الجُمْهُورِيَّة العَرَبِيَّة السُّورِيَّة
جَامِعةُ دِمَشْق
كُلِّيَّةُ الطِّبِّ البَشَرِيّ
قِسْمُ الأَمْرَاضِ البَاطِنَةْ

مُقَارَنَةُ فَعَّالِيَّةِ الخُطوطِ العِلاجيَّة المُختلِفَة المُسْتخدَمةِ كَخط عِلاجِي أوَّل فِي عِلاجِ المُلْتَوِيَة البَوَّابِيَّة فِي سُورِيّة

Comparison the effectiveness of the various first line therapies used in helicobacter pylori treatment in Syria

بَحْثٌ عِلمِيٌّ أُعِدَ لِنَيْلِ إِجَازَةِ المَاجِسْتير فِي أَمْرَاضِ الجِّهَازِ الهَضْمِيّ

إِشْرَاف المُدَرِّسْ الدُّكْتُور
أَحمَد وَسُّوف

رِئَاسَة الأُستَاذ الدُّكتُور
رائِد أَبو حَرْب

إِعْدَاد طَالب الدِّرَاسات العُلْيا

أَحْمَـد كَمَـــال حَمـشُـــو

جدول المحتويات (الفهرس)

العنوان	رقم الصفحة
الملخص	4
Abstract	5
الدراسة النظرية	6
لمحة تاريخية	7
مقدمة	8
1-علم الجراثيم	9
1-1 علم الأحياء المجهري	9
2-1 آلية تكيف العضية مع الوسط الحامضي بالمعدة	9
2-الوبائيات	10
2-1 الانتشار	10
2-2 عوامل الخطر	10
2-3 طرق العدوى	11
3-الآلية الامراضية	11
3-1 استعمار المخاطية المعدية	11
3-2 الارتكاس المناعي للملتوية البوابية	12
3-3 تبدل افراز الحمض والغريلين والليبتين	14
3-4 عوامل فوعة الملتوية البوابية : الذيفانات والتعدد الجيني	15
3-5 عوامل المضيف : التعدد الجيني	16
4-الأمراض المُحدثة بالملتوية البوابية	16
4-1 التظاهرات المعدية للملتوية البوابية	16
4-2 التظاهرات خارج الهضمية للملتوية البوابية	19
5- التشخيص	20
5-1 التشخيص المصلي	21
5-2 التشخيص النسيجي , الزرع , اختبار نفس اليوريا	21
5-5 المستضد البرازي , اختبار اليورياز السريع	22
5-7 حالات خاصّة	22

6- العلاج	22
6-1 أسباب صعوبة شفاء الملتوية البوابية , أسباب فشل علاج الملتوية البوابية	23
6-3 العلاج المعتمد على البرهان هو العلاج المعتمد على التحسس	24
6-4 علاجات الملتوية البوابية	24
6-5 المقاومة للصّادّات	28
6-6 تثقيف المريض لتعزيز المطاوعة	30
6-7 النكس	30
6-8 تأثير شفاء الملتوية البوابية	31
7 – تأثير الانتان بالملتوية البوابية على فلورا المعدة	32
8- التوصيات العالمية لعلاج الملتوية البوابية	33
8-1 توصيات كوريا الجنوبية	33
8-2 التوصيات اليابانية	33
8-3 التوصيات الصينية	34
8-4 التوصيات الأوربية (مؤتمر ماستريتش v\فلورنس)	34
8-5 توصيات الكلية الأمريكية لأمراض الهضم	35
ثانياً : الدّراسة العمليّة	36
ملخص البحث و أهميته	36
المواد والطرائق	36
التحليل الاحصائي والنتائج	38
اولاً : توزع المرضى حسب الجنس والعمر والاستطباب وتبعاً لأذرع البحث والاثار الجانبية	38
ثانياً-مقارنة نتائج العلاج	40
ثالثا-مقارنة الآثار الجانبية	41
رابعاً- تحليل نتائج كل ذراع على حدى	43
خامساً-التكلفة العلاجية لكل ذراع	44
سادساً_النتائج والمناقشة	45
سابعاً-المقارنة مع دراسات عالمية	47
ثامناً_ الاستنتاجات	48
تاسعاً_التوصيات	49
المراجع	50

الملخص

الخلفية : تعتبر الملتوية البوابية أحد أشيع الأمرض الجرثومية , وهي المتهم الرئيس في إحداث عسر الهضم والداء القرحي وسرطان المعدة والعديد من الأمراض الهضمية وخارج الهضمية الأخرى , يوجد العديد من الوسائل التشخيصية بعضها غازي والبعض الآخر غير غازي , أما بالنسبة للعلاج فيوجد العديد من التوصيات العالمية التي تختلف فيما بينها بسبب اختلاف نسب المقاومة للصادات بين البلدان , وتعتمد بشكل رئيسي على مشاركة مثبط مضخة بروتون مع صادين أو أكثر .

الهدف : دراسة فعالية أشيع ثلاث بروتوكولات علاجية مستخدمة في سوريا بهدف تحديد الأكثر فعالية مع مقارنة نسب التحمل و الآثار الجانبية لكل علاج .

المواد والطرائق: هذه الدراسة تجريبية معشاة غير معماة , تحوي ثلاثة أذرع للمقارنة (العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين , العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين , العلاج التشاركي) , أجريت على المرضى المصابين بالملتوية البوابية في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق في الفترة مابين 1\1\2018 الى 1\3\2019 , تم تشخيص الإصابة بالملتوية البوابية في كامل عينة الدراسة بالفحص النسيجي , مدة العلاج في كل أذرع البحث 14 يوماً , تم التأكد من الشفاء في كل مرضى الدراسة باختبار المستضد البرازي للملتوية البوابية وذلك بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج , تم توزيع المرضى على أذرع البحث الثلاثة عشوائياً, تم استخدام البرنامج الاحصائي spss v23 لتحليل البيانات وتم إجراء اختبار كاي مربع لمقارنة المتغيرات الكيفية واعتبرت القيمة p أقل من 0,05 ذات أهمية إحصائية .

النتائج: بلغ عدد العينة 279 مريض تسرب منها 24 مريض واستمر 255 مريض 47,5% من الذكور و 52,5% من الاناث موزعين عشوائياً على أذرع البحث : 84 على الذراع الأول (ثلاثي الكلاريثرومايسين) , 96مريض على الذراع الثاني (ثلاثي الليفوفلوكساسين) , 75 مريض على الذراع الثالث (التشاركي) , مع نسبة شفاء 55% ,57%,72% على التوالي مع أهمية إحصائية لصالح ذراع التشاركي , ونسبة فشل 40%,32%,21% على التوالي ونسبة عدم تحمل وإيقاف العلاج 5%,11%,7% على التوالي . اما الآثار الجانبية : الألم البطني كان الأشيع في ذراع ثلاثي الكلاريثرومايسين , والالام الهيكلية الأشيع في ثلاثي الليفوفلوكساسين أما الطفح الجلدي فكان الأشيع في التشاركي.

الخلاصة : يعتبر العلاج التشاركي هو الأكثر فعالية مقارنة بثلاثي الكلاريثرومايسين وثلاثي الليفوفلوكساسين , ورغم ذلك تعتبر نسب شفاء الملتوية البوابية في سورية منخفضة مقارنة بالنسب العالمية .

كلمات مفتاحية : الملتوية البوابية , ثلاثي الكلاريثرومايسين , ثلاثي الليفوفلوكساسين , التشاركي , سوريا

Abstract

Background: Helicobacter Pylori (HP) is considered one of the most common bacterial diseases and is the main culprit in the cases of dyspepsia , peptic ulcer disease, gastric cancer and many digestive and other nondigestive diseases. There are many diagnostic methods, some of which are invasive and others non-invasive. Regarding treatment, there are many international recommendations that differ because of the different rates of resistance between the countries, and depends mainly on combination of proton pump inhibitor with two or more antibiotics.

Aim: to compare the effectiveness of the most common three therapeutic protocols used in Syria in order to determine the most effective one and to compare the rates of side effects for each treatment

Materials and Methods: This study was a randomized, controlled trial involving three arms for comparison (clarithromycin-based triple therapy ,levofloxacin-based triple therapy , concomitant), which was performed on patients infected with H.Pylori at Al-Mouwasat and Al-Assad university hospital in Damascus from January 1 , 2018 to Mrarch 1 ,2019 , The diagnosis was made based on histological examination of gastric biopsies in all patients . The duration of the treatment in all arms of the study was 14 days. The results of treatment was based on HP stool Antigene in all patients after 4 weeks of treatment finish, SPSS v 23 was used for data analysis with conducted Chi-square test to compare variables considering P-value less than 0.05 statistically significant.

Results: The number of patients was 279. 24 were missed , and 255 completed the research, 47.5% were males and 52.5% were females, patients were randomly assigned to the arms: 84 on the first arm (clarithromycin-based), 96 on the second arm (levofloxacin-based), 75 patients On the third arm (concomitant), with a cure rate of 55%, 57%, 72% respectively with statistical significance for the benefit of the Concomitant arm (P-VALUE less more than 5%) , failure rate 40%, 32%, 21% respectively, Intolerance and stopping treatment 5%,11% 7%, respectively. Side effects: abdominal pain was most common in clarithromycin-based, and arthralagia was most common in levofloxacin-based, rash was most common in Concomitant .

Conclusion: concomitant therapy is more effective than clarithromycin-based and levofloxacin-based . However, H,pylori cure rates in Syria are much lower than global rates.

Keywords: H.pylori , clarithromycin-based triple therapy , levofloxacin-based triple therapy , concomitant therapy , Syria

أولاً : الدراسة النظريّة

لمحة تاريخية:

على مدار العصور كانت تعتبر المعدة وسطاً عقيماً خالٍ من العضويات بسبب التركيز العالي للحموض الصفراوية والحركات الحويّة و حموضة المعدة الغير مناسبة لنموّها , حتى بداية القرن العشرين حيث بدأت بعض التقارير بوصف وجود عضويات في الظهارة المعدية , ففي عام 1940 صرّح العالمين فريدبيرغ Freedburg و بارون Barron بعزل عضويات حلزونية الشكل في 37% من عينات جراحية. [1]

تحليل المتتاليات الجينية أثبت وجود الملتوية البوابية في رفات البشر منذ أكثر من 58 ألف عام . [2]

في عام 1975 ومع بدء استخدام المناظير تمكن العالمين ستير Steer و كولن Colin من كشف عصيات سلبية الغرام في 80 % من الخزعات المأخوذة من مرضى لديهم قرحات هضميّة .[3]

في عام 1970 لاحظ طبيب التشريح المرضي روبين وارن Robin Warren أثناء فحصه لخزعات معديّة وجود أعداد كبيرة من العصيات المشابهة للكامبيلوباكتر والتي تصطبغ بشكل جيد بالفضة والتي يستحيل أن تكون ناجمة عن تلوث, تمكن لاحقاً بمساعدة طبيب الهضمية باري مارشال Barry Marshal من اثبات وجود هذه العصيات في أكثر من نصف المرضى الذين لديهم التهاب غار معدة في دراسة رائدة أجريت على 20 مريض.[4]

تمكّن العالمان الأستراليان وارن و مارشال في عام 1982 من كشف ترابط وثيق بين القرحات الهضمية والتهاب غار المعدة مع هذه العصيات حلزونية الشكل والتي تم تسميتها آنذاك الكامبيلوباكتر البوابية وذلك في دراسة على 100 مريض نشرت في مجلة The Lancet .[5]

في عام 1989 تم اطلاق اسم الملتوية البوابية Helicobacter Pylori على هذه العضيّات .[6]

حصل على إثر هذا الاكتشاف العالمين الاستراليين مارشال و وارن على جائزة نوبل للطب عام 2005 . [7]

في عام 1994 أعلنت الوكالة الدوليّة لأبحاث السرطان IARC working group أنّ الملتوية البوابية هو أول جرثوم يعتبر كعامل مسرطن نمط I . [8]

مقدمة

تعتبر الإصابة بالملتوية البوابية Helicobacter pylori (HP) أحد أشيع الإنتانات الجرثومية المزمنة التي تصيب الانسان [9] , حيث تقدر نسبة الإصابة بأكثر من 50% من سكان العالم وتصبح النسبة 70 _ 80 % في الدول النامية . [10]

يكتسب الانتان بالملتوية البوابية عادة أثناء الطفولة . [11,12] .

يعتبر تدني المستوى الاجتماعي والاقتصادي أحد أشيع عوامل الخطورة لاكتساب الانتان [13,14] , بالإضافة لزيادة عدد أفراد الأسرة [15] , واصابة الوالدين . [16]

تلعب الملتوية البوابية (HP) دوراً هاماً في الآلية الإمراضية للعديد من الأمراض الهضمية منها : التهاب المعدة المزمن الفعال chronic active gastritis , الداء القرحي الهضمي peptic ulcer disease , اللمفوما المعدية MALT lymphoma , السرطانة الغدية المعدية gastric adenocarcinoma . [17]

كما تلعب دوراً في العديد من الأمراض خارج الهضمية كفقر الدم بعوز الحديد iron deficiency anemia [18] وفرفرية نقص الصفيحات الأساسية ITP [19] , كما يوجد ارتباط أقل مع : صلابة الجلد scleroderma , العد acne , الشري المزمن chronic urticarial , التهاب الدرق thyroiditis , متلازمة غيلان باريه GBS . [20]

يوجد العديد من الوسائل التشخيصية للملتوية البوابية : بعضها غازي : كإختبار اليورياز والدراسة النسيجية والزرع , وبعضها غير غازي كعيار الاضداد المصلي IgG [21] , و اختبار اليوريا بالنفس urea breath test , واختبار كشف المستضد البرازي HP-stool AG .

تشمل استطبابات استقصاء وعلاج الملتوية البوابية (HP) : الداء القرحي الهضمي الفعال , الداء القرحي السابق الغير معالج , لمفوما المعدة , بعد الاستئصال التنظيري للسرطانة المعدية الباكرة , عسر الهضم ,المرضى الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDS والأسبرين بشكل مزمن , مرضى عوز الحديد , مرضى ITP . [17]

الى الآن لا يوجد استطباب لتحري الملتوية البوابية كوقاية أولية من سرطان المعدة لدى اللاعرضيين بشكل روتيني إلا بحال عالي الخطورة كوجود قصة عائلية للسرطانة المعدية . [22]

كل المرضى المعالجين للملتوية البوابية يستطب التأكد من شفاء الجرثومة بعد العلاج . [17]

تقدر نسب شفاء الملتوية البوابية بالعلاجات المتوفرة حاليا حوالي 80_95 % . [23]

يوجد العديد من الخطوط العلاجية الأولى المقترحة التي يعتمد اختيار أحدها على عدة عوامل منها : وجود تعرض سابق للصادات ونسب المقاومة للصادات في المجتمع ووجود حساسية للدواء المختار . [17]

1–علم الجراثيم:

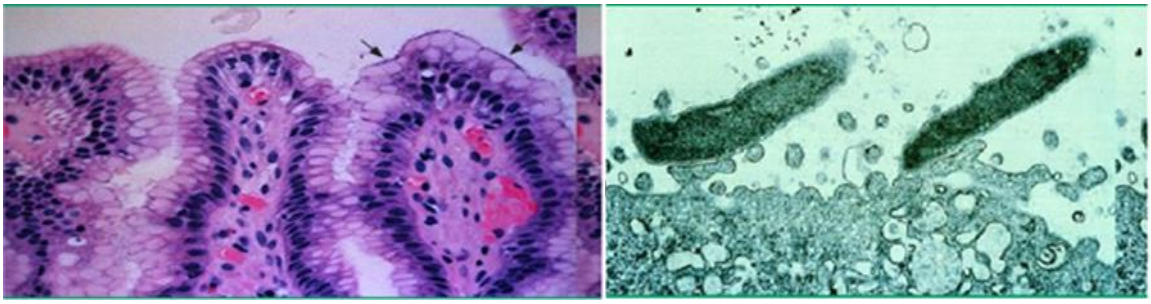
1–1 علم الأحياء المجهري:

تعتبر الملتوية البوابية جراثيم سلبية الغرام , حلزونية الشكل , هوائية , تقيس 3.5 ميكرون طولاً و 0.5 ميكرون عرضاً , لها 2–7 أسواط تعزز قدرتها على الحركة , تنمو ببطء على وسط الآغار المدمى أو على أوساط خاصة كوسط سكيرو skirrow media خلال 3–5 أيام , تتميز بإيجابية الكاتلاز والاوكسيداز واليورياز الذي يعتبر أساسياً لبقائها حيث يشكل اليورياز 10% من البروتين الإجمالي للجرثوم . [35]

1–2 آلية تكيف العضية مع الوسط الحامضي بالمعدة :

تمتلك العضية العديد من العوامل التي تسمح لها بالعيش والتكاثر في الوسط المعدي منها إيجابية اليورياز والقابلية للحركة والقدرة على الالتصاق مع المخاطية المعدية , يفكك اليورياز اليوريا في اللمعة المعدية ليشكل الأمونيا التي تساعد في تعديل الحمض المعدي وتشكل جدار حماية حول العضية و يمكنها من اختراق الطبقة المخاطية السطحية المعدية . يوجد جين خاص (Ure I) يتوضع في عنقود جينات اليورياز للملوية البوابية يرمز لقنوات اليوريا المعتمدة على PH , عند انخفاض الـ PH في الوسط المحيط بالعصية تقوم قنوات اليوريا بتمرير اليوريا من داخل الخلية إلى خارجها لتحافظ على PH داخل الخلايا نموذجي وتسمح للبكتريا بالعيش في الوسط الحامضي .

وكذلك شكل العضية الحلزوني والمهدب والفعالية الأنزيمية الحالة للمخاط تعزز قدرتها على العبور عبر الطبقة المخاطية السطحية لتصل إلى الظهارة المعدية , بعدها تستطيع العضية الالتصاق بالخلايا الظهارية المعدية بواسطة جزيئات التصاق نوعية على البكتريا مع مستقبلات خاصة على سطح الخلايا الظهارية (الشكل رقم 1) . هناك عوامل في المضيف تعدل هذا الالتصاق حيث أن بعض الأشخاص لديهم مستقبلات سطحية خاصة أو عدد أكبر من المستقبلات يجعلهم أكثر عرضة لالتصاق العضية . [36]



صورة بالمجهر الالكتروني **صورة بالمجهر الضوئي**

الشكل رقم (1) : التصاق الملتوية البوابية على سطح خلايا الظهارة المعدية

2–الوبائيات

2–1 الانتشار:

تعتبر الملتوية البوابية أشيع انتان جرثومي مزمن حيث تصيب أكثر من 50 % من البشر , وتصل النسبة حتى 70–80 % في الدول النامية [9].

