



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

فاعلية كل من المشاركة الثنائية المضاعفة والرابعة التشاركية
كخط أول في علاج الملتوية البوابية

Effectiveness of High Dose Dual and Quadruple Concomitant Therapies as First Line Therapy of Helicobacter Pylori

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الهضمية

إعداد طالب الدراسات العليا

أحمد علي المصطفى

المشرف

أ.د. أحمد وسوف

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

ب

قرار الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

ب- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة أقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

أحمد علي المصطفى

الأبحاث المنشورة المرتبطة بالبحث

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلمي وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

وأخص بالذكر:

المدرس الدكتور أحمد وسوفه

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملية. لك منا أسمى آيات الشكر والتقدير والاحترام. كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والدي (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الفصل الأول - الإطار العام للبحث	
الفصل الثاني - أدبيات البحث	
٦	البحث الأول: لمحة عامة عن الملتوية البوابية
١٠	البحث الثاني: إمراضية الملتوية البوابية
١٥	البحث الثالث: الدور الممرض للملتوية البوابية
٣٠	البحث الرابع: التشخيص والعلاج
الفصل الثالث - منهجية البحث, وإجراءاته	
الفصل الرابع - نتائج البحث, ومناقشته	
٤٨	البحث الأول: عرض نتائج البحث
٥٦	البحث الثاني: مناقشة نتائج البحث
٦٠	البحث الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية
الفصل الخامس - الخلاصة, والتوصيات	
المراجع	

فهرس الأشكال التوضيحية والجداول

الصفحة	الأشكال
٨	الشكل (١): الملتوية البوابية
١٤	الشكل (٢): استعمار المخاطية المعدية
١٨	الشكل (٣): مراحل تطور العدوى بالملتوية البوابية
الصفحة	الجداول
١٢	الجدول (١): عوامل الارتباط عند الخلية الجرثومية والمستقبلات المقابلة لها عند المضيف
٤٩	الجدول (٢): توزيع الحالات حسب الجنس
٤٩	الجدول (٣): توزيع الحالات حسب الفئات العمرية
٥٠	الجدول (٤): توزيع الحالات حسب وجود التدخين
٥٠	الجدول (٥): توزيع الحالات حسب وجود استهلاك للكحول
٥١	الجدول (٦): توزيع الحالات حسب وجود الداء السكري
٥١	الجدول (٧): توزيع الحالات حسب أسباب تحري الملتوية البوابية
٥٢	الجدول (٨): توزيع الحالات حسب نتيجة التنظير الهضمي
٥٢	الجدول (٩): توزيع الحالات حسب أسباب التسرب من الدراسة
٥٣	الجدول (١٠): توزيع التسرب حسب المجموعات العلاجية
٥٣	الجدول (١١): توزيع الحالات حسب أسباب التسرب
٥٤	الجدول (١٢): توزيع الحالات حسب التأثيرات الجانبية المشاهدة
٥٤	الجدول (١٣): التوزيع حسب إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية

٥٥	الجدول (١٤): التوزع حسب نسبة المطاوعة على العلاج
٥٥	الجدول (١٥): توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة وفق PP analysis
٥٥	الجدول (١٦): توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة وفق ITT analysis
٦١	الجدول (١٧): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة
٦١	الجدول (١٨): المقارنة حسب توزع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس
٦٢	الجدول (١٩): المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها
٦٣	الجدول (٢٠): المقارنة حسب وجود التدخين
٦٣	الجدول (٢١): المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي
٦٤	الجدول (٢٢): المقارنة حسب نتيجة العلاج
٦٤	الجدول (٢٣): المقارنة حسب حدوث التأثيرات الجانبية
٦٥	الجدول (٢٤): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة
٦٥	الجدول (٢٥): المقارنة حسب توزع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس
٦٦	الجدول (٢٦): المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها
٦٧	الجدول (٢٧): المقارنة حسب وجود التدخين
٦٧	الجدول (٢٨): المقارنة حسب وجود استهلاك للكحول
٦٨	الجدول (٢٩): المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي
٦٨	الجدول (٣٠): المقارنة حسب نتيجة العلاج
٦٩	الجدول (٣١): المقارنة حسب التأثيرات الجانبية

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

الاختصار	معنى الاختصار
WHO	منظمة الصحة العالمية (World Health Organization)
NAP	البروتين المنشط للعدلات (Neutrophil Activating Protein)
ROI	مركب الأكسجين الوسيطى الفعال (Reactive Oxygen Intermediate)
PAI	مجموعة المورثات الممرضة (Pathogenicity Island)
IARC	الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (International Agency For Research Cancer)
GERD	الجزر المعدي المريئي (Gastroesophageal Reflux Disease)

الملخص

خلفية البحث: الملتوية البوابية (*Helicobacter pylori*) هي جرثومة ذات شكل حلزوني سلبية الغرام، تقيس طولاً ٣,٥ ميكرون وعرضاً ٠,٥ ميكرون، وتستعمر مخاطية المعدة من خلال حركيتها وقدرتها على إفراز إنزيم اليورياز بالإضافة لقدرتها على الالتصاق بالخلايا الظهارية لمخاطية المعدة ، وينتج عن استعمارها مخاطية المعدة العديد من الأمراض كالتهاب المعدة والقرحة المعدية وسرطانة المعدة، كما تشير الدراسات إلى أفضلية مشاركة دواء واحد من زمرة مثبطات مضخة البروتون PPI مع اثنين أو ثلاثة من الصادات الحيوية ذات الفاعلية ضد الملتوية البوابية لمدة أسبوعين على المشاركة مع صاد حيوي واحد، وتم وضع العديد من المشاركات الدوائية كبروتوكولات متقنة موصى بها كخط أول لعلاج الملتوية البوابية والتي كانت نتائج استخدامها جيدة في البداية ثم لوحظ بعد ذلك تدني نسبة الشفاء من الإصابة بسبب تزايد المقاومة الجرثومية للملتوية البوابية، وبناءً على ذلك لا تزال الدراسات مستمرة لإيجاد مشاركات ذات فاعلية أكبر في إنهاء الخمج بالملتوية وبتأثيرات جانبية أقل.

هدف البحث: يهدف البحث إلى تقييم فعالية علاج الملتوية البوابية في كل من العلاج الثنائي عالي الجرعة والعلاج الرباعي التشاركي غير المعتمد على البيزموت كخط معالجة أول، ومقارنة النتائج.

المواد والطرائق: دراسة تجربة استباقية معشاة متوازنة، تم فيها اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم، ثم الاستجواب والفحص السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة تم تشخيص الملتوية البوابية عن طريق الفحص النسيجي للخزعات المأخوذة من مخاطية المعدة خلال إجراء التنظير الهضمي العلوي، وتم تقسيم المرضى المشخصين إلى مجموعتين وفق العلاج المستخدم إلى المجموعة الأولى: (Esomeprazol، Amoxicillin)، والمجموعة الثانية: (Metronidazole، Amoxicillin، Clarithromycin، Esomeprazol) لمدة ١٤ يوم، وبعد شهر من إيقاف العلاج تحري وجود الملتوية البوابية، إضافة لتحري التأثيرات الجانبية للعلاج.

النتائج: بلغت نسبة الشفاء عموماً ٧٧,١٥%، وكانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث وصلت إلى ٧٩% مقابل ٧٥,٢٥% في مجموعة العلاج الثنائي، دون وجود فارق إحصائي هام، كما كانت نسبة حدوث التأثيرات الجانبية عموماً أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت ٤٥,٣% مقابل ٢٧,٦% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وكان الإسهال أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة العلاج الثنائي بنسبة ١١,٩% وكذلك في مجموعة العلاج الرباعي بنسبة ١٩,١% من مجمل الحالات

الكلمات المفتاحية: فاعلية، المشاركة الثنائية، المضاعفة، الرباعية، التشاركية، الملتوية، البوابية.

الفصل الأول

الإطار العام للبحث

أولاً-المقدمة:

الملتوية البوابية (*Helicobacter pylori*) هي جرثومة ذات شكل حلزوني سلبية الغرام، تقيس طولاً ٣,٥ ميكرون وعرضاً ٠,٥ ميكرون، وتستعمر مخاطية المعدة من خلال حركيتها وقدرتها على إفراز إنزيم اليورياز بالإضافة لقدرتها على الالتصاق بالخلايا الظهارية لمخاطية المعدة ، وينتج عن استعمارها مخاطية المعدة العديد من الأمراض كالتهاب المعدة والقرحة المعدية وسرطانة المعدة.

وتشير الدراسات إلى أفضلية مشاركة دواء واحد من زمرة مثبطات مضخة البروتون PPI مع اثنين أو ثلاثة من الصادات الحيوية ذات الفاعلية ضد الملتوية البوابية لمدة أسبوعين على المشاركة مع صاد حيوي واحد، وتم وضع العديد من المشاركات الدوائية كبروتوكولات متفقة موصى بها كخط أول لعلاج الملتوية البوابية والتي كانت نتائج استخدامها جيدة في البداية ثم لوحظ بعد ذلك تدني نسبة الشفاء من الإصابة بسبب تزايد المقاومة الجرثومية للملتوية البوابية.

وبناء على ذلك لا تزال الدراسات مستمرة لإيجاد مشاركات ذات فاعلية أكبر في إنهاء الخمج بالملتوية وبتأثيرات جانبية أقل.

ثانياً-بعض الدراسات السابقة:

الدراسة الأولى: وهي دراسة إيرانية قام بها Behsood Yadollahi⁽⁹⁴⁾ وزملاؤه في إيران، ونشرت في مجلة Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench عام 2022 بعنوان:

Efficacy of 14-day concomitant quadruple therapy and 14-day high-dose dual therapy on H. pylori eradication

الدراسة الثانية: وهي دراسة مغربية قام بها Meriem Zeriuoh⁽⁹⁵⁾ وزملاؤه في المغرب، ونشرت في مجلة Zeriuoh et al. Cureus عام 2020 بعنوان:

Non-Bismuth Quadruple Therapy, Sequential Therapy or High-Dose Esomeprazole and Amoxicillin Dual Therapy for First-Line Helicobacter pylori Eradication: A Prospective Randomized Study

ثالثاً-مشكلة البحث:

تشير آخر الإحصائيات إلى الانخفاض المستمر لمعدل الشفاء من الخمج بالملتوية البوابية باستخدام المشاركات الدوائية الحالية الموصى بها كخط أول في المعالجة وذلك نتيجة تزايد المقاومة الجرثومية للملتوية البوابية للصادات الحيوية المستخدمة في هذه المشاركات، وفي هذا السياق البحثي لا تزال الدراسات مستمرة لإيجاد مشاركات ذات فاعلية أكبر في إنهاء الخمج بالملتوية وبتأثيرات جانبية أقل.

رابعاً-هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم فعالية علاج الملتوية البوابية في كل من العلاج الثلاثي عالي الجرعة والعلاج الرباعي التشاركي غير المعتمد على اليزموت كخط معالجة أول، ومقارنة النتائج.

خامساً-أهمية البحث:

يسهم هذا البحث في معرفة العلاج الأفضل للملتوية البوابية.

سادساً-منهج البحث، وأدواته:

تجربة استباقية معشاة متوازية ، تم فيها اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم، تم الاستجواب والفحص السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة بحيث تم سؤالهم عن سوابقهم الجراحية والمرضية والدوائية، ثم تم تشخيص الملتوية البوابية عن طريق الفحص النسيجي للخزعة المأخوذة من منطقة غار المعدة خلال إجراء التنظير الهضمي العلوي بعد تطبيق صبغة الهيماتوكسيلين والإيوزين، أو عن طريق اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز ذو النوعية والحساسية العاليتين، وتم تقسيم المرضى المشخصين إلى مجموعتين: حيث أُعطيت المجموعة الأولى العلاج الثنائي وتم إعطاء المجموعة الثانية العلاج الرباعي التشاركي، وبعد أربعة أسابيع من إيقاف المعالجة تم إجراء اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز لجميع المرضى حيث السلبية تعني نجاح استئصال الملتوية البوابية، وعلى العكس تعني إيجابية الاختبار استمرار الإصابة بالملتوية البوابية.

الفصل الثاني

أدبيّات البحث

البحث الأول

لمحة عامة عن الملتوية البوابية

تُعد جرثومة الملتوية البوابية (*Helicobacter pylori*) من الجراثيم سلبية الغرام، حلزونية الشكل، وتعيش بشكل أساسي في مخاطية المعدة وهي الطريقة الوحيدة التي تستطيع بها الجرثومة التطفل على المضيف.^(١,٢)

وتُعد الإصابة بالملتوية البوابية مشكلة صحية عامة تنتشر في جميع أنحاء العالم خاصة في البلدان النامية أكثر من المتطورة، وعلى الأرجح أنها ترتبط بالعوامل الاجتماعية والاقتصادية أكثر من العامل العرقي.^(٣,٤)

أولاً - اكتشاف جرثومة الملتوية البوابية:

تم التعرف على هذا النوع الجرثومي عام ١٩٨٢ من قبل العالم الإيطالي Giulio Bizzozero من خلال أبحاثه والتي لم تأخذ حيزاً كبيراً من الاهتمام حتى عام ١٩٨٣ حيث تم عزل الجرثومة من عينات مأخوذة من الغشاء المخاطي لمرضى مصابين بأمراض التهاب المعدة المزمن والقرحة الهضمية على يد العالمان الأستراليان Marchalle و Waren، وأكدت نتائج هذه الأبحاث وجود علاقة وطيدة بين هذه الأمراض وبين تلك الجراثيم الحلزونية وسميت عندها بجراثيم الملتوية البوابية.^(٥,٦)

وهذه التسمية Helicobacter pylori مشتقة من اللاتينية حيث أن كلمة Helix تعني حلزوني الشكل وكلمة Pylorus يُقصد بها منطقة البواب.

ثانياً - صفات الملتوية البوابية:

هي جراثيم سلبية الغرام، حلزونية الشكل (تأخذ شكل حرف S)، وتتراوح أبعادها بين ٢,٥ و ٥ ميكرومتر، نهايتها مستديرة، غير متبوعة، لا تنتج الصباغ، وعلى سطحها يوجد حبيبات من متعددة الفوسفات polyphosphate، متحركة بواسطة (٤-٨) سياط قطبية التوضع.

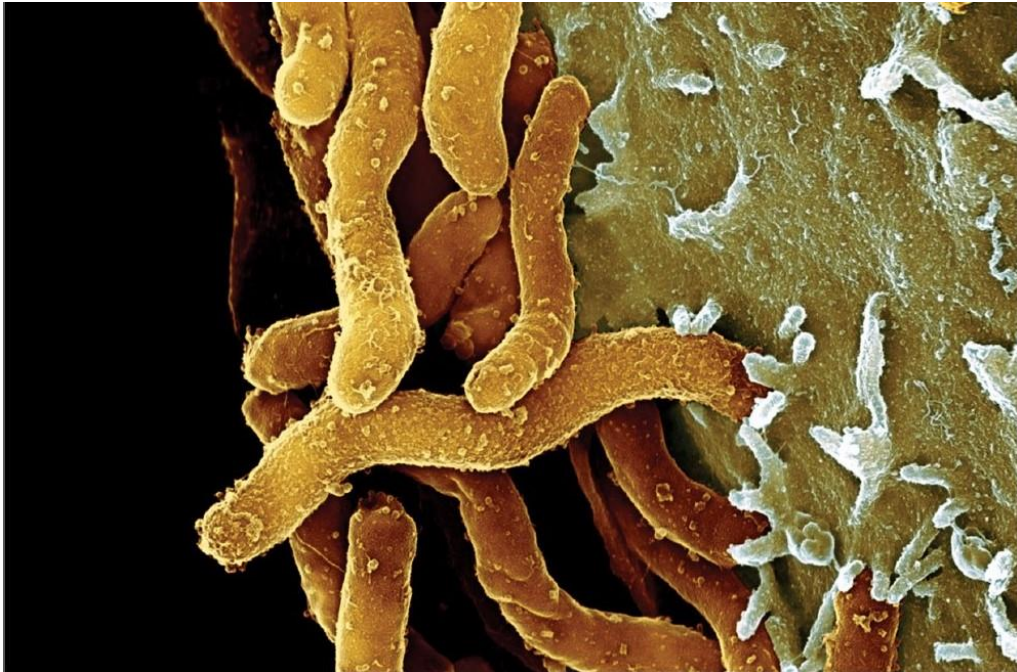
تظهر مستعمراتها على الوسط (Blood Agar) شفافة وبقطر يتراوح بين ١ و ٢ ملم حيث تتحول خلاياها إلى شكل كروي Coccoid Shape في المستعمرات الهرمية، وهذا الشكل الكروي يساعد على تحمل الظروف الخارجية.

تنمو بشكل جيد بوجود الهواء الحاوي على ١٠% من CO₂ و ٥% من O₂، وتنمو عزلات جراثيم الملتوية البوابية عند درجة الحرارة ٣٧ درجة مئوية، وبعض العزلات تنمو بشكل سيء عند ٣٠ درجة مئوية ولا تنمو عند درجة ٢٥ درجة مئوية.

وهي بطيئة النمو تحتاج ٣-٥ أيام كي تنمو على سطح وسط الزرع الصلب ومن الملاحظ أنها لا تنمو خلال يومين إلا في حالات إعادة الزرع بحيث يمكن للمستعمرات في هذه الحالة أن تنمو على سطح وسط الزرع خلال ٤٨ ساعة.

ومن الصفات الأخرى:

- لا تنمو بوجود ١% من الحمض الأميني glycine أو ١,٥% من NaCl.
- إيجابية اليورياز، الكاتلاز والأكسيداز.
- لا تُرجع النترات أو الهيبورات.
- يتطلب نموها الحموض الأمينية التالية:
- (Arginine, Histidine, Leucine, Methionine, Phenylalanine, Valine).
- قادرة على تخمير سكر الجلوكوز.



الشكل (١): الملتوية البوابية^(١١)

ثالثاً- توضع جراثيم الملتوية البوابية:

تتوضع هذه الجراثيم عموماً في المعدة والعفج، ويمكن لها ان تتوضع في منطقة المري إلا أن المركز الرئيسي لجراثيم الملتوية البوابية هي منطقة غار المعدة ولذلك فإن الخزعة المأخوذة للدراسة والتشخيص تؤخذ من منطقة غار المعدة.

