Kate V, Jagdish S, Basu D.** Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of Helicobacter pylori in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure. Scand J Gastroenterol 2011;46: 1045–50.

169. **Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY.** Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. Helicobacter 2011;16:295–300.

170. **Xu MH, Zhang GY, Li CJ.** Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011;40:327–31.

171. **Chung JW, Lee JH, Jung HY, Yun SC, Oh TH, Choi KD, et al.** Second-line Helicobacter pylori eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. Helicobacter 2011;16:289–94. 172. Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in Iran: a randomized clinical trial. Helicobacter 2012;17:43–8.

172. **Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M.** A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2011;106:1970–5.

173. **Gisbert JP, Calvet X.** Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:23–34.

174. **Yanai A, Sakamoto K, Akanuma M, Ogura K, Maeda S.** Nonbismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a randomized study in Japan. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2012;3:1–6.

175. **Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laudi F, Papantoniou N, Lisgos P, et al.** Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing “concomitant” therapy as first-line Helicobacter pylori eradication regimen in Greece. Helicobacter 2012;17:49–53.

176. **Toros AB, Ince AT, Kesici B, Saglam M, Polat Z, Uygun A.** A new modified concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkey. Helicobacter 2011;16:225–8.

177. **Choi KH, Chung WC, Lee KM, Paik CN, Kim EJ, Kang BK, et al.** Efficacy of levofloxacin and rifaximin-based quadruple therapy in Helicobacter pylori associated gastroduodenal disease: a double-blind, randomized controlled trial. J Korean Med Sci 2011;26:785–90.

178. **Abadi AT, Taghvaei T, Mobarez AM, Carpenter BM, Merrell DS.** Frequency of antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated from the northern population of Iran. J Microbiol 2011;49:987–93.

179. **Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Baghaei K, Zojaji H, Alizadeh AH, et al.** Antibiotic susceptibility profile of Helicobacter pylori isolated from the dyspepsia patients in Tehran, Iran. Saudi J Gastroenterol 2011;17:261–4.

180. **Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Moraes- Filho JP, Pedrazzoli J Jr.** Helicobacter pylori antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. Arq Gastroenterol 2011;48:261–4.

181. **De Francesco V, Giorgio F, Ierardi E, Zotti M, Neri M, Milano A, et al.** Primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori: the Multicentric Italian Clarithromycin Resistance Observational (MICRO) study. J Gastrointestin Liver Dis 2011;20:235–9.

182. **Nishizawa T, Suzuki H, Matsuzaki J, Muraoka H, Tsugawa H, Hirata K, et al.** Helicobacter pylori resistance to rifabutin in the last 7 years. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5374–5.

183. **Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Kodaira C, Furuta T.** Resistance of Helicobacter pylori to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:1457–61.

184. **Kim JY, Kim N, Park HK, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, et al.** Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains and eradication rate according to gastroduodenal disease in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;58:74–81.

185. **Miendje Deyi VY, Bontems P, Vanderpas J, De Koster E, Ntounda R, Van den Borre C, et al.** Multicenter survey of routine determinations of resistance of Helicobacter pylori to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. J Clin Microbiol 2011;49:2200–9.

186. **Ayala G, Galva´ n-Portillo M, Chihu L, Fierros G, Sa´nchez A, et al.** , Study Group Resistance to antibiotics and characterization of Helicobacter pylori strains isolated from antrum and body from adults in Mexico. Microb Drug Resist 2011;17:149–55.

187. **Goh KL, Manikam J, Qua CS.** High-dose rabeprazole-amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for Helicobacter pylori treatment failures. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1097–102.

188. **Miehlke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, Kuhlisch E, Berning M, Madisch A, et al.** Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin and amoxicillin for second-line or rescue treatment of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2011;16:420–6.

189. **Sezikli M, Cetinkaya ZA, Gu¨ zelbulut F, Yes¸il A, Alt No¨ z ME, Ulu N, et al.** Efficacy of the combination of tetracycline, amoxicillin, and lansoprazole in the eradication of Helicobacter pylori in treatment-naı¨ve patients and in patients who are not responsive to clarithromycin-based regimens: A Pilot Study. Gut Liver 2012;6:41–4.

190. **Hori K, Miwa H, Matsumoto T.** Efficacy of 2-week, second-line Helicobacter pylori eradication therapy using rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole for the Japanese population. Helicobacter 2011;16:234–40.

191. **Hu TH, Chuah SK, Hsu PI, Wu DC, Tai WC, Chiu YC, et al.** Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for Helicobacter pylori. Am J Med Sci 2011;342: 177–81.

192. **Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, Kurt R, Pinarbasi B, Nazik H, et al.** Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer. South Med J 2011;104:579–83.

193. **Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, Sakitani K, Hayakawa Y, Yoshida S, et al.** Sitafloxacin resistance in Helicobacter pylori isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. Int J Antimicrob Agents 2012;39:352–5.

194. **Gu LY, Lin WW, Lu H, Chen XY, Ge ZZ, Li XB**. Quadruple therapy with medications containing either rufloxacin or furazolidone as a rescue regimen in the treatment of Helicobacter pylori-infected dyspepsia patients: a randomized pilot study. Helicobacter 2011;16:284–8.

195. **Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V.** Furazolidone based therapies for Helicobacter pylori infection: a pooled-data analysis. Saudi J Gastroenterol 2012;18:11–7.

196. **Gisbert JP, Calvet X.** Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:209–21.

197. **Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina- Infante J, Rodrigo L, et al**. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three Helicobacter pylori eradication failures. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:941–7.

198. **Li G, Li L, Yu C, Chen L.** Effect of vitamins C and E supplementation on Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Br J Nutr 2011;106:1632–7. Epub 2011 Aug 3. PubMed PMID: 21810287.

199. **Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY**. Optimal therapy for Helicobacter pylori infections. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:79–88.

200. **Soto G, Bautista CT, Roth DE, Gilman RH, Velapatin˜ o B, Ogura M, et al.** , Gastrointestinal Physiology Working Group in Peru Helicobacter pylori reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. J Infect Dis 2003;188:1263–75.