عادةً يكتسب الانتان خلال الطفولة في الدول النامية حيث تعتبر الحالة الاجتماعية الاقتصادية أهم عامل لاكتساب الانتان , ويستمر هذا الانتان حتى مابعد البلوغ مما يسبب نسبة انتشار حوالي 80% بعمر 30 سنة في الدول النامية . [24]

في الدول المتقدمة نادراً ما يكتسب الانتان في الطفولة , وتصبح نسبة الانتشار أقل من 10 % بعمر 18–30 سنة وتصل حتى 50% بعمر فوق 60 سنة . [25]

انتشار الملتوية البوابية أشيع في الأمريكان الافارقة 50% واللاتينيين 58% مقارنة بالبيض 27% . [26]

انخفاض نسبة الملتوية البوابية في اليابان يعود الى النهضة الاقتصادية وتحسن المعيشة بعد الحرب , تقدر نسبة الانتشار بأكثر من 70 % في مواليد ماقبل 1950 , مقارنةً بنسبة 45 % لمواليد عام مابين 1950 و 1960 , و بنسبة 25 % لمواليد 1960 و1970 . [27]

تتفاوت نسب الانتشار بشكل ملحوظ في منطقة الشرق الأوسط وحوض المتوسط , ففي سلطنة عمان 59.5% في عام 2013 في الفئة العمرية 15 – 65 سنة [28] , وفي تركيا 82.5 % بناءً على دراسة مسحية عام 2013 [29] , وفي لبنان 52 % وفي السعودية 28.3% , ولا توجد دراسات محلية في سورية , الدراسات على التوائم أثبتت وجود استعداد وراثي للانتان بالملتوية البوابية .[30]

2–2 عوامل الخطر:

يعتبر المستوى الاجتماعي الاقتصادي المتدني والعيش في المناطق الريفية والمناطق المزدحمة وسوء النظافة العوامل الرئيسية للانتان بالملتوية البوابية [31] .

تلوث المياه وخاصة في الدول النامية يعتبر عامل خطر مهم لانها قادرة على البقاء عدة أيام خارج المضيف , وكذلك الاقتراب من والتعرض لشخص مخموج ولديه اقياء . [32]

أطباء الهضمية والممرضات في قسم التنظير لديهم احتمال أعلى للإصابة بسبب التماس المهني , بالمقابل لم يلاحظ انتشار أكبر لدى أطباء الأسنان رغم التماس مع مفرزات الفم . [33]

2-3 طرق العدوى:

طريق الانتقال الدقيق غير معروف حتى الآن , لكن هنالك عدة آليات مقترحة تعتمد على مبدأ أن الانسان هو المستودع الأكبر للملتوية البوابية .

بناءً على ذلك يعتبر الانتقال من شخص الى آخر عبر الطريق المعدي الفموي أو الفموي البرازي أو الفموي الفموي الأكثر احتماليّةً. [34]

الانتقال الفموي الفموي : وجدت العصية في اللويحات السنية وفي العصارة المعدية وفي اللعاب والجوف الفموي لذا يمكن أن يتعرض الأطباء والممرضات للأصابة المهنية بتعرضهم لهذه المفرزات واللويحات . كما أن نتائج استئصال الملوية البوابية من المعدة أعلى منها في الجوف الفموي مما يقترح أن عودة العدوى بعد الاستئصال الناجح قد يكون بسبب وجود الملوية البوابية في اللعاب والجوف الفموي . [37]

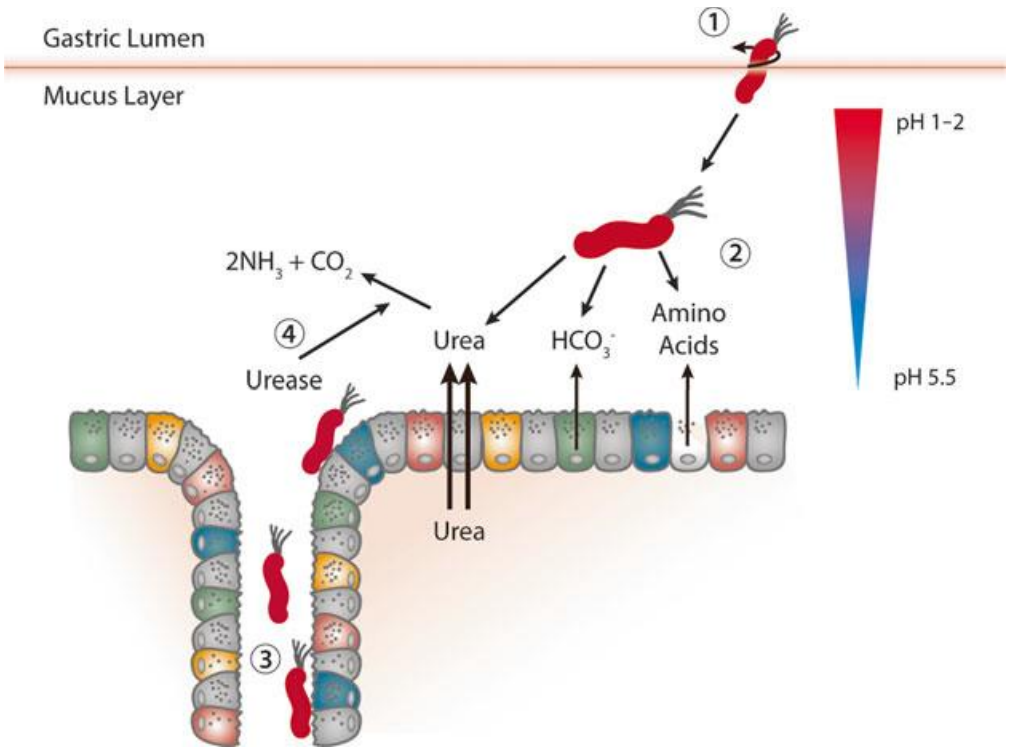
الإصابات طبية المنشأ تحدث باستخدام أدوات أو أجهزة التنظير المعدي و الاكسيسوارات الغير مطهرة بشكل جيد . أطباء الهضمية والممرضات أكثر عرضة للأصابة بالملوية البوابية بسبب التعرض المهني لمفرزات المعدة . وتقل احتمالية الانتقال بالتطهير الجيد للأدوات واستخدام التنظير الفيديوي الذي يمكن فيه ازاحة قناة العمل بعيداً عن الفم .

3-الآلية الامراضية:

3-1 استعمار المخاطية المعدية:

حتى تتمكن الملتوية البوابية التي تستطيع العيش والتكاثر في وسط معتدل (في باهاء يتراوح من 4 – 8) من البقاء في باهاء المعدة الحامضي الذي يتراوح من 1.5 -4 عليها التغلب والتكيف على ذلك الوسط وذلك يتم عبر عدة عوامل:

- **الحركية Motility**: بعد الانتقال الفموي للجرثوم عليه أولاً الوصول الى مخاطية الغار المفضلة لنموه , يتم ذلك الانتقال عبر الشكل الحلزوني للجرثوم والأسواط التي يمتلكها حيث يمتلك حوالي 2-7 أسواط يتكون كل منها من جزء خارج خلوي و من جسيمين قاعديين معقوفين HBB يتوضعان في البلازما وما حولها , هذان الجسيمان مسؤولان عن توجيه حركة السوط , يتم تغيير حركة الأسواط عبر عوامل الجذب الكيميائي الأربعة التي يمتلكها الجرثوم وهي : TlpB, TlpA, TlpC, TlpD التي تتحسس لجواذب المضيف التي تشمل : البولة والبيكربونات والباهاء و الزنك والنيكل والعديد من الحموض الأمينية (الشكل رقم 2). (38)



الشكل رقم 2: استعمار المخاطية المعدية

- **الالتصاق Adhesion**:

يعتبر الالتصاق على سطح المخاطية المعدية أحد أهم العناصر التي تضمن بقاء الجرثوم ومقاومته جريان المفرزات المعدية والحركات الحوية , يتمّ ذلك عبر عدة محددات (بروتينات) على السطح الخارجي للجرثوم (OMPs) تقوم بالتعرف على مستقبلات معينة على سطح الظهارة منها مستضد الزمرة الدموية (Lewis b (Le b الذي يعتبر المستقبل الأساسي ويترافق بوجود cag PAI .(39)

- **التأقلم الحامضي Acid Acclimation**: حيث يتم تعديل الوسط الحامضي المعدي المحيط بالجرثوم (المحب للوسط المعتدل) عبر فعالية انزيم اليورياز التي يمتلكها والذي يشكل 10 % من اجمالي البروتين الخلوي , وهو يتفعل بوجود جزيء النيكل , ويحول البولة الى حمض الكربون ثم الى غاز ثاني أوكسيد الكربون CO2 و أمونيا NH4 .(40)

3-2 الارتكاس المناعي للملتوية البوابية :

تعتمد مناعة السبيل الهضمي على التفاعل بين المناعة الفطرية innate immunity والمناعة التكيفية adaptive immunity , المناعة الفطرية تعتبر خط دفاع الجسم الأولي ولا تحتاج تحفيز مناعي وتتألف من : مستقبلات Toll-like receptor (TLR) التي تملك 11 نمط وتقوم بتحفيز الحدثية الالتهابية عبر تفعيل nuclear factor (NF)-Kb , ومن البروتين الرابط للنكليوتيد (NodI) الذي يكشف السكريات البيبتيديّة التي تنفصل من الخلايا ويحرض الخلايا الظهاريّة للتخلص من البكتريا , أمّا المناعة التكيفية تعتمد على

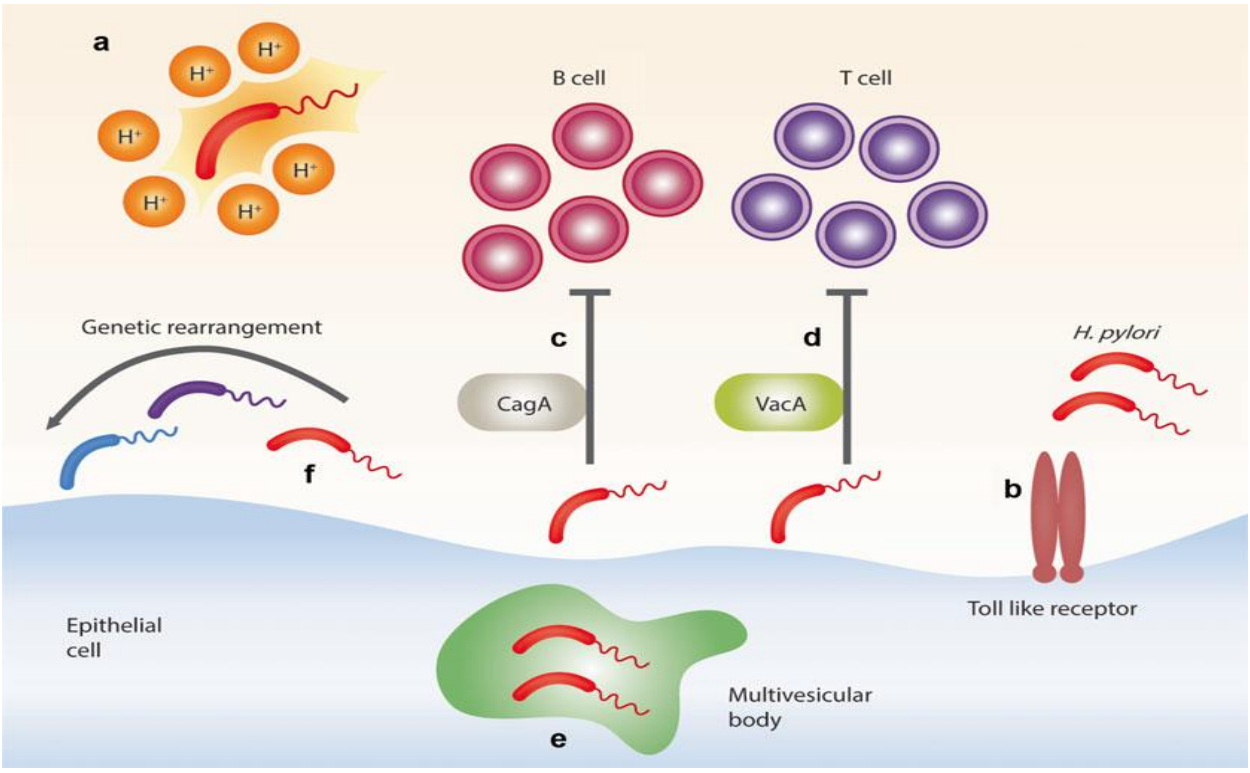
تحفيز مناعي معروف مسبقاً ونوعي لعامل ممرض محدد , حيث يتم تحنيد وتفعيل اللمفاويات عبر تحريض البالعات والخلايا المتغصّنة dendritic cells (DCs). (41)

يتم مقاومة غزو الملتوية البوابية للمعدة عبر الدفاعات الفيزيائية (عبر تشكيل عدة طبقات سميكة متماسكة) والكيميائية (عبر nitric oxide) والمناعية (عبر الوسائط الالتهابية والغلوبيولينات المناعية) .

إن نجاح الملتوية البوابية بالعيش في الوسط الالتهابي المزمن الذي حرضته يعتمد على عدة عوامل فوعة :

- التهرب المناعي Immune Evasion : يتم عبر ست آليات : (الشكل رقم 3)

حيث تقوم بالتغلب على المناعة الفطرية من خلال تعديل الحمض (a) , وامتلاكها أسواط وعديدات سكريد شحمية LPSs لا تحرض TLRs الهامة للمناعة الفطرية(b) , وعدم افراز الفلاجيللين flagellin الذي يحرض TLR 5 الهام لتحريض الالتهاب كباقي سلبيات الغرام , أما التغلب على المناعة التكيفية يتم عبر منع تكاثر اللمفاويات البائية بواسطة cytotoxin-associated gene A (CagA) الناتج عن cag pathogenicity island (PAI) (c), وعبر منع تكاثر اللمفاويات التائية بواسطة vacuolating cytotoxin A (VacA) الذي ينقص فعالية العامل النووي للتائيات المفعلة NFAT في انتاج IL-2 (d) , ومن خلال قدرة الملتوية على التكاثر والاستعمار داخل الخلوي (e), وعبر عملية إعادة ترتيب جيني Genetic rearrangement (f). ان تحديد تكاثر التائيات يسبب استعمار مزمن للمخاطية ينجم عنه لمفوما MALT في بعض المرضى لاعتماد تكاثر البائيات على التائيات .(42)



الشكل رقم 3 : آليات التهرب المناعي الستة

- تفعيل المناعة الفطرية بالملتوية البوابية Innate Immunity Activation Due to H. pylori :

تقوم الخلايا الظهارية المعدية بإنتاج عدة بروتينات مضادة للملتوية البوابية مثل α, β defensins و cathelicidin LL-37 التي تعيق نموها , وكذلك تقوم بافراز عدة سايتوكينات تسرع حدوث الالتهاب وتدفق الخلايا المناعية كالعدلات , يقوم HP-NAP بمنع تشكيل الجسيمات البالعة phagosome وبالتالي مقاومة الملتوية البوابية للبالعات والنمو داخل الخلايا الظهارية والخلايا المتغصنة . (43)

- تفعيل المناعة التكيفية بالملتوية البوابية Adaptive Immunity Activation Due to H. pylori :

تقوم الملتوية البوابية بجعل التائيات والبائيات والمتغصنات بالتآزر لتفعيل المناعة التكيفية , يتم تحريض الارتكاس المناعي الخلوي والخلطي لانتاج اضداد IgA, IgM, IgG , حيث تظهر IgM في الأشهر الأولى للخمج . يتم تفعيل التائيات Th1 عبر افراز IL-12 من البالعات والخلايا المتغصنة . البالعات المفعلة بالملتوية البوابية تقوم بإنتاج مواد التهابية تسمى nitric oxide عبر iNOS وNOS2 ,لكن الملتوية البوابية تملك جين rocF الذي يعدل الفعل القاتل لـ NO عبر تحفيز الآرجيناز لاستهلاك الآرجنين وبالتالي استنزاف Inos البالعات .

الخلايا التائية هي الأهم في الارتكاس المناعي للملتوية البوابية , حيث تقوم التائيات Th1وTh17 المفعلة بالملتوية البوابية بافراز IFN-γ, IL-17, TNF-α . التوازن الارتكاسي بين Th1/Th2 هام جداً في حدوث الامراض المحدثة بالملتوية البوابية وفي الارتكاس المناعي للمضيف أيضا , ففي حال سيطرة Th1فإن الأذية الخلوية أكبر و إن إمكانية التخلص من الملتوية البوابية أكبر , أما في سيطرة Th2 فإن الاذية الخلوية أقل ونجاة الملتوية البوابية أكبر وبالتالي حدوث الالتهاب المزمن .(44)

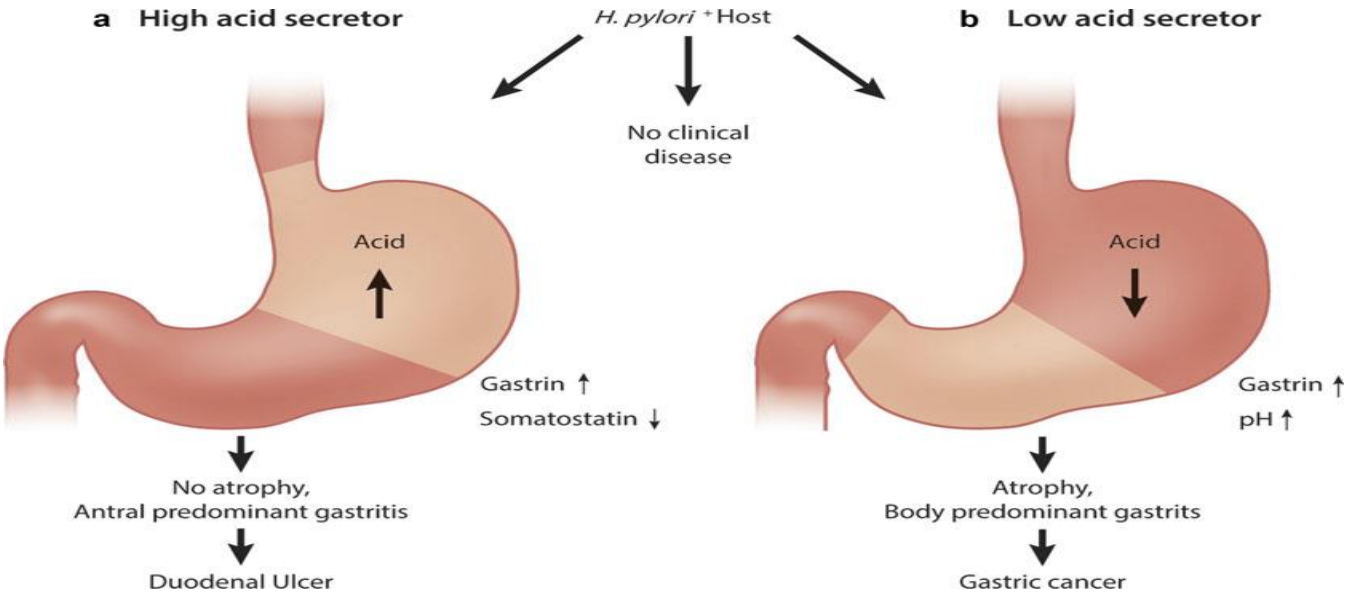
3-3 تبدل افراز الحمض والغريلين والليبتين:

عندما تبدأ الملتوية البوابية بغزو واستعمار المخاطية المعدية (المرحلة الحادة) يحدث نقص افراز حمض كلور الماء عبر عدة آليات : أولها عبر كبح الملتوية البوابية لفعالية ناظم alpha-subunit (HKα) لـ H + , K + -ATPase , وثانيها عبر تثبيط الافراز الحمضي بوساطة IL-1β و TNF)-α) , وثالثها نقص عدد وحجم الخلايا الجدارية و المحرض بالالتهاب المزمن المحدث بالملتوية البوابية .

