بسم الله الرحمن الرحيم
يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين أوتوا العلم درجاتٍ والله
بما تعملون خبير

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تجربة العلاج التتابعي – المتزامن في استئصال الملتوية البوابية لدى مرضى مشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الهضمية

برئاسة الأستاذ الدكتور
حسام الدين شبلي

وإشراف الأستاذ الدكتور
مازن مصري زاده

إعداد الطالب
اباء نزار شيبان

أولاً : القسم النظري

١- لمحة تاريخية .

٢-صفات الجرثومة .

٣-الوبائيات .. الانتشار والعدوى .

٤-الإمراضية وحدوث الخمج .

٥-الأعراض السريرية والأمراض المتعلقة بالملتوية .

٦-البروتوكولات العلاجية .

- كان اكتشاف الملتوية البوابية نقطة بداية لحقبة جديدة في فهم وعلاج أمراض المعدة والاثني عشري ، ففي عام ١٩٨٢ قام باري مارشال وروبن وارن بعزل و زرع بكتريا حلزونية الشكل من المعدة عرفت لاحقا بالملتوية البوابية.

- كما قام مارشال بنفسه بتناول الباكتريا، كما فعل الباحث موريس ومتطوعون آخرون ذلك ،أثبتوا جميعهم أن هذه الباكتريا (الملتوية البوابية) تستطيع أن تستعمر معدة الانسان، وبالتالي أن تسبب التهاباً في مخاطية المعدة،

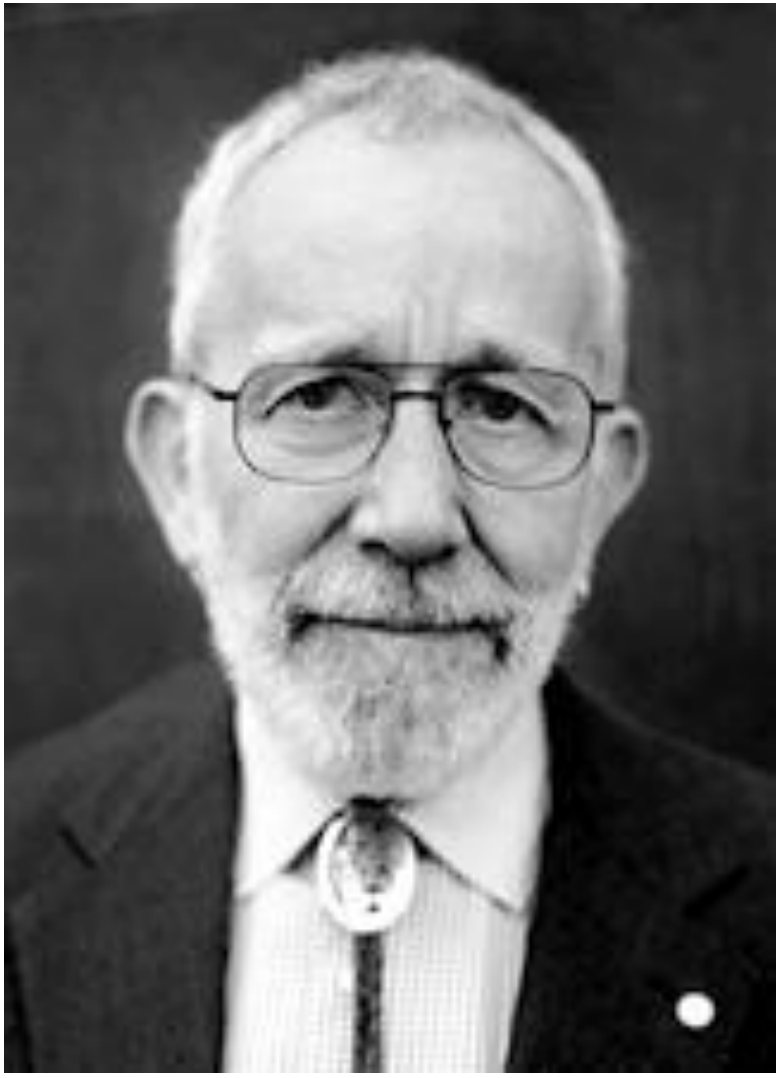
McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010; 362: 1597–604

- أدت تلك النتائج الى اطلاق مزيد من الأبحاث، والتي أظهرت أن وجود الملتوية البوابية في مخاطية المعدة والتي كان يعتقد سابقاً بعقامتها قد ألقى الضوء على الآلية الامراضية للأمراض المحدثة بها .

- فاستعمار مخاطية المعدة بالملتوية البوابية يمكن أن يسبب العديد من الاضطرابات الهضمية العلوية ، مثل القرحة الهضمية، التهاب المعدة المزمن، اللمفوما الناتجة عن النسيج اللمفاوي المرافقة لمخاطية المعدة (MALToma)، بالاضافة لسرطان المعدة..

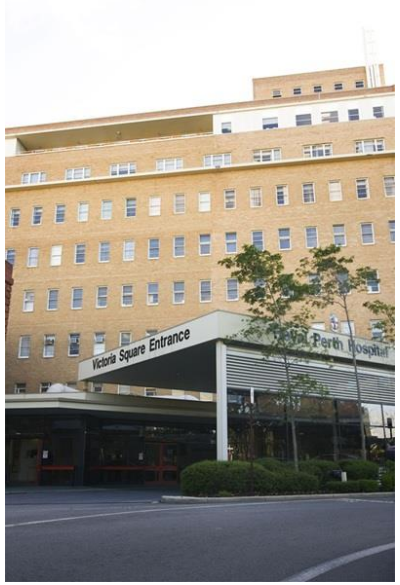
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

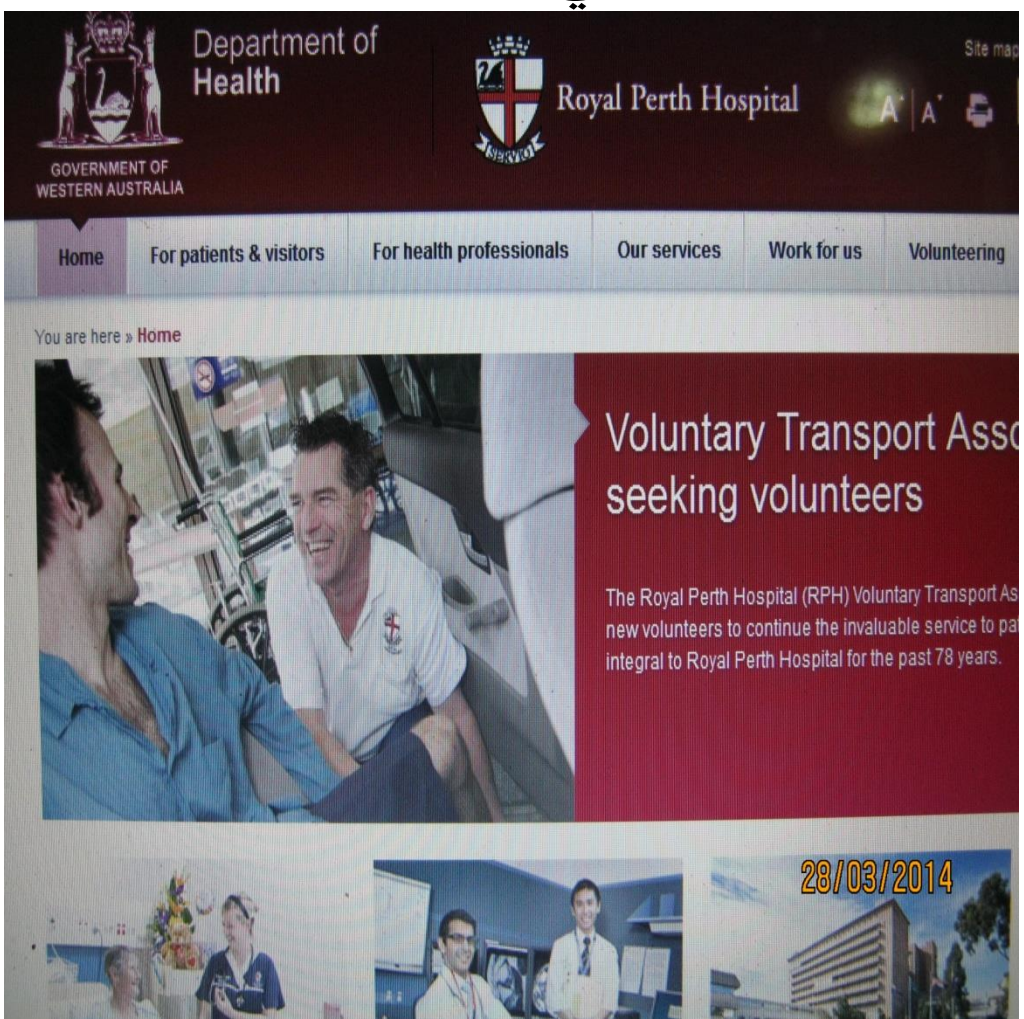
J. Robin Warren



Barry J. Marshall

- استمر البروفسوران في القيام بأبحاث تتعلق بالملوية البوابية ود. مارشال يدير حالياً معمل بيولوجيا حيوية بجامعة غرب أستراليا في بيرث ..





- إن عدد الأبحاث العلمية المنشورة عن الملتوية البوابية قد ازداد بشكل كبير، من حوالي ٢٠٠ بحث في عام ١٩٩٠ ليتجاوز ١٥٠٠ بحث خلال السنوات العدة الأخيرة.

جرثومياً :

- جراثيم الملوية هي جراثيم سلبية الغرام ،
تنتمي إلى زمرة الجراثيم المتقلبة، رتبة الجراثيم العطيفية ، عائلة الجراثيم الملوية . والى اليوم هناك ما يفوق ٢٠ نوع من الملويات البوابية ما زالت قيد التأكيد الرسمي .

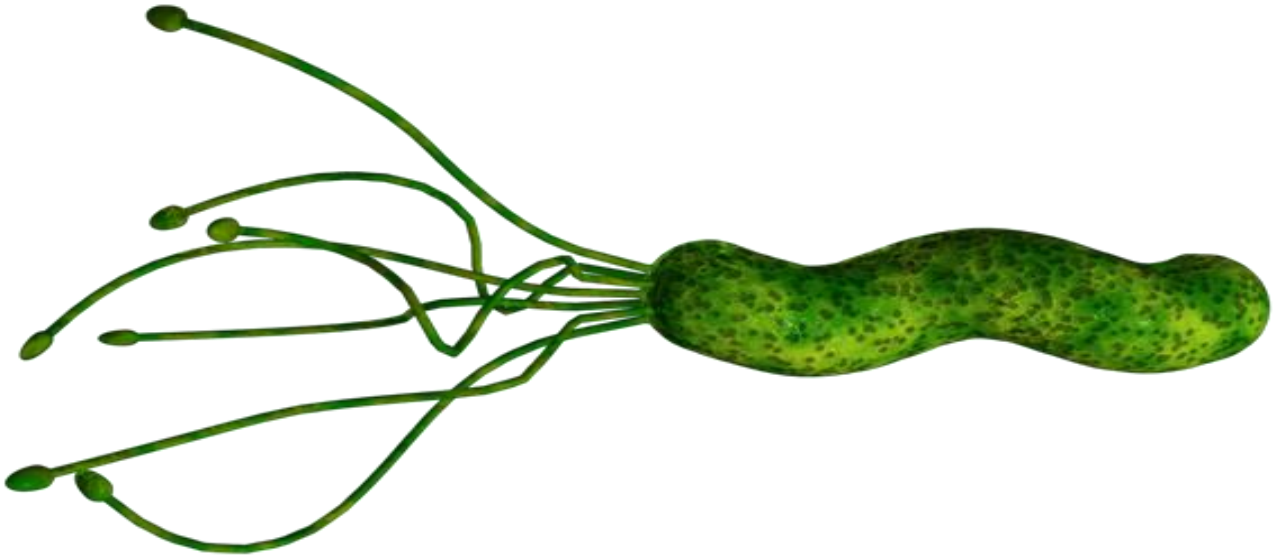
- وهذه الجراثيم هي جميعها جراثيم محبة بشكل قليل للهواء، و لمعظمها ايجابية للكاتالاز والأوكسيداز، و كثير منها و لكن ليست كلها لديها ايجابية لإفراز اليورياز.

Helicobacter pylori. Versalovic, J. *et al.* Mutations in 23S rRNA . 40, 477–480 (1996).

شكل الجرثوم

- تقيس الجرثومة ٢ –٤ ميكرومتر بالطول و ٠,٥–١ ميكرومتر بالعرض .
- عادة ما يكون شكلها حلزوني، الا أنها قد تبدو بمظهر عصيات أحيانا، كما أنها قد تتكورعند زرعها لفترة طويلة في الزجاج أو بعد المعالجة بالصادات . و عندما تأخذ هذا الشكل المكور فهي تمثل خلايا ميتة لا يمكن زرعها من جديد في الزجاج .

شكل-١ الملوية البوابية



- يمكن تقسيم جراثيم الملويات الى مجموعتين رئيسيتين:
جراثيم الملتوية المعدية، و جراثيم الملتوية المعوية -الكبدية (غير المعدية) .

- وكلا المجموعتين تبديان انحياز نوعي للعضو الذي تتواجد فيه، بحيث أن الملتويات المعدية لاتستطيع بشكل عام أن تستعمر الأمعاء أو الكبد، والعكس صحيح..

الآلية الإمراضية للإصابة بالملوية البوابية

يشترك في تحديد قابلية الاصابة و شدتها مجموعة عوامل تتعلق ب المضيف، البيئة، والجرثوم المسبب.

هذه العوامل مجتمعة تحدد قابلية الجرثومة لاستعمارالمخاطية المعدية وتؤثر بشكل كبير في طبيعة التفاعلات الناتجة عنها.

ساعدت عدة دراسات أجريت خلال السنوات الأخيرة في اظهار وتحديد النشاطات التي تتبعها الملوية البوابية في تعديل الوسط المضيف الذي تعيش فيه فيما يتلاءم مع بقاءها، من بينها افراز بعض البروتينات مثل CagA, VacA, adhesins BabA, OipA، و التي تتفاعل بشكل مباشر مع نسيج المضيف و مكنت من فهم آلية عمل هذه البروتينات و كيفية تفعيلها للسبل المسببة.

Kelly DJ: The physiology and metabolism of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Adv Microb Physiol 40:137, 1998 [PMID: 9889978]

لقد تكيفت الملتويات المعدية مع البيئة الحامضة لسطوح المخاطية المعدية، و يعتقد حالياً أن المعدة عند جميع الثدييات يمكن أن تستعمرها جراثيم الملوية المعدية.

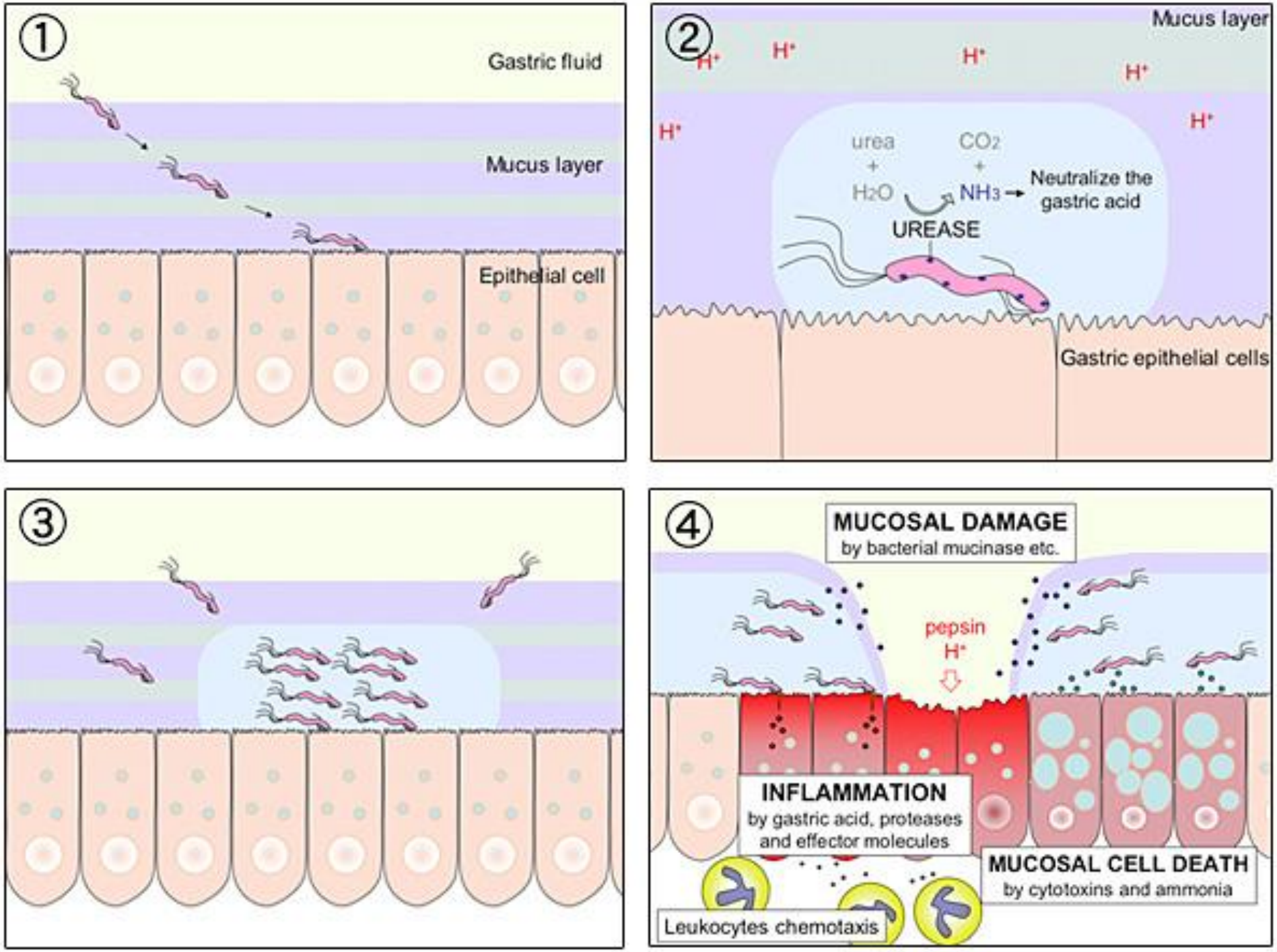
- جميع أنواع الملويات المعدية ايجابية اليورياز و فائقة الحركة بسبب سياطها .حيث يعتقد أن اليورياز يسمح بالبقاء لفترة قصيرة ضمن الوسط عالي الحموضة للمعة المعدة، بينما تخدم السياط بالحركة السريعة نحو مخاطية المعدة ذات الوسط الأكثر اعتدالا، وهذا يوضح ضرورة وجود كلا العاملين كي تستطيع الملوية استعمار المخاطية المعدية.
- على النقيض لكثير من الجراثيم الممرضة التي تغزو السبيل الهضمي فالملتوية البوابية لا تملك لاصقات هدبية .
- لكنها تملك ٢ الى ٦ سياط مغمدة وحيدة القطب ،طولها تقريبا ٣ ميكرومتر، تأخذ في نهايتها منظر بصلي مميز لها

.Beswick EJ et al: *H pylori* and host interactions that influence pathogenesis.