تتوضع جراثيم الملتوية البوابية ضمن الطبقة المخاطية، حيث يعتبر المكان المناسب لنموها وتكاثرها لأن درجة حموضة المعدة في هذه المنطقة تكون قريبة من الاعتدال كذلك قدرة هذه الجراثيم نفسها على إفراز أنزيم اليورياز الذي تزيد فعاليته ١٠-١٠٠ مرة عن فعالية أنزيمات اليورياز المفرزة من قبل الأنواع الجرثومية الأخرى حيث يعمل هذا الأنزيم على تفكيك البولة إلى غاز CO₂ ومركب النشادر مما يخفض من حموضة المعدة ويمكن الجرثوم من العيش ضمن هذه البيئة الحامضية.^(٨)

البحث الثاني

إمراضية الملتوية البوابية

يوجد في المعدة توازن بين كمية الحمض المنتج من قبل عدد من الخلايا المعدية المتخصصة بإفراز الحمض المعدي وبين إفراز المادة المخاطية، ويحدث تطور للقرحة في حال حدوث خلل في هذا التوازن حيث إن هذا الخلل قد يسمح للحمض المعدي بالوصول إلى بطانة المعدة وإتلافها، وفي حال الإصابة بالملتوية البوابية تحدث أذية في الغشاء المخاطي وبالتالي السماح للحمض المعدي بإحداث القرحة الهضمية، كما ارتبط وجود هذه الجراثيم مع أمراض أخرى كبعض أنواع سرطانات المعدة، ومن الجدير بالذكر أن معظم الأشخاص المصابين بالملتوية البوابية لا تتطور لديهم أعراض خطيرة وهامة بشكل مباشر، فالملتوية البوابية تحتاج لعدد من السنوات لتسبب القرحة الهضمية.^(٨١٠)

أولاً- القدرة الإراضية للملتوية البوابية:

تُعد الملتوية البوابية من أهم مسببات القرحة المعدية والعفجية حيث تُعد مسؤولة عن ٩٥% من حالات القرحة العفجية وعن ٧٠-٨٠% من حالات القرحة المعدية عند الإنسان، مع العلم بأن ١٥% فقط من المرضى المصابين بالجرثومة (*H.pylori*) تتطور لديهم القرحة الهضمية، حيث أن الفوعة الجرثومية تلعب دوراً مهماً واستجابة المريض تلعب دوراً آخر في حدوث المرض.^(١١)

وقد تم تصنيف الملتوية البوابية من قبل منظمة الصحة العالمية WHO بأنها المسبب الأول لسرطان المعدة كذلك بالاشتراك مع عدد من العوامل الأخرى كنقص فيتامين C، كما وتسبب الملتوية البوابية أغلب حالات السرطانات الغدية المعدية (Adenocarcinoma)، كما تُعتبر مسببة للمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات (MALT lymphoma).^(١٢)

وتعود قدرتها الإراضية إلى امتلاكها لعدة عوامل تعمل على مساعدتها في حماية نفسها ضمن بيئة المعدة والتي تلعب دوراً هاماً في إحداث الفوعة الجرثومية ومن هذه العوامل:

- ✓ شكلها الحلزوني الذي يساعد على اختراق طبقة المخاط المغلفة لبطانة المعدة والاختباء في عمق هذه الطبقة والهروب قدر المستطاع من حموضة المعدة العالية، وقدرتها على الاختباء تساعد أيضاً على مقاومة التقلصات العضلية التي تقوم بإفراغ المعدة بشكل منتظم.^(١٦)
- ✓ امتلاك السياط التي تلعب دوراً هاماً في عملية الاستعمار بالإضافة لدورها الأساسي في الحركة.^(١٣)

- ✓ قدرتها العالية على إفراز أنزيم اليورياز، فلهذا الأنزيم دور هام في حماية الجرثوم من الوسط الحامضي حيث يصنع لها بيئة معتدلة الحموضة تساعد على العيش ضمن المعدة، كما يلعب

هذا الأنزيم دور مستضد غريب وبذلك يعمل على تنشيط الجهاز المناعي مسبباً أذية غير مباشرة لطبقة الخلايا الظهارية، كما أن اليوريا المتفككة تؤدي إلى انطلاق مواد غازية تلعب دوراً مخرشاً لهذه الطبقة.

✓ لها القدرة على استعمار بطانة المعدة من خلال تشكيلها للعديد من عوامل الارتباط (Addhesion) مثل BabA والذي يرتبط مع بروتين Lewis الموجود على سطح الخلايا الظهارية لمخاطية المعدة.

الجدول (١): عوامل الارتباط عند الخلية الجرثومية والمستقبلات المقابلة لها عند المضيف

عوامل الارتباط عند الملتوية البوابية	مستقبلات الخلية المضيفة
H.pylori aA, NAP	N-cetylneuraminyllactose (sialic acid)
BabA	Lewis b
LPS antigen O (Lewis X); NAP	Lewis X

✓ قدرتها العالية على إفراز العديد من الأنزيمات التي تساعدها على إحداث الأمراض ومنها:

☒ أنزيم الكولاجيناز Collagenase الذي يهضم ويذيب طبقة المخاط المغلفة لظهاريّة

المعدة ويخفض لزوجتها ويساعد الجرثوم على التنقل بحرية، كذلك تفرز إنزيمات الليباز

والبروتياز والتي لها القدرة الكبيرة على التخریب السريع لجزيئات المخاط حيث تعمل على

تحويل متعددات الغليكوبروتين المخاطية Mucus Glycoprotein polymers إلى

غليكوبروتين Glycoprotein، وبذلك تتمكن جراثيم الملتوية البوابية من إضعاف الطبقة

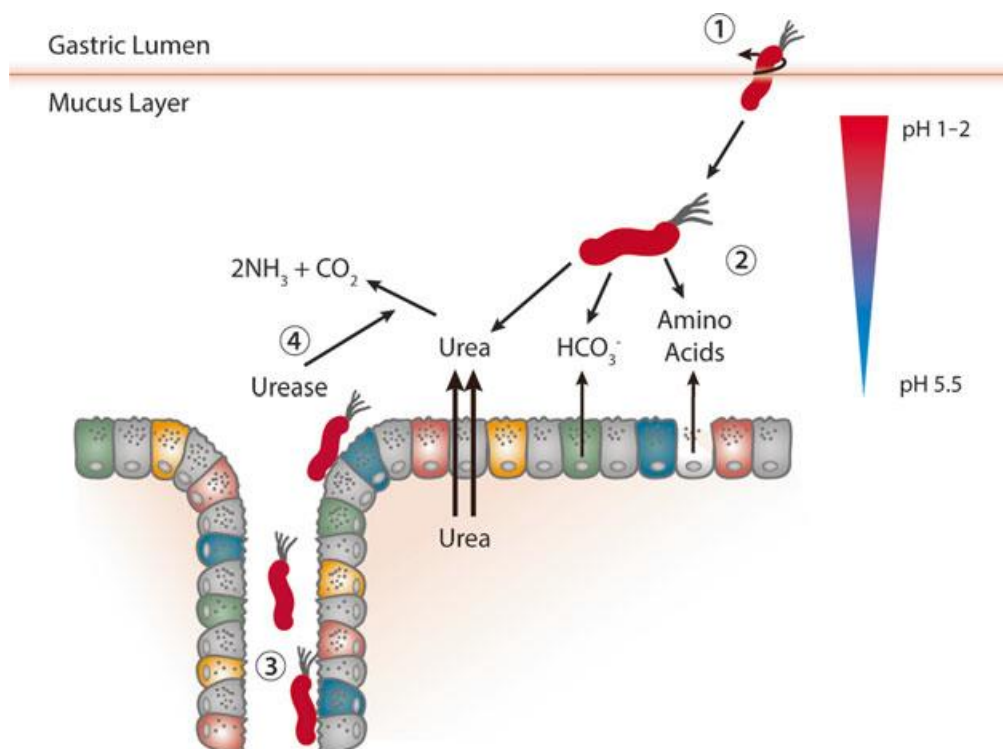
المخاطية المشكلة للحاجز الدفاعي الأول في المعدة. (٦)

✕ وأثبتت العديد من الدراسات الدور الهام للبروتين الذي تفرزه جراثيم الملتوية البوابية والذي تم تمييزه وتنقيته ويدعى (H.pylori –NAP Neutrophil Activating Protein) حيث يعمل هذا البروتين على حث الكريات البيضاء على التوجه لمكان وجود الجراثيم والتي تعمل على إنتاج مركب الأكسجين الوسيطى الفعال Reactive Oxygen (ROI) الذي تفرزه جراثيم الملتوية البوابية للوسط الخارجي ويتمتع بخصائص مناسبة للبيئة الحامضية كما أنه يبقى فعالاً حتى لو تم تعديل حموضة المعدة ويصبح مقاوماً للحمض والببسين.^(١٤،١٥)

✓ وجود مجموعة المورثات الممرضة (PAI) Pathogenicity Island:

✕ إن السلالات المعزولة من عدة أشخاص من الملتوية البوابية تختلف وراثياً فيما بينها إلى حد كبير ومع أن هذه السلالات تكون متماثلة في المظهر إلا أن شيفراتها الوراثية تختلف كثيراً (وقد توجد عدد من السلالات المختلفة في معدة شخص واحد)^(١٦)، كما أن بعض سلالات الملتوية البوابية تمتلك عدد من المورثات والتي يطلق عليها (PAI) Pathogenicity Island وتسهم في إحداث الفوعة الجرثومية^(١٧)، حيث تم عزل نسبة أعلى من السلالات الجرثومية الحاوية على مجموعة من هذه المورثات من مرضى يعانون من القرحة الهضمية وذلك مقارنة من نسبة عزلها من مرضى لا يعانون من القرحة.

✕ وتشمل (PAI) Pathogenicity Island حوالي ٤٠ مورثة والتي تتواجد أو تغيب كمجموعة ويؤدي تعطيل بعض هذه المورثات إلى إيقاف عمل أحد المورثات الأخرى ومن أهم هذه المورثات والمسؤولة عن إحداث الفوعة الجرثومية عند جراثيم الملتوية البوابية مورثتي VagA و CagA.



الشكل (٢): استعمار المخاطية المعدية^(١١٢)

البحث الثالث

الدور المرض للملتوية البوابية

أولاً- الإضطرابات الهضمية:

1-القرحات الهضمية:

يُعزى حدوث القرحة الهضمية عادةً إلى تشارك العديد من العوامل المسببة ولكنه يُنسب في الغالب إلى جراثيم الملتوية البوابية، حيث استطاعت الكثير من الدراسات إثبات الدور المؤكد والهام للملتوية البوابية في إحداث القرحات المعدية والعفجية^(١٨،١٩)، وبأن القضاء على جراثيم الملتوية البوابية يخفض نسبة تكرار القرحات (وهذا الانخفاض يلاحظ عند المرضى الذين لا يتعاطون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) في حالات القرحة العفجية و ٧٠-٨٠% من حالات القرحة المعدية.

وتتدخل عدد من العوامل بإمكانية إحداث جراثيم الملتوية البوابية للقرحات الهضمية ومنها:

✓ الميل الوراثي للمضيف.

✓ الاختلاف في طبيعة المادة الوراثية للعزلات الجرثومية، يعود لطبيعة السلالة الجرثومية نفسها

التي تعمل على إحداث أذية في خلايا المعدة، ومن الممكن لجراثيم الملتوية البوابية أن

تتسبب بإحداث التهاب المعدة السطحي المزمن عند جميع المصابين ونسبة ١٠-١٥% من

الأمراض المعدية الحادة عند بقية المرضى المصابين بالملتوية البوابية.^(١٣)

وإن نجاح الجراثيم وبقائه يكمن ببطء حياته داخل المعدة، فأغلب المصابين لا تظهر عندهم الأعراض ونسبة قليلة جداً من المرضى تظهر لديهم أعراض تحتاج لعناية طبية.

ويمكن للقرحة أن تمتد حتى جوار الأوعية الدموية التي تدعم جدار المعدة والعفج وبالتالي قد تؤدي إلى تسرب الدم إلى النسيج المتقرح وهذا ما يُدعى بالقرحة النازفة Bleeding Ulcer، وتتجلى أعراضها ببراز مدمى قاتم نتيجة خروج الدم مع الفضلات، كما يمكن للقرحة أن تتفد وتخرق كامل طبقات جدار المعدة مسببةً الانتقاب، وتدعى هذه الحالة بالقرحة المنقوبة Perforated Ulcer، وفي هذه الحالة يعاني المريض من حالة بطن حادة، حيث تتسرب الجراثيم العصارة المعدية والأنزيمات إلى التجويف البطني وتسبب التهاباً في الغشاء البريتواني وتستدعي هذه الحالة معالجة طبية سريعة.^(٦٠٣)

2- التهاب المعدة المزمن الفعال Chronic Active Gastritis:

يصيب هذا المرض منطقة الغار بشكل أساسي وتعتبر جراثيم الملتهوية البوابية هي المسؤول الأول عن إحداث هذا المرض وذلك نتيجة امتلاكها للعديد من العوامل الممرضة.

3- عسر الهضم Dyspepsia:

وهو مجموعة من الأعراض يشعر بها المريض في الجزء العلوي من البطن مثل (الشعور والامتلاء والشبع المبكر، الشعور بالحرقة أو الألم في منطقة الشرسوف، الغثيان والإقياء)، قد ينتج هذا الاضطرابات عن العديد من الأسباب، وقد قامت العديد من الدراسات بربط وجود جراثيم الملتهوية البوابية مع هذا الاضطراب كواحدة من أشيع المسببات.^(٢٠٢١)

4- سرطان المعدة Gastric Cancer:

ويُعد السرطان المعدي واحد من أكثر الأمراض سوءاً بالعالم^(٢٢)، وإن ٩٠% من حالات سرطان المعدة هي حالات السرطانة الغدية Adenocarcinomas والتي تصيب الخلايا الظهارية المبطننة للأنسجة الغدية، والتي تتجم عن سلسلة من التبدلات تحصل في المعدة على مدى فترة زمنية طويلة.^(٢٣)

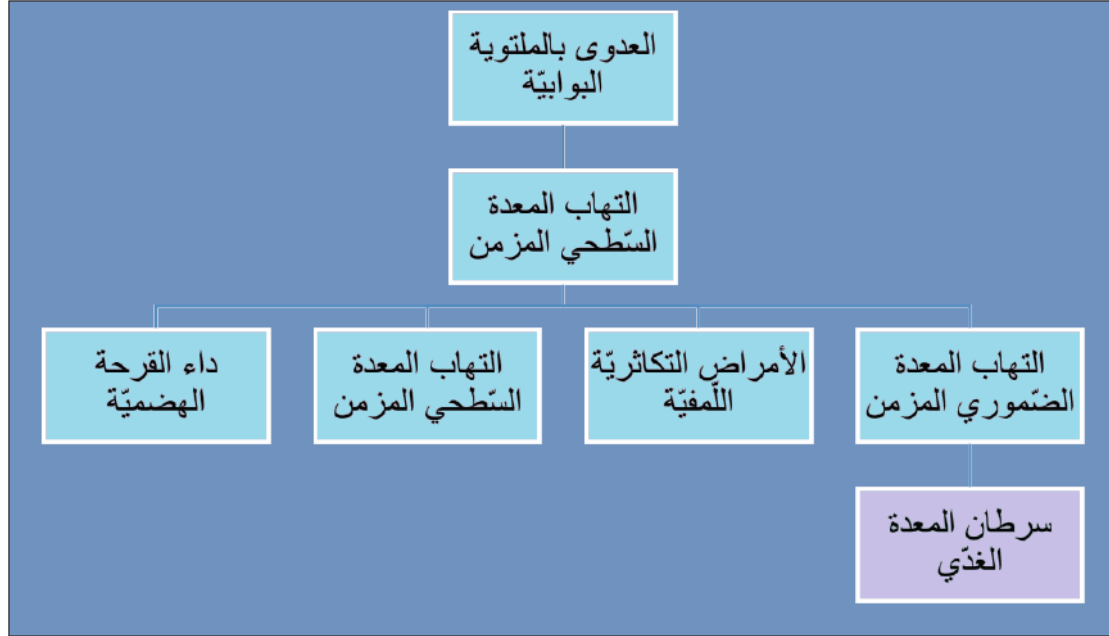
وبالرغم من الدور الأساسي للملتهوية البوابية في إحداث الأمراض غير الورمية في المعدة فإن لها أيضاً دوراً أساسياً في إحداث سرطان المعدة، حيث تُعد الملتهوية البوابية الجرثومة الوحيدة المتورطة في إحداث الأورام السرطانية المعدية عند الإنسان^(٢٤،٢٥)، حيث تم الربط بين العدوى بجراثيم الملتهوية البوابية وبين الإصابة بسرطان المعدة وذلك من قبل منظمة الصحة العالمية WHO وكذلك من قبل الوكالة الدولية لأبحاث السرطان IARC (International Agency For Research Cancer)^(٢٦)، وتم تصنيف هذه الجرثومة كعضوية مسببة للسرطان وذلك بناءً على عدد من الدراسات التي أُجريت من قبل علماء في مجال علم الأوبئة.^(٢٧)

وتم الاعتماد في تلك الدراسات على أن بعض عزلات جراثيم الملتهوية البوابية تعتبر مسؤولة عن حدوث التهاب المعدة السطحي Superficial Gastritis، وفي المرحلة التالية (قد تدوم عدة عقود من الزمن) يؤدي هذا الالتهاب السطحي إلى حدوث آفات (أذيات) أشد خطورة في جدار المعدة تدعى التهاب المعدة الضموري Atrophic Gastritis^(٢٨)، وقد يؤدي هذا الالتهاب إلى تبدلات أخرى في مخاطية المعدة منها الحؤول المعوي Metaplasia وعسرة التصنع (Dysplasia) وهما حالتان تسبقان السرطان المعدي في تسلسل تطوره.^(٢٩،٣٠،٣١)

ويتطور التهاب المعدة الضموري بعد حوالي ١٠ سنوات من حدوث الالتهاب السطحي ويمتد الالتهاب الضموري من الغدد البوابية إلى الغدد الفؤادية وكذلك إلى جسم المعدة.

وبالتالي فإن طول فترة العدوى له أهمية كبيرة في مستوى الإلراضية التي تحدثها جراثيم الملتهوية

البوابية.



الشكل (٣): مراحل تطور العدوى بالملتهوية البوابية^(٢٨)

وبالتالي تتطور العدوى بالملتهوية البوابية مسببة التهاب المعدة السطحي المزمن خلال عدة أشهر، وفي حال عدم المعالجة فإنها قد تستمر مدى الحياة عند معظم الأشخاص، حيث ستتطور لدى قسم منهم الإصابة بالقرحة الهضمية أو الأمراض التكاثرية اللفمية أو التهاب المعدة الضموري المزمن الذي قد يؤدي في النهاية إلى الإصابة بسرطان المعدة الغدي.