لاحقاً وعندما يبدأ الالتهاب المزمن فإن تبدل الافراز الحمضي يعتمد بشكل أساسي على مكان التهاب المعدة المسيطر , ففي حال سيطرة الالتهاب في الغار فإن الافراز الحمضي يزداد بسبب زيادة الغاسترين وبالتالي زيادة حدوث قرحات العفج وبالمقابل فإن سيطرة الالتهاب في الجسم يسبب نقص الافراز الحمضي بشكل مشابه للالتهاب الحاد بسبب الضمور وبالتالي أهبة زائدة للخباثات . (الشكل رقم 4)

ينخفض افراز الحمض بعد القضاء على الملتوية البوابية في المرحلة الباكرة بسبب التخلص من البروتينات التي تفرزها و انخفاض IL-1β و TNF-α والفعالية العكسية لـ H + , K + -ATPase , أمّا لاحقاً فإن نمط تغير الافراز الحمضي يعتمد على مكان الإصابة ففي الالتهاب المسيطر بالجسم يزداد الافراز الحمضي حتى سنتين , أما في حال الالتهاب المسيطر في الغار فإن الافراز الحمضي الزائد يتراجع ويعود للطبيعي . (45)

لا يزال تأثير الملتوية البوابية على الغريلين والليبتين قيد البحث.



الشكل رقم 4 : نمطي التهاب المعدة بالملتوية البوابية

4-3 عوامل فوعة الملتوية البوابية : الذيفانات(**CagA**, **VacA**, **DupA**, **OipA**, **IceA**) والتعدد الجيني:

كما أن معظم عضيات الملتوية البوابية تعيش في طبقة المخاط المغطية للطبقة الظهارية ونسبة قليلة فقط تكون بحالة تفاعل مع هذه الخلايا فإن نجاحها في استعمار الظهارية طويل الأمد والتغلب على البيئة القاسية يعتمد على امتلاكها عدة عوامل فوعة تمكنها من ذلك : (45),(46)

- يصل البروتين السام للخلايا cytotoxin-associated gene A (CagA) protein الى الخلايا الظهارية عبر جهاز الافراز الجرثومي النمط IV وينجم عنه استجابة مناعية وعدة امراض معدية وعفجية .
- أما الذيفان المجَوِّف السام للخلايا vacuolating cytotoxin (VacA) يعتبر أحد أهم عوامل الفوعة عبر تأثيره على الغشاء الداخلي للمتقدرات لخلايا المضيف.
- ولا تزال عوامل فوعة أخرى OipA, IceA, dupA قيد الأبحاث .
- التعدد الجيني يختلف حسب المنطقة الجغرافية , فنمط cagA في شرق آسيا أكثر فوعة من الأنماط الغربية . وكلما ازداد التكرار في قطع Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA)-C في CagA تصبح الملتوية البوابية أكثر فوعة ويزداد خطر سرطان المعدة في البلدان الغربية .
- النمط الجيني m1 فيvacA اكثر فوعة من النمطm2 وهو الذي يفسر زيادة انتشار سرطان المعدة في العديد من البلدان الشرق آسيوية.
- cagA , vacA , oipA هي العوامل المسؤولة عن سرطان المعدة أما dupA فهو المسؤول عن قرحات العفج .

3-5 عوامل المضيف : التعدد الجيني : (47)

التعدد في الجينات المسؤولة عن افراز الوسائط الالتهابية والسايتوكينات من الخلايا الالتهابية في الطبقة المخاطية للمعدة المحرضة بغزو الملتوية البوابية ينجم عنه اختلافات فردية في مستوى RNA المرسال الذي ينجم عنه التهاب مختلف في المخاطية المعدية وتثبيط حمضي مختلف وخطر تطور امراض معدية عفجية مختلف .

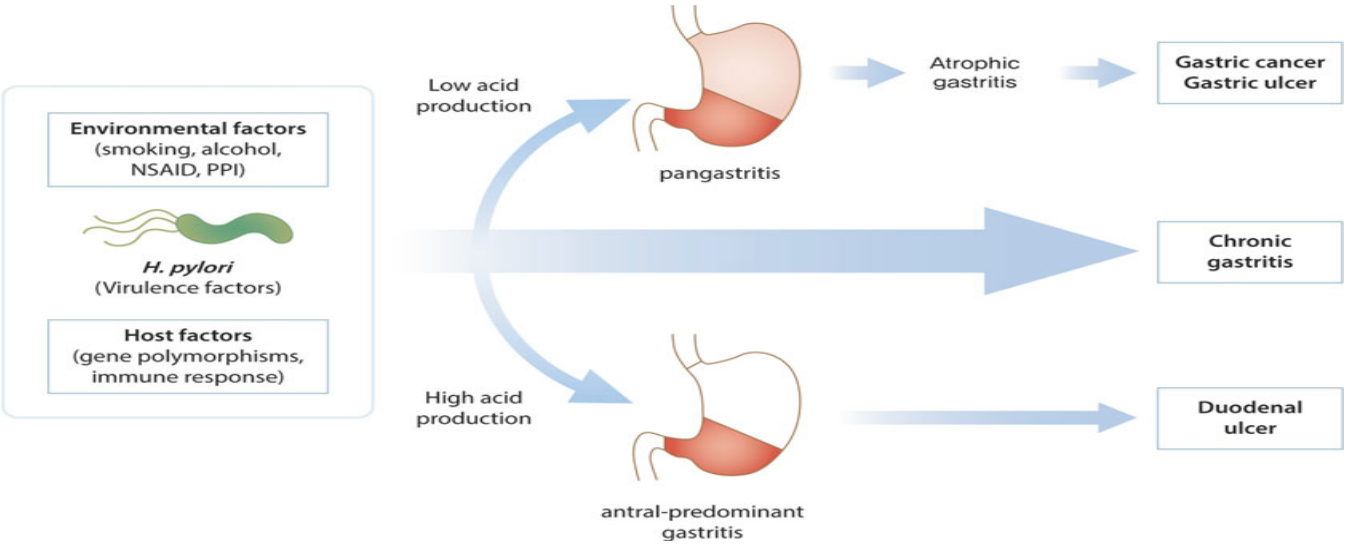
التنوع في الانترلوكين β-1(IL)و IL-10 و IL-8 والعامل المنخر الورمي α-(TNF) يترافق مع خطر سرطان المعدة , وكذلك التبدل الوظيفي في مستقبلات (TLR4) يترافق مع التهاب وضمور وسرطان المعدة .

4-الأمراض المُحدثة بالملتوية البوابية H. pylori –Associated Diseases :

إن استعمار الملتوية البوابية للمخاطية المعدية ليس مرضاً بحد ذاته لكنه عامل مؤهب لتطور وحدوث الالتهاب المزمن و إن الالتهاب المزمن طويل الأمد ينجم عنه عدة امراض بعضها معدي عفجي والبعض الآخر خارج معدي عفجي منها : التهاب المعدة الحاد والمزمن , عسرة الهضم الوظيفية , القرحة المعدية , القرحة العفجية ,ضمور المعدة , الحؤول المعوي, سرطان المعدة , لمفوما المعدة , القلس المعدي المريئي , بالإضافة لعدة امراض خارج معدية أخرى . (48)

1-4 التظاهرات المعدية للملتوية البوابية gastric Manifestations of H. pylori Infection : (49)

- **التهاب المعدة الحاد Acute Gastritis** : يتلو غزو الملتوية البوابية للظهارة المعدية و استعمارها ارتشاح هذه الظهارة بالعدلات التي تتناسب شدة ارتشاحها مع شدة الأذية الظهارية , حيث يطور المريض أعراض عامة مع أعراض عسرة هضم (الم شرسوفي , غثيان , اقياء , بدون حمى) بعد حضانة لمدة أسبوع ثم تبلغ الأعراض ذروتها في اليوم 9-12 ثم تبدأ بالتراجع لتختفي خلال أسبوعين , يتلو ذلك تصفية عفوية للجرثوم في بعض الأطفال , ومن النادر حدوث ذلك في البالغين إلا بحال تطور ضمور معدة أو حؤول معوي أو بعد العلاج .
- **التهاب المعدة المزمن Chronic Gastritis**: النتيجة النهائية لاستمرار استعمار الملتوية البوابية للظهارة المعدية يتحدد بكمية الافراز الحمضي ونمط توزع وسيطرة التهاب المعدة , ففي حالة الافراز الحمضي المحافظ عليه يكون سيطرة الالتهاب في غار المعدة التي تتميز بأعداد قليلة من الخلايا الجدارية المفرزة للحمض وبالتالي بيئة مناسبة لنمو الملتوية البوابية التي تنمو في الوسط الحمضي الضعيف , في هذه الحالة تتطور قرحات العفج بسهولة , أما مرضى نقص الافراز الحمضي فيكون الالتهاب مسيطر في الجسم بشكل أساسي وهنا يكون المريض مؤهب لقرحات المعدة وسرطان المعدة وبالتالي احتمال تطور سرطان معدة لدى مريض في سوابقه قرحة عفجية هو النصف عمّن سواه . (الشكل5)



الشكل 5 : العوامل المساهمة في إمراضية المعدة

- **عسرة الهضم الوظيفية Functional Dyspepsia** : هي وجود عدم ارتياح شرسوفي متعلق بالطعام بدون وجود أي تبدل بنيوي , تشاهد لدى 20–30% من الجمهرة , أثبتت الدراسات زيادة عسرة الهضم بشكل ملحوظ بعد الانتانات المعدية المعوية الحادة , تعتبر الملتوية البوابية السبب الأساسي للالتهاب في المعدة والعفج والذي يحرض عسرة الهضم , إن انتشار الملتوية البوابية لدى مرضى عسرة الهضم هو 30–60 % وهو لا يختلف كثيراً عمّن سواهم وبالتالي لا يمكن الاعتماد على الملتوية البوابية كمسبب وحيد لعسرة الهضم وإنما متعددة الأسباب , ورغم أن نسبة التحسن بعد القضاء على الملتوية البوابية منخفضة (مع الرقم بحاجة للعلاج 14 number needed to treat) إلا أنه هام سريرياً ويعتبر الخط الأول لعلاج عسرة الهضم في ايجابيي الملتوية البوابية .
- **القرحات المعدية والعفجية Gastric or Duodenal Ulcers** : القرحة هي أذية مخاطية بقطر أكبر من 5 ملم وعمق يتجاوز العضلية المخاطية , تتوضع قرحات المعدة السليمة عادة على الانحناء الصغير في المنطقة الانتقالية بين الجسم والغار بينما قرحات العفج تتوضع عادة في البصلة (القطعة الأولى للعفج) وهي المنطقة الأكثر تعرضاً للحمض , تعتبر قرحات العفج أشيع أربعة أضعاف من قرحات المعدة في البلدان الغربية وذلك على عكس البلاد الشرقية , قرحات العفج عادة في عمر 20–50 سنة أما قرحات المعدة عادة في عمر أكبر من 40 سنة و هناك ترابط قوي بين الملتوية البوابية وبين قرحات المعدة والعفج حيث الانتشار في مرضى قرحات العفج 95% أما قرحات المعدة 85% , وإن خطر تطور قرحة لدى مرضى ايجابيي الملتوية البوابية هو 3–10 أضعاف السلبيين , وكذلك القضاء على الملتوية البوابية اعطى اثباتاً قوياً على الترابط السببي بين الملتوية البوابية وقرحات المعدة والعفج .
- **التهاب المعدة الضموري والحؤول المعوي Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM)** : إن استمرار الالتهاب المزمن في المعدة المحرض بالملتوية البوابية ووجود الخلايا الالتهابية كالعدلات والوحيدات والبالعات والبدينات والحمضات والمتغصنات واللمفاويات يحرض بدء تكون السرطان المعدي وترقيه وذلك عبر سلسلة كوريا Correa model مروراً

بالالتهاب المزمن الى الضمور متعدد البؤر إلى الحؤول المعوي إلى عسرة التصنع إلى السرطان الغازي وذلك عبر انتاج عدة سايتوكينات وجذور حرّة وجذور نتروجين ارتكاسية تسبب أذية مكونات الخلية (البروتين , DNA, RNA) بأكسدتها وهلجنتها halogenation وبالتالي زيادة الطفرات والتبدلات الوظيفية في البروتينات الخلوية للنسيج ماقبل الورمي . يتميز التهاب المعدة الضموري بفقدان العناصر الغدية الطبيعية ويقدر معدل الوقوع السنوي للالتهاب المعدة الضموري 0-9% وهو أعلى لدى إيجابيي الملتوية البوابية مقارنة بالسلبيين , أما معدل انتشاره فيقدر بحوالي 14% في الاعمار أقل من 40 سنة , أما الحؤول المعوي في المعدة فهو استبدال الظهارة السطحية الوهدية foveolar الغدية في الطبقة المخاطية للمعدة بظهارة معوية تحوي خلايا بانيث Paneth cells وخلايا غوبلت goblet cells وخلايا للامتصاص absorptive cells , ويقدر معدل انتشاره ب 2,7 % في الأعمار الأقل من 40 سنة . إن معدل انتشار الضمور المعدي والحؤول المعوي يزداد بشكل ملحوظ مع التقدم بالعمر وخاصة لدى الذكور , ويعتبر التهاب المعدة الضموري والحؤول المعوي آفتين مؤهبتين لسرطان المعدة وهذا معروف حتى قبل اكتشاف الملتوية البوابية عام 1982 . (50)

- **سرطان المعدة Gastric Cancer** : يعتبر خامس أشيع سرطان والسبب الثالث لوفيات السرطان حول العالم , كان يعتقد سابقاً أن العادات السيئة في حفظ الطعام كالطعام المدخن والمملّح هي السبب وراء سرطان المعدة ولكن حاليا تعتبر الملتوية البوابية هي السبب الرئيس لذلك حيث يقدر الخطر النسبي odds ratio لدى المصابين 1.92 مقارنةً بغير المصابين , لكن فقط 1-2% من مرضى الملتوية البوابية يحدث لديهم سرطان المعدة , وإن القضاء على الملتوية البوابية يخفض هذا الخطر 25 % , يقسم سرطان المعدة حسب تصنيف لورين Lauren's classification الى نمطين نسيجيين : النمط المعوي intestinal type الذي ينشأ خلال عدة مراحل من الالتهاب المزمن الى الضمور الى الحؤول المعوي الى عسرة التصنع الى سرطان المعدة , والنمط المنتشر diffuse type الذي يعتقد بأنه محدد جينياً ولا يمر بالضمور والحؤول وأقل ترابطاً بالعوامل البيئية . (51)
- **لمفوما المعدة Gastric MALT Lymphoma** : الظهارة المعدية لا تحتوي نسيج لمفاوي بالحالة الطبيعية لكن يظهر النسيج اللمفاوي كاستجابة لاستعمار المخاطية بالملتوية البوابية , وفي بعض الحالات يحدث تكاثر وحيد النسيلة للمفاويات البائية تتطور نحو لمفوما MALT , معظم مرضى لمفوما المعدة إيجابيي الملتوية البوابية , تتطور اللمفوما في أقل من 1% من مرضى الملتوية البوابية وإن القضاء على الملتوية البوابية قد يسبب شفاء اللمفوما في الحالات الباكرة المحددة بالمعدة .
- **القلس المعدي المريئي Gastroesophageal Reflux Disease** : أقتُرِحت العديد من الدراسات أن الملتوية البوابية تعطي حماية ضد القلس المعدي المريئي نتيجة ملاحظة الانتشار المنخفض للملتوية البوابية في مرضى القلس المعدي المريئي وذلك تالي لانخفاض الافراز الحمضي خاصة بحال سيطرة التهاب المعدة في الجسم , سابقاً كان يعتقد زيادة حدوث القلس المعدي المريئي بعد القضاء على الملتوية البوابية , أما حاليا لا اثبات على وجود تأثير هام لشفاء الملتوية البوابية على القلس المعدي المريئي وبالتالي لا تأثير على قرار العلاج للملتوية البوابية .

2-4 التظاهرات خارج الهضمية للملتوية البوابية Extraintestinal Manifestations of H. pylori Infection :

تشمل الداء القلبي الاكليلي , الربو , أمراض جلدية (كالوردية و الشري المزمن) , التهاب الدرق المناعي , فرفرية نقص الصفيحات , فقر الدم بعوز الحديد , ظاهرة رينو , صلابة الجلد , الشقيقة , متلازمة غيلان باريه , آليتها هي التفعيل الخفيف المزمن لشلال التخثر وتسريع التصلب العصيدي و التشابه المستضدي بين الملتوية البوابية ومستضات المضيف مما يؤهب للامراض المناعية الذاتية .

- **فقر الدم بعوز الحديد Iron-Deficiency Anemia** : يعتبر عوز الحديد من أشيع أسباب فقر الدم , ويمكن عزوه إلى الانتان بالملتوية البوابية بعد نفي الانحلال وسوء الامتصاص والضياع الهضمي بالتنظير الهضمي العلوي والسفلي , ويتميز بأنه يصيب اليفعان الذين يحتاجون الحديد بكمية أكبر اثناء النمو وخلال فترة البلوغ وبأنه معند على تعويض الحديد ولا يتحسن الا بالقضاء على الملتوية البوابية ,كذلك يعتبر انتشار الملتوية البوابية أكبر لدى مرضى عوز الحديد , ويقدر الخطر النسبي لعوز الحديد لدى مرضى الملتوية البوابية ب 2,9 , تم تفسير ذلك بعدة آليات كالضياع الهضمي الناجم عن التهاب المعدة النزفي hemorrhagic gastritis الذي يمكن أن تحرضه الملتوية البوابية , وعبر إعاقة امتصاص الحديد بسبب ارتفاع باهاء المعدة الذي يمنع تحول الحديد الثلاثي ferric إلى ثنائي ferrous السهل الامتصاص , كذلك الملتوية البوابية بحاجة لاستهلاك الحديد لإتمام الفعالية الإنزيمية للعديد من الإنزيمات التي تمتلكها . (52)
- **فرفرية نقص الصفيحات Idiopathic Thrombocytopenic Purpura** : يعود الربط بين الملتوية البوابية وفرفرية نقص الصفيحات الى ملاحظة تحسن أرقام الصفيحات في 8 مرضى مصابين من أصل 11 مريض بعد القضاء على الملتوية البوابية , الأمر الذي تم اثباته في عدة دراسات لاحقة , الآلية الدقيقة غير معروفة , إحدى النظريات تقول بأن الاضداد المرافقة للملتوية البوابية وخاصة تلك التي ضد بروتين CagA تتصالب مع البروتينات السكرية على سطح الصفيحات glycoprotein IIIa . (53)
- **الأمراض القلبية Heart Disease**: إن الترافق بين الملتوية البوابية و أمراض القلب يعتمد على عدة فرضيات , منها أن انتشار الملتوية البوابية أعلى لدى المصابين بالداء القلبي الاكليلي والترافق بين الملتوية البوابية واضطراب الشحوم (انخفاض HDL) والفيبرينوجين التي تعتبر عوامل خطر , وكذلك الترافق الإيجابي بين أضداد الملتوية البوابية المصلية وبين قيمة CRP الذي يترافق مع الداء القلبي الاكليلي , ووجود الملتوية البوابية في العصائد ... (54)
- **الربو والأمراض التحسسية Asthma and Allergic Disorders** : إن العلاقة بين الملتوية البوابية والأمراض التحسسية علاقة عكسية , فبينما يتناقص انتشار الملتوية البوابية في البلدان الغربية يزداد معدل انتشار الامراض التحسسية , إن الربو التحسسي مُحرَّض بالسايتوكينات المفرزة من التائيات Th2 كال 4-(IL) و IL-5 , ومعروف عن الملتوية البوابية قدرتها على تثبيط ارتكاس التائيات Th2 وقدرتها على انقاص فرط التحسس في الطرق الهوائية عبر تحريض فعالية التائيات المُنَظِّمَة regulatory T-cell , وهذه العلاقة أكثر وضوحاً في الأطفال لأن الربو لديهم تحسسي .(55)

5- التشخيص **Diagnosis** :

يجب تحري الملتوية البوابية في الحالات التالية وذلك حسب توصيات مؤتمر Maastricht V 2016 : (63)

1. قرحة هضمية معدية أو عفجية أو قرحة هضمية سابقة .
2. عسرة هضم غير مستقصاة .
3. لمفوما المعدية في النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات MALToma .
4. بعد استئصال تنظيري لسرطان معدة باكر .
5. أقارب الدرجة الأولى لمريض سرطان معدي .
6. مرضى المعالجين بشكل مزمن بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو الجرعات المنخفضة من الأسبرين مع قصة سابقة لقرحة هضمية .
7. فقر الدم بعوز الحديد الناكس الغير مفسر .
8. فرفرية نقص الصفيحات الأساسية .
9. عوز فيتامين B12.