- تمكن هذه السياط من حركة الجرثومة بسرعة في المحاليل اللزجة كتلك المجودة في الطبقة المخاطية المغطية للخلايا البشروية المعدية .
- لدى دخولها، تبدي الملويات المعدية حركية باتجاه الطبقة المخاطية للمعدة بواسطة جذب كيماوي معتمد على البكربونات واليوريا . ومن ثم يساهم الشكل الحلزوني والحركة السوطية في اختراق الطبقة المخاطية اللزجة، حيث يتواجد وسط أكثر اعتدلاً يساعد على نمو أنواع الملويات المعدية هناك.

كما يوضح الشكل التالي ذلك :

Gastroenterology 130:188, 2006 [PMID: 16401482] Ernst PB et al: The translation of *Helicobacter pylori* basic research


①
Gastric fluid
Mucus layer
Epithelial cell
②
Mucus layer
H+
urea
+
H2O
CO2
+
NH3
Neutralize the gastric acid
UREASE
Gastric epithelial cells
③
④
MUCOSAL DAMAGE
by bacterial mucinase etc.
pepsin
H+
INFLAMMATION
by gastric acid, proteases and effector molecules
MUCOSAL CELL DEATH
by cytotoxins and ammonia
Leukocytes chemotaxis

مستلزمات النمو

- من معالم نموها البارزة هو إلفتها القليلة للأوكسجين، حيث تنمو بشكل مثالي في وسط يكون تركيز الأوكسجين فيه حوالي ٢-٥% ، بالاضافة الى الحاجة الى وجود ثاني أوكسيد الكربون بتركيز حوالي ٥-١٠% مع رطوبة عالية. ولا يوجد هناك حاجة لوجود الهيدروجين .
- رغم طبيعة مسكنها الحامضي في مخاطية المعدة فان جراثيم الملوية البوابية تعتبر محبة للوسط المعتدل، حيث تستطيع أن تتحمل التعرض لوسط حامضي أقل من ٤ لفترة قصيرة فقط، و يحصل نموها عادة بوسط يتراوح بين ٥,٥ الى ٨,٠، مع نمو مثالي عندما يكون الوسط معتدلا . عادة ما يتم زرع الملويات البوابية على أوساط معقدة يضاف لها الدم والسيروم عادة.

الوبائيات

الانتشار و التوزع الجغرافي:

يبدي التوزع الجغرافي للملتويات البوابية اختلافاً واسعاً، ففي كثير من الدول النامية، أكثر من ٨٠% من السكان هم إيجابيو الملتوية البوابية حتى لدى الأعمار الصغيرة ، بينما تبقى نسبة الانتشار في البلدان المتقدمة منخفضة و بشكل عام أقل من ٤٠%.

- يرتبط معدل انتشار الملوية البوابية في بعض المناطق الجغرافية بشكل عكسي مع الحالة الاقتصادية و الاجتماعية **للحياة أثناء الطفولة** في تلك المناطق .

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines

***Helicobacter pylori*in developing countries**August 2010

- في البلدان الغربية غالباً ما يكون معدل انتشار الجرثومة عاليا لدى الجيل الأول و الثاني من المهاجرين من الدول النامية اليها . وبينما تبقى نسبة انتشار الملتوية في البلدان النامية مستقرة نسبياً، فانها تنخفض بشكل سريع في الدول المتقدمة.

- ويعتقد أن سبب هذا الانخفاض هو انخفاض فرص الإصابة بالإنتان خلال الطفولة بسبب تحسن النظافة والتعقيم والاستئصال الفعال للحملة من خلال تطبيق المعالجة بالصادات

Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. epidemiologic comparisons of peptic ulcer disease (PUD) between developing and developed countries N Engl J Med 347:1175, 2002 [PMID: 12374879]

تزداد نسبة الإصابة بالملوية البوابية في البلدان النامية **بشكل سريع** خلال الخمس سنوات الأولى من العمر **وتبقى بعد ذلك مرتفعة بشكل مستمر**، مشيرةً إلى أن الإصابة بالملتوية البوابية في البلدان النامية غالباً ما تحدث خلال الطفولة الباكرة .

- في البلدان المتقدمة تكون نسبة الإصابة بالملوية البوابيةمنخفضة في مراحل الطفولة الباكرة وترتفع بشكل بطيء مع تقدم العمر

يسهم الاستئصال الفعال للملتوية البوابية لدى المصابين، بالإضافة الى تحسن الوعي الصحي و ظروف المعيشة المنزلية ، في خفض معدلات الاصابة لدى الأطفال، والتي تنعكس في طريقة توزع الاصابة بحسب العمر .

Laine L: In developing countries, Hp infection is a public-health issue. Gastroenterology 120:594, 2001 [PMID: 11179238]

- وبالتالي، فإنه و بشكل عام يمكن اعتبار أن الاصابات الجديدة تحدث أكثر في الطفولة وتستمر مدى الحياة ما لم يتم تحديداً معالجتها.
- كان قد افترض ان ازدياد الانتشار المضطرد في نسبة الخمج بالملتوية البوابية والمرافق للتقدم بالعمر ينجم ببساطة عن فرص أكبر للعدوى جراء المدة العمرية الأطول، لكن وضحت الدراسات أن الانتان الجديد أو عودة الانتان غير شائعين لدى البالغين في الدول المتطورة خصوصاً حيث أن نسبة الاصابات الجديدة بالملتوية البوابية لدى البالغين في البلدان الغربية هي أقل من ٠,٥% في السنة، **وبالتالي فان نسب الاصابة العالية عند الكهول في الدول المتقدمة هي انعكاس لنسبة اصابة مرتفعة أثناء الطفولة .**

Table 1 *Helicobacter pylori* infection globally

Country	Age groups	Prevalence
Africa		
Ethiopia	2–4	48%
Ethiopia	6	80%
Ethiopia	Adults	> 95%
Nigeria	5–9	82%
Nigeria	Adults	91%
	Adults	70–90%
Central America		
Guatemala	5–10	51%
Guatemala	Adults	65%
Mexico	5–9	43%
	Adults	70–90%
North America		
Canada	5–18	7.1%
Canada	50–80	23.1%
USA and Canada	Adults	30%
South America		
Bolivia	5	54%
Brazil	6–8	30%
Brazil	10–19	78%
Brazil	Adults	82%
Chile	3–9	36%
Chile	Adults	72%
	Adults	70–90%
Asia		
Bangladesh	0–2	50–60%
Bangladesh	0–4	58%
Bangladesh	8–9	82%
Bangladesh	Adults	> 90%
India	0–4	22%
India	10–19	87%
India	Adults	88%
India, south	30–79	80.0%
Japan, 3 areas	20–70+	55.4%
Japan, western	Adults	70.1%
Siberia	5	30%
Siberia	15–20	63%
Siberia	Adults	85%
South Korea	16	56.0%
South Korea	≥ 16	40.6%
Sri Lanka	6–19	67%
Sri Lanka	Adults	72%
Taiwan	9–12	11.0%
Taiwan	13–15	12.3%
Taiwan	≥ 25	45.1%
	Adults	50–80%
Australasia		
Australia	1–59	15.4%
	Adults	20%
Europe		
(Eastern)	Adults	70%
(Western)	Adults	30–50%
Albania	16–64	70.7%
Bulgaria	1–17	61.7%
Czech Republic	5–100	42.1%
Estonia	25–50	69%
Germany	50–74	48.8%
Iceland	25–50	36%

Country	Age groups	Prevalence
Serbia	7–18	36.4%
Sweden	25–50	11%
Switzerland	18–85	26.6%
Switzerland	18–85	11.9%
Middle East		
Egypt	3	50%
Egypt	Adults	90%
Libya	1–9	50%
Libya	10–19	84%
Libya	Adults	94%
Saudi Arabia	5–9	40%
Saudi Arabia	Adults	80%
Turkey	6–17	64%
Turkey	Adults	80%

طرق الانتقال و العدوى

- يعود الفضل في فهم آلية العدوى في الإصابة بالملتوية البوابية إلى الفتور الذي واجه فرضية العلاقة بين الملوية البوابية والقرحة الهضمية عندما تم اكتشافها بالبداية ، عندها ولكي يثبت صحة فرضيته قام Marshall بشرب صحن بتري يحتوي على مزرعة من العضيات الحية المستخرجة من معدة مريض، وسرعان ما أصيب بالتهاب في المعدة.

- اختفت أعراض الالتهاب في غضون أسبوعين ولكنه تناول مضادات حيوية للقضاء على ما تبقى من البكتريا تحت إلحاح زوجته، حيث أن رائحة الفم الكريهة كانت إحدى أعراض الالتهاب. نشرت هذه الدراسة في عام ١٩٨٤ في الدورية الطبية الأسترالية وتعتبر إحدى أكثر المقالات التي شيد بها في الدورية.

- يبدو بأن الانسان هو الثوي الأشيع الذي تعيش ضمنه الملتوية البوابية ولكن الدراسات بينت أيضاً وجود حالات لدى القطط الأليفة وقطعان الماشية وكذلك لدى القردة وغيرها من الرئيسيات المحتجزة في حدائق الحيوان رغم أنه يفترض كون هذه الأخيرة قد التقطت العدوى من التماس مع الإنسان .

- فإنه وفي حالة القطط عزل الجرثوم من مفرزات اللعاب وعصارة المعدة يقترح إمكانية
انتقال العدوى منها الى الانسان بحكم المخالطة المستمرة

Feldman RA et al: Epidemiology of *Helicobacter pylori*: Acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. Br Med Bull 54:39, 1998 [PMID: 9604429]

- **في البلدان النامية يكون الماء الملوث مصدراً اساسياً محتملاً للخمج وذلك بسبب قدرة الجرثوم على البقاء لأيامٍ عديدة ضمن الماء الملوث بها .**
- ورغم وجود الحمض الريبي النووي منزوع الأوكسجين DNAللملتوية البوابية في عينات للمياه الرئيسية للكثير من البلدان النامية لكن وجود جراثيم حية ضمن هذا الماء قادرة على إحداث عدوى لم يبرهن بعد
- حتى الآن هناك فقط تقرير وحيد للنجاح في زرع الملوية البوابية من المياه، ولكن ذلك شمل المياه غير الصالحة، وهو ما رجح أنها غالبا نتيجة تلوث مصدر المياه بمواد برازية .
- المصادر الأخرى المحتملة تتضمن الطعام الملوث، حيث قد تستطيع الملوية البوابية البقاء لفترة قصيرة في الأطعمة المبردة .

Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: The size of the problem. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998 [PMID: 9494838]

بالرغم من عزل الجرثوم من اللعاب ومن الصفائح السنية ، فإن تواجدها هناك يعتبر قليلاً **ومن غير المؤكد أن الفم يشكل مستودعاً للملتوية البوابية** ومن غير المثبت أن أطباء الاسنان ومن يتعاملون مع المفرزات الفموية أو العاملين في مجال الصحة الفموية هم أكثر تعرضاً لاحتمال العدوى

- وباعتبار أن الملويات البوابية شديدة الحساسية لضغط الأوكسجين الجوي، نقص المواد المغذية ضمن الوسط، و درجات الحرارة التي تخرج عن نطاق ٣٤–٤٠ سلسيوس ، فان الانتقال المباشر من الانسان الى الانسان يبقى أكثر الطرق احتمالا لنقل العدوى..

- **يتعلق احتمال العدوى بظروف حياتية تخص المضيف والعائلة والمكان خلال الطفولة بشكلٍ خاص**
- فالفقر وندرة المياه .
- كثرة عدد التوائم أو الاشقاء من نفس الفئة العمرية .
- التشارك في الفراش .
- كما أن ازدحام الأطفال داخل و خارج الأسرة يترافق عادة مع انتشار الملتوية البوابية ، بينما يكون الازدحام أقل أهمية لدى البالغين بشكل عام باستثناء بعض الحالات مثل المجندين ، هي بشكلٍ ثابت من العوامل التي تزيد من احتمال حدوث الخمج .

- تبين الدراسات لدى التوائم وجود استعداد شخصي للإصابة بالملتوية البوابية بحيث أن إصابة أحد التوأمين خاصةً وحيدي الزيجوت monozygot تزيد من احتمال اصابة الآخر حتى لو كان موجوداً في بيئةٍ مغايرة ، رغم ذلك تبقى أعلى نسب الاصابة تشاهد بحال تعرض التوأمان لنفس الظروف الحياتية في سن الطفولة مما يؤكد من جديد أهمية ظروف الطفولة في التقاط الانتان ..
- كما ان عزل سلالات متطابقة من الجرثوم ضمن العائلة الواحدة يؤكد فرضية الانتقال عبر التماس المستمر بين الافراد خاصةً في الأسر التي تحوي عدداً أكبر من الافراد .. كما أن الانتقال بين الام والطفل شائع جداً

- ولذلك فإن الدراسات الوبائية هي من تؤكد أن التقاط الخمج عادةً مايتم في الطفولة حتى في البلدان المتطورة بحيث يكون نسبة تواجد الملتوية البوابية في أي مجموعة مكانية محلية وبغض النظر عن ظروف المكان معبراً عن نسبة التقاط الخمج في الطفولة لديها

Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: The size of the problem. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998 [PMID: 9494838]

Peura D: *Helicobacter pylori*: Rational management options. Am J Med 105:424, 1998 [PMID: 9831427]

- ففي اليابان يتوافق التناقص المستمر لانتشار الملتوية البوابية بشكلٍ متوازٍ مع التوعية العامة والصحية التي انتشرت في البلاد بعد الحرب العالمية الثانية .
- اليابانيون المولودون قبل عام ١٩٥٠ تصل نسبة الخمج لديهم الى ٧٠% مقارنةً ب٤٥% ممن ولدوا بين عامي ١٩٥٠ و١٩٦٠ و٢٥% ممن ولدوا بين عامي ١٩٦٠ و١٩٧٠
- هذه الايام يندر جداً اصابة الاطفال في اليابان ، دراساتٌ مشابهة في الولايات المتحدة تؤكد كون العدوى تتم في الطفولة المبكرة

التظاهرات السريرية الناجمة عن الإصابة بالملتوية البوابية

- على الرغم من الانتشار العالمي الواسع للاصابة بالملوية البوابية فان غالبية المصابين يبقون لا عرضيين.

- وعلى الرغم من أن الأشخاص المصابين بالملوية البوابية يطورون نسجياً التهاب بالمعدة ،الا أن قسماً قليلاً منهم يشكو من أعراض سريرية مرافقة.

١ –التهاب المعدة الحاد: ان المعلومات عن هذا الطور الحاد قليلة ، و تشير الى أعراض عسر هضم غير نوعية، مثل حس الامتلاء، الغثيان، الاقياء، مع التهاب مهم في كل من مخاطية المعدة الدانية و القاصية، أو التهاب معدة شامل.

- يترافق الطور الحاد من التهاب المعدة باللاكلوريدية، و التي يمكن أن تستمر لأشهر..
- من غير الواضح ما اذا كان هذا الاستعمار لمخاطية المعدة يمكن أن يتبع بزوال تلقائي و تراجع لالتهاب المعدة، وان صح ذلك، فلا يعرف نسبته.

- أظهرت متابعة المرضى الأطفال الصغار باستخدام الاختبارات المصلية و اختبار اليوريا في النفس أنه يمكن للاصابة أن تتراجع بشكل تلقائي لدى بعض المرضى في هذه الفئة العمرية . في حين لم يلاحظ مثل هذا التراجع عند البالغين، باستثناء بعض الحالات النوعية مثل حدوث التهاب معدة ضموري .

٢-التهاب المعدة المزمن:

- إن الشكل النمطي للإصابة المعدية في سياق الخمج بالملتوية البوابية هو ما يدعى **بالتهاب المعدة المزمن الفعال** ، والذي إن لم يعالج يتحول إلى حالة مرافقة للمريض طيلة حياته .
- في التهاب المعدة المزمن تنشأ علاقة بين مستوى افراز الحمض و توزع الالتهاب في المعدة.

هذه العلاقة تنجم عن التأثيرات المتعاكسة للحمض على نمو الباكتريا مقابل تلك الناجمة عن نمو الباكتيريا والالتهاب المخاطي المرافق وبالتالي تأثيره على إفراز الحمض و تنظيمه.

❖هذا التفاعل مهم في تحديد نتائج الاصابة بالملوية البوابية :

فعند الأشخاص الذين لديهم افراز حمضي سليم تستوطن الملوية البوابية لديهم منطقة الغار بشكل خاص، حيث تتواجد نسبة أقل من الخلايا الجدارية المفرزة للحمض، ويسبب هكذا نوع من الاستيطان للملوية البوابية التهاب غار المعدة.

- في حين أن الأشخاص الذين تتراجع لديهم نسبة الافراز الحمضي لأي سبب كان يزداد لديهم انتشار الباكتريا ضمن المعدة في الغار والجسم، و تكون تلك المتواجدة في الجسم على تماس أقرب من المخاطية مسببة التهاب معدة شامل .

McColl KE et al: Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. Br Med Bull 54:121, 1998 [PMID: 9604437]

- يمكن أن ينجم التراجع في افراز الحمض عن تثبيط تلك الخلايا الجدارية عن افراز الحمض كما يحدث عند قطع المبهم تناول الأدوية المضادة للحموضة، وبشكل خاص مثبطات مضخة البروتون . أو نقص في عدد الخلايا الجدارية لدى المرضى المصابين بالتهاب معدي ضموري

- يسبب الالتهاب الفعال لمخاطية جسم المعدة المزيد من نقص الحموضة كما أنه يدعم تأثير الأدوية المثبطة لمضخة البروتون ، ويضاف إلى ذلك أن بعض الأشخاص المؤهبين وراثياً لحدوث الالتهاب لديهم خطورة أعلى للإصابة بالتهاب معدة شامل مع سيطرة الالتهاب في الجسم مؤدياً الى التهاب معدي ضموري ، حؤول معوي أو سرطان معدة .