يتشارك عدد كبير من العوامل الأخرى إلى جانب جراثيم الملتهوية البوابية الخطر في إمكانية إحداث سرطان المعدة الغدي^(١٤)، فتطور سرطان المعدة يعتمد على وجود وارتباط العديد من العوامل المؤهبة معاً ومنها:

- الاختلافات الجينية بين عزلات جراثيم الملتهوية البوابية والتي تؤدي إلى الاختلاف في سمية

العزلات الجرثومية.

- الاختلاف في الخصائص الوراثية بين المرضى.
- الأطعمة المملحة والمدخنة المحتوية على مادة النيتروز أمين Nitrosamines-N.
- فقر الطعام بالخضروات والفواكه، نظراً لأثر النظم الغذائية الخاصة على سرطان المعدة ودور الأغذية الصحية ومنها الفواكه والخضروات على الوقاية من هذا المرض.^(٣١,٣٢)
- يلعب تقدّم العمر دوراً هاماً في تطور الأمراض أيضاً.
- كما أثبتت العديد من الدراسات الدور الهام للتدخين في زيادة خطر الإصابة بمرض سرطان المعدة.^(٣٣,٣٤)

ومن العوامل الهامة في إحداث جراثيم الملتوية البوابية لسرطان المعدة هو إفراز الخلايا الجرثومية لمواد تعمل على حث الخلايا المناعية على التوجه لمكان الالتهاب وإفراز هذه الخلايا المناعية لمواد قاتلة للجراثيم، وحيث تتسبب هذه المواد بنفس الوقت بإحداث أذية للمادة الوراثية لخلايا المضيف الأمر الذي يُنقص من عمليات الموت المبرمج لخلايا الظهارية المعدية Apoptosis، فتقود هذه التغيرات إلى إعادة تنظيم الخلايا في النسيج والذي يقود إلى خسارة نسيج المعدة Atrophy ونمو نسيج معوي بدلاً منه Metaplasia، الذي قد يكون نسيجاً معوياً كاملاً (طبيعياً) أو ناقصاً (شاذاً)، وهذا التشوه في شكل ووظيفة النسيج وأيضاً نموه الشاذ والمختلف عن الخلايا المعوية الطبيعية يؤدي إلى حدوث التحول السرطاني في النهاية.^(٦)

5- جراثيم الملتنوية البوابية ولمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات

:MALT Lymphoma

يُعرف الجهاز اللمفاوي بأنه الجهاز الحاوي على السائل اللمفاوي وخلايا الدم البيضاء حيث يمكن أن يُصاب هذا الجهاز بأمراض عدة مثل ورم الغدد اللمفاوية، وأغلب حالات أورام الغدد اللمفاوية تحدث في خلايا الدم البائية أو التائية.

وعلى الرغم من مساهمة جراثيم الملتنوية البوابية في إحداث سرطان الأنسجة الغدية فإنها بحضورها المطول في نسيج المعدة وإحداثها للحالات الالتهابية المزمنة تساهم أيضاً في إحداث لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات، والذي هو عبارة عن نوع من أنواع الأورام اللمفاوية Lymphoma (٣٥،٥٣).

وتمكن العديد من العلماء من إثبات أن لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطية المعدية Gastric MALT Lymphoma يرتبط بنسبة عالية مع وجود سلالات من جراثيم الملتنوية البوابية الممرضة الحاوية على مورثة CagA، وعزى العلماء إمرضية هذا النوع الجرثومي نتيجة تحفيزها للخلايا الالتهابية على التسلل لمكان الالتهاب والذي قد يعمل على إحداث تغير خلوي بالإضافة إلى التأثير في تكاثر الخلايا مما يؤدي إلى تطور ورمي خبيث في النسيج اللمفاوي، وحيث تقوم الخلايا اللمفاوية الشاذة B cells بالتجمع في نقطة معينة، يؤدي هذا التجمع العالي في المنطقة إلى إزاحة الخلايا الطبيعية وبالتالي إلى فقدانها وظيفتها. (٦)

ومن جهة أخرى لوحظ انخفاض نسبة MALT Lymphoma بمقدار ٧٠-٩٠% بمجرد إنهاء الخمج بجراثيم الملتنوية البوابية في معدة المريض. (٣٦،٣٧،٣٨)

6- الجزر المعدي المريئي Gastroesophageal Reflux Disease (GERD):

كشفت العديد من الدراسات عن وجود علاقة بين الإصابة بالملتوية البوابية وتناقص الخطر بتطور مرض مري باريت وهو أحد أهم مضاعفات الجزر المعدي المريئي، وهي حالة تنشأ إثر الضرر المستمر للغشاء المخاطي الذي يسببه داء الجزر المعدي المريئي، والعديد من الدراسات أظهرت أن أمراض التهاب المري تزداد بعد استئصال هذه الجراثيم.^(١٣)

وعلى الرغم من ملاحظة هذه العلاقة بين استئصال الملتوية البوابية وبين ازدياد خطر الإصابة بالجزر المعدي المريئي، إلا أنه بالمقابل كان هنالك العديد من الدراسات الأخرى والتي أخفقت في إثبات ذلك.

ثانياً- الإضطرابات غير الهضمية:

1- الأمراض القلبية والوعائية:

كشف العديد من العلماء عن وجود علاقة بين الملتوية البوابية والأمراض القلبية الوعائية، حيث يمكن أن يكون هذا الجرثوم عاملاً مساعداً في حدوث المرض القلبي الإكليلي، حيث لوحظ ارتفاع واضح لأضداد هذا الجرثوم في مصول المرضى المصابين باحتشاء في العضلة القلبية^(٣٩)، كما قام العديد من الباحثين بربط العدوى بالملتوية البوابية الحاوية على مورثتي VacA و CagA مع الأمراض القلبية^(٤٠،٤١)، ومع ذلك فإن هذه العلاقة بين الملتوية البوابية والأمراض القلبية لا تزال موضع جدل وتحتاج إلى المزيد من الدراسات.

2- فقر الدم:

من الملاحظ أن الملتوية البوابية تسبب إنقاص نسبة الحديد في الدم، وهذا يُعزى إلى اعتبار الحديد عامل ضروري لنمو هذا النوع الجرثومي من جهة ومن جهة أخرى تُؤثر هذه الجراثيم سلباً على عملية نقل حمض الأسكوربيك (الضروري لامتصاص الحديد) نتيجة لتخريبها للخلايا المعدية.^(٤٢،٤٣)

بالإضافة لذلك ينتج أيضاً عن الإصابة بالملتوية البوابية انخفاض نسبة الهيموغلوبين في الجسم بسبب إحداثها للقرحات الهضمية التي تترافق مع حالات النزف في المراحل المتقدمة وبالتالي فقدان كميات معتبرة من الدم.

3- الأمراض الجلدية:

من الأمراض الجلدية المنتشرة العد الوردي Rosacea Acne الذي يصيب كبار السن عادةً، ولقد لوحظ بأن مرضى العد الوردي لديهم ازدياد في انتشار أضرار جراثيم الملتوية البوابية بنسبة تصل حتى ٨٠% من المرضى.^(٤٤)

ثالثاً- الملتوية البوابية وجهاز المناعة:

تعمل جراثيم الملتوية البوابية على تجنب جهاز المناعة وذلك لتحقيق العدوى المزمنة، فمن خلال فترة التعايش الطويلة لجراثيم الملتوية البوابية مع البشر طورت هذه الجراثيم طرق فريدة في مقاومة جهاز المناعة.

رابعاً - العدوى بالملتوية البوابية:

يحدث اكتساب العدوى بجراثيم الملتوية البوابية في كثير من الأحيان خلال مرحلة الطفولة، حيث يمكن لهذه الجراثيم أن تقوم باستعمار الغشاء المخاطي للمعدة وتدوم مدى الحياة، وفي أحيان أخرى يمكن أن يكون انتقالها إلى معدة الإنسان انتقالاً عابراً ولا يدوم طويلاً^(٤٥،٤٦)، وتم في عدد من الدراسات التحري عن العدوى بهذا النوع الجرثومي خلال مراحل الطفولة المختلفة وتبين بأن نسبة التخلص من جراثيم الملتوية البوابية عند الأطفال أعلى من نسبة حدوث الإصابة المزمنة بها وإحداثها للعدوى.^(٣٠)

واستطاع عدد من الباحثين ربط معدل حدوث العدوى بجراثيم الملتوية البوابية ونسبة التخلص منها خلال مرحلة الطفولة بالمستوى المعيشي للطبقات الاجتماعية المختلفة التي ينتمي لها الأطفال^(٤٨)، حيث إن نسبة كل من اكتساب العدوى و التخلص منها يختلف بين الأطفال الذين ينتمون إلى طبقات اجتماعية وعرقية مختلفة بناء على نتائج إحدى الدراسات.^(٤٩)

أما عند إجراء مقارنة بين المراحل العمرية المتقدمة ومرحلة الطفولة فقد وجدت العديد من الدراسات بأن هنالك ازدياداً في نسب الإصابة بجراثيم الملتوية البوابية عند الفئات العمرية المتقدمة، ومن هذه الدراسات ونتائجها: دراسة استرالية بينت أن نسبة انتشار الملتوية البوابية عند عمر ١-٤ سنوات كانت ٤% لتصل إلى ٥٩% عند أعمار بين ٥٠ و ٥٩ سنة^(٥٠)، وكذلك في دراسة تايوان بينت بأن معدل انتشار جراثيم الملتوية البوابية ضمن أطفال لا تتجاوز أعمارهم ١٠ سنوات كانت ٢٧% مقابل ٧٢% ضمن مراحل عمرية تجاوزت ٤٠ سنة.^(٥١)

خامساً- انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية:

على الرغم من أن العدوى بالملتوية البوابية يمكن أن تحدث في جميع بلدان العالم إلا أنه هناك اختلافات كبيرة وهامة في نسب انتشار هذه العدوى بين بلدان العالم المختلفة، وعلى العموم يكون هذا الانتشار في البلدان النامية أعلى منه في البلدان المتطورة، فمثلاً بإجراء مقارنة بين نسبة انتشار الملتوية البوابية في نيجيريا والتي تصل فيها إلى ٨٥% من السكان نجدها أعلى بكثير من تلك المسجلة في إنكلترا والتي لا تتجاوز ٣٠% من السكان.^(٩)

وقامت العديد من الإحصائيات المتعلقة بدراسة انتشار واكتساب العدوى بالملتوية البوابية في البلدان المختلفة بعزو وجود هذا الاختلاف في نسبة الانتشار إلى أهمية اكتساب العدوى في سن الطفولة حيث إن العدوى تحدث في العديد من الأحيان في سن مبكرة أي تحت ١٠ سنوات، ووجدت هذه الدراسات أن نسبة الإصابة بين أطفال البلدان المتطورة دون ١٠ سنوات تكون بين ٠-٥% مقابل ١٣-٦٠% من أطفال البلدان النامية، أما فوق عمر ١٠ سنوات فتكون نسبة اكتساب العدوى متماثلة تقريباً بين البلدان المختلفة.^(٩)

سادساً- طرق انتقال الملتوية البوابية:

إن العدد القليل من جراثيم الملتوية البوابية المعزولة من مصادر غير بشرية يشير إلى أن الاتصال المباشر (من شخص لآخر) هو أكثر الطرق شيوعاً لنقل الجرثوم^(٥٢,٥٣)، حيث تقترح هذه الفرضية بأنه كلما زاد الاتصال بين الأشخاص كلما زادت معه نسبة انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية، إذ يمكن ملاحظة انتشار هذه الظاهرة بين أطفال العائلة الواحدة، ويُشار هنا بأن خطر إصابة الأطفال في حالة إصابة الأم بجراثيم الملتوية البوابية يكون أعلى منه في حالة الأمهات غير المصابات بهذا النوع الجرثومي، ولقد قام العالم Malaty وزملاؤه بإثبات الدور الأساسي الذي تلعبه الأمهات المصابات

بالمלתوية البوابية ي نقل العدوى، حيث قام بمراقبة التغيرات في ٤٦ عائلة يابانية حيث أظهرت هذه الدراسات بأن الخطر النسبي لاكتساب أطفال أمهاتهم مصابة بهذا النوع الجرثومي قد زاد بنسبة ٦ مرات عن أطفال أمهاتهم سليمة غير مصابة^(٥٤,٥٥)، وبذلك نجد أن الانتشار الأكبر لجراثيم الملتوية البوابية يكون بين أطفال أمهاتهم مصابة بهذه الجراثيم، كما أكد هذه النتيجة العديد من الباحثين الآخرين^(٥٦).

1- طرق الانتقال بين الأشخاص:

الانتقال المعدي الفموي Gastro-Oral Transmission:

إن وجود جراثيم الملتوية البوابية في العصارة المعدية عند ٨٥% من حالات الإصابة بها يرجح احتمال أن تمثل هذه العصارة أحد الوسائل الهامة في انتقال الجرثوم من شخص لآخر، حيث قدمت العديد من الأبحاث مجموعة من الدلائل تشير إلى الدور الهام للانتقال المعدي-الفموي في انتشار جراثيم الملتوية البوابية وذلك خلال مرحلة الطفولة، فتقيؤ المفرزات المعدية إلى الفم عند الأطفال (وهو شائع عندهم) تمثل إحدى الطرق الهامة في انتقال العدوى.

الانتقال الفموي الفموي:

أُجريت العديد من الدراسات حول عزل الملتوية البوابية من اللويحات السنية لمرضى مصابين بها وقد كانت القدرة على تحديد DNA الجرثوم من التجويف الفموي متفاوتة بشكل كبير وذلك في عدد كبير من الدراسات، فبعضها فشل في الكشف عن المادة الوراثية للجرثوم ضمن اللويحات السنية عند المرضى المصابين بالقرحة الهضمية الناتجة عن جراثيم الملتوية البوابية، بالمقابل استطاعت العديد من الدراسات الأخرى تحديد وجود جراثيم الملتوية البوابية في منطقة الفم وبالتالي دعم فرضية الانتقال الفموي لهذا النوع الجرثومي^(٥٧,٥٨).

وتقترح هذه الدراسات وغيرها بأن لعدد من العادات الثقافية والاجتماعية دور في زيادة انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية، فمثلاً في أفريقيا تقوم الأمهات بمضغ الطعام قبل إعطائه لأطفالهن لمساعدتهم في بلع الطعام بسهولة وهذا ما يمكن أن يزيد من نسبة انتشار الإصابة بالملتوية البوابية، كما ولاستخدام عيدان الطعام الصينية وتداولها من شخص لآخر وكذلك الطعام المشترك يزيد من نسبة انتشار هذا النوع الجرثومي.^(٥٩)

الانتقال البرازي الفموي:

تشير العديد من الدراسات بأن جرثومة الملتوية البوابية تعد من الأنواع الجرثومية غير المتكيفة للانتقال بشكل جيد خلال الأمعاء، وبينت هذه الدراسات بأن حساسية الملتوية البوابية للصفراء كبيرة حيث لهذه المادة تأثير قاتل عليها في معظم الأحيان، لذا فإن احتمال بقائها حية في الأمعاء هو احتمال ضعيف، ولذلك فقد باءت العديد من المحاولات لزراعة جراثيم الملتوية البوابية من البراز بالفشل، ولكن فيما بعد تم عزلها من براز الإنسان، حيث استطاع الباحث Thomas عزل جراثيم الملتوية البوابية من براز ١٠ أطفال مصابين بهذا النوع الجرثومي من أصل ٢٣ طفل وذلك من خلال دراسته التي أجراها في قرية غامبية، وعزى الباحث قدرته على عزل جراثيم الملتوية البوابية من البراز إلى سوء التغذية عند هؤلاء الأطفال حيث تكون فترة عبور الجراثيم خلال الأمعاء فترة قصيرة وتأثير مادة الصفراء عليها يكون ضعيفاً وهذا ما قد يسمح لها بالبقاء بحالتها الإغاثية^(٦٠).

أما نتائج محاولات عزل المادة الوراثية الخاصة بجراثيم الملتوية البوابية من براز المرضى وذلك بطريقة PCR فقد كانت نتائجها متغايرة فمنهم من استطاع عزلها بنسب عالية جداً ومنهم من لم يستطع عزلها سوى بنسب بسيطة.^(٦١،٦٢،٦٣)

وبالتالي فإن عزل DNA جراثيم الملتوية البوابية من عينات أخذت من براز المرضى يدعم فرضية انتقال الملتوية البوابية عن طريق (براز-فم)، ولكنه لا يدل بالضرورة على أن الجرثوم موجود في البراز في حالته الحية viable bacteria، فهو يعزل DNA الخاص بالجرثوم فقط.

الانتقال بين الحيوان والإنسان:

بينت العديد من الدراسات بأنه يمكن اعتبار عدد من الأنواع الحيوانية مصدراً هاماً لنقل العدوى بجراثيم الملتوية البوابية، وقد اهتمت عدد من الدراسات بالتحري عن مصادر انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية وبينت أن هناك ارتفاع في نسبة هذا الانتشار بين العمال الذين يعملون ضمن أماكن ذبح الحيوانات مقارنة مع عمال حرف أخرى ليس لها علاقة بالحيوانات أو منتجاتها.^(٦٤)

وهناك دراسة أخرى استطاعت عزل سلالات من جراثيم الملتوية البوابية من قرد Rhesus، كما وتم أيضاً عزل سلالات أخرى من معدة وأمعاء حيوانات أخرى كالقطط، حيث اقترح الباحثون بأن هذه الحيوانات قد تلعب دوراً هاماً كمستودع لجراثيم الملتوية البوابية.^(٦٥،٦٦)

وقد بينت العديد من المراجع بأن الذباب المنزلي قد يلعب دوراً في نقل جراثيم الملتوية البوابية.^(٧)

الانتقال بواسطة الماء:

تم إجراء عدد من الدراسات للتعرف على الدور الذي يمكن أن يلعبه الماء كمصدر في نقل العدوى، ولوحظ في هذه الدراسات بأن الأطفال الذين يتناولون الخضار غير المطبوخة والمروية بمياه المجاري لديهم انتشار متزايد لجراثيم الملتوية البوابية، وتعددت الدراسات التي دعمت فرضية اعتبار الماء كمصدر هام في نقل العدوى بجراثيم الملتوية البوابية.^(٦٧)

وفشلت العديد من المحاولات لزراعة جراثيم الملتوية البوابية من الماء، وقد يعزى ذلك للشكل الكروي الذي يأخذه الكائن الحي في البيئة المائية وهو شكل غير قابل للزراعة.

