



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين فقر الدم كير الكريات بعوز الكوبالامين والتهاب المعدة بالملتوية البوابية

The Relationship between Cobalamin deficiency
macrocytic anemia and Helicobacter Pylori Gastritis

" بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الهضمية "

رئاسة الأستاذ الدكتور:

رائد أبو حرب

إشراف الأستاذ الدكتور

مازن مصري زادة

إعداد طالب الدراسات العليا الدكتور معاذ عبد الوهاب

كلمة شكر

الحمد لله القائل في كتابه "واشكروا لله" فلك اللهم الشكر كله على

إتمام هذا البحث

الذي كان بتوفيق منك ، والحمد لله....

وبعد : فأتقدم بوافر الشكر وعظيم التقدير من أستاذي الفاضل

الدكتور "مازن مصري زادة"

لتفضله بالإشراف على رسالتي هذه ، إذ لم يأل جهداً في التوجيه والنصح

والإرشاد

فجزاه الله خير الجزاء ،

والشكر موصول لأساتذتي الأفاضل أعضاء لجنة المناقشة والحكم

الأستاذ الدكتور "ميلاد النعمة" والأستاذ الدكتور "محمد أمين سليمان"

لقبولهم مناقشة رسالتي وإثراءها من علمهم وعطائهم المتواصل وتوجيهاتهم التي

ما من شك أنها سترفع قيمة هذا العمل فلهم كل الشكر والعرفان ،

والحمد لله رب العالمين.....

الإهداء

إلى من اسمه دواء .. وذكره شفاء..وطاعته غناء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك.. ولا يطيب النهار إلا بطاعتك..

ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك..ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك..

ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك..

إليك ربي أهدي عملي هذا وأسألك العلم النافع والعفو والعافية....

وَقُلْ اْعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ . صدق الله العظيم

إلى السراج المنير.. صاحب الخلق العظيم..

طب القلوب ودواؤها.. وعافية الأبدان وشفائها..

نور الأبصار وضياؤها.. إلى نبي الرحمة ونور العالمين....

سيدنا محمد عليه السلام

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار.. من أحمل اسمه بكل افتخار..

إلى من رسخ في وجداني احترام العلم وجرأة المبادرة..

إلى من أفنى نفسه من أجل أن يؤمن لنا حياة سعيدة ومستقبل زاهر..

من عرفت بابتسامته معنى النجاح ..

من كنت أرى نفسي حلما رائعا يكبر في عينيه كأقحوانة جبلية تنتظر الربيع..

إلى رمز العزة والكرامة وتمثال العزم والتصميم في دربي..

إلى من طالما حلمت أن أصبح مثله..إلى من كان خليل طريقي منذ الصغر.. إلى تلك الروح

الطيبة جعلها الله في جنات النعيم...

والذي الغالي رحمه الله د.زهير

إلى من حبها يسكن في الوجدان والضلوع ..
إلى القلب الذي ضحك في شراييني العزيمة لا الخنوع..
البركان الثائر عاطفة وحبا وحنانا..
إلى العيون التي سهرت معي ولأجلي في أصعب الليالي..
إلى التي تملأ الدنيا حياة بابتسامتها والتي كلمة الرضى لم تفارق ثغرها..
من دعواتها كانت لي حرزا من كل شر..
من بدموعها الطاهرة روت الأرض فانفجر نهر الخير والعطاء..
من أحاطت بحبها وخوفها خطوات حياتي بنفس ذاك الحب والخوف الذي أحاط أولى
خطواتي..إلى ملاكي في الحياة.. وسر الوجود..
من هيات لي سبل التقدم والنجاح..
من رضاها مسماي ورسم بسمته على شفتيها هو أمل..فلعل نجاحي هذا يرسم تلك
الابتسامة..

أمل حياتي والدتي الغالية

وأعشق عمري لأنني إذا مت أخجل من دمع أمي

إلى شقيق القلب وحبيب النفس وتوأم الروح والجسد..

من به أكبر وعليه أعتمد..

إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي..

من تطلع لنجاحي بنظرات الأمل والتفاؤل..

من بوجوده أكتسب قوة لحدود لها..

إلى صاحب القلب الطيب والنوايا الصادقة.. أخي الغالي

د.مناف

إلى الشموع الأربعة المتلائة حولي والتي تزين حياتنا وتطفي الطمأنينة في أيامنا..

من بدأت حياتي معهم وملأتها بهم..

إلى باقة الورود العطرة..

من شاركوني الحزن والفرح في دروب حياتي..

من كانوا يمدوني بالقوة والعزيمة..

من بوجودهم تكتمل سعادتي وبنجاحهم يكبر نجاحي..

إلى تلك القلوب الصافية التي تنبض حبا وحنانا..

أعشق ملامحهم.. تأسرني محبتهم..

أتوحد معهم.. إلى أجزاء روحي..

ملائكة بيتنا

أخواتي الحبيبات رزان .. حنان .. رشا .. حلا

إلى الوجوه الجميلة والقلوب الصغيرة.. فلذات أكبادنا..

لعل مستقبل التعليم يتيح لهم المعرفة ويكون العلم والإبداع منهجا لهم في التفكير

والتدبير ومواجهة تحديات الحياة..

أبناء أخي وأخواتي عمر ، ورد ، يوسف ، جاد ، رافي

إلى من صادقتهم دون الناس وارتبطت بهم برباط المحبة والإخلاص

فأحببتهم وأحبوني بلا مقياس..

من عشت معهم أحلى أيام عمري التي آمل أن نكررها مستقبلا..

من كتبنا معا أجمل قصائد الحياة ورسمنا أحلى ألوان الفرحة..

إلى من تركوا في قلبي ذكرى لاتنسى.....

أصدقائي وصديقاتي الأعزاء

وأخيرا أهدي نجاحي هذا....

إلى كل من حمل لي حبا.. وتمنى لي التوفيق والنجاح والمستقبل الزاهر...

د. معاذ

دمشق 2019/10/24

الدراسة النظرية

◆ فقر الدم كبير الكريات

هو مجموعة من الاضطرابات تتميز بوجود مظهر شكلي مميز للكريات الحمر في نقي العظم . يكون السبب عادة عوز في الكوبالامين أو في الفولات، لكن فقر الدم العرطل يمكن أن ينتج عن اضطرابات جينية أو مكتسبة تؤثر على استقلاب هذه الفيتامينات أو بسبب عيوب في تصنيع الـ DNA لاتتعلق بحمض الفوليك أو الكوبالامين.

◆ أسباب فقر الدم كبير الكريات:

1. عوز أو اضطراب استقلاب الكوبالامين .
2. عوز الفولات أو اضطراب في استقلاب الفولات .
3. المعالجة بالأدوية المضادة للفولات .
4. أسباب غير متعلقة بالفولات أو الكوبالامين:

- بعض حالات الابيضاض النقوي الحاد ، عسر تصنع النقي ، المعالجة بأدوية تتداخل في تصنيع الـ DNA مثل سيتوزين أرابينوزيد ، هيدروكسي يوريا،6 ميركبتوبورين).(1)(2)

◆ الكوبالامين:

إن الفيتامين B12 ويعرف أيضاً بالكوبالامين واحد من فيتامينات B الثمانية، وهو فيتامين قابل للانحلال بالماء لا يمكن لجسم الإنسان أن يقوم بتصنيعه بل يحتاج للحصول عليه جاهزاً من مصادره (3)(4)

يتواجد الكوبالامين بعدة أشكال كيميائية كلها تحوي على ذرة كوبالت في مركز حلقة من الكورين .

كما يتواجد الفيتامين في الطبيعة بشكل رئيسي على شكل 2- ديوكسي أدينوزيل الذي يتوضع في المتقدرات.

وهو التميم الخمائري للخميرة ميتيل مالونيل COA ميوتاز .

الشكل الآخر الطبيعي للكوبالامين هو ميتيل كوبالامين، الشكل المتواجد في بلازما الإنسان وفي سيتوبلازما الخلية وهو التميم الخمائري لتكوين الميثيونين .

هناك كميات صغيرة أيضاً من الهيدروكسوكوبالامين والتي يتحول إليها كل من أدوكوبالامين والميتيل كوبالامين بتعرضهما للضوء .

◆ المصادر الغذائية والاحتياجات:

يصنع الكوبالامين فقط من قبل الأحياء الدقيقة ، تحصل الثدييات على الكوبالامين من الأمعاء لكن المصدر الوحيد للإنسان هو الطعام من مصدر حيواني مثل اللحم، الأسماك ، منتجات الحليب .

إن الخضار ، الفواكه وباقي أنواع الأطعمة خالية من الكوبالامين ما لم تكن ملوثة بالجراثيم .

إن الوجبة الغربية العادية تحتوي ما بين 5-30 مكغ من الكوبالامين يومياً .

يطرح الإنسان البالغ يومياً ما بين 1-3 مكغ مع البول والبراز (تقدر بحوالي 0.1% من المخزون) وبما أن الجسم لا يستطيع إنتاج الكوبالامين فإن الاحتياجات اليومية تقدر ب 6-9 مكغ / اليوم .

يقدر المخزون الموجود في الجسم بـ 2-5 مغ ، وهو يكفي لمدة 3-4 سنوات في حال توقف التزود من الخارج عبر الغذاء .

وبالتالي فإن نقصه يحتاج إلى سنوات قبل أن يتطور .(5)(6)(7)

◆ الإمتصاص :

هناك آليتان لإمتصاص الكوبالامين واحدة منفصلة تحدث بشكل متماثل في الفم والعفج ومخاطية اللفائفي وهي سريعة ولكنها غير كفوءة بتاتاً حيث أن أقل من 1% من الجرعة الفموية تمتص بهذه الطريقة .

الآلية الأخرى هي الآلية الفاعلة وهي تحدث في اللفائفي وهي كفوءة حتى بجرعات قليلة من الكوبالامين (عدة ميكروغرامات من الجرعة الفموية)، وهي متوسطة بالعامل الداخلي المعدي .