هناك العديد من الاختبارات المتوفرة لتشخيص الملتوية البوابية , تقسم الى اختبارات غازية (تنظيرية) وأخرى غير غازية و إن اختيار أحدها يعتمد على الحالة السريرية والتكلفة والتوفر و احتمال الايجابية قبل الاختبار , ومعظمها بحاجة إيقاف الصادات 4-6 أسابيع ومثبطات مضخة البروتون أسبوعين قبل الاختبار , الاختبارات التنظيرية : اختبار اليورياز , الفحص النسيجي , الزرع , أما الاختبارات الغير غازية : الاضداد المصلية , المستضد البرازي , اختبار نفس اليوريا .

5-1 التشخيص المصلي Serology : سريع الاجراء , غير غازي , رخيص الثمن , يستخدم في المسوح ,سلبيته الكاذبة منخفضة , لكن قد يعطي إيجابية كاذبة بعد العلاج بحيث لا يمكنه التمييز بين الانتان القديم أو الفعال , يجرى بعدة طرق كالتراص الجرثومي , تثبيت المتممة , التألق المناعي اللامباشر , المقايسة المناعية الانزيمية , مقايسة الادمصاص المناعي المرتبط ELISA التي تعتبر الأشيع وتملك أفضل حساسية ونوعية , يتوفر العديد من أنماط الكيتات المصلية المستخدمة التي تختلف حساسيتها ونوعيتها تبعاً للمستضدات المستخدمة , الأنماط التي تجرى في العيادة أقل حساسية من الأنماط التي تجرى في المخبر . (56)

2-5 التشخيص النسيجي Histopathologic Diagnosis : تعتبر طريقة مثالية لكنها غازية وغالية الثمن , فبالإضافة الى إثبات الملتوية البوابية فإن الخزعات النسيجية تمكن من تقييم وجود و شدة الأمراض المحدثة بالملتوية البوابية كالتهاب المعدة المزمن والضمور المعدي والحؤول المعوي , يمكن رؤية الملتوية البوابية بالمجهر العادي بالتكبير العالي في طبقة المخاط السميك لسطح الظهارة المعدية , ومن الصعب رؤيتها في مناطق الضمور المعدي أو الحؤول المعوي أو حواف القرحات وإنما تشاهد في المخاطية السليمة المجاورة لهذه القرحات , يتم تطبيق تلوين الهياتوكسيلين-إيوزين بشكل روتيني الذي يملك حساسية و نوعية 90% وتختلف حسب خبرة الفاحص وكثافة وجود عضيات الملتوية وشدة التلوين وبالتالي بحال وجود التهاب معدة مزمن يجب إجراء تلوينات خاصة كتلوين غيمزا Giemsa stain أو تلوين الفضة silver stain الذي يملك حساسية ونوعية عاليتين أو تلوينات مناعية immunohistochemistry (IHC) . (57)

3-5 الزرع Culture : تعتبر الملتوية البوابية جرثومة صعبة الزرع تتطلب أوساطاً خاصة , نوعيته تقارب 100% أما حساسيته منخفضة 50-70% ويتأثر بعدة عوامل منها تناول الصادات أو مثبطات مضخة البروتون قبل أخذ الخزعات وعدد ومكان الخزعات المأخوذة لأن توزع الملتوية البوابية ضمن مخاطية المعدة بقعي (على الأقل خزعتين إحداها من الغار والأخرى من الجسم) وطريقة نقل العينة وخبرة مخبري الجراثيم ونوع الوسط المستخدم في الزرع , يتطلب نموها 3-4 أيام وفي الحالات السلبية يمدد الزرع 10 أيام , نلجأ للزرع بحال التعنيد على أكثر من خطين علاجيين وذلك بغاية اجراء التحسس الجرثومي .(58)

4-5 اختبار نفس اليوريا Urea Breath Test : اختبار بسيط غير غازي آمن يفيد في التشخيص المبدئي وفي إثبات الشفاء بعد العلاج , حساسيته ونوعيته تقارب الـ 100% , يعتمد على فعالية اليورياز التي تمتلكها الملتوية البوابية فتقوم بشطر ثاني أكسيد الكربون من البولة لتشكل الأمونيا لستخدمها كدارئة , وذلك بعد تناول اليوريا الموسومة بالكربون C 14 ويتم كشف ثاني أكسيد الكربون الموسوم في النفس . (59)

5-5 المستضد البرازي H. pylori Stool Antigen : اختبار سهل و بسيط غير غازي 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 , حساسيته تصل 90% ونوعيته تقارب الـ 100% . (60)

6-5 اختبار اليورياز السريع : اختبار غير مباشر يعتمد على فعالية أنزيم اليورياز للملوية البوابية الذي يشطر اليوريا لتشكيل الأمونيا وهذا يزيد من PH الوسط المحيط الذي يكشف بواسطة كاشف لوني حساس لل PH , يتطلب خزعة من مخاطية معدية التي توضع على مادة تحوي اليوريا وكاشف لوني معتمد على PH ويوجد العديد من الفحوصات المتاحة تجارياً , يملك حساسية 80%- 95% ونوعية تفوق 95% - 100% , غير مكلف إلا أنه يتطلب إجراء غازي مكلف (تنظير علوي مع خزعات) , ولكن عندما يجرى التنظير فإن اختبار اليورياز أقل كلفة من الفحص النسيجي . (64)

5-7 حالات خاصّة :

o **الأطفال** : عادةً يكتسب الانتان بالملتوية البوابية في الطفولة , ومعظم الحالات لديهم لاعرضية , يمكن التشخيص بالاعتماد على الخزعات حيث يتميز الالتهاب المزمن لديهم بالمظهر العقيدي تنظيريا و بروز الرشاحة اللمفاوية البلازمية نسيجياً , و يمكن التشخيص بالاعتماد على الوسائل غير الغازية كاختبار نفس اليوريا والمستضد البرازي لكن يميل اختبار نفس اليوريا لإعطاء إيجابية كاذبة بالأعمار أقل من 6 سنوات , الاختبارات المصلية غير محبذة بسبب دقتها المنخفضة . (61)

o **النزف الهضمي العلوي Upper Gastrointestinal Bleeding** : يشكل الداء القرحي الهضمي السبب الرئيس للنزف الهضمي العلوي وتشكل الملتوية البوابية 90 % من أسباب قرحات العفج و 70% من قرحات المعدة السليمة , وبالتالي فإن تشخيص الملتوية البوابية والقضاء عليها يخفض خطر نكس هذه القرحات بشكل ملحوظ , ولكن وجود النزف الهضمي يخفض حساسية التشخيص في الطرق المعتمدة على الخزعات كالتشخيص النسيجي والزرع و اليورياز السريع وكذلك اختبار المستضد البرازي بينما لا يتأثر اختبار نفس اليوريا و العيار المصلي للأضداد . (62)

6- العلاج :

إن معدل نجاح علاج الملتوية البوابية عالمياً أقل مما يجب أن يكون وذلك بسبب أن العلاج يكون تخبرياً بدون الاعتماد على معرفة محددة لأنماط التحسس الجرثومي وهذا على عكس الحال في علاج باقي الأمراض الجرثومية , يعود ذلك إلى الصعوبات التي تواجه إجراء الزرع الجرثومي كصعوبة أخذ العينة التي تحتاج لاجراء تنظير هضمي علوي , وتأخر حدوث الاختلاطات بعد الإنتان , وطالما كان الداء القرحي الهضمي من أشيع تظاهرات الملتوية البوابية كان الاعتماد على أطباء الهضمية لتطوير البروتوكولات العلاجية المناسبة وهم لايملكون الخبرة االكافية في علاج الأمراض الانتانية واعتمدوا على أخطاء التجارب التي قاموا بها , وكذلك المجلات الطبية الهضمية كانت تصب تركيزها على مقارنة نتائج البروتوكولات المختلفة دون التركيز على نسب النجاح التي كانت منخفضة في معظم البروتوكولات , إنّ 30 سنة من تجربة البروتوكولات المختلفة على آلاف المرضى أدت الى تراكم خبرة كافية حول فعالية العلاجات المختلفة و المقاومة لتسمح بتعديل العلاج حسب ذلك . (63)

6-1 أسباب صعوبة شفاء الملتوية البوابية : إن عضيات الملتوية البوابية تعيش في بيئات مختلفة ضمن المعدة تتراوح من العيش في طبقة المخاط السميكة الشديدة الحموضة إلى الإلتصاق بالظهارة وتشكيل غلاف حيوي للعيش فيه , تشكل هذه البيئات المجهرية تحديّات متعددة أمام العلاج النّاجع , كما أنّ العصارة المعدية لها تبدلات متعددة في الـ PH والحجم والتركيب خلال فترات اليوم وتبعاً للوجبات , تعيش معظم عضيات الملتوية في PH حوالي 3.5 وهو لا يسمح بتكاثرها الذي يحدث في PH 6-7 وبالتالي صعوبة تأثير المضادات الحيوية التي تعمل أثناء انقسام الخلية , كذلك وجود عدد هائل من عضيات الملتوية في مخاطية المعدة يجعل احتمال وجود سلالات تحمل طفرات مقاومة أكبر , وأيضا معظم الصادات تكون غير فعالة في الوسط الحامضي وبالتالي كان لابد من تثبيط الافراز الحمضي اثناء العلاج . (64)

2-6 أسباب فشل علاج الملتوية البوابية : تعود إمّا إلى أسباب تتعلّق بالجرثوم (مقاومة) , أو أسباب تتعلق بالطبيب (اختيار مضاد حيوي غير مناسب أو جرعة غير كافية أو عدد مضادات حيوية قليل أو مدة غير كافية , أو أسباب تتعلق بالمريض (عدم الالتزام بالدواء وإكماله لعدم ادراك أهمية العلاج أو بسبب التأثيرات الجانبية للدواء) . الجدول رقم (1)

عوامل تتعلق بالملتوية البوابية	عوامل تتعلق بالمضيف
المقاومة للصادات	الالتزام الدوائي , مدة العلاج , التأثيرات الجانبية للعلاج
كثافة الملتوية البوابية في مخاطية المعدة	زيادة مفرزات المعدة
حالة cagA	تعدد شكل الـ Cytochrome P450
حالة vacA alleles	وجود أو غياب الداء القرحي
حالة dupA	نمط التهاب المعدة (التهاب غار او التهاب معدة شامل)
	التدخين , السكري , البدانة

الجدول رقم (1) : عوامل فشل شفاء الملتوية البوابية

- **عوامل تتعلق بالملتوية البوابية** :
  - **المقاومة للصّادات** : المثال الأشيع لها هي المقاومة على الكلاريثرومايسين الذي تطور بسبب الاستخدام الشائع للماكروليدات في علاج العديد من الأمراض الإنتانية و أشيعها الصدريّة , وتعتبر المقاومة للكلاريثرومايسين السبب الرئيس لفشل القضاء على الملتوية البوابية حالياً , حيث سجلت العديد من المناطق في اوربا و أمريكا نسب مقاومة فاقت الـ 20% , وفي اليابان ازدادت نسبة المقاومة للكلاريثرومايسين من 18% في عام 2002 الى 27% في عام 2007 , وفي كوريا الجنوبية وصلت نسبة المقاومة الى 37 % . (65)
  - **عوامل أخرى** : بعض العوامل تنقص معدلات الشفاء كزيادة عدد عضيات الملتوية البوابية المستعمرة للمخاطيّة المعدية , والعضيات ذات الشكل العقدي بسبب انخفاض حساسيتها , سلبية الـ cagA , وجود vacA s2m2 allele مقارنةً بـ vacA s1m1 allele , وجود dupA . (66)
- **عوامل تتعلق بالمضيف Host Factors** :
  - **الالتزام بالأدوية Medication Adherence** : 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 12% من المرضى إلى إيقاف العلاج بسبب الآثار الجانبية . (66)
  - **زيادة مفرزات المعدة الحامضية Excess Gastric Acid Secretion** : التثبيط الغير كافي لإفرازات المعدة الحامضية يسبب عدم ثباتية بالصادات المعطاة وينقص فعاليتها , وهذا التثبيط يعتمد على مثبطات مضخة البروتون PPIs

التي تستقلب بـ CYP2C19 في جملة السايتوكروم cytochrome p450 في الكبد , ويصنف المرضى تبعاً لـ CYP2C19 إلى سريعي أو متوسطي أو بطيئي الاستقلاب , ومعظم الدراسات أثبتت معدلات شفاء أعلى لدى بطيئي الاستقلاب , ويتأثر بذلك مركبات الأوميبرازول واللانسوبرازول ولا يتأثر الرابيبرازول أو الايسومبرازول . (67)

- **مدة العلاج Treatment Duration** : زيادة مدة العلاج من 7 أيام الى 14 يوماً أدى الى زيادة نسبة الشفاء 10 % , ولكن بالمقابل ازدادت التكلفة والآثار الجانبيّة . (68)
- **الآثار الجانبية Drug Side Effects** : نسبة الآثار الجانبية في العلاج الثلاثي تصل 24% (تطبل , حرقة فؤاد , نقص شهية , تغير طعم الفم : يعتبر الاشيع , اسهال , اقياء) , مع الاضطرار لإيقاف العلاج في 1,8 % . (69)

3-6 العلاج المعتمد على البرهان هو العلاج المعتمد على التحسس : إنّ فشل ربط بيانات التحسس بالتجارب السريرية أدى إلى صعوبة معرفة قوة وضعف البروتوكولات المختلفة المستخدمة , مما استهلك 30 سنة من التجارب السريرية لمعرفة بعض البروتوكولات العلاجية المتعددة الادوية القادرة على إحداث شفاء في 95 % من المرضى المطاوعين .

- أشيع المضادات الحيوية المستخدمة عالمياً لعلاج الملتوية البوابية هي : الأموكسيسيللين , الكلاريثرومايسين , الميترونيدازول , التتراسيكلين , الليفوفلوكساسين أو الفورازوليدون , البيزموث , الريفابوتين , بالإضافة إلى مثبط مضخة بروتون .
- من النادر أن تتطور مقاومة لـ الأموكسيسيللين أو البيزموث أو التتراسيكلين أو الفورازوليدون أو الريفابوتين بينما تكون شائعة لـ الكلاريثرومايسين , الليفوفلوكساسين , الميترونيدازول الذي أصبحت المقاومة له (خاصة في أوساط الزرع in vitro) سمة مميزة في كل بلدان العالم ماعدا اليابان ويمكن التغلب عليها بزيادة الجرعة أو مدة العلاج .
- إنّ فشل العلاج من الممكن أن يُطَوِر مقاومة لد الكلاريثرومايسين والليفوفلوكساسين والميترونيدازول بينما يعتبر من النادر أن تتطور مقاومة لـ الأموكسيسيللين أو التتراسيكلين أو الفورازوليدون وبالتالي يمكن إعادة استخدام هذه الصادات بحال فشل العلاج البدئي . (70)

4-6 علاجات الملتوية البوابية :

- **العلاجات الثلاثية التقليدية Triple Therapies** : أُعتبر العلاج الثلاثي هو العلاج المثالي للملتوية البوابية في العالم لمدة طويلة منذ عام 1997 لكنّ فعّاليته في تناقص مستمر ورغم ذلك لا يزال يعتبر الخط الأول في العديد من البلدان , العلاج الأساسي يتألف من : مثبط مضخة بروتون PPI (كـ أوميبرازل 40 ملغ أو مكافئاته) و أموكسيسيللين 1 غ و دواء ثالث (كلاريثرومايسين أو ميترونيدازول) مرتين يومياً لمدة 14 يوم , أعطى العلاج نسب شفاء 80-90% في السنوات الأولى لاستخدامه , ولازال فعالاً بحال السلالات حساسة لهذه الصادات المستخدمة , إن مدة العلاج الأقصر تعطي نسب شفاء أقل , المقاومة للكلاريثرومايسين لا يمكن التغلب عليها بزيادة الجرعة أو المدة

, حالياً لا يمكن الاعتماد على العلاجات الثلاثية إلاّ في الحالات المعتمدة على بيانات التحسس susceptibility based therapy , والتوصيات الأوروبية توصي باستخدام العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين فقط بحال المقاومة له أقل من 20% . (70)

- **العلاجات الرباعية Four-Drug Therapies** :

  - **العلاج الرباعي المعتمد على البيزموث (BQT) Bismuth Quadruple Therapy** : يتألف من البيزموث و PPI و التتراسيكلين و الميترونيدازول, يتميز البيزموث بأنه يسبب تحلل مباشر لعضيات الملتوية ومن النادر أن تتطور مقاومة تجاهه , أُعتبر كخط علاجي ثاني بحال فشل الخط الأول الثلاثي التقليدي , ويستطب كخط أول بحال المقاومة على الكلاريثرومايسين تفوق 20% أو بحال الحساسية للبنسلينات , يعطي معدلات شفاء ت78% عند استخدامه كخط ثاني لمدة 14 يوماً وذلك على الرغم من المقاومة العالية للميترونيدازول التي يمكن التغلب عيها بزيادة الجرعة و المدة , أما نسبة الشفاء بحال استخدامه كخط أول 77% مقارنة بـ 68% للعلاج الثلاثي حسب تحليل تلوي مُجرى في كوريا عام 2013 , لكن 50 % من المرضى سيعانون من تأثيرات جانبية (غثيان , ألم بطني ....) , ويتطلب تناول عدة حبوب ثلاث إلى أربع مرات يومياً وبالتالي ينعكس سلباً على المطاوعة الدوائية , بحال إمكانية إعطاء البنسلين وعدم وجود مقاومة للميترونيدازول والكلاريثرومايسين فإنّه من غير المبرر الاعتماد على هذا الخط كخط أول . (71) (72)