وبالتالي وعلى الرغم من تلك الأبحاث العديدة التي درست انتشار الملتوية البوابية في بيئات مختلفة فإنها لم تستطع تسجيل تواجد هام لهذا الجرثوم خارج الإنسان و بعض الحيوانات، وهذا يُفسر بعدم امتلاكها للإنزيمات المطلوبة التي تمكنها من العيش في الشروط الهوائية أو اللاهوائية، لذا فإن احتمال وجودها في البيئات الطبيعية هو احتمال ضعيف.

2-العوامل المؤثرة في انتقال جراثيم الملتوية البوابية:

عوامل اجتماعية واقتصادية:

أكدت معظم الدراسات على أهمية الحالة الاجتماعية والاقتصادية للإنسان في انتقال العدوى بالملتوية البوابية وخاصةً في مرحلة الطفولة، حيث قامت العديد من الدراسات بتحديد أهمية الدور المعيشي الاقتصادي والاجتماعي وذلك من خلال إجراء مقارنة في نسبة انتشار هذا النوع الجرثومي بين الطبقات الاجتماعية المختلفة، وتبين من ذلك أن نسبة انتشار العدوى بالملتوية البوابية يرتبط عكسياً مع الحالة الاجتماعية للأشخاص.^(٥٤)

ويمكن ملاحظة تأثير المستوى المعيشي على انتشار جراثيم الملتوية البوابية في البلدان التي سجلت تحسناً في المستوى المعيشي والاقتصادي خلال العقود الماضية كاليابان مثلاً والتي سجلت إصابات مرتفعة في الفترات الماضية وانخفضت كثيراً خلال السنوات المتتالية والذي تم ربطه مع تحسن الوضع الاجتماعي والاقتصادي لهذه الدولة^(٦٩).

كما أكدت العديد من الدراسات على الدور الهام للمستوى الصحي المنخفض في ازدياد انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية وخاصةً في مناطق غياب الماء الجاري النظيف.^(٦٨)

إضافةً إلى العلاقة بين الكثافة السكانية مع ازدياد انتشار العدوى^(٥٤)، كما أن المستوى الثقافي يلعب دوراً لا يقل أهمية عن المستوى الاقتصادي والاجتماعي في انتشار العدوى، وبالتالي فإن جميع هذه

العوامل تساعد في زيادة فرص انتشار العدوى بجراثيم الملتوية البوابية.^(٧٠)

الاستعداد الوراثي:

جرت عدة محاولات لربط العامل الوراثي مع اكتساب العدوى بالملتوية البوابية ومنها دراسة Malaty وزملاؤه حيث أُجريت مقارنة بين ١٠٠ توأم حقيقي من حيث اكتساب العدوى بين كلا الفردين من هؤلاء التوائم، وأكد الباحثون في نتيجة هذه الدراسة على أهمية العوامل الوراثية في زيادة قابلية الأشخاص لاكتساب العدوى، حيث أبدت التوائم الحقيقية تماثلاً في نسبة ميلها لاكتساب العدوى.^(٥٤)

الفصل الرابع

التشخيص والعلاج

أولاً-التشخيص:

يجب تحري الملتوية البوابية في الحالات التالية وذلك حسب توصيات مؤتمر Maastricht V

2016:(٧٩)

- قرحة هضمية معدية أو عفجية أو قرحة هضمية سابقة.
- عسرة هضم غير مستقصاة.
- لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطية المعدية MALToma.
- بعد استئصال تنظيري لسرطان المعدة باكر.
- أقارب الدرجة الأولى لمريض سرطان معدي.
- مرضى المعالجين بشكل مزمن بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية أو الجرعات المنخفضة من الأسبرين مع قصة سابقة لقرحة هضمية.
- فقر الدم بعوز الحديد الناكس الغير مفسر.
- فرقرية نقص الصفائح الأساسية.
- عوز فيتامين B12.

وهناك العديد من الاختبارات المتوفرة لتشخيص الملتوية البوابية، تقسم الى اختبارات غازية (تنظيرية) وأخرى غير غازية، وإن اختيار أحدها يعتمد على الحالة السريرية للمريض والتكلفة والتوفر، ومعظمها بحاجة إيقاف الصادات الحيوية ٤ أسابيع ومثبطات مضخة البروتون أسبوعين على الأقل قبل إجراء الاختبار.

الاختبارات الغازية: اختبار اليورياز، الفحص النسيجي، الزرع الجرثومي.

الاختبارات الغير غازية: عيار الأضداد المصلية، اختبار المستضد البرازي، اختبار نفس اليوريا الموسومة.

❖ التشخيص المصلي Serology:

سريع الإجراء، غير غازي، رخيص الثمن، يستخدم في إجراء المسوح، سلبيته الكاذبة منخفضة، ولكنه يعطي إيجابية كاذبة بعد العلاج حيث لا يمكنه التمييز بين الإنتان القديم أو الفعال بسبب استمرار وجود الأضداد في المصل عند معظم المرضى بعد الشفاء، ولذلك ينحصر استخدامه في تشخيص الإصابة لدى المرضى الذين لم يسبق لهم تلقي العلاج للملتوية البوابية، كما لا يمكن اعتماده للتحقق من الشفاء بعد انتهاء المعالجة، يتم إجراؤه بعدة طرق كالتراص الجرثومي، وتثبيت المتممة، والتألق المناعي اللامباشر، والمقايضة المناعية الأنزيمية، ومقايضة الادمصاص المناعي المرتبط ELISA الذي يعد الطريقة الأشيع ويمتلك أفضل حساسية ونوعية، يتوفر العديد من أنماط الكيئات المصلية المستخدمة التي تختلف حساسيتها ونوعيتها تبعاً للمستضدات المستخدمة.^(٨٠)

❖ التشخيص النسيجي Histopathologic Diagnosis:

تعد طريقة مثالية لكنها غازية وغالية الثمن، إن الفحص النسيجي إلى جانب دوره في إثبات وجود الملتوية البوابية فإنه يقوم أيضاً بتقييم الأمراض المحدثّة بالملتوية البوابية وشدتها كالتهاب المعدة المزمن والضمور المعدي والحوّول المعوي، يمكن رؤية الملتوية البوابية بالمجهر العادي بالتكبير العالي في طبقة المخاط السميكة لسطح الظهارة المعدية، ومن الصعب رؤيتها في مناطق الضمور المعدي أو الحوّل المعوي أو حواف القرحات وإنما تشاهد في المخاطية السليمة المجاورة لهذه القرحات، يتم تطبيق تلوين الهيماتوكسيلين-إيوزين بشكل روتيني الذي يملك حساسية و نوعية ٩٠% وتختلف حسب خبرة الفاحص وكثافة وجود عضيات الملتوية، وبالتالي ففي حال وجود التهاب معدة مزمن يجب إجراء تلوينات خاصة كتلوين غيمزا Giemsa stain أو تلوين الفضة silver stain اللذين يملكان حساسية ونوعية أعلى، أو حتى القيام بإجراء التلوينات المناعية إن لزم (IHC) immunohistochemistry.^(٨١)

❖ الزرع الجرثومي Culture:

تعد الملتوية البوابية جرثومة صعبة الزرع تتطلب أوساطاً خاصة، نوعيته تقارب ١٠٠% أما حساسيته منخفضة ٥٠-٧٠%، وتتأثر حساسية الزرع بعدة عوامل منها تناول الصادات الحيوية أو مثبطات مضخة البروتون قبل قطف الخزعات بالإضافة إلى عدد وموقع الخزعات المأخوذة، لأن توزع الملتوية البوابية ضمن مخاطية المعدة عادةً ما يكون بقعياً (حيث يجب قطف خزعتين بالحد الأدنى إحداها من غار المعدة والأخرى من جسم المعدة)، ومن العوامل الأخرى التي تؤثر كذلك في حساسية الزرع طريقة نقل العينة وخبرة مخبري الجراثيم ونوع الوسط المستخدم في الزرع، يتطلب نموها ٣-٤ أيام وفي الحالات السلبية يمدد الزرع حتى ١٠ أيام، نلجأ للزرع بحال التعنيد على أكثر من خطين علاجين وذلك من أجل إجراء اختبار التحسس الجرثومي للصادات.^(٨٢)

❖ اختبار نفس اليوريا الموسومة C-Urea Breath Test:

اختبار بسيط غير غازي آمن يفيد في التشخيص المبدئي وفي إثبات الشفاء بعد العلاج، حساسيته ونوعيته تقارب الـ ١٠٠%، يعتمد على فعالية اليورياز التي تمتلكها الملتهوية البوابية فتقوم بشطر ثاني أكسيد الكربون من البولة لتشكل الأمونيا وتطلق غاز CO₂، وبهذا الشكل يتم كشف غاز ثنائي أكسيد الكربون الموسوم في النفس بعد تناول المريض لكبسولة تحوي اليوريا الموسومة بالكربون C13.^(٨٣)

❖ المستضد البرازي H. pylori Stool Antigen:

اختبار سهل وبسيط غير غازٍ وسريع، عالي الدقة للتشخيص المبدئي ولمتابعة الشفاء بعد العلاج في الأطفال والبالغين، رخيص نسبياً، الطرق الحديثة التي تعتمد على الاضداد وحيدة النسيلة أكثر دقة من الطرق التي تعتمد الاضداد عديدة النسائل، تصل حساسيته إلى ٩٤% ونوعيته تقارب الـ ١٠٠%.^(٨٤)

❖ اختبار اليورياز السريع:

اختبار غير مباشر يعتمد على فعالية إنزيم اليورياز للملتهوية البوابية الذي يقوم بشطر اليوريا لتشكل الأمونيا مما يرفع درجة حموضة PH الوسط المحيط والذي يكشف بواسطة كاشف لوني حساس لدرجة الحموضة PH ، يتطلب خزعة من مخاطية معدية التي توضع على مادة تحوي اليوريا وكاشف لوني معتمد على PH، يملك حساسية ٨٠%-٩٥% ونوعية تفوق ٩٥% - ١٠٠%، غير مكلف إلا أنه يتطلب إجراءً غازياً مكلفاً (تنظير هضمي علوي مع قطف الخزعات)، ولكن عندما يجري التنظير فإن اختبار اليورياز أقل كلفة من الفحص النسيجي.^(٨٥)

ثانياً-التدابير العلاجية للملتوية البوابية:

تم تقييم العديد من التدابير العلاجية للملتوية البوابية استناداً إلى العديد من الدراسات وبناء على عدد من الدراسات التي أُجريت تبين أن العلاج المثالي للملتوية البوابية لم يُحدد بعد، وإن التدابير المختارة قد تكون مؤثرة ولكن العديد من الاعتبارات يجب أخذها بالحسبان كالكلفة، التأثيرات الجانبية، وسهولة الاستخدام.(٧١،٧٢)

1-علاجات الخط الأول First-line therapy:

العديد من التدابير العلاجية تم اقتراحها كخط أول في علاج الملتوية البوابية وتتضمن ثلاثي الكلاريثرومايسين ورباعي البزموت والعلاج الهجين، ولكن في النهاية يعتمد قرار اختيار البروتوكول العلاجي المناسب على بيانات نسب ونوع المقاومة الجرثومية للذراي المنتشرة في المنطقة، وعلى نوع الصادات الحيوية التي تعرض لها المريض في حال وجود قصة علاج حديث بالصادات الحيوية، وكذلك على توافر الأدوية في السوق المحلية(١٠٥):

العلاج الثلاثي:(٧٢،٧٣)

التدبير العلاجي البدئي للملتوية البوابية هو العلاج الثلاثي:

١-دواء واحد من زمرة مثبطات مضخة البروتون: لانسوبرازول ٣٠ ملغ مرتين يومياً، أو أومبىرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً أو بانتوبرازول ٤٠ ملغ مرتين يومياً أو رابىرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً أو ايسومبىرازول ٤٠ ملغ مرة يومياً.

٢-أموكسيسيللين ١ غرام مرتين يومياً ويمكن استبداله بالميترونيدازول ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً وذلك في حال وجود حساسية للبنسيلينات لدى المريض.

٣-كلاريثرومايسين ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.

العلاج الرباعي: (٧٤،٧٥)

يتألف العلاج الرباعي من:

١-دواء من زمرة مثبطات مضخة البروتون.

٢-البزموت ٥٢٥ ملغ أربع مرات يومياً.

٣-تيتراسيكلين ٥٠٠ ملغ أربع مرات يومياً.

٤-الميترونيدازول ٢٥٠ ملغ أربع مرات يومياً.

يُعد العلاج الرباعي علاجاً بدئياً في المناطق التي يكون فيها الجرثوم مقاوماً للكلاريثرومايسين والميترونيدازول أو عند الأشخاص المتعرضين حديثاً لهذين الصادين.

وبينت المراجعة المنهجية أن الفترة المثالية للعلاج بالبروتوكولين السابقين هي ١٤ يوماً. (١٠٧)

العلاج الهجين Hybrid therapy:

تم اقتراح العديد من البروتوكولات التي يمكن أن تُستخدم كخط أول في المناطق التي تنتشر فيها ذراري مقاومة للكلاريثرومايسين أو لدى المرضى الذين لديهم تعرض حديث للصادات، و يُسمى هذا العلاج بالهجين لكونه يجمع ما بين العلاج الرباعي التشاركي والعلاج التتابعي، ولقد بينت الدراسات المجرة أن العلاج الهجين يرفع معدل الشفاء من الإصابة بالملتهوية البوابية وخاصة في المناطق التي تحوي على ذراري مقاومة للكلاريثرومايسين (١٠٢،١٠٣)، ومن هذه البروتوكولات:

- أومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+أموكسيسيلين ١ غرام مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام) تُتبع بالأومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+كلاريثرومايسين ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً+تينيدازول (أو ميترونيدازول) ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام).
- أومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+أموكسيسيلين ١ غرام مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام) تُتبع بالأومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+ليفوفلوكساسين ٢٥٠ ملغ مرتين يومياً+تينيدازول (أو ميترونيدازول) ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام).
- أومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+أموكسيسيلين ١ غرام مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام) تُتبع بالأومبيرازول ٢٠ ملغ مرتين يومياً+ليفوفلوكساسين ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً+تينيدازول (أو ميترونيدازول) ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً (لمدة خمسة أيام).^(٧٧,٧٨)

2-علاجات الخط الثاني Second-line therapy:

- تُستخدم بروتوكولات الخط الثاني من المعالجة بعد حدوث فشل المعالجة ببروتوكولات الخط العلاجي الأول، من الهام تجنب إعادة استخدام علاج الخط الأول الذي كان قد استخدم سابقاً لدى المريض، كما يجب إضافة صاد حيوي واحد على الأقل مختلف عن الصادات التي استخدمت في خط المعالجة الأول.^(١٠٤,١٠٢)
- لقد تم اقتراح العديد من البروتوكولات العلاجية كخط ثانٍ للمعالجة، ولكن يشكل كل من رباعي البزموت وثلاثي الليفوفلوكساسين البروتوكولين الأساسيين في خط المعالجة الثاني وذلك في حال لم يكن قد تم استخدامهما لدى المريض من قبل.^(١٠٤)

3-العلاج الإنقاذي (علاجات الخط الثالث) Rescue or third-line

:therapy

- لابد قبل البدء بعلاج الخط الثالث إجراء التنظير الهضمي لقطف الخزعات من مخاطية المعدة وإرسالها لإجراء الزرع الجرثومي واختبار التحسس للصادات. (١٠٤،١٠٢)
- كما من الهام جداً تجنب استخدام أي الصادات الحيوية التي قد استُخدمت سابقاً لدى المريض. (١٠٦)

ثالثاً-المقاومة الجرثومية:

كشفت العديد من الدراسات عن وجود مقاومة لدى العديد من عزلات جراثيم الملتوية البوابية للصادات الحيوية المستخدمة في العلاج، حيث أبدت هذه الجرثومة ارتفاعاً واضحاً في مقاومتها لعدد من الصادات الحيوية، كما استطاعت هذه الدراسات تحديد عدد من المورثات المسؤولة عن هذه المقاومة. سجلت العديد من الدول الآسيوية ظهور العديد من حالات المقاومة الجرثومية لعزلات الملتوية البوابية تجاه الكلاريثرومايسين.

وتم تفسير هذه المقاومة تجاه الكلاريثرومايسين نتيجة استعمال هذه الصادات في علاج أمراض أخرى كإنتانات الطرق البولية حيث يتم إعطاؤه في مثل هذه الحالات بشكل منفرد دون أية مشاركة مع صادات أخرى فيكون تأثيره ضعيفاً على هذه الجراثيم مما قد يؤدي إلى ظهور المقاومة الجرثومية. (٤٧)

رابعاً-لقاح الملطوية البوابية:

إن أفضل لقاح من الناحية النظرية هو اللقاح المعتمد على أكثر من جزء غريب عن الجسم foreign molecules، وهذه الأجزاء الغريبة لن تساعد الجسم على إنتاج أكثر من نوع من الأضداد ولكنها تجعل الأمر أصعب على الجرثوم لكي يتطور وينجو من المناعة المتشكلة، ومن المهم أن تكون هذه الجزيئات غير متشابهة للجزيئات في جسم الإنسان لأنه يمكن أن يحدث تصالب مع جهاز المناعة cross-reactive antibodies and autoimmune.

والمشكلة الأساسية التي تواجه العلماء بالنسبة للقاح ضد الملطوية البوابية هو التباينات الكبيرة بين عزلات هذا النوع الجرثومي حيث أن هناك صعوبة كبيرة في إيجاد جزيئات متماثلة بين مختلف العزلات الجرثومية وغير مماثلة في نفس الوقت لجزيئات الإنسان، ولا يوجد لقاح متوفر للاستخدام حتى الآن.^(٦)

خامساً-أسباب فشل علاج الملتوية البوابية:

تعود إمّا إلى أسباب تتعلق بالجرثوم (مقاومة)، أو أسباب تتعلق بالطبيب (اختيار مضاد حيوي غير مناسب أو جرعة غير كافية أو عدد صادرات حيوية قليل أو مدة غير كافية، أو أسباب تتعلق بالمريض (عدم الالتزام بالدواء لعدم إدراك أهمية العلاج أو بسبب التأثيرات الجانبية للدواء).