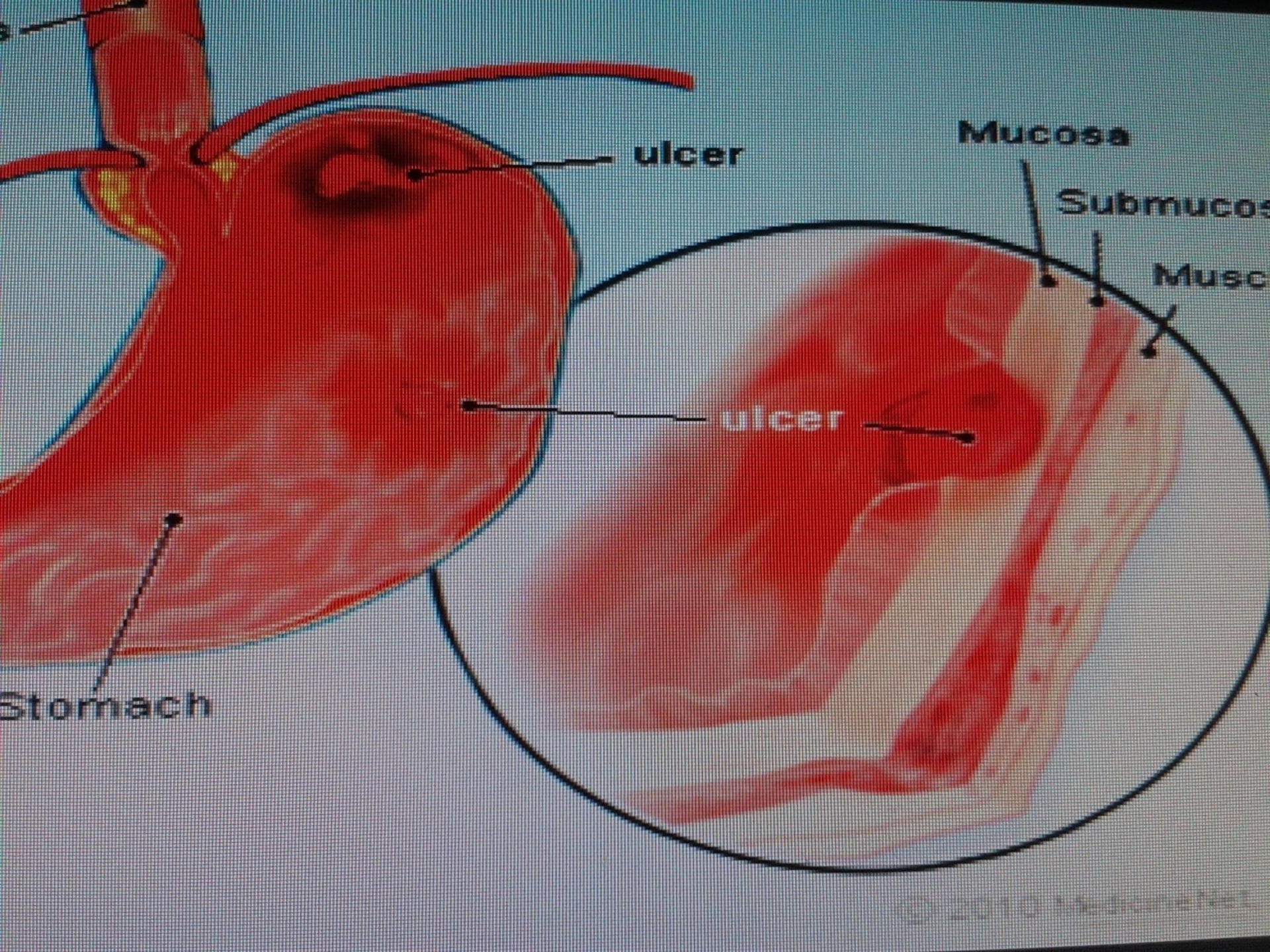
Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007 [PMID: 17200707]

٣-داء القرحة الهضمية Peptic Ulcer Disease

عادة ما يطلق مصطلح القرحة الهضمية على القرحة المعدية أو العفجية، وهي عبارة عن خلل في المخاطية بقطر حوالي ٠,٥ سم على الأقل يخترق المخاطية العضلية .

- أكثر ما تصادف القرحات المعدية على الانحناء الصغير للمعدة و بخاصة في المنطقة الانتقالية من الجسم الى الغار بينما تصادف القرحات العفجية في البصلة، وهي المنطقة الأكثر تعرضا لحموضة المعدة.

Brown LF, Wilson DE: Gastroduodenal ulcers: Causes, diagnosis, prevention and treatment. Comp Ther 25:30, 1999 [PMID: 9987590]


ulcer
Mucosa
Submucos
Musc
ulcer
Stomach

- توجد عدة آليات تسبب البكتيريا عن طريقها تلف الغشاء المخاطي في المعدة :

١. الاضرار المباشرة للمواد التي تفرزها البكتيريا ، مثل انزيم يوراز(urease) الذي ينتج عنه الامونيا، وانزيمات اخرى مثل الليباز والبروتياز والبروتين الذي يسمى(VacA).
٢. الاضرار الناجمة عن رد الفعل المناعي الذي يحدث بسبب التلوث الجرثومي .
٣. الاضرار الناجمة عن تغيرات الهرمونات المحلية المخاطية، وخاصة نقص انتاج هرمون السوماتوستاتين وزيادة انتاج الغاسترين الذي يزيد من افراز الحمض في المعدة .

Walker MM, Crabtree JE: *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci 859:96, 1998 [PMID: 9928373]

- قد تكون القرحات الهضمية لاعرضية وتظهر فقط في حال اختلاطها بنزف حاد أو انثقاب أو قد تتسبب بطيف من لأعراض:
- الألم البطني أو الانزعاج في أعلى البطن .
- حس الانتفاخ
- فقدان الشهية
- الغثيان و/ أو الإقياء
- الشعور بالامتلاء والتخمة بعد وجبة طعام صغيرة الحجم
- التعب وعدم تحمل الجهد بسبب فقر الدم الناجم عن النز من القرحة .
- تغير لون البراز للداكن أو للون القطران .

- تحدث القرحات العفجية عادة في أعمار تتراوح بين ٢٠-٥٠ سنة، بينما تنشأ القرحات المعدية عند الأشخاص ذوي الأعمار ٤٠ عاما فما فوق .

- في البلدان الغربية، تحدث القرحات العفجية أكثر بأربعة أضعاف تقريباً من القرحات المعدية، بينما تكون الأخيرة أكثر شيوعاً في باقي المناطق .

- قدرت عدة دراسات حشدية أن امكانية الاصابة بالقرحة لدى المصابين بالملوية البوابية هي ٣-١٠ مرات أعلى من غير المصابين وأن ١٠-٢٠% من المصابين بالملتوية البوابية لديهم خطورة الاصابة بالقرحة المعدية خلال حياتهم،وحوالي ١-٢% خطورة الاصابة بسرطان معدي قاصي .

- **ترافق الداء القرحي مع الملتوية البوابية:**
- أشارات التقارير الأولية من جميع أنحاء العالم خلال العقد الأول من اكتشاف الملوية البوابية الى أن حوالي ٩٥% من القرحات العفجية و ٨٥% من القرحات المعدية قد حدثت بوجود إصابة مرافقة بالملوية البوابية.
- ان تشارك الاصابة بالملوية البوابية و مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية يؤدي الى فعل تعاضدي مزيدا نسبة حدوث القرحات الهضمية.

Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001 [PMID: 11274623]

٤-عسرة الهضم الوظيفية :

- تشمل عسرة الهضم اللاقرحية ، أو الوظيفية طيفاً من الأعراض البطنية العلوية تتضمن : الألم أو حس الإزعاج البطني الشرسوفي ، حس الامتلاء بالبطن ، الشبع المبكر ، تطبل البطن ، الجشاءات ، والغثيان ، بدون تحديد أي خلل بنيوي مسبب
- تتضمن مقاربة عسرة الهضم التحري عن الملتوية البوابية وعلاجها بحال كون الاستقصاء ايجابياً.

Moayyedi P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003 [PMID: 14687807]

Agreus L, Talley NJ: Dyspepsia: Current understanding and management. Annu Rev Med 49:475,2001

٥-التهاب المعدة الضموري، الحؤول المعوي، و السرطانة المعدية:

- يمكن أن يؤدي التهاب المعدة المزمن الى فقدان البنية المخاطية الطبيعية، مع تخرب للغدد المخاطية و استبدالها بنسيج ليفي و بشرة من نمط معوي .

تحدث الحدثية الضمورية للمعدة لدى نصف المرضى المصابين بالملوية البوابية، و في المناطق الأشد التهاباً في المعدة .

يعتمد خطر حدوث التهاب المعدة الضموري على توزع و نموذج الالتهاب المزمن الفعال، حيث يكون التطور أكثر سرعة لدى الأشخاص ذوي الافراز الحمضي الناقص .

Kalantar J et al: Chronic gastritis and nonulcer dyspepsia. Curr Top Microbiol Immunol 241:31, 1999 [PMID: 10087655]

- من الثابت أن الانتان لا يحدث بعملية ثابتة محددة بنفس المراحل فمن المثبت اليوم وجود مراحل معلومة تنتقل بشكل بطيء بين مرحلة واخرى بحيث من الممكن لسرطان المعدة أن يتطلب عقوداً من التطور البطيء وقد يتوقف في أي مرحلة دون الوصول لمرحلة السرطان لان سرطانات المعدة غالباً ما تتطلب كذلك عوامل أخرى اضافية الى جانب الانتان نفسه

73.Sipponen P et al: Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. Aliment Pharmacol Ther 12(Suppl 1):61, 1998

Jones MK et al: Gastrointestinal mucosa regeneration: Role of growth factors. Front Biosci 4:D303, 1999

- تم تأكيد أن الملوية البوابية تزيد خطورة حدوث سرطان المعدة في عدة دراسات مقارنة مع الشاهد .
- حيث تقدر نسبة خطورة حدوث سرطان المعدة لدى المصابين بالملوية البوابية في البلدان الغربية ب ١-٢%

- تم دعم ذلك بربط المناطق الجغرافية ذات المعدل العالي لانتشار الملوية البوابية مع نسبة سرطان معدي أعلى و بناء على هذه الموجودات قدر أن الإصابة بالملوية البوابية تزيد خطر الاصابة بسرطانة المعدة ١٠ أضعاف، و تم تصنيفها كمسرطن صنف-١ من قبل منظمة الصحة العالمية

Uemura N et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6:639, 1997 [PMID: 9264278]

Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001

- بالمقابل فإن حوالي ٦٠-٨٠% من سرطانات المعدة في البلدان المتقدمة ترتبط بالوجود المزمن للملوية البوابية.

إلا هذه النسبة قد تراجعت في العقود الأخيرة في الدول الغربية، و يوازي هذا التراجع التناقص في معدل انتشار الملوية في تلك البلدان. على الرغم من هذا التناقص لدى البلدان الغربية، فان هذه العملية بطيئة السير، ومازالت نسبة سرطان المعدة تحتل المركز الرابع بين السرطانات من حيث الشيوع في العالم، حيث ما تزال نسبته مرتفعة جداً في مناطق كبيرة من العالم و خصوصا في مناطق شرق أسيا و جنوب أمريكا.

لهذه الأسباب فان الكثير من الأبحاث تركز حالياً على التأثير الوقائي من سرطان المعدة لدى المرضى الذين تم استئصال الملوية لديهم

- هناك دليل جديد يدعم التأثير الايجابي لاستئصال الملوية البوابية ليس فقط في الوقاية من سرطان المعدة ، بل أيضا في تراجع الآفات ما قبل السرطانية للمخاطية المعدية.

Lipof T et al: Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. World J Gastroenterol 12:3248, 2006 [PMID: 16718847]

لمفوما المعدة mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

- لاتحتوي مخاطية المعدة عادة نسيج لمفاوي، ولكن يظهر النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية (مالت) كثيرا عند الاصابة بالملوية البوابية، و في حالات نادرة تتحول الى لمفوما .
- تم اثبات وجود علاقة سببية بين الاصابة بالبكتيريا الحلزونية والسرطان اللمفاوي من نوع MALT وهو سرطان خلايا بائية
- والعلاج الاولي للسرطان هو القضاء على البكتيريا، وتعقب المريض.

تقريباً جميع الأشخاص المشخص لهم لمفوما مالت لديهم ايجابية للملوية البوابية .

ولكن اللمفوما تحدث بشكل نادر عادة، حيث تحدث عند أقل من ١% من المرضى المصابين بالملوية البوابية .

Ribeiro VL, Barbosa AJ: Lymphocytic gastritis: A study of its frequency and review of the literature. Arq Gastroenterol 35:26, 1998 [PMID: 9711310]

- أظهرت حالات متعددة لمرض لديهم هذه اللمفوما أن استئصال الملوية البوابية لديهم قد أدى الى هجوع تام محدد ضمن المعدة . بشكل عام ، تقريباً:

✓ **٦٠-٨٠% من هؤلاء المرضى يحدث لديهم هجوع تام لدى استئصال الملوية البوابية،**

✓ **١٠% من المرضى يبقى لديهم بعض بقايا من الأعراض**

✓ **بينما لا يبدي القسم المتبقي أي استجابة للعلاج أو قد تستمر في التطور.**

- تنكس اللمفوما لدى حوالي ١٠-٣٥% من المرضى الذين يحصل لديهم هجوع بعد تطبيق العلاج الاستئصالي للملوية البوابية ، و لهذا فان متابعة هؤلاء المرضى بعد العلاج هي أمر الزامي .

الملتوية البوابية والقلس المعدي المريئي:

- لطالما اعتبر أن القلس المعدي المريئي يحدث بشكل مستقل عن وجود اصابة بالملوية البوابية أو عدمه ، و لكن مزيد من الأبحاث اقترحت امكانية حماية الملوية البوابية نفسها من تطور القلس المعدي المريئي و بالتالي قد تكون مفيدة لمضيفها في هذا الخصوص، و كذلك هناك زيادة في نسبة حدوث القلس المعدي المريئي بعد استئصال الملوية البوابية ! .

- النظرية التي تدعم ذلك هو أن الالتهاب المحدث بالملوية البوابية لجسم المعدة يسبب أثرا مثبطاً لافراز الحمض وبالتالي شكاية أقل للقلس المعدي المريئي.

Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of Gastroesophageal Reflux Disease

- هذه الأراء مازالت حتى الآن ضعيفة الصلة، باستثناء أن المعالجة الاستئصالية للملتوية يجب أن توصف فقط عندما يكون هناك استطباب لتشخيص وعلاج الملتوية البوابية
- والمعطيات تظهر أن **على الرغم من المعطيات الوبائية التي تشير الى امكانية وجود علاقة عكسية بين الملوية البوابية و القلس المعدي المريئي، فان خطر تطور قلس معدي مريئي جديد أو تدهور لقلس سابق لايشكل عاملا مؤثرا لدى اتخاذ القرار لمعالجة الاصابة بالملوية البوابية من عدمها.**

التظاهرات خارج الهضمية للملتوية البوابية

- خلال العقدين المنصرمين أرفقت أعداد كبيرة من الأمراض خارج الهضمية كأمراض محدثة أو مرافقة للإصابة بالملتوية البوابية متضمنةً:
- متلازمة رينو Raynaud s.
- صلابة الجلد Scleroderma
- الشرى مجهول المنشأ Idiopathic urticaria
- العد الوردي Acne rosacea
- التهاب الدرق Thyroiditis
- الشقيقة Migraines
- متلازمة غيلان باريه Guillain-Barre S.
- الداء الوعائي الإكليلي Coronary artery disease
- فرفرية نقص الصفيحات المناعية Immune thrombocytic purpura
- فقر الدم بعوز الحديد Iron deficiency anemia

- لكن نتائج الدراسات لم تفلح في إثبات علاقة سببية أو حتى ترافق بين هذه الأمراض جميعاً ووجود الخمج بالملتوية البوابية باستثناء درجة أفضل من الإثبات بين وجود الملتوية البوابية و
- الداء الوعائي الإكليلي (بعض ذراري الملتوية البوابية ترتبط بعامل فون ولبراند وتتفاعل مع الغليكوبروتين Ib لتطلق تجمع الصفيحات)
- فرفرية نقص الصفيحات المناعية
- فقر الدم بعوز الحديد

- وفي الحالتين الأخيرتين فإن استئصال الملتوية البوابية يستطب بحال فشل العلاجات الأخرى .

Faqoonee S Department of biology ,University of Turin Italy Minerva Med 2010 Apr,101(2);121-5.

التشخيص: Diagnosis

- تم اجراء بحث في مراكز البيانات العالمية Medline, Pub Med and the Cochraneعن الوبائيات و التشخيص لجرثومة الملوية البوابية شباط ٢٠١٢ حتى آذار ٢٠١٣

باستخدام عدة اختبارات تشخيصية للملوية البوابية، ولدى غالبيتها حساسية و نوعية عالية:

- تحري الأضداد في المصل
- اختبار اليوريا في النفس
- تحري المستضد في البراز و زرع العينات .

بحسب تقرير The Maastricht IV/Florence consensus فإن اختبار كشف اليوريا في النفس باستخدام الكربون ١٣ يبقى هو الأفضل لتشخيص الانتان بالملوية البوابية. من بين اختبارات تحري المستضد الملتوية البوابية في البراز، فان اختبار كشف الأضداد وحيد النسيلة با ستخدام ELISA هو الموصى به.

- **الاختبارات الغازية:Invasive Tests**
- ***١ – التنظير الهضمي: Endoscopy***
- إن ظهور تقنيات التنظير الهضمي عالية الدقة قد زادات من دقة تحري الانتان بالملوية البوابية و آفاتها المرافقة. من بين أكثر التقنيات الواعدة التنظير المجهري عالي الدقة ولكن على الرغم من الانتشار الواسع لهذه التقنيات والتي تسمح بأخذ خذعات بالرؤية المباشرة ، فلا يوجد بين أي منها ما هو نوعي بشكل كافي لسماح بتشخيص الملوية البوابية بشكل حقيقي.