يتحرر الكوبالامين الموجود في الأطعمة المتناولة من المعقدات البروتينية بواسطة أنزيمات في المعدة والعفج والصائم ويتحد بسرعة مع غليكوبروتينات لعابية التي تنتمي لعائلة البروتينات الرابطة لكوبالامين المعروفة باسم هابتوكورينز (HCS).

في الأمعاء الدقيقة الهابتوكورينز تهضم بواسطة خمائر بنكرياسية (الترسين)، وينقل بعدها الكوبالامين إلى العامل الداخلي .

ينتج العامل الداخلي من قبل الخلايا الجدارية في قاع المعدة وجسمها ويتوازى إفرازه مع إفراز الحمض المعدي.

يعبر المعقد (العامل الداخلي - كوبالامين) إلى اللفائفي حيث يلتصق العامل الداخلي إلى مستقبل خاص (كوبيلين) في غشاء الزغابات الدقيقة للخلايا المعوية .

يتواجد الكوبيلين كذلك في الكيس المحي وظهارة الأنبوب الكلوي القريب .

يبدو أن الكوبيلين يمر بواسطة الأمينيونليس (AMN) وهو مستقبل بروتيني داخل خلوي وهو يوجه التوضع الثانوي .

يدخل المعقد إلى خلية اللفائفي حيث يتحطم هناك العامل الداخلي وبعد تأخر 6 ساعات يظهر الكوبالامين في الدوران البابي مرتبطاً بـ ترانس كوبالامين (TC2).⁽⁸⁾⁽⁹⁾

يدخل ما بين 0.5-5 ميكروغرام من الكوبالامين يومياً إلى الصفراء ، وهي ترتبط بالعامل الداخلي ، وجزء كبير من الكوبالامين المتواجد في الصفراء يعاد امتصاصه مع الكوبالامين المشتق من الخلايا المعوية المتوسطة .

وبما أن كمية الكوبالامين التي تخضع للدورة المعوية الكبدية هي كمية معتبرة، فإن عوز الكوبالامين يتطور بسرعة أكبر عند من لديهم سوء امتصاص للكوبالامين منه عند الأشخاص النباتيون الذين تكون لديهم الدورة المعوية الكبدية سليمة تماماً .

◆ الأساس الكيميائي الحيوي لفقر الدم كبير الخلايا :

إن المظهر العام في كل فاقات الدم العرطلة هو العيب في تصنيع الـ DNA ، والذي يؤثر على الخلايا سريعة الانقسام في نقي العظم .

جميع الحالات التي يحدث فيها تغيرات عرطلة تشترك عموماً في عدم التكافؤ في معدل تصنيع أو توافر طلائع الـ DNA :

ديوكسي ريبونكليوزيد تري فوسفاتاز (DWTPS) : (ADENINE)DA و (GUANINE)DG و TP بورنيز و DT تيامين و DC سيتوزين و TP بيرميدين . في حال وجود عوز في الكوبالامين أو الفولات هناك فشل في تحويل ديوكسي يوريدين أحادي الفوسفات (DUMP) إلى ديوكسي تيميدين أحادي الفوسفات (DTMP) وهو طليعة DTTP.

هذا بسبب أن الفولات تستخدم كتميم خمائري لـ 5 و 10 متيلين THF بولي غلوتامات وذلك لتحويل DUMP إلى DTMP.

إن توافر 5 - 10 ميثيلين (THF) ينقص في حال وجود عوز في الفولات أو الكوبالامين.

هناك نظرية أخرى تفسر فقر الدم العرطل في حال وجود عوز فولات أو كوبالامين وهو عدم الاندماج بين اليوراسيل و الـ DNA بسبب تصعيد الديوكسي يوريدين ثلاثي الفوسفات (DUTP) في تضاعف الـ DNA و ذلك ناتج عن حصر تحول DUMP إلى DTMP . (10)

◆ المظاهر السريرية:

يكشف العديد من المرضى اللاعرضيين عند ارتفاع MCV (حجم الكرية الوسطي) خلال تحليل روتيني للدم.

- إن المظاهر السريرية الرئيسية في الحالات الأكثر شدة هي مظاهر فقر الدم .
يكون القهم عادة من المظاهر البارزة، ومن الممكن وجود نقص وزن ، إسهال ، وأحياناً إمساك ، التهاب لسان ، تشقق في زوايا الشفتين.

في فقر الدم الشديد قد يتواجد حمى خفيفة ، يرقان ، فرط تصبغ جلدي . (11)

- نقص الصفائح قد يؤدي أحياناً إلى كدمات وقد يتفاقم بوجود عوز في حمض الأسكوربيك أو بتناول الكحول عند المرضى سيئي التغذية .
- إن فقر الدم وقلة الكريات البيض يمكن أن يؤهب للإنتانات خاصة إنتانات المجاري التنفسية والبولية .
- يترافق أيضاً عوز الكوبالامين مع فشل في الوظيفة القاتلة للجراثيم عند

البالعات

◆ التأثيرات العامة على النسيج في عوز الكوبالامين والفولات:

🌀 الظهارات السطحية :

إن أكثر النسيج تأثراً بعد نقي العظم هي النسيج الظهارية السطحية للفم ، المعدة ، الأمعاء الدقيقة ، الطرق التنفسية ، البولية ، التناسلية الأنثوية .

تبدى الخلايا ضخامة في الحجم مع زيادة عدد الخلايا عديدة النوى والميتة .

يمكن أن تظهر أيضاً اضطرابات في لطاخة عنق الرحم .

🌀 الاختلالات على الحمل :

تتأثر الأقداد أيضاً بعوز الكوبالامين والفولات وإن العقم شائع عند النساء والرجال في حال العوز .

إن عوز الفولات مسؤول عن الخداجة، وإن عوز كل من الكوبالامين وحمض الفوليك مسؤول عن الإسقاطات المتكررة وتشوهات الأنبوب العصبي .⁽¹²⁾

🌀 تشوهات الأنبوب العصبي :

إن التزود بحمض الفوليك عند الإخصاب وخلال أول 12 أسبوع من الحمل، ينقص بنسبة 70% من حدوث تشوهات الأنبوب العصبي (غياب الدماغ ، القيلة السحائية النخاعية ، القيلة الدماغية ، السنسنة المشقوقة) عند الجنين .⁽¹³⁾

إن معظم التأثيرات الوقائية يمكن الحصول عليها من خلال تناول حمض الفوليك 0.4 مغ عند الإخصاب.⁽¹⁴⁾

إن حدوث الحنك المشقوق والشفة المشقوقة يمكن أن ينقص أيضاً من خلال إعطاء حمض الفوليك وقائياً.

ليس هناك علاقة واضحة بين مستويات حمض الفوليك عند الأم وهذه التشوهات الولادية ، ومع ذلك فإنه كلما قلت نسبة حمض الفوليك لدى الأم كلما زاد الخطر على الجنين لحدوث هذه التشوهات.

يمكن لتشوهات الحبل العصبى أن تحدث بسبب مضادات الصرع والأدوية المضادة لحمض الفوليك .

🌀 الأمراض القلبية الوعائية :

إن الأطفال المصابين ببيلة هوموسيستئين شديدة (العيار الدموي للهوموسيستئين < 100 ميكرو مول / لتر) يعانون من داء وعائي مثل داء القلب الإقفاري ، داء وعائي دماغي، صمة وعائية وهم بعمر المراهقة أو بداية البلوغ .

لقد وجد أن الإرتفاعات الخفيفة بعيار الهوموسيستئين ونقص عيار حمض الفوليك تترافق مع داء وعائي دماغي ، داء وعائي محيطي وداء إكليلي وخثار وريدي عميق إن الدراسات العشوائية المستقبلية التي أجريت على تخفيض مستويات الهوموسيستئين بإعطاء حمض الفوليك والكوبالامين وفيتامين B6 ، بالمقارنة مع إعطاء الدواء الغفل خلال 5 سنوات عند المرضى المصابين بداء وعائي أو داء سكري لم تظهر تخفيضاً في الحوادث الوعائية القلبية الكبيرة ولم تظهر أيضاً تخفيضاً في خطر تكرار الحوادث القلبية الوعائية بعد الإحتشاء القلبي الحاد .

من الممكن أن تكون هذه الدراسات غير كافية لإكتشاف فائدة صغيرة بنسبة 10% أو أن هناك عوامل أخرى كامنة مسؤولة عن الأذية الوعائية وزيادة نسبة الهوموسيستئين، وعوضاً عن ذلك فإن التأثيرات المفيدة لتخفيض الهوموسيستئين في هذه الدراسة عدلت بفيتامينات محرصة لتكاثر خلايا بطانية.

لايزال هناك حاجة لنتائج دراسات أطول وأكبر لحل هذه الحيرة .

🌀 الخبائة :

لقد وجد أن اعطاء حمض الفوليك الوقائي ينقص من حدوث ابيضاض الدم الأرومي اللمفاوي عند الأطفال.

هناك أورام أخرى تبين أنها ترتبط بمستويات حمض الفوليك المنخفضة مثل: أورام الثدي والقولون واللمفوما الجريبية وسرطان المعدة.

🌀 التظاهرات العصبية:

يمكن لعوز الكوبالامين أن يسبب اعتلالاً عصبياً محيطياً ثنائي الجانب، أوتكساً للسبل الخلفية والهرمية للحبل الشوكي، وبشكل أقل يمكن أن يسبب ضموراً بصرياً أو أعراضاً مخية.

غالباً ما يكون المريض ذكراً حيث يأتي بشكوى شواش حس ، ضعف عضلي أو صعوبة في المشي وأحياناً عته ، اضطرابات نفاسية، ضعف بصري.

إن نقص الكوبالامين طويل الأمد في الطفولة يؤدي لنقص في تطور الدماغ وفشل في تطور الذكاء.

يشار أيضاً إلى أن نقص حمض الفوليك يؤدي إلى مرض عصبي عضوي، لكن ذلك ليس مؤكداً.

كما أن حقن الميتوتركسات في السائل الدماغي الشوكي يمكن يؤدي إلى أذية في الدماغ والنخاع الشوكي.