❖ عوامل تتعلق بالملتوية البوابية:

○ **المقاومة للمضادات:** المثال الأشيع لها هي المقاومة على الكلاريثرومايسين الذي تطور بسبب الاستخدام الشائع للماكروليدات في علاج العديد من الأمراض الإنتانية وأشيعها الصدرية، وتعتبر المقاومة للكلاريثرومايسين السبب الرئيس لفشل القضاء على الملتوية البوابية حالياً، حيث سجلت العديد من المناطق في أوروبا وأمريكا نسب مقاومة فاقت الـ ٢٠%، وفي اليابان ازدادت نسبة المقاومة للكلاريثرومايسين من ١٨% في عام ٢٠٠٢ الى ٢٧% في عام ٢٠٠٧، وفي كوريا الجنوبية وصلت نسبة المقاومة الى ٣٧%.^(٨٦)

○ **عوامل أخرى:** بعض العوامل تنقص معدلات الشفاء كزيادة عدد عضيات الملتوية البوابية المستعمرة للمخاطية المعدية، والعضيات ذات الشكل العقدي بسبب انخفاض حساسيتها، سلبية الـ cagA، وجود vacA s2m2 allele مقارنةً بـ vacA s1m1 allele، وجود dupA.^(٨٧)

❖ عوامل تتعلق بالمضيف:

○ **الالتزام بالأدوية:** عدم الالتزام الدوائي أحد أشيع أسباب فشل العلاج، وإعطاء عدة أدوية سويةً يزيد احتمال الآثار الجانبية التي ينبغي شرحها للمريض والاستمرار بالعلاج بحال كانت بسيطة، يضطر حوالي ١٢% من المرضى إلى إيقاف العلاج بسبب الآثار الجانبية.^(٨٨)

○ **زيادة الإفراز الحامضي المعدي:** التثبيط الغير كافي لإفرازات المعدة الحامضية يسبب عدم ثباتية الصادات المعطاة ونقصاً بفعاليتها ضد الملتوية البوابية، ويعتمد مستوى تثبيط الإفراز الحامضي المعدي بشكل أساسي على مستوى التراكيز المصلية لمركبات مثبطات مضخة البروتون PPIs خلال اليوم، حيث أنه يتم استقلاب هذه المركبات من قبل الأنزيم CYP2C19 في جملعة الساييتوكروم cytochrome p450 في الكبد، وقد بينت الأبحاث و الدراسات المجراة بأن التراكيز المصلية لمركبات PPIs تختلف من شخص إلى آخر نتيجة لاختلاف نشاط هذا الأنزيم بين الأشخاص، وذلك بسبب ظاهرة تعدد الأشكال الجينية للإنزيم CYP2C19، وبناءً على ذلك يصنف المرضى تبعاً لنشاط CYP2C19 إلى سريع و متوسطي و بطيئي الاستقلاب، ومعظم الدراسات أثبتت معدلات شفاء أعلى لدى بطيئي الاستقلاب، ويتأثر جميع مركبات مثبطات الإفراز الحامضي PPIs بتفاوت نشاط الأنزيم CYP2C19، في حين يعتبر الريبيرازول المركب ذو الاستقلاب الأقل اعتماداً على CYP2C19 وبالتالي الأقل تأثراً بمعدل نشاطه.⁽⁸⁹⁾

○ **مدة العلاج:** زيادة مدة العلاج من ٧ أيام الى ١٤ يوماً أدى الى زيادة نسبة الشفاء ١٠%، ولكن بالمقابل ازدادت التكلفة والآثار الجانبية.⁽⁹⁰⁾

○ **الآثار الجانبية:** من أهم الآثار الجانبية الملاحظة (تطبل، حرقة فؤاد، نقص شهية، تغير طعم الفم ويعتبر الاشيع، إسهال، إقياء)، مع الاضطرار لإيقاف العلاج في ١,٨%.⁽⁹¹⁾

سادساً-نكس الإصابة بالملتوية البوابية:

يمكن تقسيم النكس إلى نمطين: الانتكاس recrudescence وعودة الانتان reinfection، يتم التمييز بينهما عبر تقنية بصمة الـ DNA fingerprinting technique:

○ **الانتكاس Recrudescence:** هو نكس الإنتان بنفس السلالة بعد الشفاء، يحدث عادةً خلال السنة الأولى، ومن عوامل الخطورة: عدم الالتزام بالعلاج الدوائي ووجود أطفال في المحيط وعدم فعالية الصادات المستخدمة في العلاج وقلة دقة الاختبار التشخيصي المستخدم في إثبات الشفاء؛ كالسلبية الكاذبة لاختبار اليورياز في مرضى التهاب المعدة الضموري والحوول المعوي؛ وهنا أهمية أخذ خزعات من الغار والجسم و إجراء تلوين غيمزا، أو إمكانية تحويل الملتوية البوابية لشكلها من العصوي الى العقدي الذي يصعب كشفه للنجاة من تأثير الصادات ولا تعود للشكل العصوي حتى زوال تأثير الصادات وتوفر البيئة المناسبة؛ وهنا تبرز أهمية الصاد المناسب والجرعة والمدة الكافيتين، كانت نسبة الانتكاس في كوريا عام ٢٠٠٨ بعد العلاج الثلاثي التقليدي ٤,٩%.^(٩٢)

○ **عودة الانتان Reinfection:** هو الخمج بسلالة جديدة من الملتوية البوابية بعد الشفاء من خمج سابق، يحدث عادةً بعد السنة الأولى من الشفاء نسبة عودة الانتان منخفضة في البلدان المتطورة حوالي ٠,٥-٢% بينما تكون عالية في البلدان النامية حتى ٢٣% ويعود السبب في ذلك لنفس أسباب الانتشار العالي في البلدان النامية والمنخفض في البلدان المتطورة (الحالة الاجتماعية الاقتصادية العالية والنظافة الجيدة).^(٩٢)

سابعاً-توصيات الكلية الأمريكية لأمراض الهضم (٢٠١٧) لعلاج

الملتوية البوابية:(٩٣)

إنّ التوصيات الأمريكية لاستطبابات استقصاء وعلاج الملتوية البوابية مماثله تماماً لتوصيات مؤتمر ماستريتش ٧، مع عدم كفاية الدليل للاستقصاء والعلاج في الحالات التالية (اللاعرضي مع قصة عائلية لسرطان المعدة، التهاب المعدة اللغاوي، بوليبيات فرط التصنع، الإقياء الحملي). أمّا بالنسبة للعلاج فقد وضعت ٧ بروتوكولات علاجية للاستخدام كخط أول؛ ثلاثة منها مع توصية قوية (الثلاثي التقليدي، رباعي البيزموت، الرباعي التشاركي) لمدة ١٤ يوماً؛ وأربعة أخرى مقترحة كخط أول (التتابعي التقليدي، الهجين، الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين، التتابعي المعتمد على الليفوفلوكساسين).

والتفاضل فيما بينها يكون بناءً على: سوابق التعرض لصادات معينة، الحساسية للبنسلينات، نسبة المقاومة للماكروليدات، فبحال المقاومة للماكروليدات منخفضة مع عدم تعرض سابق لها وغياب الحساسية للبنسلينات يعتبر الثلاثي التقليدي هو الأنسب، وبحال وجود حساسية للبنسلينات أو تعرض سابق للماكروليدات أو مقاومة عالية لها يعتبر رباعي البيزموت هو الأنسب.

وبحال فشل الخط الأول؛ يعتمد الخط الثاني على تحاشي الصادات المستخدمة في الخط الأول ويعد رباعي البيزموت أو الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين أو التشاركي أو الثلاثي المعتمد على الريفابوتين أو الثنائي عالي الجرعة الخطوط المفضلة.

وأوضحت التوصيات أهمية التأكد من الشفاء في جميع المعالجين بعد ٤ أسابيع من نهاية العلاج.

الفصل الثالث

منهجية البحث، وإجراءاته

أولاً-مكان الدراسة:

قسم الأمراض الباطنة في مشفى الموساة الجامعي بجامعة دمشق.

ثانياً-حجم العينة:

٢٢٤ مريضاً ممن شُخص لهم الإصابة بالملتوية البوابية تسرب منهم ٢٧ مريضاً وبقي ١٩٧ مريضاً تم توزيعهم في مجموعتين (١٠٩ مريضاً في مجموعة العلاج الثنائي و ١١٥ في مجموعة العلاج الرباعي) وفق العلاج المتبع.

ثالثاً-مجموعة الدراسة:

المرضى ممن شُخص لديهم الإصابة بالملتوية البوابية خلال المدة الزمنية التي أجري فيها هذا البحث.

رابعاً-معايير الإلتبعاد:

- ✓ المرضى الذين تلقوا معالجة سابقة للملتوية البوابية.
- ✓ المرضى ذو الأعمار أقل من ١٨ عاماً.
- ✓ المرضى الذين يعانون من فرط حساسية تجاه أحد الأدوية المستخدمة في التجربة.
- ✓ المريضات الحوامل والمرضعات.
- ✓ المرضى الذين أُجري لهم قطع معدة تام أو تحت تام.
- ✓ مرضى القصور الكلوي و التشمع.

خامساً-معايير التّضمين:

- ✓ المرضى بعمر أكبر من ١٨ عاماً والذين تم تشخيص الإصابة لديهم بالملتوية البوابية عن طريق الفحص النسيجي لخزعة المعدة المأخوذة خلال التنظير الهضمي.

سادساً-تصميم الدّراسة:

تجربة استباقية معشاة متوازية (Randomized prospective trial Parallel).

سابعاً-خطة البحث:

- اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم
- الاستجواب والفحص السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة بحيث تم سؤالهم عن سوابقهم الجراحية والمرضية والدوائية
- تشخيص الملتوية البوابية عن طريق الفحص النسيجي للخزعة المأخوذة من منطقة غار المعدة خلال إجراء التنظير الهضمي العلوي.
- تقسيم المرضى المشخصين إلى مجموعتين هما:
 - ✓ حيث أعطيت المجموعة الأولى العلاج الثنائي كما يلي:
 - Amoxicillin جرعة ١ غ ثلاث مرات في اليوم (مدة ١٤ يوماً).
 - Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ ثلاث مرات في اليوم ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام (مدة ١٤ يوماً).
 - ✓ وتم إعطاء المجموعة الثانية العلاج الرباعي التشاركي وفق ما يلي:

- Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً صباحاً ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام .
- Clarithromycin جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة.
- Amoxicillin جرعة ١ غ كل ١٢ ساعة.
- Metronidazole جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة، وجميعها لمدة ١٤ يوماً.
- بعد أربعة أسابيع من إيقاف المعالجة تم إجراء اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز لجميع المرضى حيث السلبية تعني نجاح استئصال الملتوية البوابية، وعلى العكس تعني إيجابية الاختبار استمرار الإصابة بالملتوية البوابية.
- التحري عن التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج عبر سؤال المرضى، وتم مقارنة التأثيرات الجانبية ونسبة تكرارها بين المجموعتين.

ثامناً-خطوات العمل:

- ✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بواسطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم أجري التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وتمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

الفصل الرَّابِع

نتائج البحث، ومناقشته

البحث الأول

عرض نتائج البحث

بلغ عدد مرضى الدراسة ٢٢٤ مريضاً ممن شُخص لهم الإصابة بالملطوية البوابية تسرب منهم ٢٧ مريضاً وبقي ١٩٧ مريضاً تم توزيعهم في مجموعتين (١٠٩ مريضاً في مجموعة العلاج الثنائي و ١١٥ في مجموعة العلاج الرباعي) وفق العلاج المتبع:

حيث أُعطيت المجموعة الأولى العلاج الثنائي كما يلي:

- Amoxicillin جرعة ١ غ ثلاث مرات في اليوم (مدة ١٤ يوماً).
- Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ ثلاث مرات في اليوم ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام (مدة ١٤ يوماً).

وتم إعطاء المجموعة الثانية العلاج الرباعي التشاركي وفق ما يلي:

- Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً صباحاً ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام.
- Clarithromycin جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة.
- Amoxicillin جرعة ١ غ كل ١٢ ساعة.
- Metronidazole جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة، وجميعها لمدة ١٤ يوماً.

1-توزع الحالات حسب الجنس:

لوحظ رجحان لنسبة الإناث في حالات الدراسة وذلك في كلا المجموعتين مع نسبة أعلى في مجموعة العلاج الثنائي حيث بلغت 57.7% مقابل 51% في مجموعة العلاج الرباعي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (٢): توزع الحالات حسب الجنس			
الجنس	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع المرضى
ذكر	٤١ (42.3%)	٤٩ (49%)	90 (45.7%)
أنثى	٥٦ (57.7%)	51 (51%)	107 (54.3%)
المجموع	٩٧ (100%)	١٠٠ (100%)	197 (100%)
P-Value	-		0.08

2-توزع الحالات حسب الفئات العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين ١٨ و ٧٧ سنة وبلغ المتوسط ٤١,٩٥ سنة، وكان معظم مرضى الدراسة بعمر (٦٠ سنة وأقل) بنسبة ٨٣% وكانت أعلى نسبة للمرضى في الفئة العمرية (١٨-٤٠ سنة) حيث بلغت ٥٧,٩% من مجمل الحالات، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (٣): توزع الحالات حسب الفئات العمرية			
الفئات العمرية	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع المرضى
١٨-٤٠ سنة	54 (49.5%)	60 (52.2%)	114 (50.9%)
٤١-٦٠ سنة	30 (27.5%)	42 (36.5%)	72 (32.1%)
< ٦٠ سنة	25 (22.9%)	13 (11.3%)	38 (16.9%)
SD\المتوسط (سنة)	41.8±2.4	42.1±4.3	41.95±3.35
P-Value	-		0.001

الانحراف المعياري: SD

3-توزع الحالات حسب وجود التدخين:

بلغت نسبة المدخنين ٤٨,٧% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٥١,٣% من غير المدخنين، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.

الجدول (٤): توزع الحالات حسب وجود التدخين			
التدخين	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع المرضى
نعم	٤٢ (43.3%)	٥٤ (54%)	96 (48.7%)
لا	٥٥ (56.7%)	٤٦ (46%)	101 (51.3%)
المجموع	٩٧ (١٠٠%)	١٠٠ (١٠٠%)	197 (100%)
P-Value	٠,٦١		-

4-توزع الحالات حسب وجود استهلاك للكحول:

بلغت نسبة استهلاك الكحول ٦,٦% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٩٣,٤% من غير المستهلكين له، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.

الجدول (٥): توزع الحالات حسب وجود استهلاك للكحول			
الكحول	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع المرضى
نعم	٥ (١١,١%)	٨ (8%)	13 (6.6%)
لا	٩٢ (٨٨,٩%)	٩٢ (92%)	184 (93.4%)
المجموع	٩٧ (١٠٠%)	١٠٠ (١٠٠%)	197 (100%)
P-Value	٠,٣٧		-

5-توزع الحالات حسب وجود الداء السكري:

بلغت نسبة وجود الداء السكري ١٩,٣% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٨٠,٧% من غير السكريين، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.

الجدول (٦): توزع الحالات حسب وجود الداء السكري			
جميع المرضى	مجموعة العلاج الرباعي	مجموعة العلاج الثنائي	الداء السكري
38 (19.3%)	17 (17%)	21 (٢١,٦%)	نعم
159 (80.7%)	83 (83%)	76 (٧٨,٤%)	لا
197 (100%)	١٠٠ (١٠٠%)	٩٧ (١٠٠%)	المجموع
-	٠,٣٧		P-Value

6-توزع الحالات حسب أسباب تحري الملتوية البوابية:

تنوعت أسباب تحري الملتوية البوابية لدى مرضى الدراسة، وكان أشيعها عسرة الهضم وذلك بنسبة ٥٧,٦% تلاها عوز الحديد بنسبة ٢١,٨٧%، فيما كان الداء القرصي الهضمي الأقل شيوعاً وذلك بنسبة ١,٧٨% من مجمل الحالات، حيث تم إدراج المرضى المستطبين لإعادة تقييم داء قرصي هضمي سابق و الذين لم يتلقوا معالجة سابقة للملتوية .

الجدول (٧): توزع الحالات حسب أسباب تحري الملتوية البوابية	
جميع المرضى	أسباب التحري
129 (57.6%)	عسرة الهضم
49 (21.87%)	عوز الحديد
36 (16%)	عوز فيتامين ب ١٢
4 (1.78%)	داء قرصي هضمي سابق

7-توزع الحالات حسب نتيجة التنظير الهضمي:

تنوعت موجودات التنظير الهضمي العلوي لدى المرضى، وكان التهاب المعدة العفج أشيع الموجودات وذلك بنسبة ٦٥,٦% تلاها القرحة الهضمية بنسبة ١٩,٦%، فيما كان الحؤول المعوي الأقل شيوعاً بنسبة ١,٣% من مجمل الحالات، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (٨): توزع الحالات حسب نتيجة التنظير الهضمي			
نتيجة التنظير	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع المرضى
اعتلال معدة حمامي	٦٩ (63.3%)	٧٨ (67.8%)	١47 (65.6%)
داء قرحي هضمي	٢٥ (٢٢,٩%)	١9 (١٦,٥%)	44 (19.6%)
مخاطية طبيعية المظهر	١٤ (12.8%)	١٦ (13.9%)	30 (13.4%)
حؤول معوي	1 (٠,٩%)	٢ (1.7%)	3 (1.3%)
P-Value	٠,٢		-

8-توزع الحالات حسب أسباب التسرب من الدراسة:

تنوعت أسباب التسرب من الدراسة، وكان أشيعها عدم الالتزام بإجراء اختبار المستضد بعد انتهاء المعالجة وذلك بنسبة ٥٥,٦% تلاها عدم تحمل التأثيرات الجانبية بنسبة 37.03%، فيما كان إيقاف المعالجة بعد الشعور بالتحسن الأقل شيوعاً وذلك بنسبة ٧,٤% من مجمل حالات التسرب.

الجدول (٩): توزع الحالات حسب أسباب التسرب من الدراسة	
أسباب التسرب من الدراسة	جميع المرضى
عدم الالتزام بإجراء اختبار المستضد بعد إنهاء المعالجة	15 (55.6%)
عدم تحمل التأثيرات الجانبية	10 (37.03%)
إيقاف المعالجة من قبل المريض بعد الشعور بالتحسن	2 (7.4%)

9-توزع التسرب حسب المجموعات العلاجية:

كانت نسبة التسرب من الدراسة أعلى في مجموعة العلاج الرباعي وذلك بنسبة 13.1% مقابل

11% في مجموعة العلاج الثنائي.