- التنظير الهضمي الخلوي هو وسيلة تصوير بالتنظير جديدة و آمنة للحصول على تشريح نسيجي مباشر، بالاضافة لاستعمالها في أخذ الخزعات الموجهة مع دقة تشخيصية عالية. انه يسمح بالتصوير المجهري بتكبير حتى ١٤٠٠ ضعف، و بالتالي يسمح بتحليل البنى المخاطية على المستوى الخلوي، بالاضافة للتحري المباشر للملوية البوابية.

٢- الفحص النسيجي Histology

يعتبر الفحص النسيجي المعيار الذهبي للتشخيص المباشر لالتهاب المعدة بالملوية البوابية .

التقنية الأكثر استعمالا هي التلوين التقليدي بغيمزا، بالاضافة للتلوين المناعي الذي يزيد من حساسية و نوعية الاختبار

مجمع ماستريشت الرابع قد أوصى بايقاف مثبطات مضخة البروتون لمدة أسبوعين قبل اجراء الفحص النسيجي إن أمكن .

- الفحص النسيجي فحص موثوق تماما في حالة النزف الهضمي.
- يملك حساسية و نوعية أعلى من اختبار اليوريا في النفس و اختبار اليورياز السريع بعد قطع المعدة الجزئي

٣- اختبار اليورياز السريع:
Rapid Urease Test

ان اختبار اليورياز السريع لديه دقة أكثر من ٩٠% في تحري الانتان بالملوية البوابية، و ان ايجابيتهه كاف للبدء بالعلاج الاستئصالي للملوية البوابية . و يمتاز الاختبار بأنه رخيص نسبيا، و يقدم نتائج سريعة. قد تنخفض حساسية هذا الاختبار في حال القرحة النازفة .

أظهرت احدى الدراسات الحشدية أن العينات المخزنة في هلام اختبار اليورياز السريع لمدة تصل حتى ٣٠ يوم يمكن الأخذ بنتائجها لتأكيد التشخيص بالاصابة بالملوية البوابية، بالاضافة لتقييم الحساسية للعلاج بالكلاريثرومايسين.

Vilaichone RK et al:Rapid Urease Test *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 35:229, 2006 [PMID: 16880064]

٤- الزرع Culture

يجب اجراء زرع و تحسس الملوية البوابية للصادات:

١. اذا كانت المقاومة الأولية للكلاريثرومايسين تفوق ٢٠% في منطقة جغرافية معينة .
٢. بحال الفشل بالاستئصال لأول مرة، يجب اجراء الزرع لدى جميع المرضى في جميع المناطق قبل تطبيق خط علاج ثان .

- هناك نتائج متضاربة أمام بعض العوامل مثل القرحة الهضمية النازفة : فقد تم تطبيق اختبار الزرع و اختبارات أخرى تحت هذه الظروف (اختبار اليورياز السريع، الفحص النسيجي .

كانت النتائج بالنسبة لكل من الزرع ، الفحص النسيجي ، و اليورياز السريع كما يلي:

الحساسية : ٨٦ % ، ٦٨،٢% ، و ٦٥،٩%.

النوعية : ١٠٠ % ، ٧٥ % ، و ٧٧،٨%.

مشيرة الى أن طريقة الزرع كانت أفضل طريقة في تحري الاصابة بالملتوية لدى المرضى الذين لديهم قرحة نازفة، أو بعد تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية .

- على النقيض من ذلك، بينت دراساتٌ أخرى أن النزف قد خفض من حساسية تحري الجرثومة لدى المرضى الذين لديهم قرحات هضمية نازفة عند الزرع، بينما كان الفحص النسيجي هو الفحص الأكثر مصداقية .

Graham DY, Shiotani A. New concepts of **Culture** in the treatment of Helicobacter pylori infections

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

الطرق الجزيئية Molecular methods

بما أن عزل الملوية البوابية يتطلب جهداً ووقتاً، و بما أن المقاومة للصادات هي في ازدياد، فان استخدام الطرق الجزيئية هي بديل جيد لتحري الملوية البوابية و الطفرات المقاومة للصادات و بخاصة المقاومة للماكروليدات و الفلوروكينولونات .

تعتبر الReal–time PCR أكثر الطرق المستعملة.

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

- بعد التحسن في وسائل استخراج ال DNA من عينات البراز، فإن real-time PCR يتم استعماله حاليا كوسيلة تشخيص غير غازية و تطبق على الخزعات المأخوذة أثناء التنظير و عينات البراز .
- تم تطبيق هذا الاختبار في البرازيل على ٢١٧ طفل لديهم أعراض عسرة هضم، فكانت حساسية و نوعية هذا الاختبار في كشف الاصابة بالملوية البوابية: ٦٩ ، و ١٠٠% على التوالي، بينما كانت الحساسية والنوعية في كشف المقاومة على الكلاريثرومايسين: ٨٣,٣% و ١٠٠% على التوالي.

بالتالي فقد أثبت هذا الاختبار أنه خيار مناسب لكشف التعنيد على الكلاريثرومايسين، و بخاصة في المناطق السكانية التي لديها نسبة مقاومة عالية .

- تم تطوير اختبار كمي من قبل الهنود: quantitative realtime PCR (Q-PCR) assay و تم استعماله في تحديد كمية الملوية البوابية ضمن مخاطية المعدة لدى البشر، و بالتالي الاستفادة منها في مراقبة نتائج العلاج للملوية البوابية .
- احدى النظريات المفترضة وراء استمرارية الخمج بالملوية البوابية و صعوبة استئصالها هي استعمار الأشخاص من قبل عدة أنماط جينية من الملوية البوابية . و تم اثبات ذلك في احدى الدراسات حيث بلغت نسبة الاستعمار من عدة أنماط جينية للملوية البوابية ٩٩% . و قد وصل العدد في بعض الأشخاص الذين طورو اصابة متقدمة حتى ٥ أنواع جينية مختلفة في نفس الشخص.

Graham, D. Y. & Fischbach, L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibioticresistance. *Gut* 59, 1143–1153 (2010).

٢- الاختبارات غير الغازية Noninvasive Tests

اختبار اليوريا في النفس باستخدام الكربون ١٣: 13C UBT

هو اختبار شائع حاليا بسبب سهولة أخذ عينات النفس و تحليلها. وامكانية استعمالها في الدراسات الوبائية، وقبل التنظير ، ولتقييم فعالية المعالجة الدوائية في استئصال الملوية. مع دقة تصل حتى أكثر من ٩٥%

- ان اختبار اليوريا في النفس هو اختبار دقيق لتشخيص الملوية البوابية لدى المرضى ذوي المعدة السليمة، و لكن حساسيته و نوعيته تكون متغيرة عند المرضى الذين أجري لهم قطع معدة جزئي بسبب كمية الجراثيم الملوية الأقل..
- أظهرت بعض الدراسات أن اختبار اليوريا في النفس أقل دقة عند اجراءه لدى الأطفال.

اختبار المستضد البرازيStool antigen tests

ان اختبار المستضد البرازي وحيد النسيلة هو اختبار ملائم و شائع الاستعمال للتشخيص الأولي، و للتقييم بعد المعالجة للملوية البوابية .

- تم تقييم فعالية المعايرة المناعية للأنزيم متعدد النسيلة على عينات البراز ل ٥١٥ مريض فكانت مقاربة لفعالية الاختبارات المطبقة باستخدام الفحص النسيجي، اختبار اليورياز السريع، و اختبار اليوريا بالنفس مع دقة تصل الى ٩٣,٦%–٩٥,٩%. و يميز تحري المستضد بالبراز انه يعطي نتيجة تشخيصية قوية حتى في حال التهاب المعدة الضموري، و الحؤول المعوي و لدى المرضى فوق عمر ٤٠ سنة .
- أجريت دراسة لتحديد مدى فعالية اختبار المستضد البرازي لدى المرضى الموضوعين على مثبطات مضخة البروتون، فكانت النتيجة أن اختبار المستضد البرازي يملك حساسية كتلك في اختبار اليوريا في النفس، مما يؤكد أنها وسيلة تشخيصية موثوقة و يمكن الاعتماد عليها حتى أثناء اعطاء مثبطات مضخة البروتون .

Lerang F et al: Accuracy of Stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H_2-receptor antagonists on test results. Scand J Gastroenterol 33:364, 1998 [PMID: 9605257]

الاختبارات المصلية المعتمدة على الأضداد: Antibody-based tests

- تعد الاختبارات المصلية الأكثر توافراً لتحري الاصابة بالملوية البوابية، و لكن يؤخذ عليها انخفاض اهميتها التشخيصية نسبياً.

- من ميزات الاختبارات المصلية أنها الوحيدة التي لاتتأثر بالتبدلات الموضعية على مستوى المعدة و التي يمكن أن تؤدي أحيانا الى سلبية تلك الاختبارات. حيث يمكن الاستفادة من الاختبار المصلي لدى المرضى الموضوعين على مثبطات مضخة البروتون ولا يستطيعون ايقافه لمدة أسبوعين، كما يمكن استعماله عند المرضى الذين لديهم قرحة نازفة أيضا .

- **النتيجة:Conclusion**

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

علاج الانتان بالملوية البوابية :

رغم أن الملوية البوابية تتحسس على طيف واسع من الصادات ، إلا أن العلاج الناجح للإصابة بها يواجه صعوبات تعود للأسباب التالية :

١-قدرة الملتوية البوابية على التكيف في أوساط متباينة الظروف :
ضمن خلوية أو في ظروف الحموضة المعدية الشديدة محميةً بطبقة المخاط الثخينة.

٢-التأثير الكمي أو الكتلي : فهي تتواجد بأعداد هائلة ضمن المعدة مما يشكل عائقاً كمياً أمام الصادات المستعملة .

٣-التواجد العالي للملتوية البوابية في بعض المجتمعات (ومنها مجتمعنا) ما يجعل إمكانية عودة الإصابة أمراً أكثر احتمالاً .

4-ظهور مقاومة للعديد من الصادات بسبب الاستخدام الواسع وغير المنظم أحياناً ، لذلك فإن الكثير من الأدوية التي عرفت حساسية الملتوية البوابية عليها في السابق – خاصةً الكلاريثروميسين ، المترونيدازول ، والكينولونات المفلورة – ظهرت عليها مقاومة ، وكذلك ظهرت ذراري مقاومة لعدة أنماط من الصادات في آنٍ واحدٍ .

- ان نسبة المقاومة للصادات المستعملة لاستئصال الملوية البوابية تختلف بين البلدان، و حتي بين المناطق المختلفة ضمن البلد الواحد.

Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection – a meta-analysis.

AlimenPharmacol Ther 1999; 13: 857–64

.Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:347e61.

مواجهة المقاومة للصادات

- **Clarithromycin** لا تواجه عبر زيادة المدة أو الجرعة
  يجب الا يستعمل بحال انتشار المقاومة بنسبة أكثر **'الكل أو لاشيء'**
  من ١٥-٢٠%
- **Levofloxacine** لا تواجه عبر زيادة المدة أو الجرعة
  تنتشر بسرعة عالمياً **'الكل أو لاشيء'**
- **Metronidazole** تواجه عبر زيادة المدة أو الجرعة
  يجب ألا يستعمل بحال انتشار المقاومة بنسبة أكثر **'ليست الكل أو لاشيء'**
  من ٤٠%
- **Amoxicillin** نادرة في معظم الحالات
- **Tetracycline** نادرة في معظم الحالات
- **Bismuth** لاتحدث

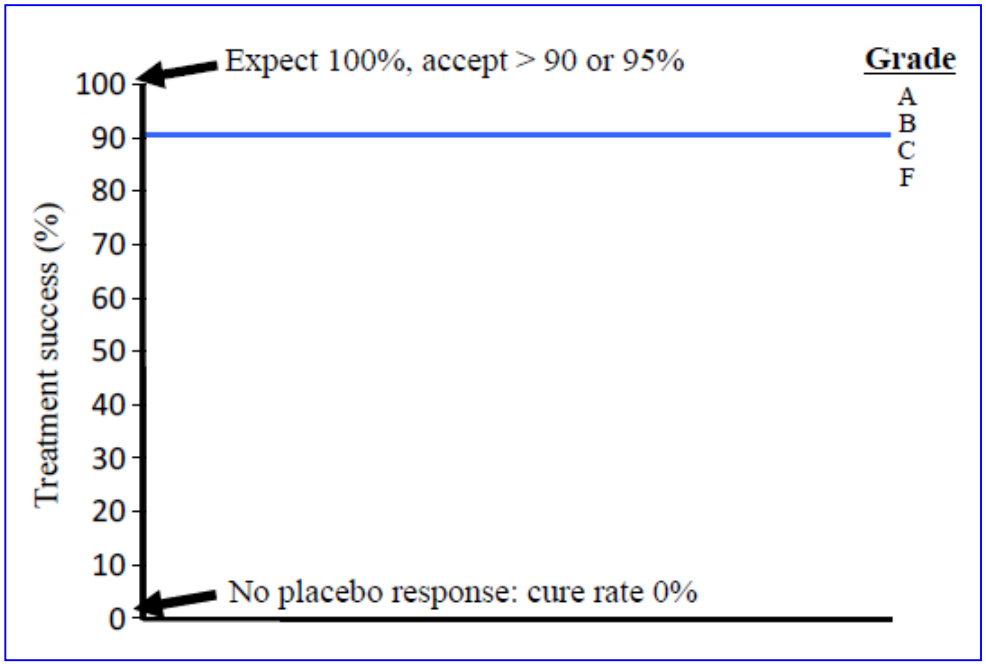
النظام التدرجي لتقييم الاستجابة للعلاج

شبيه بالتقييم المستعمل لدى تلامذة المدارس!

الدرجة	معدل الشفاء (ITT)	التقييم
A	≥ 95%	ممتاز
B	90 – 94 %	جيد
C	85 – 89 %	مقبول
D	81 – 84 %	فقير
F فشل!!	≤ 80%	غير مقبول

Graham DY et al. Helicobacter 2007 ; 12 : 275 – 278.

التجارب السريرية لعلاج الملتوية البوابية



100%او قرابة ال 100% حيث أن نسبة الاستجابة المتوقعة
إضافةً لغياب تاثير الغفل

وهنا الفشل في الاستجابة دائماً مبرر : المقاومة –دواء ضعيف التأثير ..

Graham DY & Dore MP. Helicobacter 2011 ; 16 : 343 – 345.

الملتوية البوابية والمقاومة للصادات

البلد	No. tested	AMO %	MTZ %	CLA %	Quinolones %	TET %	Furazolidone %
ايران 2007	101	21	73	9	5	5	9
مصر 2004	48	2	100	4	2		
المملكة السعودية 2002	223	1	80	4		0.5	
الكويت 2006	96	0	70	0		0	

WGO global guideline. J Clin Gastroenterol 2011 ; 45 : 383 – 388.

الملوية البوابية في البلدان النامية:H. P in developing Countries

- تتحمل البلدان النامية العبء الأكبر للأمراض المرافقة للملوية البوابية، و تظهر لدى هذه البلدان الكثير من نقاط الضعف عند محاولاتها تخطي هذه المشكلة، و ويضاف لذلك نقص التمويل. ففي دراسات أجريت في البيرو و الهند، تم تأكيد النكس خلال السنة الأولى لدى ٧٣% و ٤٣% من المرضى على التوالى. و يفترض أن يكون سبب هذا النكس عائد الى عدم كشف الفشل في العلاج بالاضافة الى عودة الانتان. و سيكون من الجيد الحصول على لقاح للملوية في هذه البلدان (والذي لم يتوافر لحد الآن) كخيار مساعد

Follow-up Testing After اختبار المتابعة بعد العلاج Treatment of *H.P* Infection

سابقا، وقبل أن يتم فهم جدية و خطورة الاصابة بالملوية البوابية، كان الاعتقاد السائد أن المعالجة الاستئصالية للملوية البوابية يمكن أن تشفى و بشكل روتيني أكثر من ٩٠% من المرضى، و كان ذلك يتم بدون اجراء أية اختبارات مؤكدة.

وعلى الرغم من أن تأكيد الشفاء يعتبر حاليا من المعايير الأساسية في العلاج، (وباستعمال طرق غير غازية مثل تحري المستضد البرازي، او اختبار اليوريا بالنفس)، **فان تطبيق ذلك لا يتم غالباً من الناحية العملية ..**

- ان فائدة الاختبارات المؤكدة المجراة بعد تطبيق العلاج الاستئصالي للملوية البوابية يحمل فائدة اضافية تتعدى تأكيد الشفاء من عدمه، بل تنبه الطبيب ايضا الى بداية نشوء المقاومة على البروتوكولات العلاجية المطبقة محليا.

- ومن هنا جاء التأكيد على أهمية المتابعة بعد تطبيق البروتوكول العلاجي لتأكيد الشفاء و تحري المقاومة ان وجدت.