  - **العلاج الرباعي المعتمد على الفورازوليدون مع البيزموث Bismuth Furazolidone Quadruple Therapy** : يتألف من البيزموث و مثبط مضخة بروتون PPI و فورازوليدون وتتراسيكلين (يمكن استبداله بالأموكسيسيلين) , يمكن استخدامه في الحالات المعندة على الادوية المتعددة كما في الصين والشرق الأوسط , له فعالية جيدة بحال استخدامه 14 يوماً وبجرعة كاملة للتتراسيكلين , للفورازوليدون تأثير مثبط للمونو أمينو أوكسيداز وبالتالي يجب الحذر من التداخلات الدوائية المتعددة مع الأدوية الأخرى والعديد من الأطعمة . (73)

  - **العلاجات الرباعية الغير معتمدة على البيزموث Non-bismuth Quadruple Therapies** :

    - **العلاج التتابعي Sequential Therapy** : يتألف من مثبط مضخة بروتون و أموكسيسيللين PPI-amoxicillin لـ 7 أيام متبوعاً بـ مثبط مضخة بروتون و كلاريثرومايسين و ميترونيدازول PPI- clarithromycin-metronidazole لمدة 7 أيام , تم تطويره نتيجة سياسية التجريب والفشل للتغلب على المقاومة للكلاريثرومايسين , يعتمد مبدأه على أنّ الاموكسيسيللين المعطى في الأسبوع الأول يضعف جدار الملتوية ويثبط تطور قنوات الهجرة efflux channel مما يمكن من التغلب على المقاومة للكلاريثرومايسين , حيث أبدى فعالية جيدة آنذاك بنسبة شفاء تفوق 90% إلا أنه ومع تطور المقاومة للميترونيدازول انخفضت فعاليته الى مستويات غير مقبولة بنسبة شفاء أقل من 80% وتم استبداله بالعلاج التشاركي , مساوئه بأنه معقد الاعطاء مع صعوبة إيجاد خط ثاني بحال فشله . (74)

    - **العلاج التشاركي Concomitant Therapy** : يعتمد على إعطاء العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين مضافاً إليه الميترونيدازول فهو فعال بحال وجود مقاومة للكلاريثرومايسين أو للميترونيدازول , لكن يصبح غير فعال بحال وجود مقاومة لكليهما وهو أمر نادر الحدوث ويشكل أقل من 5% , فعاليته تعتمد على مدة العلاج وهي أفضل ماتكون بحال 14 يوماً مع نسب شفاء تصل حتى 90 % في معظم الأبحاث المجراة عليه , ويبقى خياراً علاجياً تخبرياً ممتازا ً ويبقى الخيار المفضّل حالياً. (75)

- **العلاج الهجين والهجين المعكوس Hybrid and Reverse Hybrid Therapy** : العلاج الهجين هو مشاركة العلاج التتابعي مع التشاركي ويتألف من شقّين حيث يعطى مثبط مضخة بروتون مع أموكسيسيللين PPI–amoxicillin لمدة 7 أيام ثم يتبع بـ مثبط مضخة بروتون مع أموكسيسيللين و ميترونيدازول وكلاريثرومايسين (PPI–amoxicillin–clarithromycin–metronidazole) لـ 7 أيّام , أمّا الهجين المعكوس فيتم إعطاء نفس شقي العلاج الهجين لكن بترتيب مغاير , كلاهما لا يزالان قيد الأبحاث . (76)

- **العلاج الثنائي عالي الجرعة PPI–Amoxicillin High–Dose Dual Therapy** : يتألف من إعطاء مثبط مضخة بروتون مع أموكسيسيللين 500 ملغ كل 6 ساعات , يعتمد مبدأه على رفع PH المعدة الأمر الذي يمكن عضيات الملتوية البوابية من التكاثر والخروج من حالة الخمول مما يسمح للأموكسيسيللين من التأثير عليها , فعاليته أكبر في البلدان الآسيوية حيث معظمهم بطيئي الاستقلاب لمثبطات مضخة البروتون مع الانتشار العالي لالتهاب المعدة المسيطر في الجسم ممايسبب ارتفاع PH المعدة بشكل ملحوظ اثناء العلاج على عكس مرضى البلدان الغربية . (77)

- **العلاج الثلاثي المعتمد على اللفوفلوكساسين Levofloxacin Triple Therapy** : الليفوفلوكساسين هو من الفلوروكينولونات يعمل على تثبيط DNA gyrase و topoisomerase IV , لوحظ وجود فعالية له ضد الملتوية البوابية في المخابر ثم أُثبت ذلك على المرضى , يعتبر خط انقاذي بعد فشل الخط الأول والثاني في معظم بلدان العالم الّا أنّ التوصيات الأوروبية أوصت باستخدامه كخط ثاني مع الرباعي المعتمد على البيزموث بعد فشل الخط الأول , أعطى نسبة شفاء 87% عند استخدامه كعلاج انقاذي مقارنة بنسبة 68% للرباعي المعتمد على البيزموث , مع تأثيرات جانبية أقل ومطاوعة أفضل , مدة الاستخدام 10 أيام تعطي نتائج أعلى بشكل هام مقارنة بـ 7 أيام , إنّ الاستخدام الشائع للفلوروكينولون في علاج العديد من الانتانات يسبب تناقص في نسبة الاستجابة بشكل سريع و زيادة المقاومة (يجب تحاشي استخدام العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين بحال المقاومة على الفلوروكينولون تفوق 30%) . (78)

تحدث الآثار الجانبية في 5% من المرضى وعلى رأسها الغثيان و الاقياء والصداع والأرق بالإضافة الى اعتلال العضلات والأوتار ومؤخراً إمكانية احداثه لأمهات الدم الأبهرية (79) .

- **العلاج الثلاثي المعتمد على الريفابوتين Rifabutin Triple Therapy** : الريفابوتين صاد مشابه للريفامبين (مضاد سل) , تنبع المقاومة المنخفضة للملتوية البوابية له من كونه لا يظهر مقاومة متقاطعة مع الكلاريثرومايسين وندرة استخدامه وبثباته وفعاليته في الوسط الحامضي , يستخدم كخط انقاذي ثالث بعد فشل الخط الأول والثاني , يعطي نسب شفاء مماثلة للعلاج الثلاثي المعتمد على اللفوفلوكساسين 75–80% , تشاهد التأثيرات الجانبية في 22% من المرضى وتعتمد على الجرعة (غثيان , اقياء , طفح جلدي , التثبيط النقوي وهو الأهم ويشاهد في 3%) . (80)

- **العضويّات النافعة Probiotics** : مع زيادة مقاومة الملتوية البوابية للعلاجات الحالية تم التوجه إلى اختبار الـ probiotics في ذلك , بسبب الخواص المضادة للبكتريا والمضادة للالتهاب التي تملكها , تم اثبات تأثيرها الايجابي أولا على الحيوانات وأجريت أول تجربة على الانسان عام 2000 حيث أثبت Canducci زيادة نسبة شفاء الملتوية البوابية يالعلاج الثلاثي الكلاسيكي

عند إضافة عضيات L. acidophilus LB للعلاج كمتمم , وبعض الدراسات الأخرى أثبتت فعاليّة هذه العضويات في تخفيف التأثيرات الجانبية للصادات المستخدمة في علاج الملتوية البوابية , ولم يثبت تأثيرها في القضاء على الملتوية البوابية عند استخدامها كعلاج وحيد . (81)

تنجم هذه التأثيرات للعضويات النافعة على الملتوية البوابية من خلال آليّات مناعية و أخرى غير مناعية :

- **آليّات مناعيّة Immunological Mechanisms** : يتم عبر ارتباط هذه العضويات الى مستقبلات خاصة على سطح خلايا الظهارة المعدية كمستقبلات Toll-like receptors TLRs وبالتالي تحفيز عدة آليات مناعية تساهم في توازن السايتوكينات الالتهابية والمضادة للالتهاب وبالتالي انقاص التهاب المعدة , فعلى سبيل المثال تقوم Lactobacillus salivarius بتثبيط افراز IL-8 المحرّض بالملتوية البوابية (وهو المسؤول عن هجرة العدلات والوحيدات الى الظهارة المعديّة) . (82)
- **آليّات غير مناعيّة Nonimmunological Mechanisms** : عبر تقوية دفاعات المعدة اللامناعيّة (كالحمض المعدي) , وافراز مواد مضادة للجراثيم , ومنافسة الملتوية البوابية على جزيئات الالتصاق الخلوي على سطح الخلايا المعدية , وتحريض افراز المخاط المعدي , وكذلك الكميات الكبيرة من حمض اللبن المفرز من هذه العضويات له تأثير مثبط للملتوية البوابية عبر انقاص PH المعدة وعبر تثبيطه لخميرة اليورياز . (83)

- **العلاج الموجّه حسب المقاومة للصّادّات Tailored Therapy Based on Antibiotic Resistance**:

إنّ تناقص نسب الاستجابة للعلاجات المختلفة (أقل من 40% في بعض الحالات) الناجم بشكل أساسي عن تطوّر مقاومة للصّادّات وبشكل خاص المقاومة للكلاريثرومايسين , استدعى إيجاد وسيلة لكشف هذه المقاومة والتنبؤ بها وذلك عبر طريقتين :

- **الطريقة المعتمدة على الزرع Culture-Guided Method** : يتم عبر زرع عضيات الملتوية البوابية على وسط الآغار الممدد agar dilution و اجراء التحسس الجرثومي للصادات الشائعة وهناك عدة طرق أخرى أسهل للاستخدام السريري كطريقة disc diffusion و E-test و broth micro-dilution و breakpoint susceptibility testing , الاعتماد على الزرع طريقة مكلفة و مستهلكة للوقت . (84)
- **الطريقة المعتمدة على الحمض النووي Nucleic Acid-Based Methods** : وذلك عبر الاعتماد على الـ pcr أو FISH لكشف الطفرات الجينيّة المسؤولة عن المقاومة بدقة عالية , تعتبر طريقة سهلة وسريعة أعطت نسب شفاء أعلى من 95% سواء أجريت للخط الأول أو الثاني أو الثالث .

الطفرات المسؤولة عن المقاومة هي : طفرة الـ S rRNA23 المسؤولة عن المقاومة للكلاريثرومايسين , طفرة gyrA في DNA gyrase أو طفرة parC في topoisomerase IV المسؤولة عن المقاومة للفلوروكينولون , طفرة penicillin-binding protein(PBPs) المسؤولة عن المقاومة للأموكسيسيللين

, طفراتRdxA و FdxB المسؤولة عن المقاومة للميترونيدازول , طفرة S rRNA16 المسؤولة عن المقاومة للتتراسيكلين . (85)

5-6 المقاومة للصّادّات **Antibiotic Resistance** :

منذ اكتشاف الملتويّة البوابية كان العلاج يعتمد على مشاركة صادين مع مثبط افراز حمض وكان علاجاً فعالاً لعقدين من الزمن والذي أضحى حالياً غير فعال في العديد من المناطق في العالم والسبب الرئيسي تطور مقاومة للصّادّات الذي يتم إما عبر اكتساب عناصر جينية متحركة أو عبر طفرات نقطية تعدل البنى التي تؤثر عليها الصادات . (86)

- **اكتساب عناصر جينية متحركة Acquisition of Mobile Genetic Elements** : آلية رئيسية لمقاومة الجراثيم بشكل عام , حيث تستبدل جزء من الحمض النووي DNA عبر الاقتران conjugation وتشكيل مايسمى البلاسميدات plasmids القادرة على الانتقال من جرثوم لآخر بشكل أفقي حيث تصبح معظم البكتريا مقاومة خلال فترة قصيرة وبالتالي احداث فاشيات , أو عبر انتشار أجزاء من البكتريا الميتة و اندخالها في لحظة معينة من دورة حياة الخلية (التحول transformation) وبالتالي نقل الجينات المسؤولة عن المقاومة للصادات .
- **حدوث طفرات نقطية Resistance Acquired by Point Mutation** : تحدث بشكل نسبي وناجمة عن أخطاء في تركيب الحمض النووي DNA , تعتبر الآلية الأساسية للمقاومة على الصادات في الملتوية البوابية , تنتقل هذه الطفرات عمودياً وتنتشر ببطء . الجدول رقم (2) يوضّح الطفرات النقطية لأشيع الصّادّات المستخدمة في علاج الملتوية البوابية .

مجموعة الصّادّات	المورِّثة المتّهمة
الماكروليدات Macrolides	rrn23S
الميترونيدازول Metronidazole	rdxA , frxA
الكينولونات Quinolones	GyrA
الريفامايسين Rifamycins	RpoB
الاموكسيسيللين Amoxicillin	pbp – 1
التتراسيكلينات Tetracyclines	rrn16S

الجدول رقم (2) : الطفرات النقطية المسؤولة عن المقاومة للصادات

- **عبر مضخات التفريغ Efflux Pumps** : هي تشكيل مضخات عبر الغشاء الخلوي لطرح الجزيئات السامة للخلية والمحافظة على توازنها , أول ما وصفت هذه الآلية عام 1980 تجاه التتراسيكلين وهي غير شائعه لكنها ممكنة الحدوث حيث تسبب ارتفاع قيمة التركيز المثبط الأصغري minimal inhibitory concentration (MIC) . (87)

- **الماكروليدات Macrolides** : تقوم الماكروليدات بعملها عبر الارتباط بالريبوزومات بمستوى عروة الببتيديل ترانسفيراز peptidyl transferase لمورثة S rRNA23 , الطفرات النقطية في هذه العروة تسبب تغير بنيتها وتنقص احتمالية الارتباط التي تعتمد عليها الماكروليدات في عملها , الأماكن الأساسية الموصوفة لتحريض المقاومة transition A2142G, A2143G و transversion A2142C , أظهرت الدراسات أن إعطاء العلاج الثلاثي التقليدي يحقق نسبة شفاء 90% بحال السلالات حساسة له وتنخفض النسبة إلى 20% بحال السلالات مقاومة له , تقدر نسبة المقاومة للكلاريثرومايسين في أوربا 17% . (88)
- **الفلوروكينولون Fluoroquinolones** : تقوم الفلوروكينولونات بعملها عبر تثبيط تحت الوحدة A في DNA gyrase عبر ترميزها بمورثة gyrA gene التي تملك منطقة خاصة بتطور المقاومة للفلوروكينولون تسمى المنطقة المحددة للمقاومة the quinolone resistance determining region (QRDR) حيث أن الطفرات النقطية فيها (اشيع ماتكون في الموقع 87 و 91) تسبب نقص في الارتباط , تقدر نسبة المقاومة لليفوفلوكساسين في أوربا 14% . (89)

- **الاموكسيسيللين Amoxicillin** : يعمل كباقي البيتا لاكتام على تثبيط تشكل الببتيدات السكرية peptidoglycan عبر حجب نواقل البروتين الرابط للبنسلين penicillin-binding proteins (PBP) , المقاومة للاموكسيسيللين نادرة وتنجم عن طفرة في مورثة pbp1A gene , أو عبر عوز PBP و PBP-D النوعيين و تقدر نسبة المقاومة عالمياً 1% . (90)

- **التتراسيكلينات Tetracyclines** : تقوم التتراسكلينات بعملها عبر تعطيل تركيب البروتين من خلال الارتباط بتحت الوحدة الريبوزوميّة 30s , المقاومة تنجم عن طفرة في مورثة S rRNA16 التي تتداخل مع مكان ارتباط وعمل التتراسيكلينات . (91)

- **الريفامبين Rifampin** : يقوم الريفامبين بعمله من خلال تثبيط تحت الوحدة B لـ DNA-dependent RNA polymerase الذي يرمز بمورثة rpoB , الطفرات بهذا الجين تحدث بالموقع 524 و 525 و 585 , المقاومة له نادرة لندرة استخدامه في علاج الامراض الانتانية (ماعدا السل) , نسبة المقاومة عالمياً 1% . (92)
- **النتروايميدازول Nitroimidazoles** : تستخدم بشكل أساسي لعلاج اللاهوائيات لكنها أبدت فعالية ضد الملتوية البوابية , تقوم بعملها من خلال ارجاعها بوساطة nitroreductase oxygen-insensitive المرمّز بمورثة rdxA الى نتروزامين nitrosamine داخل عضية الملتوية البوابية وبالتالي تعديل الحمض النووي DNA , حدوث طفرات بهذه المورثة تعيق عملية تركيب nitroreductase , وأيضاً انزيم flavodoxin oxidoreductase (FrxA) قد يشترك بعملية الارجاع هذه , ويمكن أن تتطور المقاومة عبر اكتساب مضخات التفريغ efflux system , تكمن خصوصية هذه

المركبات بعدم التناسب بين النتائج في المخبر والنتائج على المرضى التي يمكن تفسيرها بقلة التحكم بآلية الارجاع المسؤولة عن المقاومة , تقدر نسبة المقاومة للميترونيدازول عالمياً 34% . (93)

- **طرق كشف المقاومة Methods to Detect H. pylori Resistance** : الطريقة المثالية لتحديد حساسية أو مقاومة الملتوية البوابية للصّادت عن طريق تحديد المستوى المثبط الأصغري ضد الجرثوم MICs , ويمكن أيضا بسهولة معرفة الطفرات المسؤولة عن المقاومة من خلال الدراسة الجينية الجزيئية :
- **الطرق الظاهرية Phenotypic Methods** : في أوروبا يتم التوصية باجراء طريقة انتشار الآغار agar diffusion مع اختبار E-test المعدّ لنمو الجراثيم بطيئة النمو كالملتوية البوابية وأبدى نتائج متوافقة مع طرق التمديد (ماعدا لـ الميترونيدازول) , وتبقى طريقة انتشار الآغار الطريقة المرجعية لدراسة حساسية الكلاريثرومايسين في أمريكا . (94)
- **الطرق المورثيّة Genotypic Methods** : من خلال عدة طرق لكشف طفرات المقاومة وخاصة للكلاريثرومايسين , أشيعها هي real-time PCR الذي يكشف وجود الملتوية البوابية أولاً ثم وجود طفرات المقاومة لها . (95)

6-6 تثقيف المريض لتعزيز المطاوعة Patient Education to Enhance Adherence :

إن عدم الالتزام الدوائي هو أحد أهم أسباب فشل العلاج الذي يمكن التغلب عليه من خلال التركيز على العلاقة بين الطبيب والمريض التي يجب أن تكون مبنية على الثقة و تتضمن قصة دوائية مفصلة , ومتابعة كافية بفواصل مناسبة , و تثقيف المريض بعبارات بسيطة بتأثير الملتوية البوابية على المعدة ومخاطر استمرار الانتان وفائدة و أهمية العلاج ومخاطر فشل القضاء على الملتوية البوابية (خطر سرطان المعدة , نكس الداء القرحي ...) , وإعطاء تعليمات واضحة ومكتوبة لطريقة تناول الدواء وجرعته ومدته مع إيضاح احتمال التأثيرات الجانبية .