الجدول (١٠): توزع التسرب حسب المجموعات العلاجية		
المرضى الباقين	المتسربين	توزع التسرب
97 (89%)	12 (11%)	مجموعة العلاج الثنائي
100 (86.9%)	15 (13.1%)	مجموعة العلاج الرباعي

10-توزع الحالات حسب أسباب التسرب من الدراسة:

كان عدم تحمل التأثيرات الجانبية أشيع أسباب التسرب في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت

النسبة ٦٠% مقابل ٨,٣% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وكان عدم الالتزام

بإجراء المستضد أشيع أسباب التسرب في مجموعة العلاج الثنائي بنسبة ٨٣,٤% مقابل ٣٣,٣% في

مجموعة العلاج الرباعي مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (١١): توزع الحالات حسب أسباب التسرب			
P-Value	مجموعة العلاج الرباعي	مجموعة العلاج الثنائي	أسباب التسرب
0.004	9 (60%)	1 (8.3%)	عدم تحمل التأثيرات
0.007	5 (33.3%)	10 (83.4%)	عدم الالتزام بإجراء المستضد
0.43	1 (6.7%)	1 (8.3%)	إيقاف العلاج بعد التحسن
-	15 (100%)	12 (100%)	المجموع

11-توزع الحالات حسب التأثيرات الجانبية المشاهدة:

كانت نسبة حدوث التأثيرات الجانبية عموماً أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت ٤٥,٣% مقابل ٢٧,٦% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وكان الإسهال أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة العلاج الثنائي بنسبة ١١,٩% وكذلك في مجموعة العلاج الرباعي بنسبة ١٩,١% من مجمل الحالات

الجدول (١٢): توزع الحالات حسب التأثيرات الجانبية المشاهدة			
P-Value	مجموعة العلاج الرباعي	مجموعة العلاج الثنائي	التأثيرات الجانبية
0.26	٢٢ (19.1%)	١٣ (11.9%)	إسهال
0.74	١١ (10.3%)	٨ (8.9%)	غثيان
0.2	٨ (7.5%)	٣ (3.3%)	قهم
0.44	6 (5.6%)	3 (3.3%)	إقياء
0.23	٦ (5.6%)	2 (2.2%)	طفح
0.14	٥ (4.7%)	1 (١.1%)	دوخة (دوام)
0.11	٣ (2.8%)	٠ (٠%)	عسرة هضم
0.11	٣ (2.8%)	٠ (٠%)	طعم معدني
0.04	63 (54.7%)	٧٩ (72.4%)	لا يوجد

12-التوزع حسب إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية:

كانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية عموماً أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت ٧,٨% مقابل ٠,٩% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (١٣): التوزع حسب إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية			
P-Value	مجموعة العلاج الرباعي	مجموعة العلاج الثنائي	إيقاف العلاج
0.019	٩ (7.8%)	١ (0.9%)	

13-التوزع حسب نسبة المطاوعة على العلاج (الالتزام < ٩٠%):

كانت نسبة المطاوعة على العلاج (الالتزام بالعلاج < ٩٠%) عموماً أعلى في مجموعة العلاج الثنائي حيث بلغت 99.08% مقابل 92.2% في مجموعة العلاج الرباعي مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (١٤): التوزع حسب نسبة المطاوعة على العلاج			
(المطاوعة) الالتزام	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	P-Value
بالعلاج < ٩٠%	107 (98.16%)	105 (91.3%)	0.046

14-توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة وفق PP analysis:

بلغت نسبة الشفاء عموماً ٧٧,١٥%، وكانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث وصلت إلى ٧٩% مقابل ٧٥,٢٥% في مجموعة العلاج الثنائي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (١٥): توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة		
نجاح المعالجة	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي
	٧٣ (٧٥,٢٥%)	٧٩ (٧٩%)
P-Value	0.12	

15-توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة وفق ITT analysis:

بلغت نسبة الشفاء وفق ITT analysis عموماً 67.85%، وكانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث وصلت إلى ٦٨,٦٩% مقابل ٦٦,٩٧% في مجموعة العلاج الثنائي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (١٦): توزع الحالات حسب معدل نجاح المعالجة وفق ITT analysis			
نجاح المعالجة وفق ITT analysis	مجموعة العلاج الثنائي	مجموعة العلاج الرباعي	جميع الحالات
	٧٣ (٦٦,٩٧%)	٧٩ (٦٨,٦٩%)	152 (67.85%)
P-Value	0.78		

البحث الثاني

مناقشة نتائج البحث

- بُنيت دراسة فعالية بروتوكول العلاج الثنائي المضاعف على نقطتين أساسيتين، وهما:
 - إن إعطاء جرعة أكبر وأكثر تواتراً من أحد مركبات مثبطات مضخة بروتون PPIs يرفع قلبية وسط المعدة إلى درجة أعلى (PH) بشكل ثابت خلال ٢٤ ساعة، مما يساعد الجرثوم على التحول إلى الحالة التكاثرية النشطة وبالتالي زيادة فعالية الصاد الحيوي ضده. (١٠٨، ١٠٩)
 - تبين المراجعة المنهجية بأن تأثير الصاد الحيوي أموكسيسيللين على الجرثوم يعتمد على تركيزه خلال الوقت (AUC)، وبالتالي فإن إعطاء جرعة أعلى وأكثر تواتراً منه خلال اليوم سيعطي نتائج علاجية أفضل. (١١٠)
- بلغ عدد مرضى الدراسة ٢٢٤ مريضاً ممن شُخص لهم الإصابة بالملتوية البوابية تسرب منهم ٢٧ مريضاً وبقي ١٩٧ مريضاً، حيث تم توزيع المرضى في مجموعتين (١٠٩ مريضاً في مجموعة العلاج الثنائي و ١١٥ في مجموعة العلاج الرباعي) وفق العلاج المتبع:
حيث أعطيت المجموعة الأولى العلاج الثنائي كما يلي:
 - ✓ Amoxicillin جرعة ١ غ ثلاث مرات في اليوم (مدة ١٤ يوماً).
 - ✓ Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ ثلاث مرات في اليوم ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام (مدة ١٤ يوماً).
- وتم إعطاء المجموعة الثانية العلاج الرباعي التشاركي وفق ما يلي:
 - ✓ Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً صباحاً ٣٠-٦٠ دقيقة قبل الطعام.
 - ✓ Clarithromycin جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة.
 - ✓ Amoxicillin جرعة ١ غ كل ١٢ ساعة.
 - ✓ Metronidazole جرعة ٥٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة، وجميعها لمدة ١٤ يوماً.

- تم تحليل نتائج الدراسة بكل من طريقة التحليل بالنية للعلاج ITT التي تشمل جميع المرضى الذين ضمتهم الدراسة منذ البداية، وطريقة التحليل وفقاً للبروتوكول PP التي تشمل المرضى الذين أكملوا الدراسة حتى النهاية فقط.
- تم اعتبار نتائج طريقة التحليل وفقاً للبروتوكول PP بأنها الأقرب إلى تقييم الفعالية الحقيقية للبروتوكولين العلاجين بالنظر لكون النسبة الكبرى من المرضى المتسربين من الدراسة هم فئة المرضى الذين لم يقوموا بإجراء المستضد البرازي رغم كونهم أكملوا العلاج وليسوا من فئة المرضى الذين أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية، مما قد يجعل الانحياز أكبر في طريقة التحليل بالنية للعلاج ITT.
- تم دراسة ثلاثة عوامل (الداء السكري، تناول الكحول، التدخين) من حيث توزيعها بين مرضى المجموعتين ولوحظ عدم وجود فارق إحصائي هام فيه، وذلك لتجنب انحياز النتائج الذي قد ينتج عن التأثير السلبي المحتمل لهذه العوامل على معدل نجاح معالجة الملتهوية البوابية^(٩٦).
- كما تم دراسة توزيع الموجودات التنظيرية والنسجية بين مرضى المجموعتين حيث لوحظ عدم وجود فارق إحصائي هام، وذلك لتجنب الانحياز الناتج عن تأثير معدل نجاح المعالجة بالموجودات التنظيرية^(٩٧).
- لوحظ رجحان لنسبة الإناث في حالات الدراسة وذلك في كلا المجموعتين مع نسبة أعلى في مجموعة العلاج الثنائي حيث بلغت ٥٧,٧% مقابل ٥١% في مجموعة العلاج الرباعي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين ١٨ و ٧٧ سنة وبلغ المتوسط ٤١,٩٥ سنة، وكان معظم مرضى الدراسة بعمر (٦٠ سنة وأقل) بنسبة ٨٣% وكانت أعلى نسبة للمرضى في الفئة العمرية (١٨-٤٠ سنة) حيث بلغت ٥٧,٩% من مجمل الحالات، مع وجود فارق إحصائي هام، ويعود السبب غالباً إلى شيوع عسرة الهضم الوظيفية في هذه الفئة العمرية مقارنة بباقي الفئات.
- بلغت نسبة المدخنين ٤٨,٧% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٥١,٣% من غير المدخنين، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.
- بلغت نسبة استهلاك الكحول ٦,٦% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٩٣,٤% من غير المستهلكين له، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.
- بلغت نسبة وجود الداء السكري ١٩,٣% من مجموع مرضى الدراسة مقابل ٨٠,٧% من غير السكريين، دون وجود فارق إحصائي هام في توزيعهم بين المجموعتين.

- تنوعت أسباب تحري الملتوية البوابية لدى مرضى الدراسة، وكان أشيعها عسرة الهضم وذلك بنسبة ٥٧,٦% تلاها عوز الحديد بنسبة ٢١,٨٧%، فيما كان الداء القرصي الهضمي الأقل شيوعاً وذلك بنسبة ١,٧٨% من مجمل الحالات.
- تنوعت موجودات التنظير الهضمي العلوي لدى المرضى، وكان اعتلال المعدة الحمامي أشيع الموجودات وذلك بنسبة ٦٥,٦% تلاها القرحة الهضمية بنسبة ١٩,٦%، فيما كان الحؤول المعوي الأقل شيوعاً بنسبة ١,٣% من مجمل الحالات، دون وجود فارق إحصائي هام.
- تنوعت أسباب التسرب من الدراسة، وكان أشيعها عدم الالتزام بإجراء اختبار المستضد بعد انتهاء المعالجة وذلك بنسبة ٥٥,٦% تلاها عدم تحمل التأثيرات الجانبية بنسبة ٣٧,٠٣%، فيما كان إيقاف المعالجة بعد الشعور بالتحسن الأقل شيوعاً وذلك بنسبة ٧,٤% من مجمل حالات التسرب.
- كانت نسبة التسرب من الدراسة أعلى في مجموعة العلاج الرباعي وذلك بنسبة ١٣,١% مقابل ١١% في مجموعة العلاج الثنائي.
- كان عدم تحمل التأثيرات الجانبية أشيع أسباب التسرب في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت النسبة ٦٠% مقابل ٨,٣% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وكان عدم الالتزام بإجراء المستضد أشيع أسباب التسرب في مجموعة العلاج الثنائي بنسبة ٨٣,٤% مقابل ٣٣,٣% في مجموعة العلاج الرباعي مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث التأثيرات الجانبية عموماً أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت ٤٥,٣% مقابل ٢٧,٦% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وكان الإسهال أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة العلاج الثنائي بنسبة ١١,٩% وكذلك في مجموعة العلاج الرباعي بنسبة ١٩,١% من مجمل الحالات.
- كانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية عموماً أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغت ٧,٨% مقابل ٠,٩% في مجموعة العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام، وتوقفت جميع التأثيرات الجانبية بعد إيقاف العلاج.
- كانت نسبة المطاوعة على العلاج (الالتزام بالعلاج < ٩٠%) عموماً أعلى في مجموعة العلاج الثنائي حيث بلغت ٩٨,١٦% مقابل ٩١,٣% في مجموعة العلاج الرباعي مع وجود فارق إحصائي هام.

- بلغت نسبة الشفاء وفق PP analysis عموماً ٧٧,١٥%، وكانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث وصلت إلى ٧٩% مقابل ٧٥,٢٥% في مجموعة العلاج الثنائي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- بلغت نسبة الشفاء وفق ITT analysis عموماً ٦٧,٨٥%، وكانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث وصلت إلى ٦٨,٦٩% مقابل ٦٦,٩٧% في مجموعة العلاج الثنائي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- تتميز هذه الدراسة بأنها الأولى في سورية التي تقوم بتقييم فعالية العلاج الثنائي المضاعف كخط أول في علاج الملتوية البوابية.
- تمتلك الدراسة نقطة ضعف هامة وهي عدم توفر الزرع الجرثومي للملتوية البوابية الذي يمكننا من إجراء اختبار التحسس للصادات الحيوية واكتشاف المقاومة لدى السلالات الجرثومية المنتشرة في سورية.

البحث الثالث

المقارنة بالدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين.

الدراسة الأولى: وهي دراسة إيرانية قام بها Behsood Yadollahi⁽⁹⁴⁾ وزملاؤه في إيران، ونشرت في مجلة Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench عام 2022 بعنوان:

Efficacy of 14-day concomitant quadruple therapy and 14-day high-dose dual therapy on H. pylori eradication

الدراسة الثانية: وهي دراسة مغربية قام بها Meriem Zeriouh⁽⁹⁵⁾ وزملاؤه في المغرب، ونشرت في مجلة Zeriouh et al. Cureus عام 2020 بعنوان:

Non-Bismuth Quadruple Therapy, Sequential Therapy or High-Dose Esomeprazole and Amoxicillin Dual Therapy for First-Line Helicobacter pylori Eradication: A Prospective Randomized Study

أولاً-المقارنة مع الدراسة الإيرانية (دراسة Behsood)

١-المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة:

لوحظ أن عدد المرضى كان أعلى في دراسة Behsood حيث بلغ ٢١٧ مريضاً (منهم ١٠٣ مرضى وضعوا على العلاج الثنائي و ١١٤ مريضاً على العلاج الرباعي) مقارنة مع دراستنا التي اشتملت على ١٩٧ مريضاً (منهم ٩٧ مريضاً وضعوا على العلاج الثنائي و ١٠٠ مريضاً على العلاج الرباعي).

الجدول (١٧): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة		
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Behsood
	١٩٧	٢١٧
العلاج الثنائي	97	103
العلاج الرباعي	100	١١٤

٢-المقارنة حسب توزيع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس:

تقارب متوسط العمر بين المرضى في مجموعتي العلاج في كلا الدراستين، وكانت أعلى قيمة في مجموعة العلاج الثنائي في دراسة Behsood حيث بلغت ٥١,٦ سنة.

وتشابهت كلا الدراستين من حيث غلبة الإناث (المصابات بالملطوية البوابية) على الذكور مع تقارب النسب بين كلا الدراستين، وبلغت نسبة الإناث ٥٤,٣% في دراستنا مقابل ٥٢,١% في دراسة

.Behsood

الجدول (١٨): المقارنة حسب توزيع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس				
المقارنة حسب		دراستنا		دراسة Behsood
متوسط العمر (سنة)	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي
41.8±2.4	42.1±4.3	51.6±12.2	45.5±14.4	
الجنس		دراستنا		دراسة Behsood
ذكر	90 (45.7%)	١٠٤ (٤٧,٩%)		
أنثى	107 (54.3%)	١١٣ (٥٢,١%)		

٣-المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها:

تشابهت دراستنا مع دراسة Behsood في الأدوية المستعملة في العلاج الثنائي وفي مدة البروتوكول، فيما اختلفتا من حيث عدد مرات استخدام PPI يومياً حيث كان في دراستنا ٣ مرات باليوم مقابل مرتين في اليوم في دراسة Behsood، وكذلك في العلاج الرباعي فتشابهت الدراستان في الصادات الحيوية المستخدمة وجرعاتها وفي مدة البروتوكول واختلفتا في نوع وعدد مرات PPI يومياً حيث استُخدم (Esomeprazol) مرة يومياً في دراستنا مقابل (Pantoprazole) مرتين يومياً في دراسة Behsood.

الجدول (١٩): المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها							
دراسة Behsood				دراستنا			
العلاج الرباعي		العلاج الثنائي		العلاج الرباعي		العلاج الثنائي	
مرتين يومياً ٤ أيام	Pantoprazole 40 mg	مرتين باليوم ٤ أيام	Esomeprazole 40 mg	مرة يومياً ٤ أيام	Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ	٣ مرات يومياً مدة ١٤ يوم	Amoxicillin جرعة ١ غ
مرتين يومياً ٤ أيام	Amoxicillin 1g			مرتين يومياً ٤ أيام	Clarithromycin جرعة ٥٠٠ ملغ		
مرتين يومياً ٤ أيام	Clarithromycin 500 mg	٣ مرات باليوم ٤ أيام	Amoxicillin 1g	مرتين يومياً ٤ أيام	Amoxicillin جرعة ١ غ	٣ مرات يومياً مدة ١٤ يوم	Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ
مرتين يومياً ٤ أيام	Metronidazole 500mg			مرتين يومياً ٤ أيام	Metronidazole جرعة ٥٠٠ ملغ		

4-المقارنة حسب وجود التدخين:

كانت نسبة وجود التدخين أعلى في دراستنا وذلك في كلا مجموعتي العلاج مقارنة مع دراسة Behsood، دون وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

الجدول (٢٠): المقارنة حسب وجود التدخين				
دراسة Behsood		دراستنا		وجود التدخين
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
١٥ (١٣,٢%)	١٦ (١٥,٥%)	٥٤ (54%)	٤٢ (43.3%)	نعم
99 (86.8%)	87 (84.5%)	٤٦ (46%)	٥٥ (56.7%)	لا
0.61		0.61		P-Value

5-المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي:

كان اعتلال المعدة الحمامي أشيع موجودات التنظير الهضمي في دراستنا وكان بنسبة أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغ ٦٧,٨% مقابل ٦٣,٣% في مجموعة العلاج الثنائي، فيما كان الداء القرصي الهضمي أشيع موجودات التنظير الهضمي في دراسة Behsood وكان بنسبة أعلى في مجموعة العلاج الرباعي حيث بلغ ٥٧,٨% مقابل 53.4% في مجموعة العلاج الثنائي، ولم تكن هناك أي حالة ذات مظهر مخاطية طبيعية في التنظير الهضمي في دراسة Behsood على عكس دراستنا.