هناك مشكلة سريرية هامة وهي المريض الذي لا يعاني من فقر دم ويأتي باضطرابات عصبية أو نفسية مع مستوى منخفض أو حدي من عيار الكوبالامين في المصل ، في مثل هؤلاء المرضى من الضروري معرفة فيما إذا كان هنالك عوز

مهم في الكوبالامين ، وذلك من خلال فحص لطاخة الدم ودراسة امتصاص الكوبالامين ومعايرة أصداد العامل الداخلي أو الخلايا الجدارية المعدية وعتار حمض الميتيل مالونيك في حال كانت متوافرة.

إن تجربة العلاج بالكوبالامين لمدة 3 أشهر على الأقل يمكن أن تحتاج إليها لتحديد فيما إذا تحسنت الأعراض أم لا.

يبقى الأساس الكيميائي الحيوي لاعتلال الأعصاب الناجم من عوز الكوبالامين غامضاً، لكن حدوثه في غياب بيلة الميتيل مالونيك في عوز ناقل الكوبالامين 2 (TC2) يشير إلى أن اعتلال الأعصاب يعزى إلى عيب في تحول هوموسيستئين - ميثيونين.

كما أشير إلى أن تراكم S أدينوزيل هوموسيستئين في الدماغ يؤدي إلى تثبيط تفاعلات نقل الميتيل.

إن الاضطرابات النفسية شائعة في عوز كل من الكوبالامين والفولات وقد نسب ذلك إلى الفشل في تصنيع S أدينيل ميثيونين المطلوب في عملية المتيلة للأمينات الحيوية مثل الدوبامين وكذلك البروتينات والفوسفوليبيدات وكذلك النواقل العصبية في الدماغ.(15)

لقد تم أيضاً تسجيل ترافق حدوث داء الزهايمر وانخفاض مستويات الفولات وارتفاع الهوموسيستئين.

وفي دراسة طبية عشوائية أجريت على أشخاص أصحاء بعمر <65 سنة، لم تظهر أية فائدة من إعطاء الفولات والكوبالامين وفيتامين B6 في القدرات المعرفية، بينما أظهرت الدراسة التي استمرت 3 سنوات فائدة (FACIT).(16)

● الموجدوات الدموية: (1)(2)

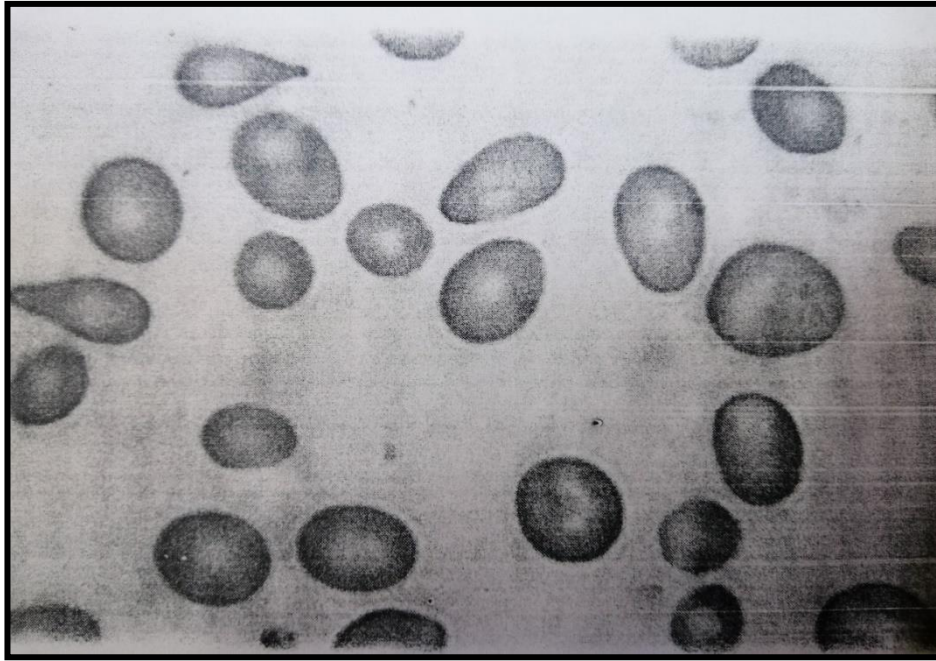
● اللطاخة الدموية:

إن الموجدوات الرئيسية هي كبر في حجم الكريات مع وجود أشكال بيضوية واختلاف معتبر في الأشكال والأحجام .

إن حجم الكريم الوسطي عادة أكبر من 100 فمتولتر مالم يكن هناك سبب لصغر الكريات مثل عوز الحديد أو خلة تلاسيميا.

بعض الكريات البيض العدلة تكون مفرطة التقصص أكثر من خمسة فصوص في النواة.

يمكن مشاهدة نقص في الكريات البيض ويعود ذلك لنقص المحببات واللمفاويات لكن الكريات عادة لاتنقص عن 1500/مم³

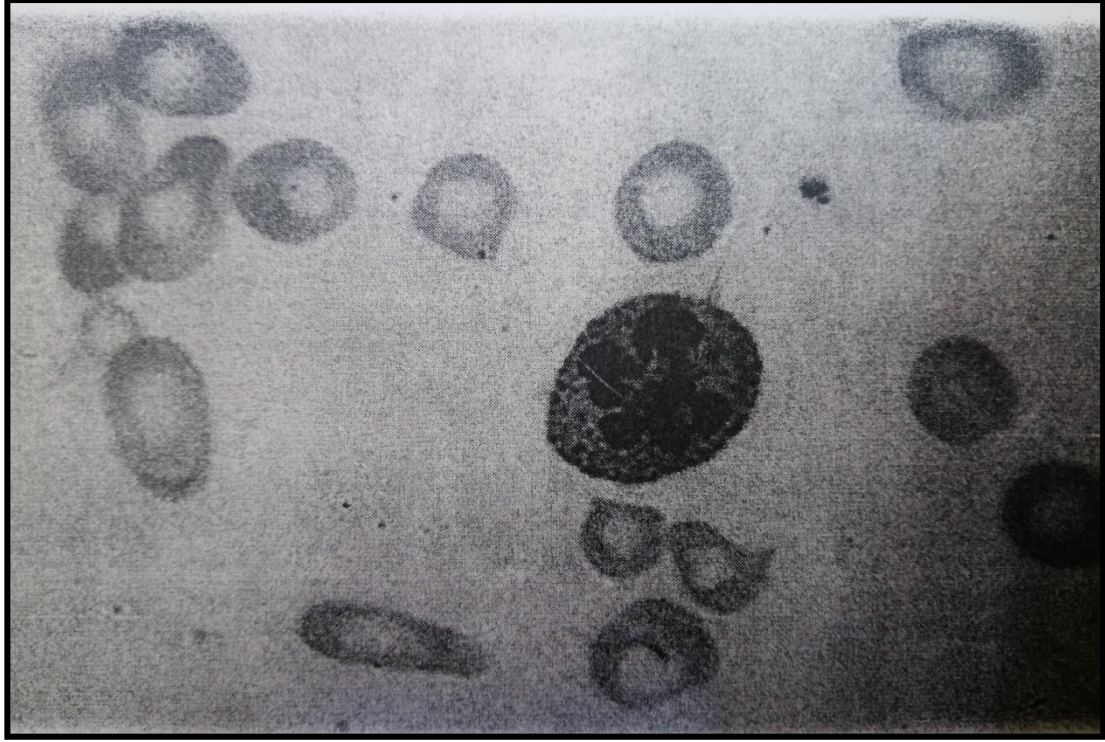


لطاخة دم محيطية تظهر كريات عرطلة وبيضوية عند مريض مصاب بفقر دم

بعوز فيتامين B12

يمكن أن تكون الصفائح منخفضة بشكل معتدل ونادراً ما تكون أقل من 40 ألف/مم³

وإن شدة هذه التغيرات تعكس درجة فقر الدم.



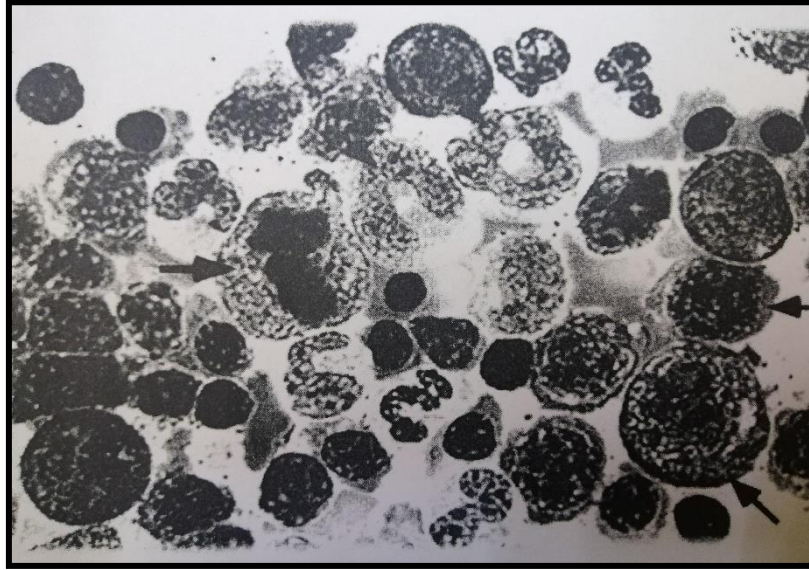
لطاخة دم محيطية تظهر عدلة مفرطة التفصص مع وجود كريات بيضوية وعرطلة