Lee A: The *Helicobacter pylori* genome—new insights into pathogenesis and therapeutics. N Engl J Med 338:832, 1998 [PMID: 9504947]

إن نكس الإنتان بعد الاستئصال الناجح غير شائع في البلدان المتقدمة لكنه أشيع في البلدان النامية ،
Recrudescence(عودة الاستيطان بنفس الذراري)وغالباً خلال ١٢شهراً من الاستئصال هو القاعدة في معظم حالات النكس في البلدان المتقدمة أكثر من كونه حالة إنتان جديد (استيطان بذراري جديدة بعد ١٢ شهراً من الاستئصال) في حين تغلب عودة الإنتان بذراري جديدة في البلدان النامية بسبب ظروف الانتشار الأوسع في المجتمع .هذا مابينته الدراسات التحليلية الرجوعية
إن نسب النكس السنوي هو:
2.67% في البلدان المتقدمة مقارنةً مع
13.00% في البلدان النامية

هنالك أكثر من ١٢٠ دراسة في الأدب الطبي تعالج موضوع نكس الإنتان بالملتوية البوابية

Recrudescence عودة المرض نفسه يعتبر مشكلةً سريريةً

في حين يكون الإنتان الجديد مشكلةً تخص مجال الطب الوقائي

ويجب أن تبحث بطريقةٍ شمولية ترتكز على فهم أفضل للعدوى في المجتمع مع تشخيص أدق جزيئي يسمح بمعرفة الذراري الموجودة

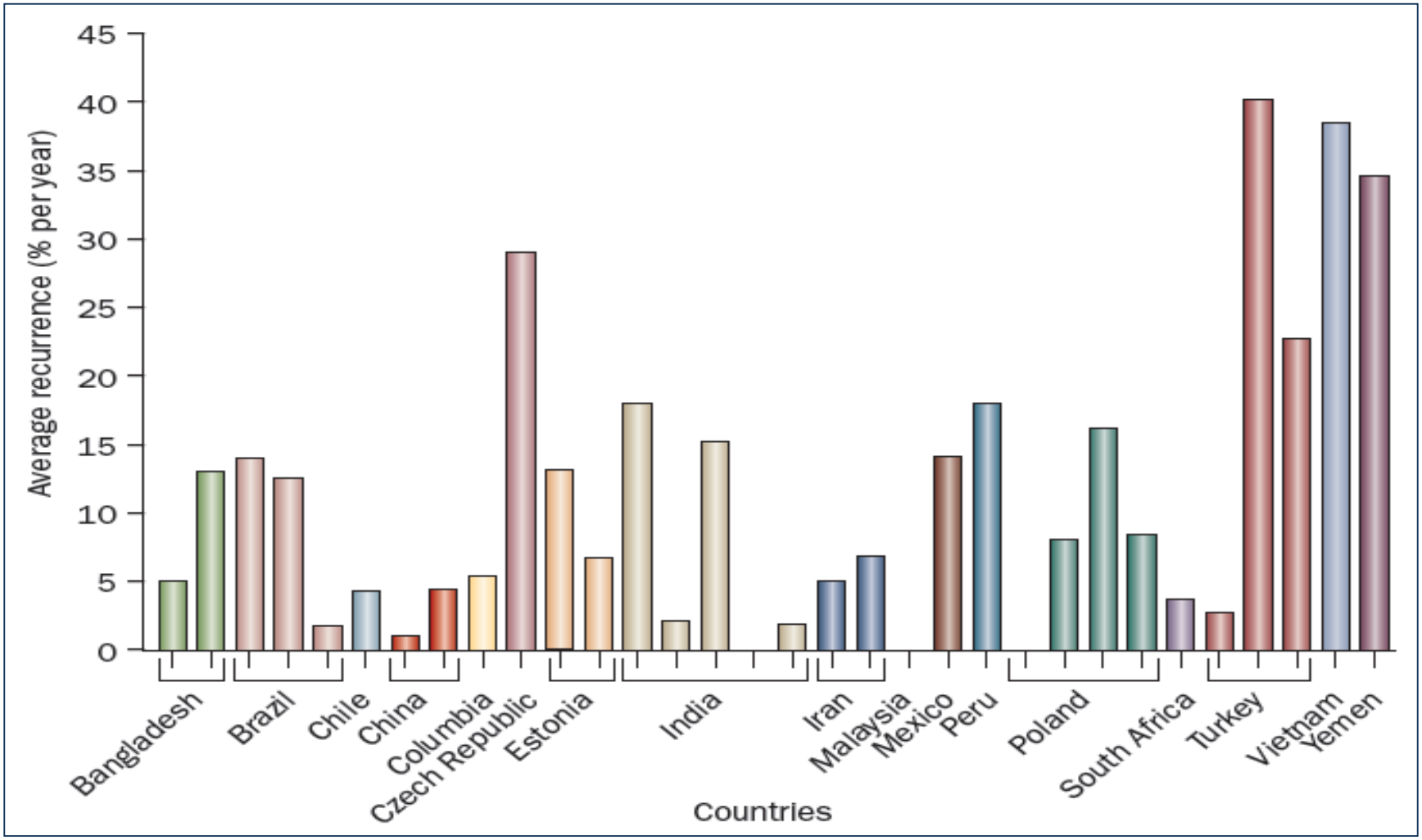
وفقاً لهذه الدراسات تبين أن الإنتان بنفس الذراري مسؤول عن نسبة قد تصل ل٨٠% من حالات النكس!!

يبقى الإنتان بذراري جديدة احتمالاً قائماً خاصةً وأن التقاط العدوى بين أفراد العائلة الواحدة لايمكن استبعاده

لكن المشكلة بالغة التعقيد باعتبار أن الشخص المصاب قد يكون حاملاً لعدة ذراري من الجرثومة في نفس الوقت!!

على العموم **يمكن الاقرار بأن عودة الإنتان في السنة الأولى من المعالجة غغالباً ما تمثل نكساً لنفس الذراري في حين أن عودة المرض بعد سنة من العلاج يمثل غالباً ذراري وحالة إنتان جديد.جديدة**

النكس السنوي للملوية البوابية بعد الاستئصال الناجح في البلدان النامية



النكس للانتان الأصلي أو بسلالات جديدة

Rimbara E. et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011 ; 8 : 79 – 88.

العلاج الأمثل بالصادات

المشعرات التي تقدم أفضل نتائج ممكنة بالنسبة لدواءٍ معين
• الجرعة • الفواصل بين الجرعات • الشكل الدوائي • طريقة الإعطاء • مدة المعالجة

Rimbara E. et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011 ; 8 : 79 – 88.

علاج الانتان بالملتوية البوابية

خط العلاج الأول	
Standard triple therapy العلاج الثلاثي التقليدي	**“legacy triple therapy”**
Sequential therapy العلاج التتابعي	**“five plus five day therapy”**
Concomitant therapy العلاج المتزامن	**“non-bismuth quadruple therapy”**
Sequential-concomitant التتابعي المتزامن	**“hybrid therapy”**
Bismuth quadruple therapy العلاج الرباعي بالبزموت	**underutilized in practice**

Second line treatment (one treatment failure)	
العلاج الثلاثي المتضمن لل Levofloxacin	

العلاج الثلاثي التقليدي (PAC)

الاكثر استخداماً وإثباتاً

- **PPI** الجرعة النظامية ولمرتين باليوم
- **Amoxicillin** 1 g, bid
- **Clarithromycin** 500 mg, bid

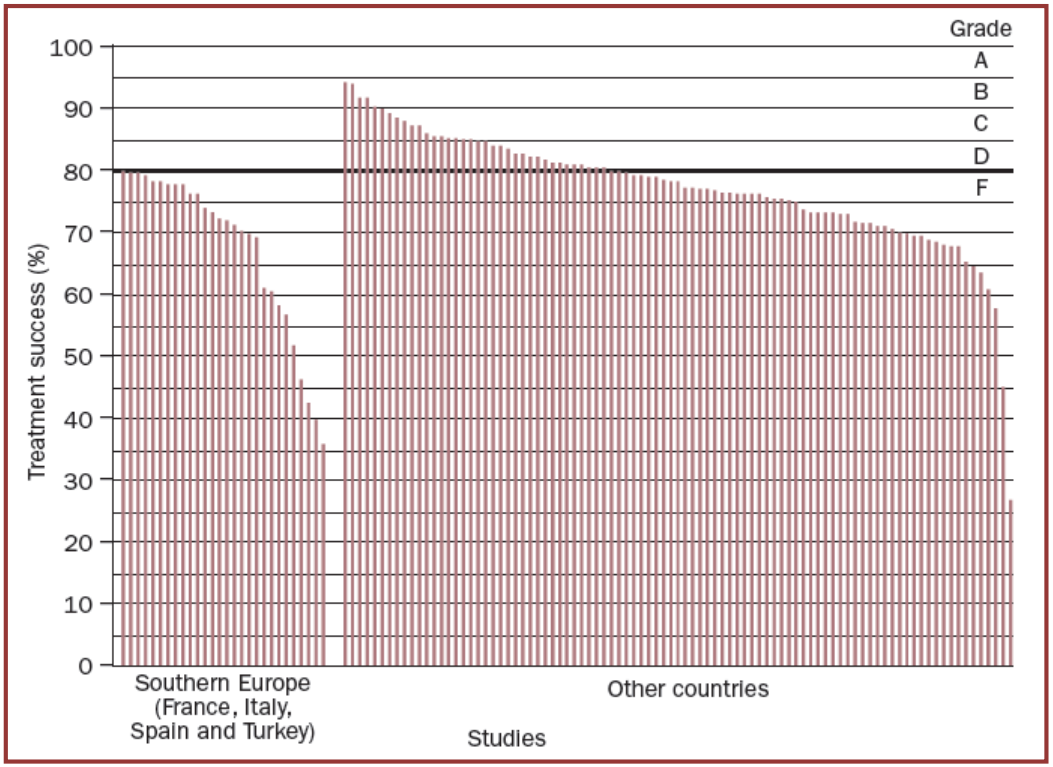
لمدة ١٠-١٤ يوماً

يجب الا يستعمل اعتباطياً بحال انتشار المقاومة للكلاريثروميسين بالمجتمع بنسبة أكثر من ١٥-٢٠%

Malfertheiner P et al. Management of HP infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

نجاح المعالجة بالنسبة للعلاج الثلاثي

intention-to-treat analysis (ITT)



الخط الافقي بمستوى٨٠% يمثل الحد الفاصل بين معدل نجاح العلاج المقبول وغير المقبول

كل عمود يمثل دراسةً مختلفة

Graham DY & Fischbach L. Gut 2010 ; 59 : 1143 – 1153.

تحسين مستوى العلاج الثلاثي(PAC)

- **زيادة جرعة الPPI**

فزيادةEsomeprazole إلى 40 mg bid يزيد معدل الاستئصال**8 – 12%**

- **زيادة مدة المعالجة**

١٠ أيام علاج تزيد الاستئصال ٤%

١٤ يوم علاج تزيد الاستئصال ٥-٦%

- **معالجات داعمة :**

- Lactoferrin – S. boulardii
- نتائج واعدة لكن المزيد من الدراسات مطلوب

Malfertheiner P et al. Management of HP infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج الثلاثي التقليدي(PMC)

الاكثر استخداماً وإثباتاً

- **PPI** الجرعة النظامية ولمرتين باليوم
- **Metronidazole** 500 mg, bid
- **Clarithromycin** 500 mg, bid

لمدة ١٠-١٤ يوماً

نموذجا العلاج الثلاثي PAC & PMCمتساويان

(PMC)يجب الا يستعمل بحال انتشار المقاومة للمتروندازول أكثر من ٤٠%

Malfertheiner P et al. Management of HP infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج التتابعيSequential therapy

علاج ال" ٥+٥!"

- **أول خمسة أيام**
  PPI (الجرعة النظامية, bid)
  Amoxicillin (1 g, bid)
- **ثاني خمسة أيام**
  PPI(الجرعة النظامية, bid)
  Clarihromycin (500 mg, bid)
  Metronidazole/Tinidazole (500 mg, bid)

تستطب في حالات السلالات المعندة على كلاريترومیسين **أو** النتروايميدازول

لا تستطب في مناطق المقاومة المزدوجة للكلاريثروميسين والمتروندازول

Gisbert JP et al. J Clin Gastroenterol 2010 ; 44 : 313 – 325.

العلاج المتزامنConcomitant therapy

"العلاج الرباعي غير المعتمد على البزموت"

- **PPI** الجرعة النظامية, bid
- **Amoxicillin** 1 g, bid
- **Clarithromycin** 500 mg, bid
- **Metronidazole/Tinidazole** 500 mg, bid

لمدة ١٠ـ١٤ يوماً

(20 – 30%)غير مستطب في مناطق تكون فيها المقاومة للكلاريترومیسین عالية

أو مناطق المقاومة المزدوجة للكلاريثروميسين والمترونيدازول

Rimbara E & Graham DY. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011 ; 8 : 79 – 88.
Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج المتزامن – التتابعي Sequential-concomitant therapy

العلاج الهجين "Hybrid therapy"

- **أول ٧ أيام** (PPI الجرعة النظامية (bid ,
  Amoxicillin (1 g, bid)
- **ثاني ٧ أيام** (PPI الجرعة النظامية(bid ,
  Amoxicillin (1 g, bid)
  Clarihromycin (500 mg, bid)
  Metronidazole/Tinidazole (500 mg, bid)

لمدة ١٤ يوماً

نجاح العلاج(PP) 99% – (ITT) 97% :(117pts)

فعالية عالية بالنسبة لحالات **المقاومة المشتركة** للكلاريترو ميسين والمترونيدازول

Hsu, P. I. et al. Gastroenterology 2010 ; 138 (Suppl. 1), S111.

Bismuth quadruple therapy العلاج الرباعي المتضمن للبزموت (BMT)

قليل الاستعمال في الممارسة السريرية

• **PPI**	الجرعة النظامية bid ,
• **Bismuth subcitrate**	420 mg, qid
• **Metronidazole/Tinidazole**	500 mg, tid
• **Tetracycline**	500 mg, qid

لمدة ١٠-١٤ يوماً

فعال بشكل كبير : معدل استئصال ٩٢%

اقتصادي بشكل جيد :تكلفة العلاج كاملاً أقل من ٥٠ $

Rimbara E & Graham DY. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011 ; 8 : 79 – 88.

خيارات العلاج تبعاً للمقاومة الموجودة للكلاريترومیسین

	مناطق المقاومة المنخفضة للكلاريترومیسین < 20%	مناطق المقاومة المرتفعة للكلاريترومیسین > 20%
الخط الأول	PPI-Amoxicillin-Clarithro أو الرباعي المتضمن للبزموت	الرباعي المتضمن للبزموت التتابعي او المتزامن

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

من شروط تأكيد الشفاء

UBT & monoclonal stool test

الصادات	توقف قبل ٤ أسابيع
PPIs	توقف قبل ١٤ يوماً
H_2RA	توقف قبل ٧ أيام
مضادات الحموضة	**لا توقف !**

لا دور للفحوص المصلية

Mégraud F. Presse Med. 2010 ; 39 : 815 – 822.
Malfertheiner P et al. Gut 2012; 61: 646 – 664.

معايير إثبات استئصال الملتوية البوابية

الطرق غير التنظيرية

Tests	Sensitivity	Specificity
Serology الدراسة المصلية ELISA IgG	70 – 90%	70 – 90% لايفيد بتأكيد الاستئصال
Urea breath test اختبار اليوريا في النفس	85 – 95%	85 – 95%
Fecal antigen test اختبار المستضد البرازي “monoclonal”	85 – 95%	85 – 95%

WGO global guideline. J Clin Gastroenterol 2011 ; 45 : 383 – 388.

Fischbach W et al. Dtsch Arztebl Int 2009 ; 106 : 801 – 8.

علاج القرحة الهضمية ايجابية الملتوية البوابية

- **القرحة العفجية غير المختلطة**

من غير المستطب الإعطاء المديد لمثبطات مضخة البروتون بعد علاج الملتوية البوابية(**Grade A**)

- **القرحة المعدية والقرحات العفجية المختلطة**

هنا يستطب الإعطاء المديد لمثبطات مضخة البروتون(**Grade A**)

- **القرحة النازفة**

يبدأ علاج الملتوية البوابية بمجرد السماح بالتغذية الفموية(**Grade A**)

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج الثلاثي المعتمد على الLevofloxacin

خط علاج ثانيSecond line therapy

• **PPI**	الجرعة النظاميةbid ,
• **Amoxicillin**	1 g, bid
• **Levofloxacin**	500 mg, qd
لمدة ١٠-١٤ يوماً	

هناك ازدياد في نسب المقاومة للLevofloxacin

Malfertheiner P et al. Management of HP infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج الموجه بنتائج الزرع

خط العلاج الثالث

- **PPI** الجرعة النظاميةbid ,
- **Bismuth** حبتان معاًqid ,
- **أول صاد حيوي** ينتقى تبعاً لنتائج الزرع والتحسس
- **ثاني صاد حيوي** ينتقى تبعاً لنتائج الزرع والتحسس

لمدة ١٠-١٤ يوماً

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

توصيات عامة لعلاج الملتوية البوابية

- **علاجات الخط الأول** تجنب الكلاريترومیسین ان كان قد أعطي بأي استطباب
  تجنب االليفوفلوكساسين ان كان قد أعطي بأي استطباب
  استعمل ٤ أدوية ..تتابعي أو باستخدام البزموت
  استعمل أعلى تركيز من الأدوية
  استعمل النموذج الذي يستمر ١٤ يوماً
- **علاجات الخط الثاني** لاتعد استعمال نفس الأدوية
- **علاجات الخط الثالث** استعمل العلاجات الموجهة بنتائج الزرع ان امكن
  كآخر خيارRifabutinاستعمل العلاج المعتمد على ال

Graham DY & Fischbach L. Gut 2010 ; 59 : 1143 – 1153.

اختبارات الحساسية

-)مفضل (اختبار التحسس المعتمد على الزرع
عملي بحال المقاومة للكلاريثروميسين والليفوفلوكساسين

- الاختبارات الجزيئية)إن لم يكن الزرع ممكناً(
تتحرى الطفرات في بنية الملتوية البوابية التي تتسبب بالمقاومة للصادات
على خزعات المعدة او عينات البراز PCR
  - عملية بحال المقاومة للكلاريتروميسين او الفلوروكينولون المحتملة
- **Fluorescence in situ hybridization (FISH)**
على خزعات المعدة

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاج بمثبطات مضخة البروتون عالية الجرعة بجرعة مزدوجة

من علاجات الخط الثالث التخبرية

- **PPI (جرعة عالية)** Omeprazole 40 mg, qid

or

Lansoprazole 30 mg, qid

- **Amoxicillin** 500 mg, bid

لمدة ١٤ يوماً

لكن الدراسات مطلوبة لتأكيد النجاح الذي ظهر في اليابان عليه

Rimbara E & Graham DY. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011 ; 8 : 79 – 88.

العلاج الرباعي المعتمد للFurazolidone

علاج تخبري من الخط الثالث

• **PPI**	الجرعة النظاميةbid ,
• **Bismuth**	الجرعة النظاميةqid ,
• **Tetracyclin**	500 mg, qid
• **Furazolidone**	100 mg, tid

لمدة ١٠ـ١٤ يوماً

Graham DY & Lu H. Saudi J Gastroenterol 2012 ; 18 : 1 – 2.

Furazolidone

- 1955انتج تجارياً عام
- يعتبر مضاد جرثومي ومضاد أوالي في الطب البشري والبيطري
- لم يعد يسوق في الولايات المتحدة منذ ال٢٠٠٥
- للاستخدام البشري أو حتى الحيواني[1]EMA ليس مصدقاً من قبل ال
- كدواء من المجموعة الثالثة [2]IARC 1998 يصنف حسب مقياس
- مثبط للمونوأمين اوكسداز وقد يتداخل مع الادوية والطعام
- نسب مقاومة مختلفة ١-٢٥% و٠-٤٠%في الصين

[1] **EMA: European Medicines Agency**

[2] **IARC**: **I**nternational **A**gency for **R**esearch on **C**ancer

Graham DY & Lu H. Saudi J Gastroenterol 2012 ; 18 : 1 – 2.
Zullo A et al. Saudi J Gastroenterol 2012 ; 18 : 11 – 17.