الجدول (٢١): المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي				
دراسة Behsood		دراستنا		موجودات التنظير الهضمي
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
٤٧ (٣٨,٩%)	٤٧ (٤٥,٦%)	٧٨ (67.8%)	٦٩ (63.3%)	اعتلال معدة حمامي
66 (57.8%)	55 (53.4%)	19 (١٦,٥%)	٢٥ (٢٢,٩%)	داء قرصي هضمي
—	—	١٦ (13.9%)	١٤ (12.8%)	مخاطية طبيعية المظهر
١ (٠,٩%)	١ (١%)	٢ (1.7%)	1 (٠,٩%)	حوّول معوي

٦-المقارنة حسب نتيجة العلاج:

تشابهت الدراستين من حيث أن نسبة الشفاء في العلاج الرباعي كانت أعلى مما هي عليه في العلاج الثنائي مع رجحان لدراسة Behsood وذلك بنسبة ٨٨,٦% مقابل ٧٩% في دراستنا، دون وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

الجدول (٢٢): المقارنة حسب نتيجة العلاج				
دراسة Behsood		دراستنا		النتيجة النهائية
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
١٠١ (٨٨,٦%)	٨٥ (٨٢,٢%)	٧٩ (٧٩%)	٧٣ (٧٥,٢٥%)	نجاح المعالجة
0.19		0.12		P-Value

٧-المقارنة حسب حدوث التأثيرات الجانبية:

تشابهت الدراستين من حيث أن نسبة حدوث التأثيرات الجانبية كانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي مما هي عليه في العلاج الثنائي مع رجحان لدراسة Behsood وذلك بنسبة ٤٩,٦% مقابل 45.3% في دراستنا، مع وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

الجدول (٢٣): المقارنة حسب حدوث التأثيرات الجانبية				
دراسة Behsood		دراستنا		حدوث التأثيرات الجانبية
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
٥٦ (٤٩,٦%)	٢١ (٢٠,٨%)	٥٢ (٤٥,٣%)	٣٠ (٢٧,٦%)	نعم
58 (50.4%)	82 (79.2%)	63 (54.7%)	٧٩ (٧٢,٤%)	لا
0.03		0.04		P-Value

المقارنة مع الدراسة المغربية (دراسة Meriem)

١- المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة:

لوحظ أن عدد المرضى كان أعلى في دراسة Meriem حيث بلغ ٢٦١ مريضاً (منهم ١٣٠ مرضى وضعوا على العلاج الثنائي و ١٣١ مريضاً على العلاج الرباعي) مقارنة مع دراستنا التي اشتملت على ١٩٧ مريضاً (منهم ٩٧ مريضاً وضعوا على العلاج الثنائي و ١٠٠ مريضاً على العلاج الرباعي).

الجدول (٢٤): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة		
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Meriem
	١٩٧	٢٦١
العلاج الثنائي	97	130
العلاج الرباعي	100	١٣١

٢- المقارنة حسب توزيع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس:

تقارب متوسط العمر بين المرضى في مجموعتي العلاج في كلا الدراستين، وكانت أعلى قيمة في مجموعة العلاج الرباعي في دراسة Meriem حيث بلغت ٤٣,٨ سنة.

وتشابهت كلا الدراستين من حيث غلبة الإناث (المصابات بالملطوية البوابية) على الذكور مع تقارب النسب بين كلا الدراستين، وبلغت نسبة الإناث ٥٤,٣% في دراستنا مقابل ٥٠,٢% في دراسة

.Meriem

الجدول (٢٥): المقارنة حسب توزيع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس				
المقارنة حسب		دراستنا		دراسة Meriem
متوسط العمر (سنة)	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي
41.8±2.4	42.1±4.3	41.73±14	43.8±14	
الجنس		دراستنا		دراسة Meriem
ذكر	90 (45.7%)	130 (49.8%)		
أنثى	107 (54.3%)	١٣١ (50.2%)		

٣-المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها:

تشابهت دراستنا مع دراسة Meriem في الأدوية المستعملة في العلاج الثنائي و في مدة البروتوكول، واختلفتا من حيث عدد مرات استخدام PPI يومياً حيث كان في دراستنا ٣ مرات باليوم مقابل مرتين في اليوم في دراسة Meriem، أما في العلاج الرباعي فتشابهتا في الأدوية المستخدمة وجرعاتها، واختلفتا في مدة البروتوكول العلاجي حيث كانت ١٤ يوماً في دراستنا و ١٠ أيام في دراسة Meriem، كما اختلفتا في عدد مرات PPI يومياً حيث كان مرة يومياً يوم في دراستنا مقابل مرتين يومياً في دراسة Meriem.

الجدول (٢٦): المقارنة حسب الأدوية المستخدمة وجرعاتها							
دراسة Meriem				دراستنا			
العلاج الرباعي		العلاج الثنائي		العلاج الرباعي		العلاج الثنائي	
مرتين يومياً لـ ١٠ أيام	Esomeprazole 40 mg	مرتين باليوم	Esomeprazole 40 mg	مرة يومياً ١٤ يوم	Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ	٣ مرات يومياً مدة ١٤ يوم	Amoxicillin جرعة ١ غ
مرتين يومياً ١٠ أيام	Amoxicillin 1g			مرتين يومياً ١٤ يوم	Clarithromycin جرعة ٥٠٠ ملغ		
مرتين يومياً ١٠ أيام	Clarithromycin 500 mg	٣ مرات باليوم	Amoxicillin 1g	مرتين يومياً ١٤ يوم	Amoxicillin جرعة ١ غ	٣ مرات يومياً مدة ١٤ يوم	Esomeprazol جرعة ٤٠ ملغ
مرتين يومياً ١٠ أيام	Metronidazole 500mg			مرتين يومياً ١٤ يوم	Metronidazole جرعة ٥٠٠ ملغ		

٤-المقارنة حسب وجود التدخين:

كانت نسبة وجود التدخين أعلى في دراستنا وذلك في كلا مجموعتي العلاج مقارنة مع دراسة Meriem، دون وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

الجدول (٢٧): المقارنة حسب وجود التدخين				
دراسة Meriem		دراستنا		وجود التدخين
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
٣٠ (٢٢%)	٢٣ (١٨%)	٥٤ (54%)	٤٢ (43.3%)	نعم
101 (78%)	107 (82%)	٤٦ (46%)	٥٥ (56.7%)	لا
0.2		0.61		P-Value

٥-المقارنة حسب وجود استهلاك للكحول:

كانت نسبة وجود استهلاك للكحول عموماً أعلى في دراسة Meriem مقارنة مع دراستنا، دون وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

الجدول (٢٨): المقارنة حسب وجود استهلاك للكحول				
دراسة Meriem		دراستنا		وجود الكحول
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
١٨ (١٣,٧%)	١٤ (١٠,٨%)	٨ (8%)	٥ (١١,١%)	نعم
113 (86.3%)	116 (89.2%)	٩٢ (92%)	٩٢ (٨٨,٩%)	لا
0.5		0.37		P-Value

٦-المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي:

كان اعتلال المعدة الحمامي أشيع موجودات التنظير الهضمي و تلاه الداء القرصي الهضمي في كلا الدراستين، وكانت نسبة الحالات ذات المخاطية طبيعية المظهر أعلى في دراستنا مقارنة مع دراسة Meriem.

الجدول (٢٩): المقارنة حسب موجودات التنظير الهضمي				
دراسة Meriem		دراستنا		موجودات التنظير الهضمي
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
٨٢ (٦٢,٦%)	٨٨ (٦٧,٨%)	٧٨ (67.8%)	٦٩ (63.3%)	اعتلال المعدة الحمامي
49 (37.4%)	42 (32.3%)	19 (١٦,٥%)	٢٥ (٢٢,٩%)	داء قرصي هضمي
٤ (٤,٦%)	٣ (٣,٤%)	١٦ (13.9%)	١٤ (12.8%)	مخاطية طبيعية المظهر
-	-	٢ (1.7%)	1 (٠,٩%)	حؤول معوي
٥ (٤,١%)	٥ (٣,٦%)	-	-	التهاب مري

٧-المقارنة حسب نتيجة العلاج:

تشابهت الدراستين من حيث أن نسبة الشفاء في العلاج الرباعي كانت أعلى مما هي عليه في العلاج الثنائي مع رجحان لدراسة Meriem وذلك بنسبة 92.3% مقابل ٧٩% في دراستنا، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Meriem فقط.

الجدول (٣٠): المقارنة حسب نتيجة العلاج				
دراسة Meriem		دراستنا		النتيجة النهائية
العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
١٢١ (٩٢,٣%)	٨٤ (٦٤,٦%)	٧٩ (٧٩%)	٧٣ (٧٥,٢٥%)	نجاح المعالجة
0.0001		0.12		P-Value

٨-المقارنة حسب التأثيرات الجانبية:

تشابهت الدراستين من حيث أن نسبة حدوث التأثيرات الجانبية كانت أعلى في مجموعة العلاج الرباعي مما هي عليه في العلاج الثنائي مع وجود فارق إحصائي هام في كليهما، وكان الإسهال أشيع هذه التأثيرات في دراستنا ودراسة Behsood وذلك في كلا مجموعتي الدراسة، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Behsood فقط.

الجدول (٣١): المقارنة حسب التأثيرات الجانبية						
دراسة Meriem			دراستنا			التأثيرات الجانبية
P-Value	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	P-Value	العلاج الرباعي	العلاج الثنائي	
0.001	٣١ (%٢٣,٧)	٩ (%٧)	0.26	٢٢ (%20.6)	١٣ (%14.4)	الإسهال
0.005	١٩ (%١٤)	٤ (%٣,١)	-	-	-	الألم البطني
-	-	-	0.2	٨ (%7.5)	٣ (%3.3)	قهم
0.0001	26 (19.8%)	3 (2.3%)	0.11	٣ (%2.8)	٠ (%٠)	طعم معدني
0.001	13 (10%)	1 (0.8%)	0.74	١٧ (%15.9)	١١ (%12.2)	غثيان إقياء
0.11	11 (8.4%)	4 (3.1%)	-	-	-	صداع
0.7	(0.8%) 1	2 (1.5%)	0.23	٦ (%5.6)	2 (%2.2)	اندفاع جلدي
-	-	-	0.14	٥ (%4.7)	1 (%١.1)	دوخة
-	-	-	0.11	٣ (%2.8)	٠ (%٠)	عسرة هضم
< 0.0001	(18.3%) 24	(%79.2) 103	0.04	(%54.7) 63	٧٩ (٧٢,٤٧%)	لا يوجد

المقارنة مع دراسات عالمية أخرى للعلاج الثنائي المضاعف:

- ✓ بلغت نسبة الشفاء في دراستنا ٧٥,٢٥%.
- ✓ في دراسة أجريت في إيطاليا كانت نسبة الشفاء بالعلاج الثنائي المضاعف ٨٧,٥%^(٩٨).
- ✓ في دراسة أجريت في تايوان عام ٢٠١٥ كانت نسبة الشفاء ٩٥,٣%^(٩٩).
- ✓ وقد أبدت دراسة أجريت في الصين عام ٢٠١٩ نسبة شفاء أكثر من ٩٠%^(١٠٠).
- ✓ فيما على العكس أظهرت دراسة أجريت في إسبانيا عام ٢٠٢٢ نسبة شفاء كانت ٦٤,٧%^(١٠١).
- ✓ فيما كانت نسب الشفاء في كل من الدراستين اللتين تم إجراؤهما في المغرب وفي إيران ٦٤,٦% و ٨٢,٢% على التوالي^(٩٥) و^(٩٤).

الفصل الخامس

الخلاصة، والتوصيات

أولاً-الخلاصة:

- تشكل عسرة الهضم الاستطباب الأشيع لاستقصاء وتشخيص الملطوية البوابية.
- يشكل اعتلال المعدة الحمامي المظهر التنظيري الأكثر ترافقاً مع الخمج بالملطوية البوابية.
- لا يوجد فارق إحصائي هام في معدل الشفاء بين العلاج الرباعي التشاركي والعلاج الثنائي المضاعف، مما يسمح باستخدام كلا البروتوكولين كخط أول في علاج الملطوية البوابية.
- يتميز العلاج الثنائي المضاعف بعدد أقل من الأدوية المستخدمة (مركبان دوائيان فقط هما أموكسيسيللين وإيزوميبرازول بالمقارنة مع استخدام أربعة مركبات دوائية في العلاج الرباعي التشاركي هي إيزوميبرازول وأموكسيسيللين وميترونيدازول وكلاريثرومايسين) بالإضافة إلى نسبة أقل من حدوث التأثيرات الجانبية والتي بلغت ٢٧,٦% في العلاج الثنائي المضاعف بالمقارنة مع ٤٥,٣% في العلاج الرباعي التشاركي.
- هذا الأمر الذي جعل نسبة مطاوعة المرضى والتزامهم بالمعالجة أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة العلاج الثنائي المضاعف حيث بلغت ٩٨,١٦% مقابل ٩١,٣% في مجموعة العلاج الرباعي التشاركي.
- يلاحظ تدني معدل الشفاء من الخمج بالملطوية البوابية في دراستنا مقارنة بالدراسات العالمية في مجموعة العلاج الرباعي التشاركي، حيث بلغت نسبة الشفاء ٧٩% في دراستنا بالمقارنة مع ٩٢,٣% في الدراسة المغربية و ٨٨,٦% في الدراسة الإيرانية.
- يلاحظ وجود تفاوت جلي في معدلات الشفاء باستخدام بروتوكول العلاج الثنائي المضاعف بين الدراسات العالمية العديدة، حيث بلغت نسب الشفاء ٧٥,٢٥% في دراستنا و ٩٥,٣% في دراسة تايوان و ٩٠% في دراسة الصين و ٨٧,٥% في دراسة إيطاليا و ٦٤,٧% في دراسة إسبانيا

و ٦٤,٦% في دراسة المغرب و ٨٢,٢% في دراسة إيران^(٩٤، ٩٥، ٩٨، ٩٩، ١٠٠، ١٠١)، والذي قد يفسر باختلاف جرعة وتواتر إعطاء مركبات PPI والأموكسيسيللين المستخدمة في كل دراسة، حيث تباين تواتر جرعة PPI من مرتين إلى أربع مرات يومياً، فيما تباينت جرعة الأموكسيسيللين بين ثلاث مرات وأربع مرات يومياً.

ثانياً-التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- التأكيد على تجنب استخدام العلاج التبخيري للملتوية البوابية دون إثبات التشخيص أولاً عبر الوسائل المتوفرة.
- استخدام كل من العلاجين الرباعي التشاركي والثنائي المضاعف كخط أول في علاج الملتوية البوابية.
- تنبيه المرضى المعالجين إلى احتمال حدوث التأثيرات الجانبية وإلى وجوب عدم إيقاف المعالجة إلا بعد التواصل مع الطبيب المعالج، لأنها قد تكون خفيفة لا تستدعي القلق ولا تستوجب إيقاف المعالجة بالضرورة.
- تنبيه المرضى المعالجين إلى أهمية عدم إيقاف المعالجة فور الشعور بتحسن الأعراض وإلى ضرورة إتمام المعالجة بشكل كامل.
- أهمية توافر اختبار نفس اليوريا الموسومة كطريقة غير غازية لتشخيص الخمج بالملتوية البوابية تأكيد الشفاء بعد العلاج.
- الحاجة لإجراء المزيد من الدراسات التجريبية التي تهدف إلى تقييم فعالية البروتوكولات العلاجية المختلفة عموماً، وبروتوكول العلاج الثنائي المضاعف خصوصاً.

المراجع

1. Blaser M. The bacteria behind the ulcers. Sci Am1996;274:92-7.
2. Logan R, Hirschl A . Epidemiology of helicobacter infection. Curr Opin Gastroenterol ;12:1-5.
3. Frenck R, Clemens J. Helicobacter in th developing world. Microbes Infect 2003;5:705-13.
4. Sarari AS, Farra MA, Hamodi Wessawi TA. Helicobacter pylori a causative agent of vitamin B12 deficiency.Jinfect Dev Ctries 2008;2:346-9.
5. Lee A., The microbiology and epidemiology of helicobacter pylori infection. Scand. J. Gastroenterol.; 29: 2-6.
6. Shawna L.F., 2007- Helicobacter pylori. Chelsea House Publishers by Infobase Publishing P.141.
7. Dubois A. ; Fiala N. ; Hemanackah L. ,Natural Gastric infection with Helicobacter pylori in monkeys: a model for spiral bacteria infection in humans. Gastroenterology.; 106: 1405-1417.
8. Ante T. ; Marija T., 2012 – Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Volume 17, Issue Supplement sl P. 1-126.
9. Go MF.; Crowe SE., 2000-Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin N Amer 29:649-70.
- 10.Kusters J.G.; van Vliet A.H.; Kuipers E.J., 2006-Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev; 19(3): 449-490.
- 11.Paul L.; Emad M.O., 2007- Helicobacter pylori infection and gastric. Cancer Best practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 21, No. 2,pp. 281-297.
- 12.Labigne A.; de Reuse H.,2002- Determinants of Helicobacter pylori pathogenicity. Infect Agents Dis 196; 5: 191-202.
- 13.Martin J. Blaser., Introduction: Medical Significance of H.pylori. J. Clin. Microbial. 132, 1799-1804.
- 14.John C., H. pylori virulence factors. British Medical Bulletin; 54 (No. 1): 105-120.
- 15.Whary M.T. ; Sundian N. ; Bravo L.E., 2005- Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a The response to Helicobacter pylori: possible implications for gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiology, Biomarkers and prevention 14,1464-1469.
- 16.Kim Y.S. ; Kim N., Kim J. M., 2009- Helicobacter pylori genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strains diversities of Helicobacter pylori isolates in individual hosts. European Journal of Gastroenterology & Hepatology:- Volume 21- Issue 5- pp 522-528.

17. Tsuneo I.; Shin M.; Keiji O., 2001- Determination of helicobacter pylori Virulence by Simple Gene Analysis of the cag Pathogenicity Island. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, January, p.181-186, vol. 8, no.1.
18. Mitchell G., 2012- Fifteen-Year Effects of Helicobacter pylori, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. Abramson Cancer Center Grand Rounds.
19. Smith SI.; Oyedeleji K.S.; Arigbabu A., Prevalence of Helicobacter pylori in patient with gastritis and peptic ulcer in Western, Nigeria. Biomedical Lett; 60: 115-120.
20. Erzin Y. ; Koksall V. ; Altun S., 2006- Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. Helicobacter 11, 574-580.
21. Lawi Lume L. ; Ogutu, E.O. ; Amayo, E.O., 2005- Drug susceptibility pattern of helicobacter pylori in patients with dyspepsia at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. East African Medical Journal 82, 603-608.
22. Parkin D.M. ; Bray F. ; Ferlay J., 2005- Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal For Clinicians 55, 74-108.
23. Coleman M.P. ; Esteve J. ; Damiecki. , Trends in Cancer Incidence and Mortality. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications. IARC Press, Lyon, France, No. 121pp.193-224.
24. Alpizar W. ; Perez G.I. ; Une C., 2005- Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a highrisk population of Costa Rica. Clinical and Experimental Medicine 5, 169-176.
25. Sugiyama T. ; Asaka M., 2004- Helicobacter pylori Infection and Gastric cancer. Medical Electron Microscopy 37, no. 3 149-157.
26. Anwar W. ; Armstrong B.K. ; Correa P. , 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.
27. Tang Y.L., 2005- Detection and Location of Helicobacter pylori in Human Gastric Carcinomas. World Journal of Gastroenterology 11, no. 1387-1391.
28. Macarthur M. ; Hold G.L. ; El-Omar E.M., 2004- Inflammation and cancer 2. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. Am J Physiol Gastrointest Liver physiol; 286(4): G515-G520.
29. Vatsala M.; Prakash M. ; Feirtag J. M. Helicobacter pylori in areas of gastric metaplasia in the gallbladder and isolation of H.pylori DNA from gallstones. Vol. 39, No. 4, Pages 419-424.