عند مريض مصاب بفقر دم بعوز فيتامين B12

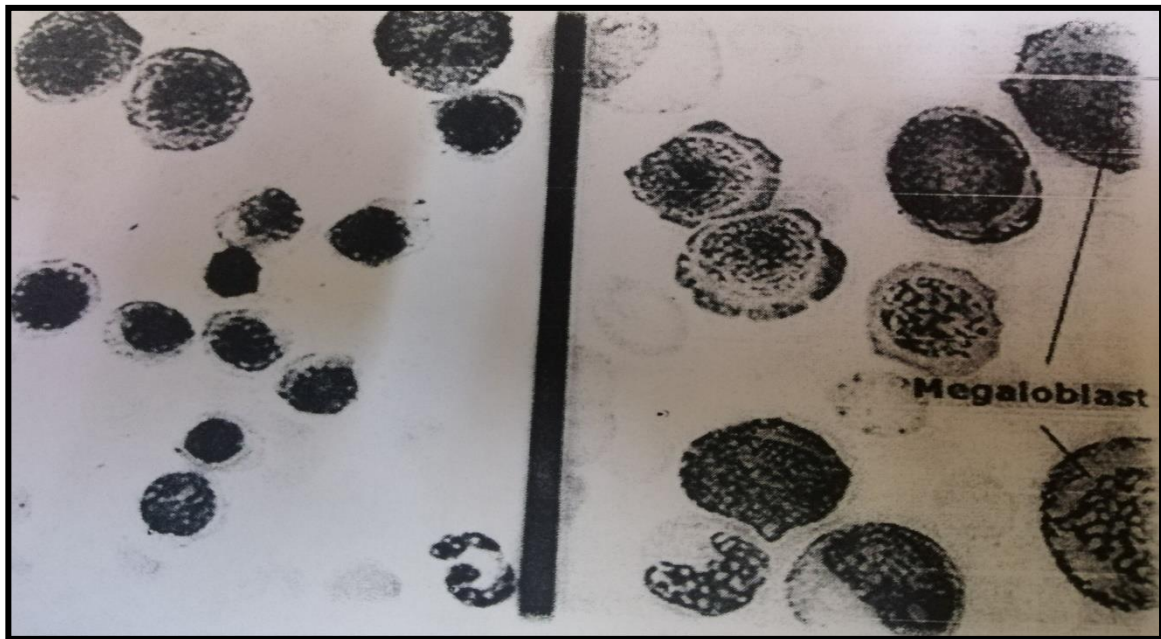
عند المرضى الذين ليس لديهم فقر دم فإن وجود بضع كريات كبيرة الحجم مع كريات بيض عدلة زائدة التفصص في الدم المحيطي يمكن أن يكون المؤشر الوحيد على المرض المستبطن.

- **نقي العظم:** يكون نقي العظم مفرط الخلوية في الحالات الشديدة من فقر الدم العرطل مع تراكم في الخلايا البدائية بسبب الموت المبرمج للأشكال الأكثر نضجاً، وتحافظ نواة الأرومة الحمراء على الشكل البدائي بالرغم من النضج ووجود الهيموغلوبين في السيتوبلازم.

تكون الكريات أكبر من الأرومات الطبيعية وهناك زيادة في عدد الكريات مع نواة مفصصة غير مركزية التوضع ويمكن مشاهدة تجزؤ في النواة.



عينة من نقي العظم لمرضى لديه فقر دم عرطل تظهر سيطرة لأرومات الحمر العرطلة (الأسهم السوداء) كما يوجد خليفات نقي عرطلة (الأسهم الحمراء)



تظهر اللوحة اليمنى وجود أرومات حمر عرطلة في عينة من النقي عند مريض مصاب بفقر الدم العرطل بالمقارنة مع اللوحة اليسرى الطبيعية.

إنه من المميز وجود خليفات نقوية عملاقة وذات شكل غير طبيعي وكذلك وجود نوءات عديدة الصبغيات وعدلات شابة. تكون التبدلات المشاهدة في نقي العظم عند المرضى الذين لديهم فقر دم خفيف صعبة الملاحظة

التكون غير المجدي للدم:

هناك تراكم في البيليروبين غير المباشر في البلازما بسبب موت الخلايا الحمر المنواة في نقي العظم (تكون الحمر غير الفعال) ومن الدلائل الأخرى التي تشير لتكون الدم غير الفعال:

- ارتفاع اليوروبيلينوجين
 - انخفاض الهابتوغلوبين
 - ايجابية هيموسيدرين البول
 - ارتفاع اللاكتات دي هيدروجيناز في المصل.
- إن الإيجابية الخفيفة لأضداد الغلوبين المباشر بسبب المتمة يمكن أن تقود لتشخيص كاذب لانحلال الدم المناعي الذاتي
- يكون عوز الكوبالامين عادة بسبب سوء الامتصاص والسبب الآخر الوحيد هو وارد غذائي غير كاف.

◆ الوارد الغذائي غير الكاف:

✿ البالغون:

يظهر عوز الكوبالامين عند الأشخاص النباتيين الذين يحذفون اللحوم والأسماك والبيض والجبن والمنتجات الحيوانية الأخرى من نظامهم الغذائي. إن المجموعة الأكبر في العالم تشمل الهندوس ومن المحتمل أن عدة ملايين من الهنود هم على خطورة زائدة للإصابة بعوز الكوبالامين بسبب غذائي.

لقد وجد أن حوالي 50% من الهنود البالغين النباتيين المختارين بشكل عشوائي لديهم مستويات أقل من الطبيعي من الكوبالامين، لكن هذا العوز لا يتطور نحو فقر دم

كبير الكريات وذلك بسبب أن الحمية لديهم لا تقتصر كلياً إلى الكوبالامين، كما أن الدورة المعوية الكبدية لديهم لا زالت سليمة.

كما قد يظهر عوز الكوبالامين غذائي المنشأ عند غير النباتين الذين لديهم نظام غذائي غير كاف بسبب الفقر أو بسبب اضطرابات نفسية.⁽¹⁷⁾

✻ الأطفال:

لقد لوحظ عوز الكوبالامين عند الأطفال المولودين لأمهات يعانين من عوز الكوبالامين. إن هؤلاء الأطفال يطورون فقر دم كبير الكريات بعمر 3-6 أشهر، وذلك لأنهم ولدوا بمخزونات قليلة من الكوبالامين ولأنهم يتغذون من حليب الأم ذي المحتويات القليلة من الكوبالامين.

لقد ظهر عند هؤلاء الرضع أيضاً نقص في النمو ونقص في التطور الروحي والحركي وعواقب عصبية أخرى.

◆ أسباب عوز الكوبالامين:

أسباب معدية:	التهاب بنكرياس مزمن
فقر الدم الخبيث	قصور البنكرياس
قطع المعدة	غذائية
التهاب المعدة	النباتيون
التهاب المعدة المناعي الضموري الحؤولي	الحمية النباتية القاسية
أسباب معوية:	أسباب تعيق الامتصاص:
سوء امتصاص	نيوميسين
استئصال اللفائفي	ميتفورمين
داء كرون	(PPI) أوميبرازول
متلازمة العروة العمياء	عوز الترانس كوبالامين TC

◆ فقر الدم الخبيث:

يعرف بأنه نقص شديد في العامل الداخلي وذلك بسبب ضمور معدي ،وهو مرض شائع شمال أوروبا لكنه يحدث في كل البلاد وعند كل الأعراق .
إن الحدوث الإجمالي حوالي 1،2 حالة لكل 1000 شخص في المملكة المتحدة.

إن نسبة الحدوث عند الرجال الى النساء هي 1:6،1 وذروة الحدوث بعمر 60 سنة مع وجود نسبة 10% من الحالات بعمر أقل من 40 سنة.

على كل حال فإن بداية المرض تكون بعمر أقل عند السود وفي أمريكا اللاتينية. (18)(19)

يميل المرض للحدوث بشكل أكبر عند الأقارب وعند الذين لديهم أمراض أخرى من أمراض المناعة الذاتية مثل: أمراض الغدة الدرقية - البهاق - داء أديسون - قصور جارات الدرق. (20)

كمان انه يترافق مع نقص الغاما غلوبولين والشيب المبكر والأشخاص ذوو العيون الزرقاء وزمرة الدم A.

وقد سجل ترافق المرض أيضا مع بعض أدواء الغدد الصم.

إن معدل البقيا عند النساء يكون طبيعياً حالما يتم البدء بالعلاج المنتظم، أما عند الرجال فيكون معدل البقيا أقل وذلك عائد لمعدل الحدوث الأعلى لسرطان المعدة بالمقارنة مع الناس العاديين.

إن معدل إنتاج المعدة من حمض كلور الماء وكذلك الببسين والعامل الداخلي يكون ناقصاً بشدة ، مولد الببسين 1 يكون أيضا ناقصاً ، أما مستوى الغاسترين في المصل فيكون مرتفعاً.

◆ خزعة المعدة:

تظهر ضمورا في كل طبقات جسم وقاع المعدة مع فقدان العناصر الغذائية ، غياب الخلايا الجدارية والرئيسية، وعوضا عن ذلك يتواجد خلايا مخاطية ، ارتشاح بخلايا التهابية متنوعة وقد يتواجد حؤول معوي.

إن الارتشاح بالخلايا البلازمية واللمفاوية يبدي إيجابية لـ CD4 . تكون مخاطية الغار محفوظة بشكل جيد.

إن الإصابة بالملتوية البوابية غير شائعة في فقر الدم الخبيث، لكن يشار إلى أن التهاب المعدة بالملتوية البوابية يحدث في المراحل المبكرة من التهاب المعدة الضموري، ويأتي عند المرضى الصغار على شكل فقر دم بعوز الحديد، ولكن عند المرضى الكبار يأتي على شكل فقر دم خبيث.⁽²¹⁾

أشير أيضا إلى أن الملتوية البوابية قد تحرض آلية مناعية ذاتية موجهة ضد الخلايا الجدارية ومن ثم فإن الإنتان بالملتوية البوابية يستبدل تدريجيا عند بعض المرضى بعملية مناعية ذاتية.

◆ الأضداد المصلية:

هناك نوعان من أضداد العامل الداخلي من نمط IgG يمكن أن توجد في مصل المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث:

١٤ الأولى هي الأضداد الحاصرة أو النمط 1 وهي تمنع الإتحاد بين العامل الداخلي والكوبالامين.

١٥ الثانية هي الرابطة أو النمط 2 وهي تمنع التصاق العامل الداخلي مع مخاطية اللفائفي.