Furazolidone-based quadruple therapy

Systematic review

Helicobacter pylori eradication rates following furazolidone-based "rescue" therapies		
Country	**ITT analysis; *N* (%) (95% CI)**	**PP analysis; *N* (%) (95% CI)**
Brazil	149/184 (80.9) (75.3-86.6)	149/174 (85.6) (80.4-90.8)
Iran	142/170 (83.5) (77.9-89.1)	142/166 (85.5) (80.1-90.8)
China-Hong Kong	177/248 (71.3) (65.7-76.9)	177/233 (75.9) (70.4-81.4)
Russia	64/74 (86.4) (78.7-94.2)	64/70 (91.4) (84.8-97.9)
Ireland	6/10 (60) (29.6-90.3)	6/10 (60) (29.6-90.3)
Germany	10/11 (90.9) (73.9-100)	10/11 (90.9) (73.9-100)
Mexico	31/51 (60.7) (47.3-74.1)	31/45 (68.8) (55.3-82.4)
Pakistan	42/52 (80.7) (70.0-91.4)	42/51 (82.3) (71.8-92.8)
Overall	621/800 (77.6) (74.7-80.5)	621/760 (81.7) (78.9-84.4)

ITT: Intention-to-treat, PP: Per-protocol

Zullo A et al. Saudi J Gastroenterol 2012 ; 18 : 11 – 17.

العلاج المعتمد على ال Rifabutin

خط العلاج التخبري الثالث ـ علاج الخطوة الأخيرة

• **PPI**	الجرعة النظاميةbid ,
• **Amoxicillin**	1 g, bid
• **Rifabutin**	150 mg, bid

لمدة ١٠ـ١٢ يوماً

يوصف كدواء إنقاذ أخير دون سوابق استعمال له

Gisbert J P et al. Aliment Pharmacol Ther 2012 ; 35 : 209 – 221.

Treatment regimen according to areas of Clari-R

	Region with low Clari-R < 20%	Region with high Clari-R > 20%
1st line	PPI-Amoxicillin-Clarithro Bismuth quadruple	Bismuth quadruple Sequential or Concomitant
2nd line*	Bismuth quadruple PPI-Amoxicillin-Levofoxacin	PPI-Amoxicillin-Levofoxacin
3rd line	تعتمد فقط على اختبارات التحسس	

* Regimen should not include antibiotics given previously

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

العلاجات بالنسبة للمرضى ذوي الحساسية للاسبرين

	المناطق ذات المقاومة المنخفضة للكلاريترومیسین < 20%	المناطق ذات المقاومة العالية للكلاريترومیسین أكبر من20%
الخط الأول	PPI-Clarithro-Metronidazole	Bismuth quadruple

	المناطق ذات المقاومة القليلة لليفوفلوكساسين
الخط الثاني	PPI – Clarithromycin – Levofoxacin

*العلاجات يجب الا تتضمن الصادات المستعملة بالسابق

Malfertheiner P et al. Gut 2012 ; 61: 646 – 664.

الحذر في التعامل مع الصادات المستعملة لعلاج الملتوية البوابية

- **Nitroimidazole** امكانية التسبب بالسرطان (**Group 2B – IARC**)
- **Furazolidone** امكانية التسبب بالسرطان(**Group 3 – IARC**)
  يجب تجنب بعض الاغذية والأدوية اثناء العلاج لتاثيرها على امتصاصه
- **Fluoroquinolone** التهاب الأوتار وتمزق الوتر خاصةً لدى:
  حالات: تناول الستيروئيدات ، زارعي الاعضاء ، ولدى المسنين أكبر من ٦٠ سنة
- **Rifabutin** يحرض انظيمات الستوكروم CYP3A
  الحل الاخير يتدخل مع قائمة كبيرة من الادوية
  يزيد المقاومة تجاه المتفظرات

*** IARC**: **I**nternational **A**gency for **R**esearch on **C**ancer

Graham DY & Fischbach L. Gut 2010 ; 59 : 1143 – 1153.

توصيات عامة لعلاج الملتوية البوابية

- **علاجات الخط الأول** تجنب الكلاريترومیسین ان كان قد أعطي بأي استطباب
  تجنب االليفوفلوكساسين ان كان قد أعطي بأي استطباب
  استعمل ٤ أدوية ..تتابعي أو باستخدام البزموت
  استعمل أعلى تركيز من الأدوية
  استعمل النموذج الذي يستمر ١٤ يوماً
- **علاجات الخط الثاني** لاتعد استعمال نفس الأدوية
- **علاجات الخط الثالث** استعمل العلاجات الموجهة بنتائج الزرع ان امكن
  كآخر خيارRifabutinاستعمل العلاج المعتمد على ال

Graham DY & Fischbach L. Gut 2010 ; 59 : 1143 – 1153.

الباب الثاني القسم العملي

- الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه.
- الفصل الثاني : نتائج البحث.
- الفصل الثالث : مناقشة النتائج والمقارنة مع دراسات مشابهة.
- الفصل الرابع : الخلاصة.
- الفصل الخامس: التوصيات.

هدف البحث

تقييم فعالية بروتوكول العلاج **التتابعي– المتزامن** في عينة عشوائية من مرضى مشفى المواساة والأسد الجامعيين المثبت لديهم الإصابة بالملتوية البوابية.

أهمية البحث :

مع اتساع قائمة **استطبابات علاج الملتوية البوابية المثبتة بالدليل** حسب آخر توصيات مؤتمر ماسترخت\فلورنسا الرابع عام ٢٠١٠ والمتضمنة :

١- القرحة الهضمية (معدية أو عفجية) السابقة أو الحالية

٢-عسر الهضم

٣-التهاب المعدة الضموري

٤-أقارب الدرجة الأولى لمريض شخص لديه سرطان المعدة

٥-بعد استئصال سرطان المعدة

٦-المراحل الباكرة (Lugano I/II) من MALT lymphoma منخفضة الدرجة .

ومع التناقص الملحوظ بعد سنة ٢٠٠٠ لمعدلات الاستجابة لبروتوكول العلاج الثلاثي المطبق عالمياً بشكلٍ واسع ليسجل نسب استئصال للملتوية البوابية لاتتجاوز ٨٠% خاصةً في المناطق التي تتجاوز فيها نسب المقاومة للكلاريثروميسين ١٥-٢٠%

وبالنظر للتواجد الكبير للجرثومة في البلدان النامية (ومنها بلدنا) الذي يزيد احتمال عودة الإنتان بعد العلاج ، وبغياب معرفة وجود مقاومة مزدوجة لكل من الكلاريثروميسين و المترونيدازول قبل إجراء تجارب علاجية يتضح أهمية اختيار بروتوكولات تمتلك الفعالية كما هو الحال بالنسبة لبروتوكول العلاج التتابعي – المتزامن (نسبة استئصال تتجاوز ٩٠%)

المواد وطرق الدراسة :

تصميم الدراسة :

دراسة مستقبلية Prospective study

مكان الدراسة :

مستشفى المواساة ومستشفى الأسد الجامعيين بدمشق .

٣-زمن الدراسة :

٦ أشهر (من بداية نيسان ٢٠١٢ حتى نهاية أيلول٢٠١٢)

٤-المرضى والطرق ومواد الدراسة :

خلال فترة الدراسة تم مشاهدة مرضى الشعب الداخلية والمرضى الخارجيين المراجعين للعيادة الهضمية والمحولين لوحدة التنظير الهضمي العلوي في مشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق باستطبابات:

ألم قرحي ، عسر هضم ، فقر دم ، أو نزف هضمي علوي

٥-معايير قبول المرضى :

- البالغون أكبر من ١٨ سنة
- والمرضى المحولين من العيادة الهضمية كما ذكر والذين ثبت لديهم الإصابة بالملتوية البوابية **عبر**:

إيجابية اختبار اليورياز السريع Rapid urease test الذي يتم إجراؤه على ٤ خزعات من جسم وغار المعدة أثناء التنظير.

University Hospitals of Damascuss

أو بالكشف الصريح للملتوية البوابية في العينة النسيجية المرسلة لمخبر التشريح المرضي ضمن نفس المشفى بالنسبة للمرضى المقبولين ضمن المشفى.

٦- معايير استبعاد المرضى :

١. المرضى المعالجين في السابق لإنتان بالملتوية البوابية
٢. المرضى المتحسسين على البنسلين .
٣. المرضى الموضوعين في السابق على الكلاريثروميسين .
٤. مرضى النزف الهضمي الفعال أو المرضى الموضوعون على حمية مطلقة لعدم تمكنهم من تناول أدوية عبر الفم .
٥. مرضى العيادات المعالجون بمثبطات مضخة البروتون PPI
٦. الحمل والإرضاع .

أعطي المرضى بعد الحصول على موافقتهم المستنيرة للدخول في الدراسة بروتوكول العلاج التتابعي - المتزامن :

في الأسبوع الأول:

- PPI الجرعة النظامية مرة كل ١٢ ساعة
- Amoxicillin1g مرة كل ١٢ ساعة

ثم :

- PPI الجرعة النظامية
- Amoxicillin 1g
- Tinidazole 500mg
- Clarithromycin 500mg

أيضاً مرة كل ١٢ ساعة لكل منها في الأسبوع الثاني

- تم تقييم المرضى بعد ٤ أسابيع من إنهاء المعالجة بإجراء تحري لمستضد الملتوية البوابية بالبراز في نفس المخبر وباستخدام نفس الطريقة (غياب المستضد دليل استئصال الملتوية البوابية ونجاح المعالجة) .

٧-التحليل الإحصائي والدراسة الإحصائية :

الحصول على نتائج نجاح معالجة جيدة جداً باستخدام العلاج التتابعي – المتزامن (تتجاوز ٨٥%) باعتبار قيمة P أقل من ٠,٠٥ هامة إحصائياً.

٨-حجم العينة :

- حجم العينة البدئي ١١٥ مريض ومريضة (٤٦ مريض ٦٩ مريضة) من المرضى المقبولين في قسم الداخلية ومراجعي العيادة الهضمية بالاستطبابات المذكورة سابقاً
- لكن ١٧ مريضاً (١٠مرضى و٧ مريضات) لم نتمكن من التواصل معهم بعد نهاية تجربة العلاج فتم حذفهم من الدراسة ليصبح العدد المشمول بالدراسة فعلياً ٩٨ مريضاً (٣٦ مريضاً و٦٢ مريضة) وهذه البيانات بشكل عام عن العينة المذكورة النهائية .
- حيث تم حساب حجم العينة بالاعتماد على الموقع:

www.openepi.com

- **Sample Size (*n*) for Various Confidence Levels**

- بحيث ان معامل الثقة لمجموعة مؤلفة من ٤٨ مريض يعادل ٩٧% بينما يصل الى ٩٩% في مجموعة أكبر من ٥٧ مريض كما هو الحال في مجموعتنا .
- تم تحليل المعلومات بطريقة ITT(Intention to Treat)

٩-الفرضية البحثية:

العلاج التتابعي – المتزامن يفترض أن يحقق نتائج جيدة (شفاء أكبر من ٩٠%) في استئصال الملتوية البوابية .

١٠-التكاليف ومصدر التمويل :

تكاليف التنظير العلوي والخزعات النسيجية لكشف الملتوية البوابية تتكفل بها مشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق ، أما تكلفة تحري مستضد الملتوية البوابية بالبراز بعد ٤ أسابيع من نهاية العلاج فتدفع من قبل المريض (يتم إيضاح ضرورة ذلك وقت توقيع المريض الموافقة المستنيرة) بحيث يكون غياب المستضد من البراز دليلاً على استئصال الملتوية البوابية وبالتالي نجاح العلاج المطبق .

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث : تجربة العلاج التتابعي – المتزامن في استئصال الملتوية البوابية لدى مرضى مشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق .

اسم الباحث : د. إباء شيبان

تفسير الاجراءات :

يهدف هذا البحث إلى تقييم قدرة العلاج التتابعي – المتزامن على استئصال جرثومة الملتوية البوابية عند المرضى المحولين لوحدة التنظير الهضمي العلوي والذين ثبت لديهم الإصابة بالملتوية البوابية عبر إيجابية اختبار اليورياز السريع في العينات النسيجية المأخوذة أثناء التنظير عند الشك تنظيرياً بوجود إصابة بالملتوية البوابية أو بالكشف الصريح للملتوية البوابية في العينة النسيجية المرسلة لمخبر التشريح المرضي ضمن نفس المشفى بالنسبة للمرضى المقبولين ضمن المشفى .

سيعطى المرضى بعد الحصول على موافقتهم المستنيرة للدخول في الدراسة بروتوكول العلاج التتابعي – المتزامن

- PPI الجرعة النظامية
- amoxicillin 1g مرة كل ١٢ ساعة لكل منها في الأسبوع الأول

ثم

- PPI الجرعة النظامية
- 1g Amoxicillin
- 500mg , Tinidazole أيضاً مرة كل ١٢ ساعة لكل منها في الأسبوع الثاني
- 500mg Clarithromycin

سيتم تقييم المرضى بعد ٤ أسابيع من إنهاء المعالجة بإجراء تحري لمستضد الملتوية البوابية بالبراز (غياب المستضد دليل استئصال الملتوية البوابية ونجاح المعالجة) .

المخاطر والإزعاجات : لا توجد مخاطر على المرضى الداخلين بالدراسة.

الانسحاب من البحث : إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أي عقوبة

السرية :كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها سوى القائمون على البحث .

الكلفة : فقط تكلفة إجراء تحري مستضد الملتوية البوابية في البراز بعد ٤ أسابيع من إتمام المعالجة ،حيث أن غياب المستضد من البراز دليل أكيد على الشفاء ويتكفل بها المريض .

الموافقة: بعد الاضطلاع على ما سبق ، توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.

التاريخ اسم المشارك توقيع المشارك توقيع الباحث

المناقشـــــــــــــة

بعد الحصول على الموافقة المستنيرة واستبعاد المرضى حسب معايير الاستبعاد كان العدد النهائي للمرضى الذين دخلوا الدراسة ٩٨ مريض ومريضة

المطاوعة والتحمل Tolerability, Compliance

- تم تقييم المطاوعة عند جميع المرضى الداخليين في الدراسة ،وتم اعتبارها جيدة عندما أكثر من ٨٥%من أدوية الدراسة قد تم اخذها .
- تم تقييم التحمل عند جميع المرضى الذين كانت المطاوعة لديهم جيدة وذلك بالسؤال عن التاثيرات الجانبية للأدوية وتقييم مدى تأثير العلاج على نشاط المريض وفعاليته أثناء اليوم كالتالي:
- لا يوجد تأثير، تأثير خفيف، تأثير متوسط، تأثير شديد، ولكن بدون الحاجة لايقاف العلاج ، تأثير شديد بحاجة لايقاف العلاج.

- **المعطيات السريرية:**
- تم الاستعلام عن الشكايات الهضمية قبل و بعد العلاج: الألم الشرسوفي، حرق أو لذع، حس شد ، نفخة
- **المعطيات التنظيرية:**
- تم توصيف المعطيات التنظيرية لدى المرضى الداخلين في الدراسة:
- طبيعي، التهاب غار، قرحة اثني عشرية ، التهاب مري، بوليبات، سحجات..
- وهذا هو شكل الورقة الخاصة بكل مريض :

تجربة العلاج التتابعي – المتزامن في استئصال الملتوية البوابية لدى مرضى مشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق

الاسم :

العمر :

الجنس :

العرض الموجود	الم شرسوفي	حرق أو لذع	حس شد	نفخة
قبل العلاج				
بعد العلاج				

✓ سبب اجراء التنظير الهضمي العلوي محولاً من العيادة الهضمية :

فقر دم	نزف هضمي	الم قرحي	عسر هضم

✓ التاثيرات الجانبية للأدوية :

✓ تأثير العلاج على نشاط المريض خلال اليوم :

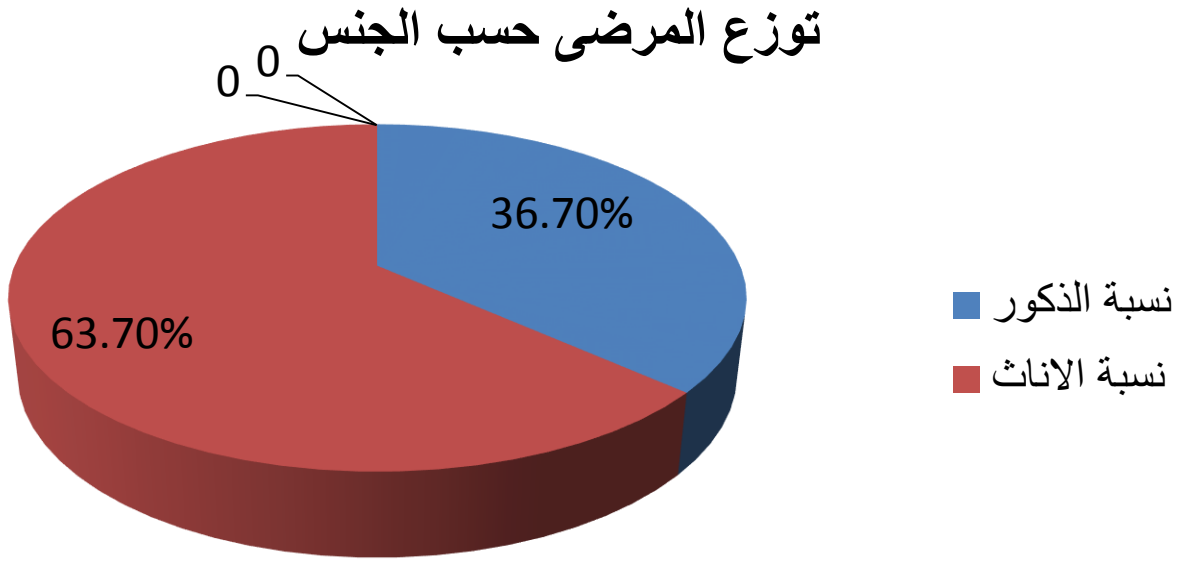
لا يوجد تأثير	تأثير خفيف	تأثير متوسط	تأثير شديد ولكن بدون الحاجة لايقاف العلاج	تأثير شديد بحاجة لايقاف العلاج

✓ الموجودات التنظيرية :