- 30.Klein P.D. ; Graham D.Y. ; Gaillour A., Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet.; 337: 1503-1506.
- 31.Gonzales C.A. ; Agudo A., 2006- Fruit vegetable intake and the risk of stomach and esophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition(EPICEURGAST). International Journal of Cancer 118, 2559-2566.
- 32.Larsson S.C.; Bergkvist L., 2006- Fruit and vegetables consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. Cancer Epidemiology, Biomarkers and prevention 15,1998-2001.
- 33.Gonzales C.A. ; Pera G. ; Agudo A., 2003-Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition(EPIC). International Journal of Cancer 107,629-634.
- 34.Nishino Y. ; InoueM. ; Tsuji I., 2006- Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiology evidence among the Japanese population. Japanese Journal of Clinical Oncology 36, 800-807.
- 35.Lehours P.; Ruskone F. A.; Lavergne A., 2003-Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low- grade gastricmucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterol; 98:291-5.
- 36.David J., 2012-H.Pylori Eradication Alone Induces Lasting Remission in Gastric MALT Lymphoma. Journal Watch Gastroenterology August 17, 2012.
- 37.Malfertheiner p.; Sipponen p.; Naumann M., 2005- *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-ofthe- art critique. Am J Gastroenterol; 100(9): 2100-2115.
- 38.Nakamura S.; Matsumoto T.;Suekane H., 2001-Predictivevalue of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas aftereradication of *Helicobacter pylori*. Gut; 48:454-60.
- 39.Alejandra M. T. ; Miguel M G.,2002- *Helicobacter pylori*: a New Cardiovascular Risk Factor? Esp Cardiol; 55(6):652-6.
- 40.Francesco F. ; Donatella B. 2011- Prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in patients affected by idiopathic dysrhythmias. Internal and Emergency Medicine. ISSN 1970-9366.
- 41.Pellicano R.; Fagoonee S.; Rizzetto M.,2003- *Helicobacter Pylori* and coronary heart disease: Which directions for future studies. Crit Rev Microbiol.; 29: 351-9.

42. Liao CC.; Lee CL.; Lai YC., 2003-Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chin Med J (Engl)*; 116:1821-6.
43. Peitz U.; Leodolter A.; Wex T., 2004- Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol*; 42:141-6.
44. Choe Y.H. ; Oh Y.J. ; Lee N.G., 2003- Lactoferrin sequestration and its contribution to iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18, 980-985.
45. Boyanova L.; Lazarova E.; Jelev C., 2007-*Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmannii* in untreated Bulgarian children over a period of 10 years , *J. Med Microbiol* 56: 1081-1085.
46. Lee A., 2007- Early influences and childhood development. Does *Helicobacter* play a role. *Helicobacter* 12(Suppl.2), 69-74.
47. Granstrom M. ; Tindberg Y. ; Blennow M., 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.
48. Webb P.M. ; Knight T. ; Greaves S., Relation between infection with *Helicobacter pylori* and Living conditions in childhood evidence for person to person transmission in early life. *Br. Med. J.*; 308: 750-753.
49. Malaty H.M.; Graham D.Y. ; Wattigney W. A., Natural history of *Helicobacter pylori* infection in Childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin. Infect. Dis.*; 28:279-282.
50. Moujaber T. ; MacIntyre C.R. ; Backhouse J., 2008-The seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Australia. *International Journal of Infectious Diseases* 2,500-504.
51. The B.H. ; Lin J.T. ; Pan W.H., Seroprevalence and associated risk factor of *Helicobacter pylori* infection in Taiwan. *Anticancer Research* 4, 1389-1392.
52. Linze B.; Balioux F., 2007- An African origin for the intimate association between human and *Helicobacter pylori*. *Nature*; 445(7130):915-8.
53. Goodman K.J. ; Correa P. , The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *International Journal of Epidemiology* 24, 875-887.
54. Malaty H.M. ; Graham D. Y. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*; 35: 742-745.
55. Malaty H.M. ; Kumagai T. ; Tanaka E., 2000- Evidence from a nine year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Microbiol.* ; 38: 1971-1973.

56. Albenque M. ; Tall F. ; Dabis F. ; Megraud F., Epidemiological study of helicobacter pylori transmission from mother to child in Africa. *Enferm. Digest.*; 78:48.
57. Ferguson D. A. ; Chuanfu L. ; patel N.R., Isolation of Helicobacter pylori from saliva. *J. Clin. Microbiol.*; 31: 2802-2804.
58. Li C.F. ; Ha T.Z. ; Ferguson D. A., A newly developed PCR assay of H.pylori in gastric biopsy, saliva, and feces-evidence of high prevalence of H.pylori in saliva supports oral transmission. *Dig. Dis. Sci.*; 41:2142-2149.
59. Leung W.K. ; Sung J.J.Y. ; Ling T.K.W., Use of chopsticks for eating and helicobacter pylori infection. *Dig. Dis. Sci.*; 44:1173-1176.
60. Thomas J.E. ; Gibson G.r. ; Darboe M. K., Isolation of helicobacter pylori from human faeces. *Lancet.*; 340: 1194-1195.
61. Mapstone N.P. ; Lewis F.A. ; Tompkins D. S., PCR identification of Helicobacter pylori in faeces from gastritis patients. *Lancet.*; 341:447.
62. Megraud F., Transmission of Helicobacter pylori-faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment. Pharmacol. Ther.*; 9:85-91.
63. Notarnicola M.; Russo F. ; Cavallini A., PCR identification of Helicobacter pylori DNA in faeces from patients with gastroduodenal pathology. *Med. Sci. Res.* ; 24: 785-787.
64. Rocha G.A. ; Queiroz D.M.M. ; Mendes E.N., Source of Helicobacter pylori infection: studies in abattoir workers and pigs. *Am.J.Gastroenterol.*; 87:1525.
65. Kodama M.; Murakami K.; Sato R ., 2005-Helicobacter pylori infected animal models are extremely suitable for the investigation of gastric carcinogenesis. *World Gastroenterol*; 11(45): 7063-7071.
66. Pregel P.; Rota A.; Palmerini D., 2008- Detection of Helicobacter in gastric washing for cats. *J vdi* 20: 780-782.
67. Velazquez M. ; Feirtag J. M. Helicobacter pylori: Characteristics, pathogenicity, detection methods and mode of transmission implicating foods and water. *Int. J. Food Microbiol.*; 53:95-104.
68. McCallion W.A. ; Murray L.J. ; Bailie A. G., Helicobacter pylori infection in children- relation with current household living conditions. *Gut.*; 39: 18-21.
69. Fujisawa T. ; Kumagai T . ; Akamatsu T ., Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *American Journal of Gastroenterology* 94, 2094-2099.
70. Malaty H.M. ; Kim J.G. ; Kim S. D., prevalence of Helicobacter pylori infection in Korean children-inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am. J. Epidemiol.*; 143:257-262.
71. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone based

- Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
72. Vakil N. *Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2393 .
73. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147:553.
74. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597.
75. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233.
76. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1970.
77. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56:1353.
78. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148:923.
79. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2016: p. 1-25.
80. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1371–86.
81. Seo TH, Lee SY, Uchida T, Fujioka T, Jin CJ, Hwang TS, et al. The origin of non- *H. pylori* -related positive Giemsa staining in human gastric biopsy specimens: a prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011;43:23–7.
82. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori* : from culture to molecular biology. *Helicobacter*. 2007;12:6–11.
83. Gisbert JP, Ducons J, et al. Validation of the 13 C-urea breath test for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and to confirm eradication after treatment. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95: 121–6.
84. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347–68.

85. Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, Sachs G, Scott DR. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:972–9.
86. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol.* 2007;45:4006–10.
87. Suzuki T, Matsuo K, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:273–80.
88. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a metaanalysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE.* 2013;8:e62162.
89. Kang BK, Kim BW. *Helicobacter pylori* virulence factors and host factors. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res.* 2011;11:7–12.
90. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: is it time to change? *J Korean Med Sci.* 2014;29:704–13.
91. Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2013;18 Suppl 1:5–11.
92. Kim SY, Hyun JJ. *Helicobacter pylori* recurrence after first- and secondline eradication therapy in Korea: the problem of recrudescence or reinfection. *Helicobacter.* 2014;19:202–6.
93. William D. Chey, MD, FACP, Grigorios I. Leontiadis, MD, PhD, Colin W. Howden, MD, FACP, *Am J Gastroenterol* advance online publication, 10 January 2017.
94. Behsoud Yadollahi, Seyed Mohammad Valizadeh Toosi, Zohreh Bari, Hafez Fakheri, Iradj Maleki, Tarang Taghvaei, Vahid Hosseini, Arash Kazemi, Hajar Shokri-Afra. 2022-Efficacy of 14-day concomitant quadruple therapy and 14-day high-dose dual therapy on *H. pylori* eradication. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 15 (2), P: 172-178
95. Meriem Zerrouh, Amine Elmekkaoui, Mouna Bouqfar, Abdelkrim Zazour, Wafaa Khannoussi, Ghizlane Kharrasse, Naima Abda, Zahi Ismaili. 2020-Non-Bismuth Quadruple Therapy, Sequential Therapy or High-Dose Esomeprazole and Amoxicillin Dual Therapy for First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Prospective Randomized Study. *Zerrouh et al. Cureus*, 12 (12), P: 1-7.

- 96.M Constanza Camargo¹, M Blanca Piazuolo¹, Robertino M Mera¹, Elizabeth TH Fontham²,Alberto G Delgado¹, M Clara Yopez³, Cristina Ceron³, Luis E Bravo⁴, Juan C Bravo⁴, andPelayo Correa¹ *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007 December ; 37(4): 238–245.
- 97.Seo SI, Kim SJ, Kim HS, Shin WG, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim HY. Is There Any Difference in the Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Infection According to the Endoscopic Stage of Peptic Ulcer Disease? *Helicobacter*. 2015 Dec;20(6):424-30. doi: 10.1111/hel.12221. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25752487.
- 98.Zullo A, Ridola L, De Francesco V, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, et al. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015;28:448.
- 99.Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, Chen J-D, Kao JY, Shun C-T, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:895-905. e5.
100. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter* 2019;24:e12596.
101. Fernández-Salazar, L.; Campillo, A.; Rodrigo, L.; Pérez-Aisa, Á.; González-Santiago, J.M.; Segarra Ortega, X.; Denkovski, M.; Brglez Jurecic, N.; Bujanda, L.; Gómez Rodríguez, B.J.; et al. Effectiveness and Safety of High-Dose Dual Therapy: Results of the European Registry on the Management of *Helicobacter pylori* Infection (Hp-EuReg). *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3544. <https://doi.org/10.3390/jcm11123544>.
102. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013 Sep. 18 Suppl 1:58-65.
103. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter*. 2013 Apr. 18(2):129-34.
104. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May. 61(5):646-64.
105. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug

- resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 5.
- 106.** [Guideline] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb. 112 (2):212-239.
- 107.** Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 11. CD008337.
- 108.** Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Yamade M, et al. Rabeprazole 10 mg qds decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg bd or 40 mg om, overcoming CYP 2 C 19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:627-34.
- 109.** Chey William D, Leontiadis Grigorios I, Howden Colin W, Steven F Moss (2017) ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology* 112(2): 212-239.
- 110.** Zhu, Y.-J.; Zhang, Y.; Wang, T.-Y.; Zhao, J.-T.; Zhao, Z.; Zhu, J.-R.; Lan, C.-H. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review with meta-analysis. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2020, 13, 1756284820937115. [CrossRef]
- 111.** Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer—the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28: 1107-1114.
- 112.** Henriksnas J, Phillipson M, Storm M, Engstrand L, Soleimani M, Holm L. Impaired mucus-bicarbonate barrier in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291:G396–403.

الملاحق

الملحق (1)

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

فاعلية كل من المشاركة الثنائية المضاعفة والرباعية التشاركية كخط أول في

علاج الملتوية البوابية

أنا الطبيب أحمد المصطفى طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الهضمية في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى مقارنة فاعلية كل من المشاركة الثنائية المضاعفة والرباعية التشاركية في علاج الملتوية البوابية.

ويتضمن هذا البحث إجراء ما يأتي:

- اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم
- الاستجواب والفحص السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة بحيث تم سؤالهم عن سوابقهم الجراحية والمرضية والدوائية
- تشخيص الملتوية البوابية عن طريق الفحص النسيجي للخرزة المأخوذة من منطقة غار المعدة خلال إجراء التنظير الهضمي العلوي بعد تطبيق صبغة الهيماتوكسيلين والإيوزين، أو عن طريق اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز ذو النوعية والحساسية العاليتين
- تقسيم المرضى المشخصين إلى مجموعتين حيث أعطيت المجموعة الأولى العلاج الثنائي وتم إعطاء المجموعة الثانية العلاج الرباعي التشاركي:

■ بعد أربعة أسابيع من إيقاف المعالجة تم إجراء اختبار مستضد الملتنوية البوابية في البراز لجميع المرضى حيث السلبية تعني نجاح استئصال الملتنوية البوابية، وعلى العكس تعني إيجابية الاختبار استمرار الإصابة بالملتنوية البوابية.

■ التحري عن التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج عبر سؤال المرضى، وتم مقارنة التأثيرات الجانبية ونسبة تكرارها بين المجموعتين.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث؛ علماً بأنّ هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحيّة، وأودّ أن أؤكد أنّ هذه المعلومات ستبقى سرّية ولا يمكن لأحدٍ الاطلاع عليها، كما سيرمز المشاركون (إعطاء أرقام دون ذكر أسماء). كذلك أتعهد بأنّ لا أجري أيّ استقصاء غير ضروريّ لحالة المريض، وألاّ أعطيه أيّ دواء تجريبيّ أو أيّ تدخل دوائيّ أو استقصائيّ من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أودّ أن أشير إلى أنّ المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابل ماديّ، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات، وسينال حقّه من العناية الطّبية اللاّزمة. وعليه فإنّ المشاركة ليست إلزاميّة ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة أو رفضها، ولك حقّ الانسحاب متى شئت، فمن يرغب بالمشاركة فليسجّل اسمه مع التّوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث .
- الفوائد تكمن في معرفة العلاج الأكثر فعالية للملتنوية البوابية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت، وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر؛ مع ضرورة الإجابة، كما أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ومن غير أن يعرضني ذلك لأي ضرر، وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع

التاريخ: / /

ملاحظة:

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرح هدف البحث لهم، وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / /

د. أحمد المصطفى

الملحق (2)

استمارة المريض الخاصة بالبحث

استمارة المريض الخاصة بالبحث

البيانات الشخصية			
الاسم:		العمر:	الجنس:
وجود التدخين/الكحول			
التدخين:		نعم	لا
الكحول:		نعم	لا
السوابق المرضية			
أسباب تحري الملتوية البوابية			
عوز فيتامين ب ١٢		عوز الحديد	
داء قرحي هضمي سابق			
نتيجة التنظير الهضمي			
داء قرحي هضمي		حؤول معوي	
اعتلال معدة حمامي		مخاطية طبيعية المظهر	
التأثيرات الجانبية			
إسهال	غثيان	قهم	إقياء
طفح	دوخة (دوام)	عسرة هضم	طعم معدني
نتيجة المعالجة			
شفاء تام		عدم الشفاء	

الملخص باللغة الانكليزية

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* is a Gram-negative helical bacterium, measuring 3.5 μm in length and 0.5 μm in width. It colonizes the gastric mucosa through its motility and ability to secrete urease enzyme in addition to its ability to adhere to gastric mucosal epithelial cells. *H. pylori* is specific to the gastric mucosa and does not infect other areas of the digestive tract, and its colonization of the gastric mucosa results in many diseases such as gastritis, gastric ulcers and stomach cancer. Studies indicate the advantage of combination of one drug from the PPI class with two or three antibiotics effective against *H. pylori* for two weeks over combination with one antibiotic. Several drug combinations have been developed as recommended protocols as a first-line treatment for *H. pylori*, the results of which were their use Good at first, then a low cure rate was observed due to the increased bacterial resistance to *Helicobacter pylori*. Accordingly, studies are still continuing to find combinations that are more effective in *H. pylori* treatment with fewer side effects.

Objectives: To determine the efficacy ratio of *H. pylori* treatment in both high dose dual and quadruple concomitant therapies as first-line therapy, and compare the results.

Materials and methods: *H. pylori* was diagnosed by histological examination of the biopsy taken from the gastric antrum during upper gastrointestinal endoscopy after applying hematoxylin and eosin stain, or by testing the *H. pylori* antigen in stool of high specificity and sensitivity. The diagnosed patients were divided into two groups according to the therapy type: The first group: (Amoxicillin and Esomeprazol), and the second group: (Esomeprazol, Clarithromycin, Amoxicillin, and Metronidazole) for 14 days, and after a month

of stopping treatment, the presence of *Helicobacter pylori*, in addition to investigating the side effects of treatment.

Results: The overall cure rate (eradication of *H. pylori* infection) was 86.3%, and it was higher in the quadruple therapy group, reaching 89% compared to 81% in the high dose dual group, without statistical significant. The incidence of side effects was generally higher in the quadruple therapy group 41.1% compared to 12.2% in the high dose dual therapy group, with statistical significant, and diarrhea was the most common side effect in the high dose dual group (14.4%) also in the quadruple therapy group (20.6%) of the total cases.

Conclusion: Generally, the eradication of *H. pylori* infection and the incidence of side effects was highest in the quadruple therapy.

Keywords: high dose, dual, quadruple, therapy, *Helicobacter pylori*.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine



Effectiveness of High Dose Dual and Quadruple Concomitant Therapies as First Line Therapy of Helicobacter Pylori

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the
requirements for the Master Degree in Gastroenterology**

By

Ahmed Ali Al-Mustafa

Supervisor

Ahmed Wassouf Md.Ph.D

Faculty of Medicine- Damascus University