يتواجد النمط الأول في 55% من المرضى اما النمط الثاني فيتواجد في 35% من المرضى.

يمكن لأضداد العامل الداخلي أن تعبر المشيمة، ويمكن لها أن تسبب عوز مؤقت في العامل الداخلي عند الولدان.

يظهر لدى المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث أيضا مناعة متواسطة بالخلايا ضد العامل الداخلي.

لقد تم كشف أضداد العامل الداخلي عند بعض المرضى دون وجود فقر دم خبيث، ولكن بوجود انسمام درقي أو قصور درق أو داء هاشيموتو أو داء سكري أو عند أقارب المرضى المصابين بفقر الدم الخبيث.

لقد تم كشف أضداد العامل الداخلي في عصارة المعدة عند 80% من مرضى فقر الدم الخبيث ، وإن هذه الأجسام المضادة المعدية يمكنها أن تنقص من امتصاص الكوبالامين الغذائي وذلك بالارتباط مع كميات صغيرة من بقايا العامل الداخلي. إن أضداد الخلايا الجدارية المعدية توجد في حوالي 90% من البالغين المصابين بفقر الدم الخبيث ولكنها كثيرا ما تشاهد عند أشخاص آخرين ، فهي توجد عند حوالي 16% من النساء بعمر أكبر من 60 سنة المختارين عشوائياً.

◆ فقر الدم الخبيث الشبابي:

يحدث عادة عند الأطفال الكبار ويشابه فقر الدم الخبيث عند البالغين. إن كلاً من الضمور المعدي ، اللاكلورية، أضداد العامل الداخلي تكون موجودة عادة على الرغم من أن أضداد الخلايا الجدارية غائبة عادة. يظهر عند نصف المرضى أمراض غدية مرافقة مثل: التهاب الدرق المناعي الذاتي، داء أديسون، قصور جارات الدرق، ويمكن أن تجد عند البعض داء مبيضات مخاطي فموي.

◆ عزو العامل الداخلي الخلقي أو اضطراب وظيفته:

يأتي الأطفال المصابون عادة بفقر دم كبير الكريات ما بين السنة الأولى والثالثة من العمر ويمكن أن يأتي بعضهم بشكل متأخر في العقد الثاني من العمر.

لايوجد لدى الطفل المصاب عامل داخلي لكن يوجد لديه مخاطية معدية طبيعية وافراز حمضي طبيعي. (22)(23)

يورث المرض بصفة جسيمة مقهورة، وتكون أصداد العامل الداخلي والخلايا الجدارية غائبة.

لقد وصفت بعض الأنماط يكون فيها العامل الداخلي قابلاً للقياس بطرق مناعية لكنه غير ثابت أو أنه غير فعال وظيفياً. (24)

◆ قطع المعدة:

بعد قطع المعدة الكلي فإن نقص الكوبالامين حتمي، ومن هنا فإن العلاج الوقائي بالكوبالامين يجب أن يشرع به فوراً بعد العمل الجراحي.

أما بعد استئصال المعدة الجزئي فإن 10 - 15 % من المرضى يتطور لديهم عوز الكوبالامين.

وإن الحدوث الدقيق وزمن البدء يتأثر كثيراً بحجم الاستئصال وحجم المخزون في الجسم قبل الاستئصال.

◆ سوء امتصاص الكوبالامين الموجودة في الطعام:

يعتقد أن الفشل في تحرير الكوبالامين المرتبط مع بروتينات الغذاء مسؤول عن هذه الحالة وهو أكثر شيوعاً عند كبار السن ويطابق مع مستويات منخفضة من الكوبالامين مع أو بدون ارتفاع الهوموسيستئين والميتيل ميثيونين.

يكون لدى هؤلاء المرضى وبشكل نموذجي امتصاص طبيعي للكوبالامين عندما يقاس ذلك بواسطة الكوبالامين البللوري لكن يظهر سوء الامتصاص عندما يستخدم الاختبار المعدل باستعمال الكوبالامين المرتبط بالغذاء.

إن التطور نحو عوز الكوبالامين الشديد وأسباب هذا التطور غير واضحة. (25)(26)(27)

◆ الأسباب المعوية لسوء امتصاص الكوبالامين:

■ متلازمة العروة الراكدة:

يحدث سوء امتصاص للكوبالامين في آفات متنوعة تصيب الأمعاء الدقيقة والتي يحدث فيها استعمار للأمعاء بعصيات برازية ويحدث ذلك في داء الرتوج الصائمية، المفاغرات المعوية، تضيقات معوية أو نواسير أو داء كرون أو سل معوي أو عمل جراحي.

■ استئصال اللغائفي الجزئي:

إن استئصال أكثر من 1,2 متر من اللغائفي الإنتهائي يسبب سوء امتصاص للكوبالامين.

في بعض المرضى قد يتلو استئصال اللغائفي استعمار للبكتريا الكولونية التي قد تسهم في إحداث بداية عوز للكوبالامين خاصة إذا كان الصمام اللغائفي الأعوري قد أصيب بخلل.

■ الذرب المداري:

يظهر تقريبا كل المرضى الذين يعانون من الذرب المداري الحاد أو تحت الحاد سوء امتصاص للكوبالامين، وهذا قد يستمر كمظهر أساسي في الشكل المزمن من الذرب المداري عندما يظهر لدى المريض فقر دم كبير الكريات أو اعتلال عصبي بسبب عوز الكوبالامين وعادة ما يتحسن امتصاص الكوبالامين بعد المعالجة بالصادات الحيوية.

■ الإصابة بالدودة الشريطية السمكية: Fish tapeworm

تعيش الدودة الشريطية السمكية في الأمعاء الدقيقة عند الانسان وتجمع الكوبالامين من الغذاء.

يصاب الأفراد بهذه الدودة من خلال تناول السمك النيء أو المطبوخ بشكل جزئي. تشيع الإصابة حول البحيرات الاسكندنافية، ألمانيا، أمريكا الشمالية وروسيا. يحدث فقر الدم كبير الكريات أو اعتلال الأعصاب الناجم عن عوز الكوبالامين فقط عند المصابين بشكل شديد.

■ اعتلال الأمعاء بالغلوتين:

يحدث سوء امتصاص الكوبالامين عند حوالي 30% من المرضى غير المعالجين والمفترض امتداد الإصابة لديهم إلى اللفائفي. يكون عوز الكوبالامين لدى هؤلاء المرضى غير شديد ويصحح بالحمية الخالية من الغلوتين.

■ التهاب البنكرياس الشديد المزمن:

يعتقد في هذه الحالة أن عوز التربسين يؤدي إلى ارتباط الكوبالامين المتواجد في الغذاء إلى رابط بروتيني غير العامل الداخلي ليصبح غير متوافر لامتصاص. ويشار إلى أنه في التهاب البنكرياس المزمن فإن تركيز أيونات الكالسيوم في اللفائفي تهبط إلى مستوى أقل من المستوى اللازم لامتصاص الكوبالامين.

■ الإصابة بفيروس عوز المناعة البشري :

تميل مستويات الكوبالامين للانخفاض عند مرضى عوز المناعة المكتسب وهي اقل من الطبيعي عند 10_35 % من المرضى المصابين بعوز المناعة المكتسب . (28)

إن سوء الامتصاص لا يصحح بالعامل الداخلي وهذا ما ظهر عند البعض ولكن ليس كل المرضى الذين لديهم نقص في الكوبالامين .

إن عوز الكوبالامين نادرا ما يكون شديدا بما فيه الكفاية لإحداث فقر دم كبير الكريات أو اعتلال الأعصاب.

■ متلازمة زولنجر أليسون :

لقد سجل عوز الكوبالامين عند مرضى متلازمة زولنجر أليسون ، ويعتقد أن هناك فشل في تحرير الكوبالامين من الرابط البروتيني R وذلك بسبب تعطيل التريسين البنكرياسية وذلك بالحموضة العالية ، كذلك أيضا بالتدخل في ارتباط العامل الداخلي بالكوبالامين .

■ المعالجة الشعاعية :

إن كلاً من المعالجة الشعاعية لكامل الجسم أو المعالجة الموضعية للفائقي مثل (عواقب المعالجة الشعاعية لكارسينوما عنق الرحم) يمكن أن تسبب سوء امتصاص للكوبالامين .

كثيرا ما يؤثر على الأمعاء الدقيقة ، وكثيرا ما يشاهد سوء امتصاص الكوبالامين بسبب الفلورا المعوية غير الطبيعية وأيضا بسبب أذية مخاطية للفائقي .

■ الأدوية:

هناك الكثير من الأدوية تسبب سوء امتصاص للكوبالامين (كولشيسين ، نيوميسين ، ميتفورمين ، مضادات الاختلاج ، بارا أمينوساليسيلات ، الأدوية السامة للخلايا) .

◆ شذوذات استقلاب الكوبالامين :

○ عوز أو شذوذ ناقل الكوبالامين²الخلقي :

إن الأطفال الذين لديهم عوز في الترانس كوبالامين 2 ، يحصل لديهم فقر دم كبير الكريات خلال أسابيع من الولادة ، يكون عيار كوبالامين المصل والفولات ضمن الطبيعي ، لكن فقر الدم يستجيب للمعالجة بجرعات عالية من حقن الكوبالامين مثلاً (1 مغ 3 مرات / أسبوعياً) ، بعض الحالات يحدث فيها اختلالات عصبية .

قد يكون ناقل الكوبالامين موجوداً لكنه خامل عملياً.⁽²⁹⁾

إن سوء امتصاص الكوبالامين يحدث في كل الحالات وتكون عادة الغلوبيولينات المناعية منخفضة .

إن الفشل في البدء بالمعالجة الكافية بالكوبالامين أو المعالجة بحمض الفوليك قد يؤدي إلى إصابة عصبية .

○ عيب مكتسب في استقلاب الكوبالامين :

إن استنشاق أوكسيد النيتروز يؤكسد بشكل غير عكوس المتيل كوبالامين إلى سليفة خاملة و هذا يعطل اصطناع الميثيونين .