من العوامل المثبت تأثيرها في عدم الالتزام الدوائي : العلاجات المعقدة (عدد الأدوية , فواصل الجرعات , مدة العلاج) , التأثيرات الجانبية للأدوية . (96)

6-7 النكس recurrence :

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 , من عوامل الخطورة : عدم الالتزام بالعلاج الدوائي ووجود أطفال في المحيط و عدم فعالية الصادات المستخدمة في العلاج وقلة دقة الاختبار التشخيصي المستخدم في إثبات الشفاء ؛ كالسلبية الكاذبة لاختبار اليورياز في مرضى التهاب المعدة الضموري والحؤول 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 الصّادّات ولا تعود للشكل العصوي حتى زوال تأثير الصادات وتوفر البيئة المناسبة ؛ وهنا تبرز

أهمية الصّاد المناسب والجرعة والمدة الكافيتين , كانت نسبة الانتكاس في كوريا عام 2008 بعد العلاج الثلاثي التقليدي 4,9% (97) .

- **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 0,5-2% بينما تكون عالية في البلدان النامية حتى 23% ويعود السبب في ذلك لنفس أسباب الانتشار العالي في البلدان النامية والمنخفض في البلدان المتطورة (الحالة الاجتماعية الاقتصادية العالية والنظافة الجيدة) . (98)

8-6 تأثير شفاء الملتوية البوابية Consequences of H. pylori Eradication :

- **على الداء القرحي الهضمي Peptic Ulcer Disease** : الانتقال من تثبيط الافراز الحمض لوحده الى علاج الملتوية البوابية في علاج الداء القرحي الهضمي أدى لارتفاع معدل شفاء الداء القرحي الهضمي مع معدل شفاء لقرحات العفج 98 % و شفاء قرحات المعدة 84% في إيجابيي الملتوية البوابية و انخفاض نسبة نكس قرحات العفج من 67% الى 6% , أما قرحات المعدة انخفضت نسبة النكس من 59% الى 6% , وكذلك تنخفض نسبة اختلاطات الداء القرحي بشفاء الملتوية البوابية حيث انخفضت نسبة نكس النزف من 12% باستخدام مثبطات الافراز الحمضي لوحدها الى 2,3 % عند شفاء الملتوية البوابية , وأيضا انخفضت نسبة الانثقاب بشكل ملحوظ , مع تحسن ملحوظ بالانسداد الناجم عن الداء القرحي بعد شفاء الملتوية البوابية (99) .

- **على التهاب المعدة المزمن الضموري والحؤول المعوي Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia** : إن شفاء الملتوية البوابية هو الأساس في علاج التهاب المعدة الضموري و الحؤول المعوي , ولكن تراجع هذه الآفات بعد التخلص من الملتوية البوابية محل خلاف , أول دراسة أجراها العالم Correa أثبت فيها التراجع الملحوظ لهذه الآفات بعد شفاء الملتوية البوابية مقارنة بالمرضى الذين فشلوا في التخلص من الملتوية البوابية في دراسة على 950 مريض مع متابعة لمدة 12 سنة , لكن دراسات أخرى اثبتت أن شفاء الملتوية البوابية قد لا يمنع تطور السرطان في المرضى عالي الخطر (الحالات المتقدمة) وبالتالي يجب استمرار المسح للسرطان حتى بعد شفاء الملتوية البوابية , وفي تحليل تلوي أجري عام 2007 أثبت تراجعاً ملحوظاً بالضمور المعدي بعد شفاء الملتوية البوابية ولم يلاحظ هذا التأثير في الحؤول المعوي ولكن يجب القضاء على الملتوية البوابية لديهم لأثر ذلك في تأخير ترقي السرطان وهذا ما أوصت به توصيات مؤتمر ماستريتش 5 والتوصيات الآسيوية . (100) , (101)

- **على سرطان المعدة Gastric Cancer** : من الصعب تقييم تأثير شفاء الملتوية البوابية على ترقي سرطان المعدة وذلك بسبب المدة الطويلة التي يأخذها السرطان كي يتطور وحدوث السرطان في نسبة ضئيلة فقط من مرضى الملتوية البوابية , ولكن معظم الدراسات أوضحت أن شفاء الملتوية البوابية يخفض الخطر النسبي للسرطان الى الثلثين ومعظم التوصيات العالمية تؤكد على دور شفاء الملتوية البوابية في الوقاية من سرطان المعدة ويبقى الخلاف حول التوقيت الأمثل للعلاج وهل يجب علاج جميع اللاعرضيين خاصة أن شفاء الملتوية البوابية لا يمنع تطور كل سرطانات المعدة وبالتالي يجب استمرار المسح في مرضى السرطان العائلي ومرضى الآفات ما قبل السرطانية كالضمور المعدي والحؤول المعدي حتى بعد شفاء الملتوية البوابية . (102)

7 – تأثير الانتان بالملتوية البوابية على فلورا المعدة The Effect of H. pylori Infection on the Gastric Microbiota :

إن اكتشاف الملتوية البوابية في ثمانينات القرن الماضي أدى الى تغير مفهوم أن المعدة وسط عقيم الذي كان سائداً لقرون وبدأ التوجه والبحث عن إمكانية وجود عضيات أخرى عن طريق زرع رشافة وخزعات المعدة , ومع تطور تقانة البيولوجيا الجزيئية الغير معتمدة على الزرع تم اكتشاف العديد من العضيات في المعدة و 80% منها لم تكن تكشف بطرق الزرع التقليدية , أشيعها Firmicutes و Proteobacteria و Actinobacteria و Fusobacteria و Bacteroidetes , يختلف توزعها في المعدة حسب المكان فهي أشيع في الغار من الجسم بسبب وجود الخلايا الجدارية المفرزة للحمض في الجسم , وتتأثر أيضاً بالعادات الغذائية والحالة الصحية وتناول الصّادّات ومثبطات افراز الحمض والانتان بالملتوية البوابية . (103)

في المخاطية المعدية الغير مصابة بالملتوية البوابية وفي الحالة الطبيعية تشكل Streptococcus و Prevotella و Neisseria و Haemophilus و Porphyromonas 70% من فلورا المعدة وتعتبر Streptococcus أشيع نمط للفلورا في المعدة السليمة , أما بحال الانتان بالملتوية البوابية فتشغل هي معظم مخاطية المعدة مع نقص واضح بالفلورا المعدية الأخرى والسبب يعود للالتهاب المزمن والضمور المعدي وارتفاع ph المعدة الأمر الذي يؤهب لنمو فلورا لا تنمو عادةً بالمخاطية السليمة , وكذلك الامونيا والبيكربونات المنتجة من الملتوية البوابية تستخدم كركيزة من قبل الفلورا الأُخرى , وأيضا نقص المعقد الحركي الهاجر نمطIII الناجم عن الإصابة بالملتوية البوابية يسبب زيادة ارتباط بعض أنماط الفلورا بالمخاطية المعدية . (104)

8– التوصيات العالمية لعلاج الملتوية البوابية International Treatment Guidelines :

احتمال الشفاء العفوي من الانتان بالملتوية البوابية ضئيل ويتم ذلك عبر العلاج المناسب , وطالما كانت معظم حالات الإصابة بها لاعرضية كان من الهام وضع معايير دقيقة لاستطبابات استقصائها وعلاجها التي تختلف باختلاف البلدان.

8–1 توصيات كوريا الجنوبية South Korean Guidelines (2013) : توصي الكلية الكورية لأبحاث الجهاز الهضمي والملتوية البوابية بقوة (strongly recommend) بالقضاء على الملتوية البوابية في المجموعات التالية : (105)

- مرضى الداء القرحي الهضمي peptic ulcer disease
- لمفوما المعدة gastric MALT lymphoma
- بعد استئصال السرطان المعدي الباكر early gastric cancer (EGC)
- فرفرية نقص الصفيحات chronic idiopathic thrombocytopenic purpura

وايضاً في الحالات التالية لكن التوصية أقل شدة :

- عسرة الهضم الوظيفية functional dyspepsia
- قصة عائلية لسرطان المعدة family history of gastric cancer
- التهاب المعدة الضموري والحؤول المعوي atrophic gastritis and intestinal metaplasia
- سوابق داء قرحي هضمي مع علاج طويل الأمد بالاسبرين او NSAIDs لمنع النكس .

الخط الأول للعلاج الموصى به هو الثلاثي التقليدي ويعطى رباعي البيزموث بحال الشك بالمقاومة على الكلاريثرومايسين , بحال فشل الثلاثي التقليدي كخط اول يستعمل رباعي البيزموث كخط ثاني , وبحال فشل رباعي البيزموث كخط أول يتم مشاركة عدة صادات معاً .

8–2 التوصيات اليابانية Japanese Guidelines (2013) : قامت اليابان بتوسيع قائمة استطبابات استقصاء وعلاج الملتوية البوابية لتشمل كامل الجمهرة منذ شباط عام 2013 وذلك بهدف القضاء على الملتوية البوابية بالمراحل الباكرة القابلة للتراجع لخفض نسبة الانتشار وخفض نسبة سرطان المعدة لمستويات مماثلة للبلدان الأوروبية خلال 20–30 سنة , حيث أثبتت الدراسات لديهم أن القضاء على الملتوية البوابية يخفض ثلث حالات سرطان المعدة وأن القضاء على الملتوية البوابية بعمر أصغر من 40 سنة يقي من سرطان المعدة بنسبة تقارب 100% (لنقص انتشار الضمور المعدي في هذا العمر مقارنةً بالأعمار الأكبر) . (106)

تستخدم اليابان جرعات أدنى من الصادات مقارنة بكوريا و أوروبا , العلاج الثلاثي المستطب كخط أول يتألف من (أموكسيسيللين 750 ملغ و كلاريثرومايسين 200 أو 400 ملغ و مثبط مضخة بروتون PPI) مرَّتان يومياً لمدة 7 أيام فقط معدل شفاء يصل لـ 70% , أمّا الخط الثاني يتألف من (أموكسيسيللين 750 ملغ و ميترونيدازول 250 ملغ ومثبط مضخة بروتون PPI) مرَّتان يومياً لمدة 7 أيام فقط مع معدل شفاء يصل لـ 90% , ولا يوجد توصية لاستخدام رباعي البيزموث 14 يوماً سواء كخط أول أو ثاني . (107)

3-8 التوصيات الصينية Chinese Guidelines (2013) : إن استطبابات استقصاء وعلاج الملتوية البوابية حست التوصيات الصينية مشابهة لحد كبير للتوصيات الكورية مع ملاحظة إضافة استطبابات أخرى (الامراض المرتبطة بالملتوية البوابية : كالتهاب المعدة اللمفاوي والبوليبات مفرطة التصنع وداء منتريه) , بالمقابل لم توص بالعلاج بحال الحؤول المعوي لملاحظة عدم تراجعه بعد شفاء الملتوية البوابية بناءً على تحليل تلوي meta-analysis . (108)

كما في كوريا ؛ الخط الأول للعلاج هو الثلاثي التقليدي 7-14 يوماً ويعطى رباعي البيزموث بحال المقاومة على الكلاريثرومايسين اكبر من 15-20% , وتتميز الصين بالمستوى العالي للمقاومة تجاه اللاريثرومايسين والميترونيدازول مع ملاحظة اختلافات كبيرة بين المناطق المختلفة في الصين . (109)

4-8 التوصيات الأوربية (مؤتمر ماستريتش v\فلورنس) /European Guidelines(The MaastrichtV Florence Consensus Report, 2016) : (63)

تضمنت توصيات مؤتمر ماستريتش الاستطبابات التالية لاستقصاء وعلاج الملتوية التالية:

- **أمراض معدية عفجية Gastroduodenal diseases** :
  - قرحة هضمية معدية أو عفجية أو قرحة هضمية سابقة .
  - عسرة هضم غير مستقصاة .
  - لمفوما المعدية في النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات MALToma .
  - بعد استئصال تنظيري لسرطان معدة باكر .
  - أقارب الدرجة الأولى لمريض سرطان معدي .
  - مرضى المعالجين بشكل مزمن بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو الجرعات المنخفضة من الأسبرين مع قصة سابقة لقرحة هضمية .
  - الاستخدام طويل الأمد لمثبطات مضخة البروتون PPI .
- **أمراض خارج معدية Extragastric diseases** :
  - فقر الدم بعوز الحديد الناكس الغير مفسر .
  - فرفرية نقص الصفيحات الأساسية .
  - عوز فيتامين B12.

الخط الأول للعلاج هو الثلاثي التقليدي لـ 14 يوماً بحال المقاومة للكلاريثرومايسين أقل من 15% ورباعي البيزموث لمدة 14 يوماً بحال أعلى من ذلك (او التتابعي او التشاركي بحال عدم توفر البيزموث) ويعتبر التشاركي لـ 14 يوماً هو المفضل بهذه الحالة , بحال فشل الخط

الأول فالخط الثاني هو رباعي البيزموث أو الثلاثي المعتمد على الليفوفلوساسين وبحال فشل الخط الثاني يكون الخط الثالث بناءً على نتائج الزرع والتحسس أو الدراسة الجزيئية لطفرات المقاومة .

8-5 توصيات الكلية الأمريكية لأمراض الهضم American College of Gastroenterology(2017) :(110)

انّ التوصيات الامريكية لاستطبابات استقصاء وعلاج الملتوية البوابية مماثله تماماً لتوصيات مؤتمر ماستريتش V , مع عدم كفاية الدليل للاستقصاء والعلاج في الحالات التالية (اللاعرضي مع قصة عائلية لسرطان المعدة , التهاب المعدة اللمفاوي , بوليبات فرط التصنع , الاقياء الحملي) . أمّا بالنسبة للعلاج فقد وضعت 7 بروتوكولات علاجية للاستخدام كخط أول ؛ ثلاثة منها مع توصية قوية (الثلاثي التقليدي , رباعي البيزموث , التشاركي) لمدة 14 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 او مقاومة عالية لها يعتبر رباعي البيزموث هو الأنسب .

بحال فشل الخط الأول ؛ يعتمد الخط الثاني على تحاشي الصادات المستخدمة في الخط الأول و يعتبر رباعي البيزموث أو الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين أو التشاركي أو الثلاثي المعتمد على الريفابوتين أو الثنائي عالي الجرعة الخطوط المفضلة .

و أوضحت التوصيات أهمية التأكد من الشفاء في جميع المعالجين بعد 4 أسابيع من نهاية العلاج .

ثانياً : الدّراسة العمليّة

ملخص البحث و أهميته : تعتبر الإصابة بالملتوية البوابية أحد أشيع الإنتانات الجرثومية المزمنة التي تصيب الانسان , حيث تقدر نسبة الإصابة بأكثر من 50% من سكان العالم وتصبح النسبة 70 _ 80 % في الدول النامية .

تلعب الملتوية البوابية دوراً هاماً في الآلية الامراضية للعديد من الأمراض الهضمية (التهاب المعدة المزمن الفعال , الداء القرحي الهضمي, اللمفوما المعدية, السرطانة الغدية المعدية) و خارج الهضمية (فقر الدم بعوز الحديد , عوز ب 12 , فرفرية نقص الصفيحات الأساسية , صلابة الجلد , العد , الشري المزمن , التهاب الدرق , متلازمة غيلان باريه) .

يوجد العديد من الوسائل التشخيصية بعضها غازي (إختبار اليورياز السريع , الدراسة النسيجية , الزرع) وبعضها غير غازي (عيار الاضداد المصلي , اختبار اليوريا بالنفس , اختبار كشف المستضد البرازي) .

أمّا بالنسبة للعلاج فيوجد العديد من الخطوط العلاجية الأولى المقترحة عالمياً و التي يعتمد اختيار أحدها على عدة عوامل منها : وجود تعرض سابق للصادات ونسب المقاومة للصادات في المجتمع ووجود حساسية للدواء المختار والتكلفة المادية و الآثار الجانبية .

توصي الجمعيات العالمية بأهمية معرفة نسبة الشفاء والمقاومة حسب المنطقة الجغرافية وبناءً على ذلك يتم تبني بروتوكول علاجي دون غيره , ومن هنا تأتي أهمية تجريب هذه البروتوكولات في بلدنا لمعرفة جدواها قبل تبني احدها دون الآخر.

هدف البحث : مقارنة نسب الشفاء والآثار الجانبية و الاختلاطات والتكلفة المادية لثلاثة بروتوكولات علاجية مستخدمة في علاج الملتوية البوابية وهي : العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين و العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين و العلاج التشاركي , بهدف تحديد الأنجع والمقارنة مع النسب العالمية.

المواد والطرائق :

- **تصميم الدراسة** : دراسة تجريبية معشاة , غير معمّاة , ثلاثية الأذرع randomized control trial non-blinded , three-arms
- **مكان الدراسة** : مستشفيي المواساة و الأسد الجامعيين بدمشق .
- **مدة الدراسة : من 1\1\2018 الى 1\3\2019**
- **العينة** : المرضى المراجعين لمستشفيي المواساة و الأسد الجامعيين والمؤكد اصابتهم بالملتوية البوابية (بأحد وسائل التشخيص المذكورة) و سيخضعون للعلاج.
- **معايير الاشتمال** : جميع المرضى المقبولين أو المراجعين لمستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق والذين أعمارهم أكبر من 14 عاماً والذين لديهم اثبات على الخمج بالملتوية البوابية سواءً اثبات نسيجي أو اختبار اليورياز أو الأضداد المصلية أو احتبار نفس اليوريا أو المستضد البرازي والغير معالجين مسبقاً .

- **معايير الاستبعاد :**

- المرضى الذين أعمارهم أقل من 14 عاماً .
- المعالجين مسبقاً للملتوية البوابية .
- المتعرضين للفلوروكينولون او الماكروليدات والنترواميدازول خلال السنة السابقة .
- الحساسية لأحد الأدوية المستخدمة في البروتوكول العلاجي .
- الحوامل .
- مرضى التشمع و القصور الكلوي .

- **طريقة العمل** : تم توزيع المرضى المشخصين حديثاً بالملتوية البوابية (بعد أخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة وأخذ بياناتهم من حيث العمر والجنس وسبب تحري الملتوية البوابية وطريقة تحري الملتوية البوابية وقصة الصادات) والذين حققوا معايير الاشتمال إلى أذرع البحث الثلاثة عشوائيا باستخدام research randomizer , كالتالي :

- الذراع الأول : العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين : (كلاريثرومايسين 500 ملغ 1*2 و إيزومبرازول 40 ملغ 1*2 و أموكسيسيللين 500 ملغ 2*2) لمدة 14 يوماً.
- الذراع الثاني : العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين : (ليفوفلوكساسين 500 ملغ 1*1 وإيزومبرازول 40 ملغ 1*2 و أموكسيسيللين 500 ملغ 2*2) لمدة 14 يوماً.
- الذراع الثالث : العلاج التشاركي : (كلاريثرومايسين 500 ملغ 1*2 و ميترونيدازول 500 ملغ 1*3 و إيزومبرازول 40 ملغ 1*2 و أموكسيسيللين 500 ملغ 2*2) لمدة 14 يوماً.

تم تسجيل الآثار الجانبية أثناء العلاج , تمّ اجراء اختبار لتحري الشفاء (المستضد البرازي) وذلك بعد 4 أسابيع من انتهاء البروتوكول العلاجي .