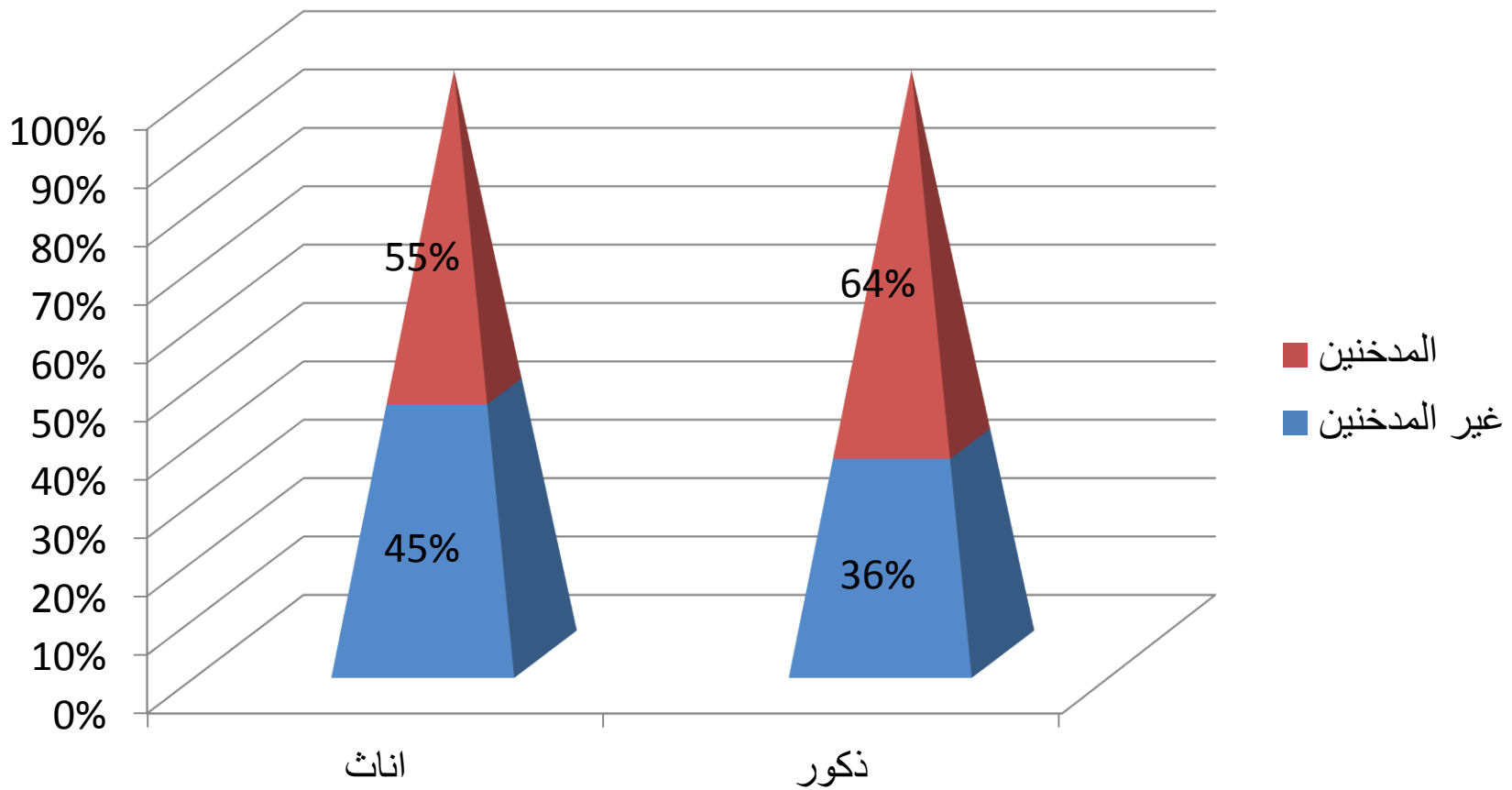
طبيعي	التهاب غار	قرحة معدة	التهاب مري	بوليبات	سحجات	قرحة اثني عشرية

توزيع المرضى تبعاً للجنس :

٣٦٠ذكر ٦٢ انثى



بالنسبة للتدخين كان توزع المرضى كما يلي :



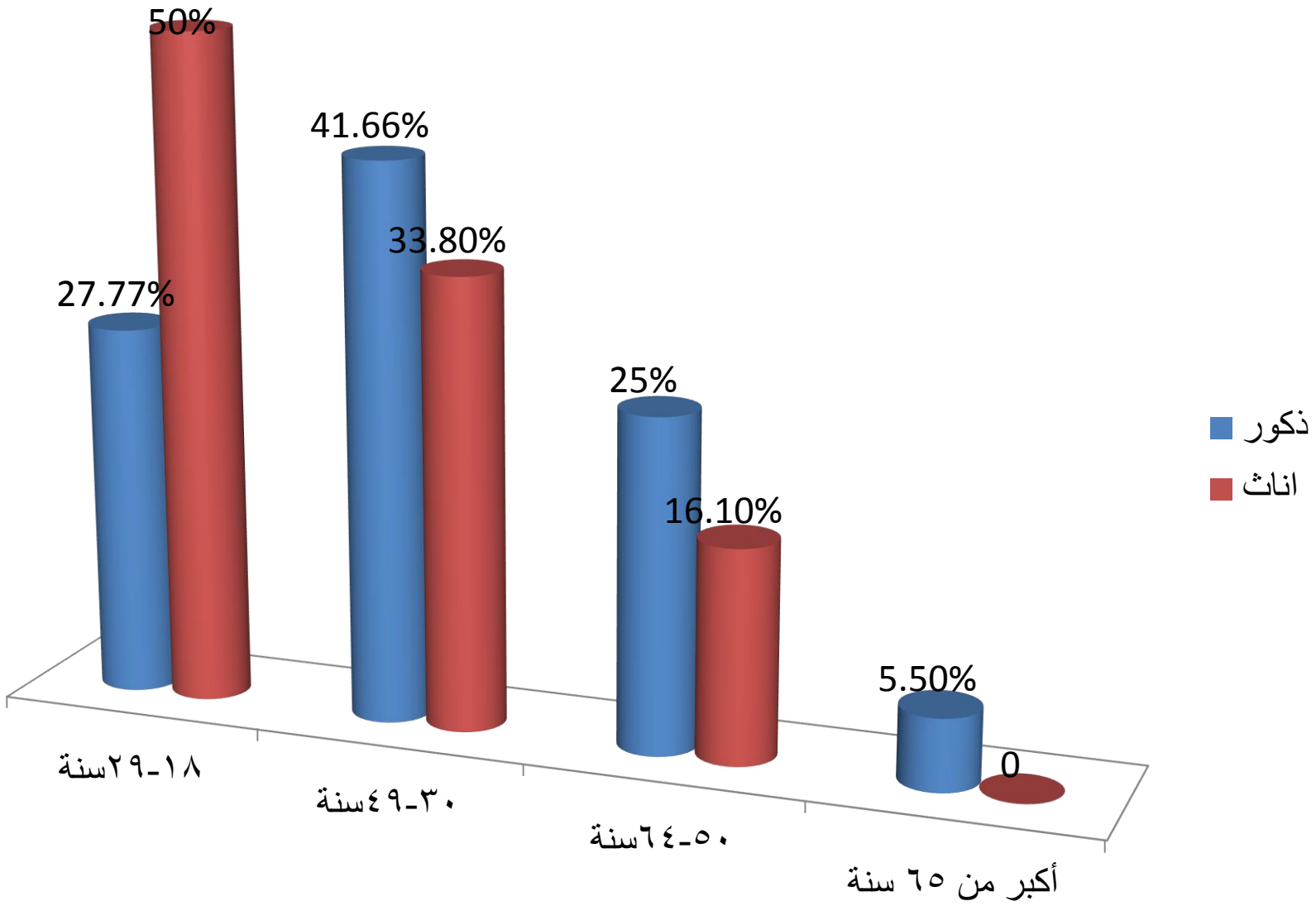
التوزع العمري للمرضى

- كان التوزع العمري للمرضى تبعاً للجنس بالشكل التالي

العمر	عدد الذكور	عدد الاناث
١٨-٢٩	١٠	٣١
٣٠-٤٩	١٥	٢١
٥٠-٦٤	٩	١٠
أكبر من ٦٥	٢	٠

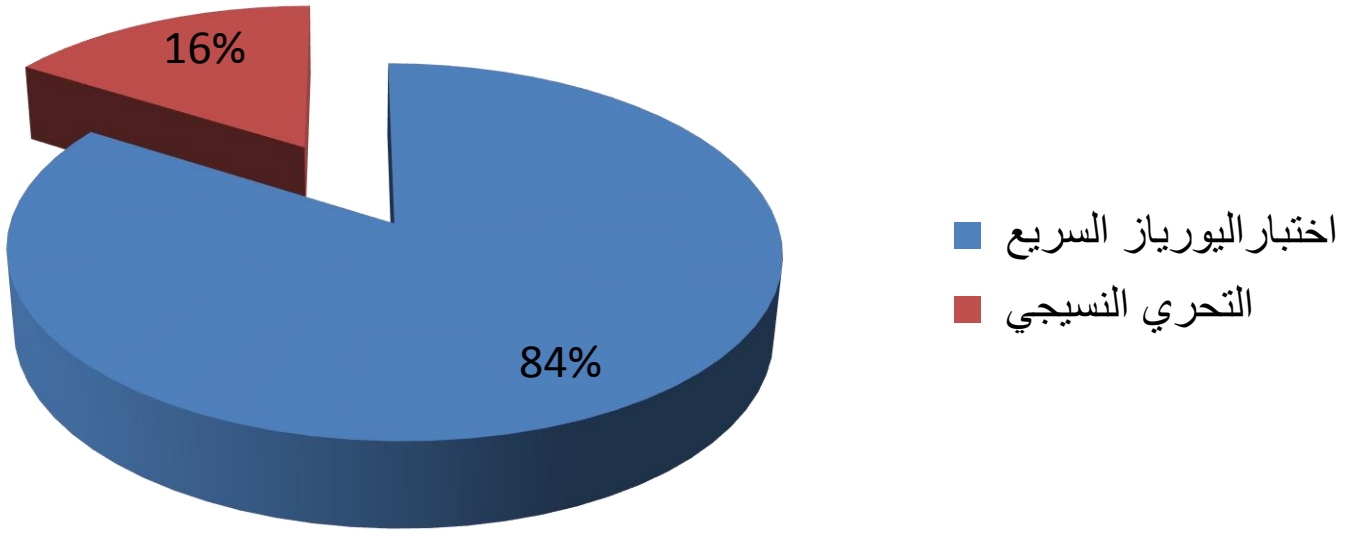
مجال العمر ١٩-٦٧سنة

متوسط العمر ٤٢ سنة


50%
41.66%
33.80%
27.77%
25%
16.10%
5.50%
0
ذكور
اناث
١٨-٢٩سنة
٣٠-٤٩سنة
٥٠-٦٤سنة
أكبر من ٦٥ سنة

بالنسبة لطريقة تشخيص الاصابة بالملوية البوابية

٨٤% اختبار اليورياز السريع
١٦% نسيجيا (خزعة)

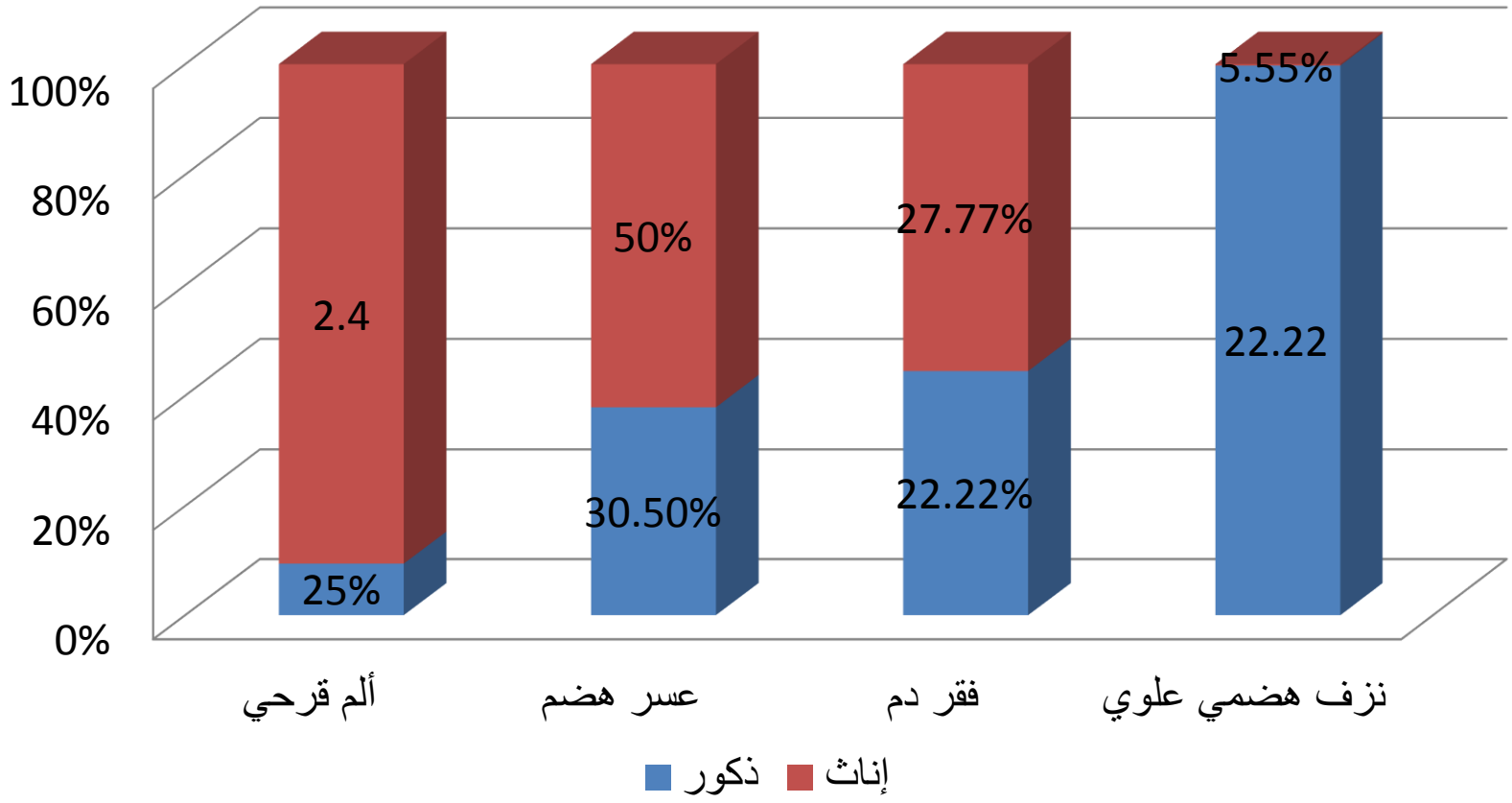


توزع المرضى حسب استطباب التنظير

الاستطباب	الم قرحي	عسر هضم	فقر دم	نزف هضمي علوي
ذكور	٩	١١	٨	٨
اناث	١٩	٣١	١٠	٢

❖ مرضى فقر الدم حولوا بدايةً من عيادة أمراض الدم بعد استبعاد السبب الدموي..

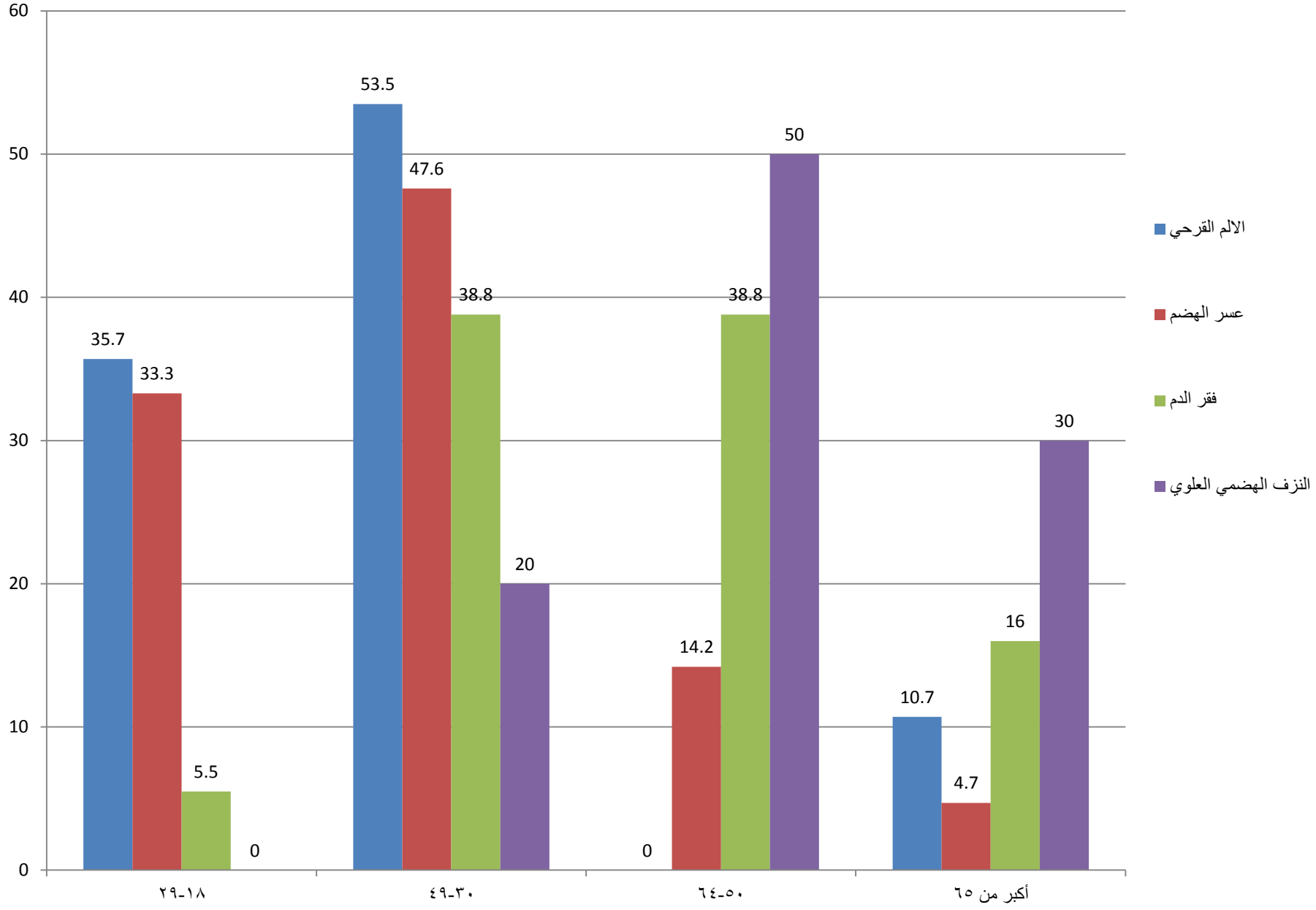
توزع المرضى تبعاً للجنس حسب استطباب التنظير



اما عن علاقة الاعراض بالعمر لدى المرضى

الفئة العمرية	الألم القرحي (عدد المرضى)	عسر الهضم (عدد المرضى)	فقر الدم (عددالمرضى)	النزف الهضمي العلوي(عدد المرضى)
١٨-٢٩	١٠	١٤	١	٠
٣٠-٤٩	١٥	٢٠	٧	٢
٥٠-٦٤	٠	٦	٧	٥
أكبر من ٦٥	٣	٢	٣	٣

وبالرسم البياني الموضح للنسب المئوية



النتائج

تم استئصال الملوية البوابية في ٨٩ مريض من أصل ٩٨ مريض (٩١%) تلقوا العلاج وراجعوا بعد اجراء تحري مستضد الملوية البوابية في البراز،

لدى تحليل المتغيرات، لم يؤثر الجنس (نسبة الشفاء لدى الذكور ٨٨% مقابل ٨٥% لدى النساء)، ولا التدخين (الشفاء لدى غير المدخنين ٨٦% مقابل ٨٧% عند المدخنين) في فعالية العلاج الاستئصالي.