لقد حدث فقر الدم كبير الكريات عند المرضى الذين يتعرضون بشكل مطول إلى التخدير بأوكسيد النيتروز كما في العناية المركزة كما تم وصف اعتلال عصبي يشبه اعتلال الأعصاب بعوز الكوبالامين عند أطباء الأسنان والأطباء المخدرين ، والذين يتعرضون بشكل متكرر لأوكسيد النيتروز N₂O .

○ تشخيص عوز الكوبالامين :

يعتمد بشكل تقليدي على ملاحظة الشذوذات في الدم المحيطي ومعايرة مستوياته في المصل . (30)

○ معايرة كوبالامين المصل :

وهو يعاير بتقنية الأليزا ، تتراوح القيم الطبيعية بين (200_1000) نانو غرام /لتر .
عند المرضى الذين لديهم فقر دم كبير الكريات بعوز الكوبالامين يكون العيار عادة أقل من 100 نانو غرام/ لتر .

عموماً كلما كان العوز أشد كلما كان مستوى الكوبالامين في المصل أقل .

عند المرضى الذين لديهم إصابة في النخاع الشوكي بسبب عوز الكوبالامين تكون مستويات الكوبالامين منخفضة جدا حتى في غياب فقر الدم .

إن القيم بين (100 _ 200) نانو غرام / لتر تعتبر قيم حدية ويمكن أن تحدث على سبيل المثال في حالات الحمل ، عند المرضى بفقر الدم كبير الكريات بسبب عوز الفولات .

إن معايرة مستويات الكوبالامين تعتبر مفيدة بشكل كبير وسهلة لعوز الكوبالامين في الغالبية العظمى من المرضى الذين يشك بأن لديهم عوز كوبالامين .

○ هوموسيستين المصل و الميتيل مالونات :

في المرضى الذين لديهم عوز كامن في الكوبالامين بسبب فقر الدم كبير الكريات أو اعتلال عصبي فإن مستويات حمض الميتيل مالونيك تكون مرتفعة .

هناك طرق حساسة لمعايرة حمض الميثل مالونيك و الهوموسيستئين في المصل وقد تم الموافقة عليها و التوصية بها من أجل التشخيص المبكر لعوز الكوبالامين وحتى في حال غياب الشذوذات الدموية أو العيار المنخفض للكوبالامين .

على كل حال فان عيارات حمض الميثل مالونيك تكون غير مستقرة في القصور الكلوي

وقد وجد عند 30 % من المتطوعين الأصحاء ظاهرياً ارتفاع خفيف في مستويات حمض الميثل مالونيك المصلية والهوموسيستئين مع مستويات كوبالامين حتى 350 نانو غرام / لتر ومستويات طبيعية من الفولات .

وكذلك عند 15 % من الأشخاص المتقدمين بالسن مع مستويات من الكوبالامين < 350 نانوغرام / لتر كان لديهم هذا النمط من ارتفاع مستويات هذه المستقلبات.(31)

إن هذه الموجودات وضعت تساؤلاً حول نقاط الفرق الحاسمة لمستويات حمض الميثل مالونيك والهوموسيستئين .

ومن غير الواضح حالياً فيما إذا كانت هذه الارتفاعات الخفيفة في هذه المستقلبات لها عواقب سريرية.

إن الهوموسيستئين يرتفع في كل من العوز الباكر للكوبالامين والفولات، ولكن يمكن أن يرتفع في حالات أخرى مثل القصور الكلوي المزمن، الكحولية، التدخين ، عوز البيريدوكسين، قصور الدرق ،المعالجة ب : الستروئيدات ، سيكلوسبورين ،وأدوية أخرى..

وتكون المستويات أعلى عند الرجال منه عند النساء قبل سن الطمث ، عند النساء المعالجات بمعالجة هرمونية معيضة ،أو اللواتي يستخدمن موانع الحمل الفموية

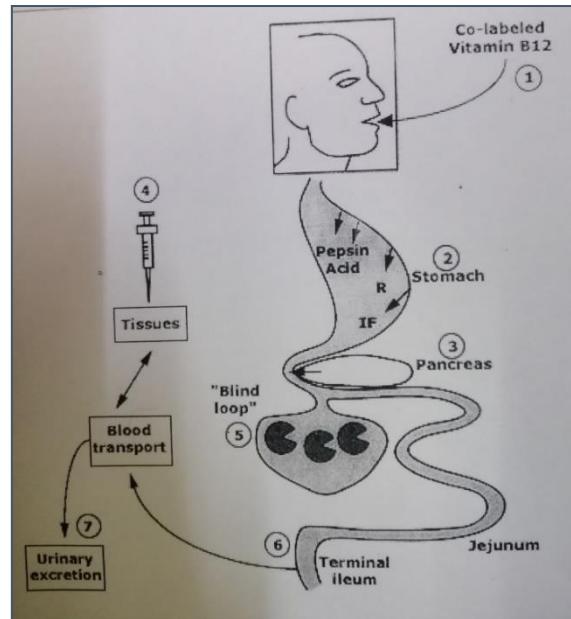
وعند كبار السن و عند الأشخاص الذين لديهم شذوذات ولادية استقلابية تؤثر على الأنزيمات في جذر الكبريت في استقلاب الهوموسيستئين. وهكذا فإن مستويات الهوموسيستئين لا تستخدم لتشخيص عوز الكوبالامين أوالفولات .

○ دراسة امتصاص الكوبالامين :

استخدمت بشكل واسع الدراسات على امتصاص الكوبالامين لكن الصعوبة في الحصول على الكوبالامين المشع وكذلك التأكيد على خلو مستحضرات العامل الداخلي من الفيروسات قد قللت من توافرها .

من أجل اختبار الاطراح البولي (اختبار شيلينغ) يصوم المريض خلال الليل ويعطى بعدها السيانونوكوبالامين المشع فمويا وبعد ذلك بساعتين يعطى حقنة من السيانونوكوبالامين أو هيدروكسي كوبالامين (1مغ) ثم بعدها يتم جمع بول 24 ساعة من أجل تحديد الفعالية الإشعاعية حيث أن الإفراز المنخفض يدل على سوء الامتصاص ، بعدها تعطى الجرعة الفموية بعد 48 ساعة مع العامل الداخلي .

إن النتائج تميز بين الأسباب المعوية أو المعدية لسوء امتصاص الكوبالامين .



شكل توضيحي يبين مراحل اختبار شيلينغ

معالجة فقر الدم كبير الكريات :

من الممكن عادة تحديد أي من العوزين (عوز الفولات أو الكوبالامين) هو السبب في فقر الدم كبير الكريات والمعالجة فقط بالفيتامين المناسب.

عند المرضى المتعبين بشدة و الذين قبلوا في المشافي من الضروري المعالجة في كلا الفيتامينين و بجرعات عالية حالما تأخذ عينات دموية من أجل معايرة الكوبالامين و حمض الفوليك.

إن نقل الدم غير ضروري و غير منصح به عادة و لكن في حال الضرورة القصوى يمكن إعطاء الكريات الحمر و ببطء (وحدة او وحدتين فقط) مع المعالجة الضرورية لقصور القلب إن وجد.

لقد تم التوصية بإعطاء البوتاسيوم خلال المعالجة التعويضية و ذلك لتجنب الخطر هبوط البوتاسيوم و الذي سجل عند بعض المرضى خلال الاستجابة الدموية الأولية يحدث أحيانا ارتفاع كبير في الصفائح بعد 1 ، 2 أسبوع من العلاج ، تعطى مضادات الصفائح مثل الأسبيرين في حال كان تعداد الصفائح أعلى من 800 ألف/مم³.

من الضروري عادة معالجة المرضى بعوز الكوبالامين بحقن الكوبالامين بشكل منتظم. في بعض الحالات من الممكن تصحيح السبب المؤدي لعوز الكوبالامين مثل: الذرب المداري ، الإصابة بالدودة الشريطية السمكية، متلازمة العروة الراكدة.

إن الاستطبابات للمعالجة بالكوبالامين هي فقر الدم أو الاعتلال العصبي الناجم عن عوز الكوبالامين.

إن المرضى الذين لديهم مستويات حدية من الكوبالامين لكن دون شذوذات دموية أو عصبية يجب متابعتهم بفواصل سنوية.

يجب أن يعطى الكوبالامين روتينياً لجميع مرضى استئصال المعدة أو اللفائفي .
إن المرضى الذين أجري لهم إنقاص لحجم المعدة و ذلك للسيطرة على البدانه ، أو
الذين يتناولون بشكل مطول مثبطات مضخة البروتون (PPI) يجب إخضاعهم
للمسح وفي حال الحاجة يجب إعطائهم الكوبالامين.

يجب إعادة مخزونات الجسم للكوبالامين بسته حقن من هيدروكسوكوبالامين تعطى
بفواصل 3_7 أيام .

تعطى جرعات أكثر للمرضى الذين لديهم اعتلال عصبي لكن ليس هناك دلائل تشير
إلى أن ذلك يؤدي لاستجابة أفضل.

من أجل معالجة الصيانة: تعطى 1000 ميكروغرام هيدروكسوكوبالامين مرة كل 3
أشهر.

ولأن الاحتفاظ بالسايانوكوبالامين يكون أقل فإن إعطاء 1000 مكغ شهرياً هو
المفضل لمعالجة الصيانة.⁽³²⁾

إن التأثيرات السمية للمعالجة بالكوبالامين نادراً جداً.

بما أن هناك جزء ضئيل من الكوبالامين يُمتص بشكل غير فاعل عبر الأغشية
المخاطية وحتى في غياب العامل الداخلي بشكل كامل فإن جرعات فموية كبيرة من
1000-2000 مكغ يومياً يمكن أن تُعطى في حالات فقر الدم الخبيث من أجل
المعالجة التعويضية والصيانة، كما تم اقتراح المعالجة تحت اللسان عند من لديهم
مشكلة في الحقن بسبب الميل للنزف مثلاً وعند من لا يتحملون المعالجة الفموية.

في حال تم استخدام المعالجة الفموية فمن المهم مراقبة مطاوعة المريض مع العلاج
خاصة عند كبار السن والمرضى الذين لديهم نسيان.