ملاحظة1 : جميع مرضى الدراسة تم تشخيص الإصابة بالملتوية البوابية بالفحص النسيجي لخزعات المعدة.

ملاحظة2: جميع مرضى الدراسة تم تحري الشفاء بعد 4 أسابيع من نهاية العلاج عبر تحري المستضد البرازي للملتوية البوابية.

ملاحظة3:مدة العلاج 14 يوما في البروتوكولات الثلاثة , وكلها تحوي ايزومبرازول 40 ملغ مرتين يومياً و اموكسيسيللين 500 ملغ حبتين مرتين يومياً .

التحليل الاحصائي والنتائج :

- **اولاً : توزع المرضى حسب الجنس والعمر والاستطباب وتبعاً لأذرع البحث :**

العينة الاجمالية : حجم العينة الإجمالي 279 مريض , تسرب عن الدراسة 24 مريض بنسبة تسرب 8,6 %, واستمر 255 مريض , تم إيقاف العلاج في 20 مريض بسبب الآثار الجانبية

	عدد المرضى	النسبة المئوية
تمت المتابعة	235	%84.2
إيقاف علاج	20	%7.2
اجمالي	255	%91.4
تسرّب	24	%8.6
اجمالي	279	%100

- **التوزع حسب الجنس:** 121 من الذكور بنسبة 47,5% , و 134 من الاناث بنسبة 52,5% .

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
الذكور	**121**	**%47.5**
الاناث	**134**	**%52.5**

- **التوزع حسب العمر :**

أصغر عمر 14 سنة و أكبر عمر 73 سنة , متوسط العمر : 42.49 سنة , الانحراف المعياري : 16.401

المنوال : 33 سنة , العمر الناصف Median :41 سنة

تم توزيع المرضى حسب العمر الى 4 فئات:

1-أصغر من 20 سنة : 23 مريض بنسبة 9%

2-من 21 حتى 40 سنة : 103 مرضى بنسبة 40,4%

3- من 41 حتى 60 سنة : 84 مريض بنسبة 33%

4-أكبر من 60 سنة: 45 مريض بنسبة 17,6 %

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أصغر أو يساوي 20 سنة	23	%9

40–21 سنة	103	%40.4
60–41 سنة	84	%33
أكبر من 60 سنة	45	%17.6

- **التوزع حسب استطباب تحري الملتوية البوابية :**

1-عسرة الهضم : 148 مريض بنسبة 53%

2-عوز ب 12 : 61 مريض بنسبة 21,9%

3-عوز الحديد 42 مريض بنسبة 15,1%

4-الداء القرحي الهضمي 28 مريض بنسبة 10%

استطباب تحري الملتوية البوابية	عدد المرضى	النسبة المئوية
عسرة الهضم	148	%53
عوز ب 12	61	%21,9
عوز الحديد	42	%15,1
الداء القرحي الهضمي	28	%10

- **التوزع على أذرع البحث** : التوزيع كان عشوائياً على أذرع البحث الثلاثة كالتالي:

الذراع الأول (ثلاثي الكلاريثرومايسين) : 84 مريض بنسبة 32,9 من العينه الاجمالية (45,2 % ذكور , 54,8% اناث)

الذراع الثاني (ثلاثي الليفوفلوكساسين) : 96 مريض بنسبة 37,6 من العينة الاجمالية (53,1% ذكور , 46,9% اناث)

الذراع الثالث (التشاركي) : 75 مريض بنسبة 29,4 من العينة الاجمالية (42,7% ذكور , 57,3% اناث)

الذراع	عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة الذكور	نسبة الاناث
الذراع الأول (ثلاثي الكلاريثرومايسين)	84	%32.9	%45.2	%54.8
الذراع الثاني (ثلاثي الليفوفلوكساسين)	96	%37.6	%53.1	%46.9
الذراع الثالث (التشاركي)	75	%29.4	%42.7	%57.3

ثانياً–مقارنة نتائج العلاج:

- **نتائج الدراسة بالمجمل:**

1–إيقاف العلاج : تم إيقاف العلاج بسبب عدم التحمل الدوائي لدى 20 مريضا بنسبة 8%

2–شفاء : حدث لدى 155 مريض بنسبة اجمالية 60.8%

3–عدم شفاء : لدى 80 مريض بنسبة 31.2%

نتيجة العلاج (مجمل العينة)	عدد المرضى	النسبة المئوية
شفاء	155	%60.8
عدم شفاء	80	%31.2
إيقاف العلاج	20	%8

وبعد اعتبار المرضى الذين أوقفوا العلاج و لم يتحملوه على أنه فشل علاج يصبح التوزع حسب النتيجة كالتالي :

1–شفاء : حدث لدى 155 من اصل 255 مريضاً اكملوا العلاج بنسبة 60.8%

2–فشل العلاج : لدى 100 مريض من اصل 255 مريضاً اكملوا العلاج بنسبة 39.2 %

نتيجة العلاج (مجمل العينة)	عدد المرضى	النسبة المئوية
شفاء	155	%60.8
فشل العلاج	100	%39.2

- **نتائج كل ذراع على حدى :**

	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	فشل المعالجة	**نجاح المعالجة**	**الاجمالي**	**فشل المعالجة**	**نجاح المعالجة**	**الاجمالي**
ثلاثي كلاريثرومايسين	38	46	84	%45.2	%54.8	%100
ثلاثي ليفوفلوكساسين	41	55	96	%42.7	%57.3	%100
عِلاج تشاركي	21	54	75	%28	%72	%100
عينة البحث كاملةً	100	155	255	%39.2	%60.8	%100

لمقارنة نتيجة العلاج بين الأذرع تمت المقارنة الثنائية بين كل ذراعين وباعتبار المتغيرات كيفية تم اجراء اختبار كاي مربع وكانت النتائج :

مجموعات المقارنة		فشل العلاج	نجاح العلاج	p-value
الذراع الأول*الذراع الثاني	الذراع الاول	38	46	0.733
	الذراع الثاني	41	55	
الذراع الاول * الذراع الثالث	الذراع الأول	38	46	**0.047**
	الذراع الثالث	21	54	
الذراع الثاني * الذراع الثالث	الذراع الثاني	41	55	**0.025**
	الذراع الثالث	21	54	

ثالثا–مقارنة الآثار الجانبية :

- **الآثار الجانبية لمجمل العينة :**

1–لا اعراض جانبية : 136 مريض بنسبة 53,3 %

2–تم إيقاف العلاج في 20 مريض بنسبة 7,8% بسبب عدم التحمل الدوائي

3––الألم البطني : لدى 45 مريض بنسبة 17,6 %

4––الطفح: لدى 20 مريض بنسبة 7,8 %

5–الام عضلية هيكلية: لدى 19 مريض بنسبة 7,5 %

6–غثيان واقياء : لدى 15 مريض بنسبة 5,9 %

الأثر الجانبي	عدد المرضى	النسبة المئوية
لا يوجد	136	%53.3
إيقاف العلاج	20	%7.8
الم بطني	45	%17.6
طفح جلدي	20	%7.8
الام عضلية	19	%7.5
غثيان واقياء	15	%5.9

- **مقارنة الآثار الجانبية حسب الذراع :**

للمقارنة بين أذرع البحث تم تقسيم متغير الآثار الجانبية إلى (لايوجد آثار جانبية , يوجد آثار جانبية) وكانت النتائج كالتالي :

	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لا توجد آثار جانبية	توجد آثار جانبية	الاجمالي	لا توجد آثار جانبية	توجد آثار جانبية	الاجمالي
ثلاثي كلاريثرومايسين	45	39	84	%53.6	%46.4	%100
ثلاثي ليفوفلوكساسين	55	41	96	%57.3	%42.7	%100
عِلاج تشاركي	36	39	75	%48	%52	%100
عينة البحث كاملةً	136	119	255	%53.3	46.7	%100

للمقارنة الثنائية بين الأذرع وباعتبار المتغيرات كيفية تم اجراء اختبار كاي مربع وكانت النتائج كالتالي:

مجموعات المقارنة		لا توجد آثار جانبية	توجد آثار جانبية	p-value
الذراع الأول*الذراع الثاني	الذراع الاول	45	39	0.616
	الذراع الثاني	55	41	
الذراع الاول *الذراع الثالث	الذراع الأول	45	39	0.483
	الذراع الثالث	36	39	
الذراع الثاني * الذراع الثالث	الذراع الثاني	55	41	0.227
	الذراع الثالث	36	39	

لمعرفة أهمية وشدة الأثر الجانبي تم تقسيم الآثار الجانبية الى (لا آثار جانبية , آثار جانبية لم توقف العلاج , آثار جانبية اوقفت العلاج) :

	عدد المرضى				النسبة المئوية			
	لا آثار جانبية	آثار جانبية لم توقفت العلاج	آثار جانبية اوقفت العلاج	الاجمالي	لا آثار جانبية	آثار جانبية لم توقفت العلاج	آثار جانبية اوقفت العلاج	الاجمالي
ثلاثي كلاريثرومايسين	45	35	4	84	%53.6	% 41.7	%4.8	%100
ثلاثي ليفوفلوكساسين	55	30	11	96	%57.3	%31.3	%11.5	%100
عِلاج تشاركي	36	34	5	75	%48	% 45.3	%6.7	%100
عينة البحث كاملةً	136	119	20	255	%53.3	%38.8	%7.8	%100

تم اجراء المقارنة الثنائية بين الاذرع باختبار كاي مربع باعتبار المتغيرات كيفية وكانت النتائج كالتالي:

مجموعات المقارنة		لا آثار جانبية	آثار جانبية لم توقف العلاج	آثار جانبية اوقف العلاج	p-value
الذراع الأول*الذراع الثاني	الذراع الاول	45	35	4	0.145
	الذراع الثاني	55	30	11	
الذراع الاول * الذراع الثالث	الذراع الأول	45	35	4	0.734
	الذراع الثالث	36	34	5	
الذراع الثاني * الذراع الثالث	الذراع الثاني	55	30	11	0.139
	الذراع الثالث	36	34	5	

رابعاً– تحليل نتائج كل ذراع على حدى :

- **الذراع الأول (ثلاثي الكلاريثرومايسين)** : 84 مريض بنسبة 32,9 % من العينه الاجمالية

ذراع ثلاثي الكلاريثرومايسين		عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة الذكور	نسبة الاناث
النتيجة	**شفاء**	46	%55	%92.1	%23.9
	عدم شفاء	34	%40	%0	%73.9
	إيقاف العلاج	**4**	**%5**	**%7.9**	**%2.2**
الاثار الجانبية	**لا يوجد**	45	%53	%60.5	%47.8
	الم بطني	35	%42	%31.6	%50

- **الذراع الثاني (ثلاثي الليفوفلوكساسين)** : 96 مريض بنسبة 37,6 % من العينة الاجمالية

ذراع الليفوفلوكساسين		عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة الذكور	نسبة الاناث
النتيجة	**شفاء**	55	%57.2	%78.4	%33.3
	عدم شفاء	30	%31.2	%9.8	%55.6
	إيقاف العلاج	11	%11.6	%11.8	%11.1

ذراع الليفوفلوكساسين		عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة الذكور	نسبة الاناث
الاثار الجانبية	لا يوجد	55	%57	%68.6	%44.4
	الام هيكلية	15	%16	%0	%15
	طفح	5	%5	%9.8	%0
	غثيان واقياء	10	%10	%9.8	%11.1

- **الذراع الثالث (التشاركي)** : 75 مريض بنسبة 29,4 % من العينة الاجمالية

ذراع التشاركي		عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة الذكور	نسبة الاناث
النتيجة	شفاء	54	%72	%65.6	%76.7
	عدم شفاء	16	%21	%25	%18.6
	إيقاف العلاج	5	%7	%9.4	%4.7
الاثار الجانبية	لا يوجد	36	%48	%43.8	%51.2
	الام هيكلية	4	%5	%3	%7
	طفح	15	%20	%24	%16
	غثيان واقياء	5	%7	%9.3	%4.7
	الم بطني	10	%13	%9.5	%16.5

خامساً–التكلفة العلاجية لكل ذراع (بالليرة السورية) :

ثلاثي الكلاريثرومايسين	ثلاثي الليفوفلوكساسين	التشاركي
5900 ل.س	**3000** ل.س	**6300** ل.س

سادساً_النتائج والمناقشة :

- شمل هذا البحث 279 مريضاً (47.5% من الذكور و 52.5% من الإناث) مصابين بالملتوية البوابية بهدف تحديد ومقارنة فعالية ثلاث علاجات مختلفة للملتوية البوابية .
- تسرب من الدراسة 24 بنسبة 8.6% مريضاً رغم شرح مخاطر الإصابة و يعود ذلك إلى نقص الوعي الصحي حول الاصابه و إلى الاعراض الطفيفة المحدثة بالاصابة والتي يمكن التغلب عليها بمثبطات الافراز الحمضي , والمدة الطويلة التي تحتاجها الإصابة لكي تظهر الاختلاطات الهامة كالداء القرحي و سرطان المعدة ...
- 100% من مرضى الدراسة اصابتهم بالملتوية البوابية مشخصة بالفحص النسيجي (وحتى مرضى عسر الهضم رغم عدم تحديد دراستنا لوجود أعراض أو علامات منذرة تستدعي اجراء التنظير) رغم التكلفة العالية للتنظير والفحص النسيجي وتوفر بدائل أوفر مادياً وغير غازية للتشخيص المبدئي كعيار الأضداد المصلي والمستضد البرازي , يعود ذلك ربما لميل أطباء الدراسات لطلب التنظير بشكل زائد لدى مرضى عسر الهضم خصوصا و الى التكلفة الزهيدة المترتبة على المريض مقارنة بالتكلفة الفعلية .
- بالمقابل 100% من مرضى الدراسة تم تحري الشفاء بعد العلاج بالمستضد البرازي للملتوية البوابية و يعود ذلك الى طلب الباحث شخصياً من المرضى باجراء الاختبار ولعدم توفر اختبار نفس اليوريا .
- رغم ان الدراسة ليست وبائية لكن لوحظ أن 40.4% من مرضى الدراسة أعمارهم بين 20-40 سنة , يمكن تفسيره بشيوع عسر الهضم لدى هذه الفئة العمرية (حيث شكل عسر الهضم أكثر من 50% من أسباب تحري الملتوية البوابية لدى مرضى الدراسة .
- وأيضا لوحظ أن أشيع سبب لتحري وعلاج مرضى الدراسة هو عسر الهضم بنسبة 53% يليه عوز ب 12 بنسبة 21.9% وهذا يعود للشيوع الكبير الملاحظ لعوز ب 12 في بلدنا (الأغلب أنه عوزيّ تال لنقص الوارد) يليه عوز الحديد بنسبة 15.1 % وجاء الداء القرحي في المرتبة الأخيرة 10% رغم الارتباط الوثيق للملتوية البوابية بالداء القرحي مقارنة بعوز الحديد وعوز ب 12 , يعود ذلك الى العلاج التخبري للملتوية البوابية عند مرضى الداء القرحي وهذا ملاحظ بشكل شائع في الممارسة العملية.
- نسبة الشفاء لمجمل مرضى الدراسة 60.8 % وهي نسبة منخفضة مقارنة بالنتائج العالمية التي تقارب 80-90%, السبب الرئيس هو الاستخدام العشوائي للصادات الملاحظ عمليا وقد يعود لوجود سلاسل مقاومة في بلدنا الامر الذي يحتاج دراسة.
- بلغت نسبة فشل العلاج لمجمل مرضى الدراسة 39.2% وهي تشمل 8% نسبة المرضى الذين تم إيقاف العلاج لديهم بسبب الاثار الجانبية و 31.2% نسبة المرضى الذين أكملوا العلاج لكن فشلوا في تحقيق الشفاء.
- أما الآثار الجانبية للعلاج لمجمل المرضى فقد أكمل العلاج 53.3 % بدون آثار جانبية و كما ذكرنا أوقف العلاج في 8% من المرضى , الألم البطني هو أشيع تاثير جانبي تم تسجيله بنسبة 17.6% تلاه الطفح الجلدي بنسبة 7.8% تلاه الألم العضلي الهيكلي بنسبة 7.5% تلاه الغثيان والاقياء بنسبة 5.9% .
- حققت المعالجة التقليدية الثلاثية المعتمدة على الكلاريثرومايسين نسبة شفاء 54.8% مقابل 57.3 % للعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين و 72% للعلاج التشاركي .

- مقارنة العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين بالعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين لم تثبت وجود فارق احصائي هام (p-value=0.733) , بينما مقارنة العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين بالعلاج التشاركي أثبتت وجود فارق احصائي هام لصالح العلاج التشاركي(p-value=0.025) , ومقارنة العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين بالعلاج التشاركي أثبتت وجود فارق احصائي هام لصالح العلاج التشاركي أيضاً (p-value=0.047) , تعود النسبة المنخفضة للشفاء في العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين إلى الاستخدام الواسع والعشوائي للماكروليدات في العديد من الأمراض الانتانية , وتعود النسبة المنخفضة للشفاء في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين أيضا للاستخدام الواسع والعشوائي للفلوروكينولونات في الانتانات الصدرية والبولية والمعوية , بالمقابل من الممكن أن تعود النسبة المقبولة للشفاء في العلاج التشاركي الى استخدام ثلاثة صادات , من الممكن أن السلالات المنتشرة لدينا تملك طفرات مقاومة الأمر الذي لا يمكن الحكم عليه الا بالدراسات الجينية .
- بلغت نسبة حدوث الآثار الجانبية مجملةً في العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين 46.4% مقابل 42.7% في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين و 52% في العلاج التشاركي وبدون فارق احصائي هام بالمقارنة الثنائية (p-value اكبر من 0.05).
- تم إيقاف العلاج في 4.8% (4 مرضى) من مرضى العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين (3مرضى بسبب الألم البطني الماغص و مريض بسبب الاسهال) , وتم إيقاف العلاج في 11.5% (11 مريض) من مرضى العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين (8 مرضى بسبب التعب الشديد والآلام الهيكلية و 3 مرضى بسبب الغثيان والاقياء الشديدين) , وتم إيقاف العلاج في 6.7% (5 مرضى) في العلاج التشاركي (3 مرضى بسبب الألم البطني الشديد و مريضين بسبب الغثيان والاقياء الشديدين) , ولم تسجل أي فوارق إحصائية هامة بين البروتوكولات الثلاثة عند المقارنات الثنائية لنسب المرضى الذين أوقفوا العلاج (p-value اكبر من 0.05) .
- الألم البطني هو أشيع تأثير جانبي مسجل 17.6% من مجمل مرضى البحث حيث سجل في 41.7% من مرضى العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين (وهو أشيع تأثير جانبي في هذه المجموعة) وفي 13.3% من مرضى العلاج التشاركي ولم يسجل أي حالة ألم بطني في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين , يعود ذلك الى التأثير الشاد للموتيلين للكلاريثرومايسين .
- أشيع تأثير جانبي في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين هو الألام الهيكلية والتعب في 15.6% من المرضى وهذا من التأثيرات المعروفة للفلوروكينولون ولم تسجل أي حالة تمزق أوتار أو أمهات دم في فترة المتابعة قصيرة الأمد (6 أسابيع).
- أشيع تأثير جانبي للعلاج التشاركي هو الطفح الجلدي في 20% من المرضى , ربما يعود لكثرة الصادات المستخدمة والتداخلات في مابينها , والطفح كان بسيطاً زال في كل المرضى بمجرد انتهاء العلاج.
- لم يسجل أي اختلاط أو وفاة في جميع البروتوكولات المستخدمة
- كانت تكلفة علاج المريض في العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين 5900 ل.س و في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين 3000 ل.س وفي العلاج التشاركي 6300 ل.س

سابعاً–المقارنة مع دراسات عالمية :

- ذراع ثلاثي الكلاريثرومايسين:

بلغت نسبة الشفاء في دراستنا 54.8% , بالمقابل كانت في مراجعة منهجية systematic review لـ 45 دراسة تجريبية (RCTs) شملت 7722 مريض مجراة في قاعدة بيانات كوكران عام 2013 81.9% .