بالمقابل، تأثرت نسب الشفاء بشكل مهم عند المرضى الذين لديهم قرحة هضمية ٩٦% مقابل ٨٣% للمرضى الذين يشكون من عسرة هضم .
و بالتالي كانت القرحة الهضمية مؤشر هام لنجاح العلاج الاستئصالي.

- بشكل عام ٩٧% من المرضى التزموا بالتفصيل الكامل للعلاج الموصى به ،
- تم حذف المرضى الذين لم يراجعوا لاجراء فحص مستضد الملتوية بالبراز للمتابعة ،
- خمسة مرضى لم يكملوا أخذ العلاج بسبب التأثيرات الجانبية (الألم الشرسوفي والإسهال في الاسبوع الثاني بالدرجة الأساسية) . و قد اشتكى معظم المرضى من تأثيرات جانبية متحملة ولم تؤثر على استمرار العلاج : طعمة معدنية (٢٢%)، أو اسهال (١٣%) .

- كانت نسب الاستئصال بقصد العلاج باستخدام العلاج التتابعي -المتزامن بدون اختبار التحسس ٩١% (معامل الثقة ٩٤% : ٨٨%-٩٧%) .

المقارنة مع الدراسات العالمية

	مشفى المواساة-الأسد الجامعيين		Mazandaran University of Medical Science	Kauhsiung Medical University
بلد الدراسة	سورية	كوريا	ايران	تايوان
زمن الدراسة	نيسان – أيلول٢٠١٢	كانون٢٠١٢آب٢٠١٣	نيسان ٢٠١٢- ٢٠١٣	آب٢٠٠٨-أيار٢٠١٠
مكان الدراسة	مشفى المواساة-الأسد الجامعيين دمشق	كوريا	مدينة ساري Mazandaran University of Medical Science	Kauhsiung Veterans General University Hospital
عدد المرضى نمط العلاج	٩٨ فقط علاج تتابعي متزامن	١٨٤مريضاً : ٩٠✓علاج تتابعي متزامن ٩٤✓علاج تتابعي	٤٢٠مريضاً: ١٩٧✓علاج تتابعي متزامن ١٩٩✓ علاج تتابعي	٢٤٠مريضاً : ١١٧✓علاج تتابعي متزامن ١٢٣✓علاج تتابعي

نسبة استئصال الملتوية البوابية	٩١%	٨٥,٩% للتتابعي المتزامن ٨٢% للعلاج التتابعي	٩٢,٩% للتتابعي المتزامن ٧٩,٩%للتتابعي	84,6%للتتابعي المتزامن ٧٦,٤٢%للعلاج التتابعي
معيار تحري الاستئصال	اختبار المستضد البرازي "monoclonal"	اختبار اليوريا-13C في النفس	•اختبار اليوريا-14C في النفس بعد٨أسابيع	•اختبار اليورياز السريع •الفحص النسيجي بعد٨أسابيع
النتيجة	العلاج التتابعي المتزامن علاج فعال وناجح لكن لم نقارنه بنموذج آخر في دراستنا	العلاج التتابعي المتزامن علاج فعال وناجح **ولكن دون فرق احصائي هام مقارنةً بالعلاج التتابعي ليستطب كخيار بدئي**	العلاج التتابعي المتزامن علاج فعال وناجح مع فرق احصائي هام مقارنةً بالعلاج التتابعي ليستطب كخيار بدئي	العلاج التتابعي المتزامن علاج فعال وناجح مع فرق احصائي هام مقارنةً بالعلاج التتابعي ليستطب كخيار بدئي
ملاحظات	لم نقارنه بنموذج آخر في دراستنا	-	مدة العلاج الهجين ١٠ أيام Metronidazol	استعمل Metronidazol

الخلاصة:

العلاج التجريبي التتابعي–المتزامن لمدة ١٤ يوماً هو علاج فعال مع نسبة استئصال جيدة للملوية البوابية تفوق ٩٠% ، و خصوصاً مع ازدياد نسبة المقاومة للصادات ، وهو خيار جيد يمكن الاعتماد عليه كخيار بدئي بديلاً عن العلاج الثلاثي في المناطق التي تعرف بوجود المقاومة للكلاريثروميسين حتى في غياب معرفة مدى انتشار المقاومة على الكلاريثروميسين و/أو المترونيدازول .

التوصيات

- دراسات مستقبلية تشمل عدداً أكبر من المرضى وتتضمن مقارنة بين العلاج التتابعي المتزامن وباقي الأنماط من العلاجات الممكن استعمالها كخط أول (التتابعي أو المتزامن) وكذلك المقارنة مع العلاج الثلاثي المتضمن لليفوفلوكساسين بالتالي يمكن تأكيد الحصول على نتائج ذات دلالة احصائية هامة تمكننا من استخدام العلاج الأنسب .

1. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010; 362: 1597–604.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection:
the Maastricht III Consensus Report Gut 2007; 56: 772–81 J. P. Gisbert and X. Calvet
3. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:
1808–25.
4. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13: 1–12
5. Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM.
Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Latin-American National Gastroenterological
Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). Am J Gastroenterol 2000; 95:
2688–91.
6. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F,Mones J. Eradication treatment of Helicobacter pylori. Recommendations of
the II Spanish Consensus Conference. Med Clin (Barc) 2005; 125: 301–16.
7. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. Helicobacter 2007; 12: 275–8.
8. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter double-blind trials. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3393–8.
9. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J.Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. Aliment
Pharmacol Ther 2004; 20: 99–107ent understanding and management. Annu Rev Med 49:475, 1997

10. Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. A systematic comparison of triple therapies for
treatment of Helicobacter pylori infection with proton pump inhibitor / ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin
and either amoxicillin or a nitroimidazole. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 613–24.
11. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection – a meta-analysis. Aliment
Pharmacol Ther 1999; 13: 857–64
12. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for elicobacter pylori infection can be improved: sequential therapy and beyond. Drugs 2008; 68: 725–36.
13. Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:347e61.
14. Graham, D. Y. & Fischbach, L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic
resistance. *Gut* 59, 1143–1153 (2010).
15. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication:
a critical review. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 313–25.
16. Moayyedi P. Sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. Lancet 2007; 370: 1010–2.
17. Zullo A, De Francesco V, Hassan C,Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori
eradication: a pooled-data analysis. Gut 2007; 56: 1353–7.
18. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW.Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy
for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med 2008; 148: 923–31.
19. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection:
a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2009; 34: 41–53.

. 20. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection:systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069–79.

21. Gisbert JP, Nyssen OP, McNicholl A,et al. Meta-analysis of sequential vs.standard triple therapy for Helicobacter

pylori eradication. Gastroenterol Hepatol2011; 34: 189s L, Talley NJ: Dyspepsia: Curr

22 Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-

Bermejo M, et al. Clinical trial:clarithromycin vs. levofloxacin in firstline triple and sequential regimens for

Helicobacter pylori eradication.Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1077–84.

23. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, WangXF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies

for Helicobacter pylori eradication.World J Gastroenterol 2010; 16: 4357–62.

24. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, et al.Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy

for eradicating Helicobacter pylori infection:a randomized controlled studyon efficacy and tolerability. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 261–6.

25. Romano M, Cuomo A, Gravina AG,et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing

sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial.Gut 2010; 59: 1465–70.

26. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. Nat Clin Pract

Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 321–31.

27. Versalovic, J. *et al.* Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in

Helicobacter pylori. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 477–480 (1996).

28. Taylor, D. E. *et al.* Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from

Helicobacter pylori and association of clarithromycin resistance with 23S Rrna mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41,2621–2628 (1997).

29. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T,Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy. Int J Antimicrob Agents 2002;19: 67–70.

30. Graham DY et al. Helicobacter 2007 ; 12 : 275 – 278.

31.Beswick EJ et al: *H pylori* and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol 12:5599, 2006 [PMID: 17007010]

32.Chan FK et al: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001 [PMID: 11274623]

33.Chan FKL, Leung WK: Peptic-ulcer disease. Lancet 360:933, 2002 [PMID: 12354485]

34.Ernst PB et al: The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology 130:188, 2006 [PMID: 16401482]

35.Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007 [PMID: 17200707]

36.Lai KC et al: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346:2033, 2002 [PMID: 12087138]

37.Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594, 2001 [PMID: 11179238]

38. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. J Pain Symptom Manage 25(Suppl 2):532, 2003

39.Moayyedi P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003 [PMID: 14687807]

40.Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347:1175, 2002 [PMID: 12374879]

41.Vilaichone RK et al: *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 35:229, 2006 [PMID: 16880064]

43. Anderson MA et al: Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 95:2271, 2000 [PMID: 11007228]

44. Berardi RR, Welage LS: Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. Am J Health Syst Pharm 55:2249, 1998

45. Berna MJ et al: Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 85:295, 2006 [PMID: 17108778]

46. Bombardier C et al: VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 343:1520, 2000 [PMID: 11087881]

47. Brown LF, Wilson DE: Gastroduodenal ulcers: Causes, diagnosis, prevention and treatment. Comp Ther 25:30, 1999 [PMID: 9987590]

48. Catella-Lawson F et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 345:1809, 2001 [PMID: 11752357]

49. Chan FK et al: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 350:975, 1997 [PMID: 9329511]

50. ——— et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 347:2104, 2002

51. Elliot SN, Wallace JL: Nitric oxide: A regulator of mucosal defense and injury. J Gastroenterol 33:792, 1998

52. Feldman RA et al: Epidemiology of *Helicobacter pylori*: Acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. Br Med Bull 54:39, 1998 [PMID: 9604429]

53. Fendrick AM: COX-2 Inhibitor use after Vioxx: Careful balance or end of the rope? Am J Manag Care 10:740, 2004 [PMID: 15623263]

54. FitzGerald GA, Patrono C: The COXibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345:433, 2001 [PMID: 11496855]

Clin Endocrinol Diabetes 108:334, 2000 [PMID: 10989951

55. Ford AC et al: Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 19(2):CD003840, 2006

56. Freston JW et al: Safety profile of lansoprazole: The US clinical trial experience. Drug Saf 20:195, 1999 [PMID: 10082075]

57. Gibril F et al: Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study and effects of false-positive localization on management in patients with gastrinomas. J Nucl Med 40:554, 1999

58. ——— et al: Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: Definition of an aggressive and a nonaggressive form. J Clin Endocrinol Metab 86:5282, 2001

59. Graham D et al: Primary amino-bisphosphonates: A new class of gastrotoxic drugs—comparison of alendronate and aspirin. Am J Gastroenterol 92:1322, 1997 [PMID: 9260798]

60. Graham DY et al: New treatment for peptic ulcer disease. Postgrad Med 105:239, 1999

61. ——— et al: Recognizing peptic ulcer disease. Keys to clinical and laboratory diagnosis. Postgrad Med 105:113, 1999

62. Grosser T: The pharmacology of selective inhibition of COX-2. Thromb Haemost 96:393, 2006 [PMID: 17003913]

63. Harris AW et al: Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. Aliment Pharmacol Ther 11:331, 1997 [PMID: 9146771]

Harris CL et al: GI risk factors and use of GI protective agents among patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ann Pharmacother 40:1924, 2006 [PMID: 17047140]

64. Hawkey CJ et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 338:727, 1997

65. Hood HM et al: Screening for *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Medicare patients hospitalized with peptic ulcer disease. Arch Intern Med 159:149, 1999 [PMID: 9927097]

Jones MK et al: Gastrointestinal mucosa regeneration: Role of growth factors. Front Biosci 4:D303, 1999

Kalantar J et al: Chronic gastritis and nonulcer dyspepsia. Curr Top Microbiol Immunol 241:31, 1999 [PMID: 10087655]

Karges W et al: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Exp

]

Katz PO et al: Review article: Acid-related disease—what are the unmet clinical needs? Aliment Pharmacol Ther 23(Suppl 2):9, 2006

Kelly DJ: The physiology and metabolism of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Adv Microb Physiol 40:137, 1998 [PMID: 9889978]

Lanas A et al: Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 103:862, 1998

Lanza FL: A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol 93:2037, 1998 [PMID: 9820370]

Lee A: The *Helicobacter pylori* genome—new insights into pathogenesis and therapeutics. N Engl J Med 338:832, 1998 [PMID: 9504947]

Lerang F et al: Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H_2-receptor antagonists on test results. Scand J Gastroenterol 33:364, 1998 [PMID: 9605257]

Lew EA et al: Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 118:696, 2000 [PMID: 10734021]

66.Lipof T et al: Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. World J Gastroenterol 12:3248, 2006 [PMID: 16718847]

67.McColl KE et al: Assessment of symptomatic response as predictor of *Helicobacter pylori* status following eradication therapy in patients with ulcer. Gut 42:618, 1998 [PMID: 9659153]

McColl KE et al: Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. Br Med Bull 54:121, 1998 [PMID: 9604437]

McGee DJ, Mobley HL: Mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: Bacterial factors. Curr Top Microbiol Immunol 241:155, 1999 [PMID: 10087661]

Mitchell HM: The epidemiology of *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol 241:11, 1999 [PMID:

10087654]

Norton JA et al: Surgery to cure the Zollinger–Ellison syndrome. N Engl J Med 341:635, 1999 [PMID: 10460814]

——— et al: Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger–Ellison syndrome. Ann Surg 234:495, 2001

———, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger–Ellison syndrome. Ann Surg 240:757, 2004

Papatheodoridis GV et al: Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti–inflammatory drugs on peptic ulcer disease: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 4:130, 2006 [PMID: 16469671]

Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: The size of the problem. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998 [PMID: 9494838]

Peura D: *Helicobacter pylori*: Rational management options. Am J Med 105:424, 1998 [PMID: 9831427]

68.Ribeiro VL, Barbosa AJ: Lymphocytic gastritis: A study of its frequency and review of the literature. Arq Gastroenterol 35:26, 1998 [PMID: 9711310]

69.Roy PK et al: Gastric secretion in Zollinger–Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. Medicine (Baltimore) 80:189, 2001 [PMID: 11388095]

70.Sachs G et al: Review Article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 23(Suppl 2):2, 2006

71.Scheiman J, Isenberg J: Agents used in the prevention and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug–associated symptoms and ulcers. Am J Med 105:32S, 1998

72.Singh G et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti–inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: A prospective observational cohort study. Arch Intern Med 156:1530, 1996 [PMID: 8687261]

73.Sipponen P et al: Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. Aliment Pharmacol Ther 12(Suppl 1):61, 1998

74.Solomon SD: Cyclooxygenase–2 inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Cardiol 21(6):613, 2006

75.Sprung DJ, Apter MN: What is the role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer and gastric cancer outside the big cities? J Clin Gastroenterol 26:60, 1998 [PMID: 9492867]

76.Srivastava A, Lauwers GY: Pathology of non–infective gastritis. Histopathology. 50(1):15, 2007

77.Tomassetti P et al: Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. Aliment Pharmacol Ther 14:557, 2000 [PMID: 10792118]

78.Uemura N et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6:639, 1997 [PMID: 9264278]

79.——— et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001

80. Velin D, Michetti P: Immunology of *Helicobacter pylori* infection. Digestion 73:116, 2006 [PMID: 16788292]

81. Walker MM, Crabtree JE: *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci 859:96, 1998 [PMID: 9928373]

82. Warner RR: Enteroendocrine tumors other than carcinoid: A review of clinically significant advances. Gastroenterology 128(6):1668, 2005

83. Wolfe MM et al: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 340:1888, 1999 [PMID: 10369853]

84. Yeomans ND et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 338:719, 1998 [PMID: 9494148]

85. Yu F et al: Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long−standing Zollinger−Ellison syndrome. J Clin Oncol 17:615, 1999 [PMID: 10080607]

86——— et al: Survey of genetic alterations in gastrinomas. Cancer Res 60:5536, 2000

- 1. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. Am J Gastroenterol. 2005;100:2083–2099. [PubMed]
- 2. Gisbert JP, Luna M, Gomez B, Herrerias JM, Mones J, Castro-Fernandez M, Sanchez-Pobre P, Cosme A, Olivares D, Pajares JM. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:713–719. [PubMed]
- 3. Cheon JH, Kim N, Lee DH, Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS. Long-term outcomes after *Helicobacter pylori* eradication with second-line, bismuth-containing quadruple therapy in Korea. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:515–519. [PubMed]
- 4. McMahon BJ, Bruce MG, Hennessy TW, Bruden DL, Sacco F, Peters H, Hurlburt DA, Morris JM, Reasonover AL, Dailide G, et al. Reinfection after successful eradication of *Helicobacter pylori*: a 2-year prospective study in Alaska Natives. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1215–1223. [PubMed]
- 5. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible causes. Dig Dis Sci. 1997;42:1821–1834. [PubMed]
- 6. Niv Y, Hazazi R, Waked A, Lederfein T, Achiel K. *Helicobacter pylori* recurrence and infection rate in Israeli adults. Dig Dis Sci. 2008 May;53(5):1211–1214. [PubMed]
- 7. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs. 1999;57:905–920. [PubMed]
- 8. van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, ten Kate FJ, Dankert J, Tytgat GN, van der Ende A. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. J Infect Dis. 1997;176:196–200. [PubMed]
- 9. Neil GA, Suchower LJ, Ronca PD, Skoglund ML. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. Helicobacter. 1997;2:13–20. [PubMed]
- 10. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. Helicobacter. 2008;13:56–61. [PubMed]