في الصفحات التالية سنتطرق إلى التهاب المعدة الضموري وبشيء من التفصيل على اعتبار أنه السبب الأهم لفقر الدم كبير الكريات بعوز الكوبالامين:

◆ التهاب المعدة الضموري المزمن

❖ مقدمة:

تترافق أذية المخاطية المعدية مع تضرر في الخلايا الظهارية وتجدها. يستخدم مصطلح التهاب المعدة للدلالة على التهاب يرافق أذية المخاطية، وعلى أي حال فإن أذية الخلايا الظهارية لا تترافق دوماً مع التهاب في المخاطية. لقد أحدث هذا الاختلاف الكثير من التشويش، حيث أنه كثيراً ما استخدم التهاب المعدة لوصف خصائص تنظيرية أو شعاعية للمخاطية المعدية أكثر مما هي موجودات نسيجية مميزة.⁽³³⁾

إن أذية الخلايا الظهارية وإعادة تجدها دون التهاب مرافق يشار إليه بالاعتلال المعدي، وإن الأسباب والسير السريري والنتائج العلاجية للاعتلال المعدي تختلف عنها في التهاب المعدة.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

-ينتج الاعتلال المعدي عادة من المواد المثيرة مثل الأدوية: (مضادات الالتهاب الستيروئيدية، الكحول)، القلس الصفراوي، نقص الحجم، الاحتقان المزمن.

-أما التهاب المعدة فينتج عن أسباب إنتانية مثل الملتوية البوابية، تفاعلات فرط حساسية، تفاعلات مناعية.⁽³⁶⁾

تميز معظم أنظمة التصنيف بين الداء الحاد قصير الأمد وبين الداء المزمن طويل الأمد.

يستخدم تعبير حاد أو مزمن لوصف نمط الخلايا في الرشاحة الالتهابية، حيث يترافق الالتهاب الحاد مع رشاحة بالعدلات بينما يترافق الالتهاب المزمن مع خلايا وحيدة النوى وبشكل رئيسي الخلايا اللمفاوية والبلاسمية والبالعة الكبيرة.

من الممكن أن نختصر تصنيف سريري وعملي لالتهاب المعدة واعتلال المعدة كما يلي:

• **حاد:**

- ✓ اعتلال معدي حاد نزفي أو سحجي.
- ✓ اعتلال معدي حاد بالملتوية البوابية.
- ✓ التهابات المعدة الحادة غير الشائعة.

❖ **الأشكال الشائعة:**

📌 **التهاب المعدة بالملتوية البوابية.**

اعتلال معدي كيميائي:

- الأسبرين وبقية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
- القلس الصفراوي.
- أسباب أخرى.

التهاب المعدة الضموري الحؤولي:

- المناعي الذاتي.
- البيئي.

التهاب المعدة من النمط غير المحدد.

❖ **الأشكال غير الشائعة:**

- التهاب المعدة الضموري التالي لاستئصال الغار.
- التهاب المعدة بالحامضات.
- التهاب المعدة الإنتاني.
- جراثيم عدا الملتوية البوابية، الإفرنجي، المتقطرات، التهاب معدة فلغموني.
- التهاب معدة فيروسي

- التهاب معدة طفيلي
- التهاب معدة فطري
- داء كرون
- الساركويد
- التهاب المعدة الحبيبي المعزول
- التهاب المعدة باللمفاويات
- داء منتيرير Menetrier's

سنستعرض فيما يلي الأنماط المختلفة من التهاب المعدة الضموري المزمن :

❖ التهاب المعدة الحؤولي الضموري المزمن :

إن مصطلح التهاب المعدة الضموري يشار إليه أحيانا بضمور المعدة ويستخدم لوصف التهاب المعدة المرافق مع ترقق في المخاطية وغياب للغدد وتبدلات في نمط الخلايا الظهارية (حؤول مثلا) .

لقد تبدل تصنيف التهاب المعدة الضموري:

حيث تم اقتراح بعض أنظمة التصنيف مثل النظام المقترح من قبل ستركلاند و كوليغيس حيث إن النمط A والنمط B استخدما لوصف التغيرات المناعية والصماوية والوظيفية لغار المعدة وجسمها بالتتابع . (37)

لقد تم استعمال تصنيف أكثر دقة مستخدما مصطلح التهاب المعدة الحؤولي الضموري لتمييز وجود التبدلات الظهارية الحؤولية ويميز فيه تحت نمطين هما المناعي الذاتي والبيئي .

إن كلا من الموقع و الملامح النسيجية تميز النمط المناعي والنمط البيئي من التهاب المعدة الضموري .

كما يقدم هذا التصنيف العديد من الميزات :

إن الحؤول وخاصة من النمط المعوي هو مظهر شامل من مظاهر التهاب المعدة الضموري وغالبا ما يكون هو المظهر الحاسم الأكثر دقة.

يرتبط الحؤول بشكل كبير مع إمراضية التهاب المعدة الضموري واختلاطاته مثل فقر الدم الخبيث ، قرحة المعدة ،سرطان المعدة. (38)(39)

إن مصطلح التهاب المعدة الحؤولي الضموري المزمّن يجعل هناك تمييزاً صريحاً بين الشكل الحؤولي وغير الحؤولي من ضمور المعدة وخاصة للتبدلات الحؤولية التي غالبا ما تلاحظ في المخاطية المفرزة للحمض في جسم المعدة و القاع و التي تبقى في مكانها بعد استئصال الغار بسبب القرحة المعدية .

إن هذه الأهمية المعطاة للحؤول تقدم إطاراً أفضل لفهم التغيرات في تراكيز الببسينوجين ومعدلاتها وكذلك تراكيز الغاسترين المرافقة لالتهاب المعدة .

على الرغم من أن التهاب المعدة الحؤولي الضموري المناعي والبيئي مختلفان من الناحية الإمراضية و السريرية ،لكنهما يتشاركان في الملامح النسيجية .

هناك نوعان رئيسيان من الحؤول المخاطي المعدي يشاهدان في النمط المناعي والبيئي هما النمط البوابي الكاذب والنمط المعوي ، كما يمكن أن يتواجد الحؤول البنكرياسي الغدي على الرغم من أهميته غير محددة بدقة بعد.(40)

❖ الحؤول البوابي الكاذب :

يشير الحؤول البوابي الكاذب إلى استبدال الخلايا الجدارية والخلايا الرئيسية في الغدد المخاطية بخلايا مفرزة للمخاط من النمط الموجود في الغار (البواب مثلاً).

تنشأ هذه الخلايا المخاطية من الخلايا العنابية المخاطية المتبقية أو من خلايا جذعية من الغدد المفرزة للمخاط.

إن الغدد البوابية تمتلك بنيه مكعبة الشكل كالتى ترى في الغار الطبيعي لكنها أصغر ، أقل عددا ، تحوي مخاطاً بشكل أقل و لا تمتلك خلايا صماوية كالخلايا ج الموجودة في الغار .

❖ الحؤول المعوي :

يعرف بأنه استبدال الظهارة الغدية في مخاطية الغار بظهارة معوية و التي تميز بسهولة بوجود خلايا غوبلت . يقسم الحؤول المعوي الى 3 أقسام :

- **النمط 1 :** يكون فيه الحؤول أكثر وضوحاً أو تاماً و يظهر فيه ظهارة معوية كاملة التشكل و تشمل أنماط من خلايا الامتصاص ، غوبلت ، و خلايا بانيت.

- **النمط 2 و النمط 3 :** و يكون فيها الحؤول غير مكتمل و يتكون من خلايا غوبلت منتشرة ضمن خلايا معدية مفرزة للحمض . (41)(42)

❖ **التهاب المعدة المناعي الذاتي الحؤولي الضموري :** إن التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري شكل مورث من التهاب المعدة الحؤولي الضموري و الذي يترافق مع استجابة مناعية في المخاطية المفرزة للحمض موجهة نحو الخلايا الجدارية و العامل الداخلي. (43)

و لقد لوحظ ترافقها مع الأنماط النسيجية HLA DR3, HLA B5

و قد وجد في النمط الموجود لدى الفئران أن الأجسام الضدية موجهة ضد مضخة الهيدروجين/ بوتاسيوم في الخلايا الجدارية.

❖ المظاهر السريرية :

يورث المرض كصفة جسمية قاهرة و يصيب السكان في شمال أوربا بشكل شائع ، و هو يصيب النساء ثلاثة أضعاف الرجال و هناك ترافق للمرض مع آفات الدرق المناعية الذاتية ، و إن الأشخاص المصابين هم على خطورة زائدة للإصابة بفقر الدم الخبيث.⁽⁴⁴⁾ بالإضافة لذلك فإنه يمكن أن نجد عند الأقارب اللاعرضيين للمرضى في بعض الأحيان التهاب المعدة مناعي حؤولي مزمن ضموري ومن الممكن حتى أن نجد لديهم فقر دم خبيث .

إن الالتهاب المزمن و الضموري الغدي والحؤول الظهاري لدى هؤلاء المرضى يتوازي بشكل كبير مع ارتفاع عيار الأضداد الموجهة ضد الخلايا الجدارية والعامل الداخلي مما يعكس المنشأ المناعي للمرض .

تؤدي الخسارة الحاصلة في الخلايا الجدارية إلى نقص إفراز حمض كلور الماء، بينما يؤدي نقص إنتاج العامل الداخلي إلى سوء امتصاص الكوبالامين وحدوث فقر الدم الخبيث.