في أمريكا تقارب نسبة الشفاء 80% حسب توصيات الكلية الامريكية لأمراض الهضم ACG عام 2017 .

في كوريا الجنوبية بلغت نسبة الشفاء 90% في عام 1998 , 80% في عام 2009 , 75,8 في عام 2012 .(111)

في الصين نسبة الشفاء 78% حسب دراسة ضخمة عام 2015 . (112)

بلغت نسبة الآثار الجانبية في دراستنا 46% بينما في الدراسات العالمية 24% . (69)

- ذراع ثلاثي الليفوفلوكساسين :

بلغت نسبة الشفاء في دراستنا 57.3% ,لا يوجد دراسات تجريبية لاستخدام ثلاثي الليفوفلوكساسين كخط أول في أمريكا.

في الصين نسبة الشفاء 90 % في دراسة عام 2015 .(112)

وفي مراجعة منهجية شملت 9 دراسات تجريبية و 1277 مريضا في عام 2014 حول استخدام ثلاثي اللفوفلوكساسين كخط أول بلغت نسبة الشفاء 80.2% (113)

بلغت نسبة الآثار الجانبية في دراستنا 42% مقارنة ب 5% للدراسات العالمية . (79)

- ذراع التشاركي :

بلغت نسبة الشفاء في دراستنا 72% , أول تحليل تلوي على العلاج التشاركي اجري عام 2009 وشمل 771 مريضاً وبلغت نسبة الشفاء 89.7% (114) , في تحليل تلوي شمل19 دراسة تجريبية و 2070 مريض في اوربا و آسيا و أمريكا اللاتينية عام 2012 بلغت نسبة الشفاء 90% (115) , وفي دراسة تركية عام 2011 بلغت نسبة الشفاء 75% فقط (116)

- بلغت نسبة إيقاف العلاج بسبب عدم تحمله 8% وهذا أقل مقارنة بالنسبة العالمية 12% .(66)

ثامناً_ الاستنتاجات :

- الاعتماد الكبير على الوسائل الغازية (التنظير والخزعات) لتشخيص الملتوية البوابية رغم توفر البدائل الغير غازية و الأوفر مادياً , بالمقابل هناك اعتماد جيد على الوسائل غير الغازية (المستضد البرازي) لاثبات الشفاء بعد العلاج .
- عسر الهضم هو السبب الرئيس لتحري الملتوية البوابية في سورية.
- الاعتماد الكبير على العلاج بدون اثبات لدى مرضى الداء القرحي.
- نسب شفاء الملتوية البوابية في سورية منخفضة جداً مقارنة بالنسب العالمية .
- نسبة الشفاء في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين مقاربة للعلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين وكلاهما دون النسب العالمية .
- رغم أن نسبة الشفاء في العلاج التشاركي دون النسب العالمية إلا أنه أفضل وبشكل هام من العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين و الشفاء في العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين .
- العلاج التشاركي هو الأكثر احداثا للآثار الجانبية مقارنة بالعلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين و العلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين .
- أشيع تأثير جانبي للعلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين هو الألم البطني وهو أيضا السبب الرئيس بحالات إيقاف العلاج.
- أشيع تأثير جانبي للعلاج الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين هو الآلام الهيكلية والتعب وهو السبب المؤدي لايقاف العلاج بمعظم الحالات .
- أشيع تأثير جانبي للعلاج التشاركي هو الطفح الجلدي لكن السبب المؤدي لايقاف العلاج هو الألم البطني .
- العلاج التشاركي هو الأغلى ثمناً بينما الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين هو الارخص ثمناً.

تاسعاً_التوصيات :

- إجراء الندوات التثقيفية لرفع الوعي الصحي حول طرق الوقاية من الإصابة بالملتوية البوابية وحول أهمية التأكد من الشفاء بحال تلقي العلاج .
- التأكيد على أهمية اثبات تشخيص الإصابة بالملتوية البوابية قبل البدء بالعلاج وعدم الاعتماد على العلاج بدون اثبات وذلك بهدف اثبات الشفاء بعد العلاج (خاصة مرضى الداء القرحي) .
- النسب المنخفضة لشفاء الملتوية البوابية تستدعي رفع ناقوس الخطر لرفع الوعي الصحي حول الاستخدام العشوائي للصادات (الامر الذي يعتقد انه السبب الرئيس لهذه النسب المنخفضة).
- يجب ادخال تقنيات البيولوجيا الجزيئية لدراسات طفرات المقاومة في السلاسل الجرثومية المنتشرة في سورية (السبب الثاني الذي يعتقد أنه وراء النسب المنخفضة للشفاء لدينا) الأمر الذي يجنبنا استخدام الصادات التي لا طائل منها وبالتالي اختيار العلاج المناسب.
- توفير الإمكانيات لاجراء دراسات تجريبية معشاة ثنائية التعميه.
- اجراء دراسات تجريبية على عدد ونطاق اكبر وبحال كانت نفس النتائج فلا يمكن استخدام العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريثرومايسين أو الثلاثي المعتمد على الليفوفلوكساسين , بالمقابل يمكن الاعتماد على العلاج التشاركي كخيار بديل بحال عدم توفر علاج اثبت نسب شفاء اعلى .
- يجب تنبيه المريض الى الآثار الجانبية المحتملة عند استخدام كل بروتوكول و ابلاغه بإمكانية الحاجة لايقاف العلاج بحال عدم تحمل العلاج.
- في ظل النتائج المخيبة للآمال لنسب الشفاء يجب البحث عن بدائل أخرى لاستخدامها كخط اول.
- السماح لأكثر من طالب بالمشاركة في أبحاث الماجستير وخاصة في الأبحاث التجريبية فلا يمكن الاعتماد على شخص واحد لاجراء بحث علمي (متابعة المرضى اثناء العلاج بحاجة فريق متكامل).

REFERENCES : المراجع :

1. Freedburg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. Am J Dig Dis 1940, 7: 443-45.

2. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Nature 2007; 445:915-1 .

3. Steer HW, Colin-Jones DG Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 1975; 16: 590-9.

4. THE LANCET • Vol 357 • March 3, 2001.

5. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;323(8390):1311–5.

6. Parsonnet J, Friedman ED, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127–1131.

7. Megraud F. A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. Cell 2005; 123:9758. Schistosomes, liver fl ukes and Helicobacter pylori . IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.

9. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of Helicobacter pylori basic research to patient care. Gastroenterology 2006; 130:188-206.

10. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19:449-90.

11. Opekun AR , Gilger MA , Denyes SM et al. H elicobacter pylori infection in children of Texas . J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 31 : 405 – 10 .

12. Schwarz S , Morelli G , Kusecek B et al. Horizontal versus familial transmission of Helicobacter pylori . PLoS Pathog 2008 ; 4 : e1000180.

13. Schwarz S , Morelli G , Kusecek B et al. Horizontal versus familial transmission of Helicobacter pylori . PLoS Pathog 2008 ; 4 : e1000180.

14. Eusebi LH , Zagari RM , Bazzoli F . Epidemiology of Helicobacter pylori infection . Helicobacter 2014 ; 19 .

15. Ford AC , Forman D , Bailey AG et al. Eff ect of sibling number in the household and birth order on prevalence of Helicobacter pylori : a crosssectional study . Int J Epidemiol 2007 ; 36 : 1327 – 33.

16. Weyermann M , Rothenbacher D , Brenner H . Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings . Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 182 – 9.

17. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition 2016,chap 51.

18. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: A review of the evidence. Am J Gastroenterol 2005; 100:453-9.

19. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori–associated immune thrombocytopenia. Platelets 2006; 17:71-7.

20. Goodman KJ, Joyce SL, Ismond KP. Extragastric diseases associated with Helicobacter pylori infection. Curr Gastroenterol Rep 2006; 8:458-64.

21. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101:848-63.

22. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007; 20:280-322.

22. González CA, Pardo ML, Liso JM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high-risk area in Spain. Int J Cancer 2010; 127:2654-60.

23. Jodlowski TZ, Lam S, Ashby CR. Emerging therapies for the treatment of Helicobacter pylori infections. Ann Pharmacother 2008; 42:1621-39.

24. Brown LM. Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev 2000; 22:283-97.

25. Kivi M, Tindberg Y. Helicobacter pylori occurrence and transmission: A family affair? Scand J Infect Dis 2006; 38:407-17.

26. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis 2000; 181:1359-63.

27. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992; 102:760-6.

28. Al-Balushi MS, Al-Busaidi JZ, Al-Daihani MS, Shafeeq MO, Hasson SS. Sero-prevalence of Helicobacter pylori infection among asymptomatic healthy Omani blood donors. Asia Pac J Trop Dis. 2013;3:146–9.

29. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally- representative, cross-sectional, screening with the 13 C-Urea breath test. BMC Public Health. 2013;13:1215.

30. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, et al. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of Helicobacter pylori infection. Am J Epidemiol 1998; 148:793-7.

31. Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16:969–75.

32. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in Helicobacter pylori transmission: A review of the evidence. Epidemiol Infect 2006; 134:439-49.

33. Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, et al. The prevalence of Helicobacter pylori in practising dental staff and dental students. Aust Dent J 1998; 43:35-9.

34. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2008; 134:306-23.

35. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:5.

36. Crowe, S.E., Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. up todate 21.6 2013.

37. Parsonnet J, H.R., Hack HM, Owens DK. : ;. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. Lancet .1996: p. 348:150.

38. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Campylobacter pylori virulence factors in gnotobiotic piglets. InfectImmun. 1989;57:1119–25.

39. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of Helicobacter pylori to human gastricN epithelium mediated by blood group antigens. Science. 1993;262:1892–5.

40. van Vliet AH, Ernst FD, Kusters JG. NikR-mediated regulation of Helicobacter pylori acid adaptation. Trends Microbiol. 2004;12:489–94.

41. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. Annu Rev Immunol. 2011;29:273–93.

42. Hanada K, Yamaoka Y. Genetic battle betwee Helicobacter pylori and humans. The mechanism Immunological Reactions on H. pylori Infection underlying homologous recombination in bacteria, which can infect human cells. Microbes Infect. 2014;16:833.

43. Cadamuro AC, Rossi AF, Maniezzo NM, Silva AE Helicobacter pylori infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. World J Gastroenterol. 2014;20: 1424–37.

44. D'Elios MM, Czinn SJ. Immunity, infl ammation and vaccines for Helicobacter pylori . Helicobacter. 2014;19 Suppl 1:19–26.

45. Kim IJ, Blanke SR. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the Helicobacter pylori vacuolating toxin (VacA). Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:37.

46. Sahara S, Sugimoto M, Vilaichone RK, Mahachai V, Miyajima H, Furuta T, et al. Role of Helicobacter pylori cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2012;12:223.

47. Cheng D, Hao Y, Zhou W, Ma Y. Positive association between Interleukin-8 –251A>T polymorphism and susceptibility to gastric carcinogenesis: a metaanalysis. Cancer Cell Int. 2013;13:100.

48. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19:449–90.

49. Kim JY, Kim N, Nam RH, Suh JH, Chang H, Lee JW, et al. The association of polymorphisms in virulence factor of Helicobacter pylori and gastroduodenal diseases in South Korea. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:984–91.

50. Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, et al. Time trends in Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan. Helicobacter. 2014;20:192–8.

51. Li J, Mo HY, Xiong G, Zhang L, He J, Huang ZF, et al. Tumor microenvironment macrophage inhibitory factor directs the accumulation of interleukin- 17- producing tumor-infi ltrating lymphocytes and predicts favorable survival in nasopharyngeal carcinoma patients. J Biol Chem. 2012;287:35484–95.

52. Duque X, Moran S, Mera R, Medina M, Martinez H, Mendoza ME, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori and iron supplementation on the iron status of children with iron defi ciency. Arch Med Res. 2010;41:38–45.

53. Kim H, Lee WS, Lee KH, Bae SH, Kim MK, Joo YD, et al. Effi cacy of Helicobacter pylori eradication for the 1st line treatment of immune thrombocytopenia patients with moderate thrombocytopenia. Ann Hematol. 2015;94:739–46.

54. Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profi les and cardiovascular diseases. Helicobacter. 2015;20:125–32.

55. Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, Karsh D, Niv Y, Shamir R. Inverse association between Helicobacter pylori and pediatric asthma in a high-prevalence population. Helicobacter. 2012;17:30–5.

56. 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.

57. 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.

58. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect Helicobacter pylori : from culture to molecular biology. Helicobacter. 2007;12:6–11.

59. Gisbert JP, Ducons J, et al. Validation of the 13 C-urea breath test for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection and to confi rm eradication after treatment. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95: 121–6.

60. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. Helicobacter. 2004;9:347–68.

61. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylor i infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:230–43.

62. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:923–9.

63. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut, 2016: p. 1-25.

64. Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, Sachs G, Scott DR. The effects of varying acidity on Helicobacter pylori growth and the bactericidal effi cacy of ampicillin. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:972–9.

65. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005. J Cli Microbiol. 2007;45:4006–10.

66. Suzuki T, Matsuo K, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of Helicobacter pylori infection. Alimen Pharmacol Ther. 2006;24:273–80.

67. 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.

68. Kang BK, Kim BW. Helicobacter pylori virulence factors and host factors. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2011;11:7–12.

69. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, et al. Meta-analysis of fi rst-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea: is it time to change? J Korean Med Sci. 2014;29:704–13.

70. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefi ts. Gastroenterology. 2015;148:719–31. e3.

71. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am. 2015;44:537–63.

72. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion. 2013;88:33–45.

73. Lu H, Zhang W. Bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori : lessons from China. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25: 1134–40.

74. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am. 2015;44:537–63.

75. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Metaanalysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuthcontaining "concomitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2009;14:109–18.

76. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modifi ed sequential Helicobacter pylori therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (Hybrid) therapy for the fi nal 7 days. Helicobacter. 2011;16:139–45.

77. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori Infection. Gastroenterol Clin N Am. 2010;39:465–80.

78. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofl oxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006;101:488–96.

79. Björn Pasternak, senior researcher12, Malin Inghammar, consultant23, Henrik Svanström . BMJ 2018;360:k678

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

81. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, et al. A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases Helicobacter pylori eradication rates. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1625–9.

82. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17:755–73.

83. Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of Helicobacter pylori infection-a brief review. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47:429–37.

84. Fiorini G, Vakil N, Zullo A, Saracino IM, Castelli V, Ricci C, et al. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for Helicobacter pylori infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:507–10.

85. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Current and future insights in H. pylori eradication regimens: the need of tailoring therapy. Curr Pharm Des. 2014;20:4521–32.

86. Rice LB. Genetics of resistance. In: Courvalin P, Leclercq R, Rice LB, editors. Antibiogram. Portland: ESKA Publishing/ASM Press; 2010. p. 25–36.

87. Dailidiene D, Bertoli MT, Miciuleviciene J, Mukhopadhyay AK, Ailide G, Pascasio MA, et al. Emergence of tetracycline resistance in Helicobacter pylori : multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3940–6.

88. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori . Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:477–80.

89. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in gyr A but not in gyr B are associated with low- and high-level fl uoroquinolone resistance in Helicobacter pylori . Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3942–4.

90. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in Helicobacter pylori . Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2229–33.

91. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, Kuipers EJ, Kusters JG. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in Helicobacter pylori . Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2996–3000.

92. Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in Helicobacter pylori . Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:1497–9.

93. Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Mégraud F. Characterization of the genes rdx A and frx A involved in metronidazole resistance in Helicobacter pylori . Res Microbiol. 2003;154:137–44.

94. Piccolomini R, Di Bonaventura G, Catamo G, Carbone F, Neri M. Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of Helicobacter pylori strains to 20 antimicrobial agents. J Clin Microbiol. 1997;35:1842–6.

95. Mégraud F, Bénéjat L, Ontsira Ngoyi EN, Lehours P. Molecular approaches to identify Helicobacter pylori antimicrobial resistance. Gastroenterol Clin N Am. 2015;44:577–96.

96. O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with Helicobacter pylori eradication therapy: when and how? Ther Adv Gastroenterol. 2009;2:273–9.

97. Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2013;18 Suppl 1:5–11.

98. Kim SY, Hyun JJ . Helicobacter pylori recurrence after fi rst- and secondline eradication therapy in Korea: the problem of recrudescence or reinfection. Helicobacter. 2014;19:202–6.

99. Kikkawa A, Iwakiri R, Ootani H, Ootani A, Fujise T, Sakata Y, et al. Prevention of the rehaemorrhage of bleeding peptic ulcers: effects of Helicobacter pylori eradication and acid suppression. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21 Suppl 2:79–84.

100. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2007;12 Suppl 2:32–8.

101. Lee SY. New guidelines for Helicobacter pylori treatment: comparisons between Korea and Japan. Korean J Gastroenterol. 2014;63:151–7.

102. Dinis-Ribeiro M, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy. 2012;44:74–94.

103. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. FEMS Microbiol Rev. 2013;37:736–61.

104. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. J Med Microbiol. 2009;58: 509–16.

105. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY,. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1371–86.

106. Lee SY. New guidelines for Helicobacter pylori treatment: comparisons between Korea and Japan. Korean J Gastroenterol. 2014;63:151–7.

107. Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Iizuka Y, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. Helicobacter. 2009;14:86–90.

108. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Digestion. 2011;83:253–60.

109. Sun QJ, Liang X, Zheng Q, Gu WQ, Liu WZ, Xiao SD, et al. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. World J Gastroenterol. 2010;16:5118–21.

110. William D. Chey , MD, FACG, Grigorios I. Leontiadis , MD, PhD, Colin W. Howden , MD, FACG , Am J Gastroenterol advance online publication, 10 January 2017.

111. Heo J, Jeon SW. Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol. 2014

112. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015; 351:h4052.

113. ao SP , Gu M , Zhang GX . Is levofl oxacin-based triple therapy an alternative for fi rst-line eradication of Helicobacter pylori ? A systematic review and meta-analysis . Scand J Gastroenterol 2014 ; 49 : 528 – 38

114. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Metaanalysis: four-drug, three antibiotic, non-bismuthcontaining "concomitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter..18–14:109;2009

115. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol 2012

116.Toros AB,. A new modifi ed concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkey. Helicobacter. 2011;16:225–8.