❖ التشريح المرضي:

إن الضمور الغدي والالتهاب يكونان محصوران في جسم المعدة وقاعها عند المرضى المصابين بالتهاب المعدة المناعي الذاتي الضموري الحؤولي، ففي المراحل الباكرة يمكن أن يحوي جسم المعدة وقاعها الكثير من البوليبيبات والتي تحوي من الناحية النسيجية على جزء من المخاطية غير المصابة أكثر من كونها تنشؤات حقيقية.⁽⁴⁵⁾

في المراحل المتقدمة أو النهائية من المرض الفحص الدقيق للمعدة بالتتنظير أو التصوير الشعاعي المتباين يمكن أن يظهر غياب أو ضمور في التثنيات المعدية في

جسم المعدة وقاعها، إضافة لذلك فإن الأوعية الدموية تحت المخاطية يمكن أن ترى من خلال المخاطية الضامرة الرقيقة المغطية لها. إن الضمور والحؤول غائبان عادة في غار المعدة. (25)

يتكون الالتهاب في التهاب المعدة المناعي الذاتي الضموري الفعال من رشاحة لمفاوية بؤرية أو منتشرة تشمل ارتشاحاً لمفاوياً للظهارة مع تخرب في الغدد المخاطية. كما يمكن مشاهدة ضخامة كاذبة في الخلايا الجدارية في الجزر المخاطية المتبقية مشابهة لتلك المشاهدة خلال المعالجة بالأوميبيرازول. (46)(47)

لقد قادت هذه الملاحظة إلى الإشارة إلى أن الأضداد الموجهة ضد مضخة الهيدروجين - بوتاسيوم، تثبط إنتاج الحمض المعدي مسببة ضخامة كاذبة للخلايا الجدارية وذلك كنتيجة لتضخم القنيات، وهذا مشابه للتأثير المشاهد للأوميبيرازول على الخلايا الجدارية.

في المراحل النهائية من التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري فإن الغدد المخاطية تستبدل بشكل كامل أو شبه كامل بغدد حؤولية، وفي الحالات الأكثر شدة فإن الغدد المخاطية تصبح زغابية الشكل تشبه بشكل كبير الأمعاء الدقيقة الطبيعية.

إن نسبة كل من الحؤول البوابي الكاذب والحؤول المعوي في قاع المعدة وجسمها تختلف كثيراً بين المرضى ويمكن لأي من الشكلين أن يسيطر. ويجب أن يؤخذ هذا الاختلاف بعين الاعتبار عندما يتم أخذ أو مقارنة خزعات من المعدة.

إن التوضع التشريحي الدقيق للخزعة في الجسم أو الغار يتطلب من الطبيب المنظر أن يزود المشرح المرضي بمعلومات دقيقة عن مكان الخزعة.

يكون الحؤول غائباً عادةً أو يكون ضئيلاً للغاية في الغار، لكن من الغالب مشاهدة تغيرات بسبب اعتلال معدي كيماوي، إن الأساس لهذه المشاهدات غير واضح، لكن من الممكن أن يكون هؤلاء المرضى معرضين بشدة للقلس العفجي المعدي.

❖ آفات فرط التصنع والآفات التنشؤية:

إن مرضى التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري هم على خطورة لتطور كارسينويد المعدة و أدينوكارسينوما. (48)

❖ أورام الكارسينويد:

إن نقص حمض كلور الماء المترافق مع التهاب المعدة المناعي الذاتي يحرض على حدوث فرط تصنع في الخلايا (ج) المسؤولة عن إفراز الغاسترين ويؤدي إلى حدوث فرط غاسترين. (49)

يؤدي الغاسترين تأثيراً منمياً على الخلايا الصماوية ضمن المخاطية الحؤولية والضامرة في جسم المعدة وتؤدي لزيادة عددها ويمكن أن تؤدي لنشوء عقيدات فرط تصنع في كل من الغدد المخاطية وحولها. (50)(51)

يعتقد أن أورام الكارسينويد تنشأ من تحول بعض الخلايا في المخاطية المفردة للحمض وذلك بسبب التحريض المزمن بالغاسترين.

إن العلاقة بين فرط التصنع المحرض بالغاسترين وتشكل أورام الكارسينويد مدعومة بملاحظة أن استئصال الغار والذي يؤدي إلى فقدان الخلايا (ج) وعودة مستويات الغاسترين للطبيعي يمكن أن يؤدي إلى تراجع في فرط التصنع الصماوي وتراجع في حجم الورم. (52)

وهكذا فإن استئصال الغار عوضاً عن استئصال المعدة التام يمكن أن يكون المعالجة الأفضل في العديد إن لم يكن معظم من مرضى التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري المترافق مع أورام الكارسينويد. (53)

تظهر أورام الكارسينويد عند مرضى التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري عياناً على شكل عقيدات أو بوليبيات. (54)(55)(56)

على كل حال فإن معظم الآفات العقيدية أو البوليبيية المشاهدة في جسم المعدة والغار عند هؤلاء المرضى هي آفات فرط تصنع ظهاري سليم.

❖ الأدينوكارسينوما المعدية:

إن مرضى فقر الدم الخبيث على خطورة زائدة لتطور أدينوكارسينوما معدية بنسبة ثلاثة إلى ثمانية عشر ضعفاً عن أقرانهم من نفس الفئة العمرية. (57)

لقد لوحظ زيادة معدل حدوث سرطان المعدة في دراسة شملت ٤٥١٨ مريضاً ومريضة في السويد مصابين بفقر الدم الخبيث، حيث تمت متابعتهم لمدة ٢٠ عاماً، وتم تشخيص ٥٥٣ حالة سرطان والتي كانت أكثر من المتوقع وذلك بالمقارنة مع معدلات الحدوث عند عامة السكان.

إن الخطورة كانت أكبر لحدوث سرطان المعدة، المري، و البنكرياس، وإن خطورة سرطان المعدة كانت الأعلى خلال العام الأول بعد تشخيص فقر الدم الخبيث.

في دراسة أخرى شملت ٨٠ مريضاً مصاباً بفقر الدم الخبيث أصيب فقط مريض واحد بأدينوكارسينوما المعدة وذلك على الرغم من أن درجات متفاوتة من عسر التصنع كانت موجودة في ٤٢٪ من المرضى ولكن الأدينوكارسينوما لم تتطور عند أي منهم خلال ١٠ سنوات من المتابعة.

على خلاف هاتين الدراستين فإن خطورة سرطان المعدة والحاجة للمراقبة الدورية بالتنظير كانت ماثار تساؤل في دراسة أخرى شملت ١٥٢ مريضاً والذين تمت متابعتهم لمدة 10 سنوات ، وعلى الرغم من أن هؤلاء المرضى لم تتم متابعتهم بالتنظير بشكل منتظم فقد شخّصت فقط حالة واحدة من سرطان المعدة خلال المتابعة والتي لم تختلف عن عامة السكان.

❖ الملتوية البوابية :

إن مرضى التهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري أقل عرضة للإصابة بالملتوية البوابية بالمقارنة مع أقرانهم من نفس الفئة العمرية.(58)

هناك فرضيتان محتملتان لتفسير ذلك هما أن الظاهرة الحؤولية غير مناسبة للاستعمار بالملتوية البوابية وأن نقص حمض كلور الماء في المعدة يشجع على نمو أنماط أخرى من الجراثيم .

على أي حال فإن الإصابة المزمنة بالملتوية البوابية والتهاب المعدة المناعي الحؤولي الضموري يشتركان في ملامح سريرية وإمراضية، حيث أن كلاهما يمكن أن يترافقا بشكل ضموري من التهاب المعدة وبنقص في إفراز الحمض.(59)(60)

إضافة لذلك فإن بعض المرضى المصابين بالملتوية البوابية لديهم أضداد للخلايا الجدارية، و الاختبارات المصلية للملتوية البوابية لها أهمية خاصة عند هؤلاء المرضى.

هناك أيضاً إحدى النظريات التي تقول أن الملتوية البوابية يمكن أن تحرض على حدوث التهاب المعدة المناعي الذاتي وفقر الدم الخبيث .

لقد اقترحت هذه النظرية في دراسة شملت 160 مريضاً مصابين بالتهاب معدة مناعية ذاتية والذين تميزوا أيضاً بوجود فرط إفراز الغاسترين وبإيجابية قوية لأضداد الخلايا الجدارية .

❖ لقد تم وضع هؤلاء المرضى في 3 مجموعات كالتالي :

- 1- فقر دم بعوز الحديد 52% من المرضى .
 - 2- فقر دم سوي الصباغ 30% من المرضى .
 - 3- فقر دم عرطل 18% من المرضى .
- إن التطور من فقر الدم بعوز الحديد إلى فقر الدم العرطل كان مرتبطاً بشكل وثيق مع العمر ، وأكثر من ذلك فإن انتشار الإصابة بالملتوية البوابية كان عالياً وبشكل مميز عند المرضى الأصغر من 20 عاماً (88%) ليتراجع إلى (12,5%) عند المرضى الأكبر من 60 عاماً.⁽²¹⁾

إن هذه الملاحظات تتوافق مع الفرضية القائلة بأن الملتوية البوابية تعمل كمحرض على تطور التهاب المعدة المناعي الذاتي الحؤولي الضموري والذي يتطور سريراً مع الزمن من فقر دم بعوز الحديد إلى فقر دم بعوز الكوبالامين.⁽⁶¹⁾

❖ التهاب المعدة البيئي الحؤولي الضموري :

يعزى هذا النمط من التهاب المعدة إلى تأثير عوامل محيطية على المخاطية المعدية مثل النظام الغذائي والإصابة بالملتوية البوابية، وعلى عكس التهاب المعدة المناعي الذاتي فإن التبدلات المخاطية عند مريض التهاب المعدة البيئي تؤثر على كل من الجسم والغار وبتوزع عديد البؤر لكن التأثير الأكبر يكون على الغار ، إضافة لذلك يختلف هذا النمط عن التهاب المعدة المناعي الذاتي في النقاط التالية :

- لا يختفي الإفراز الحمضي بشكل كامل .
- لا يرتفع الغاسترين .

- عدم وجود أضرار العامل الداخلي أو أضرار الخلايا الجدارية .
- هناك خطورة أكبر للإصابة بالقرحة الهضمية بالمقارنة مع مرضى التهاب المعدة المناعي الذاتي ويعود ذلك لنقص إفراز الحمض المعدي عند مرضى التهاب المعدة المناعي الذاتي .
- إن مرضى التهاب المعدة البيئي على خطورة متزايدة للإصابة بسرطان المعدة

❖ التشريح المرضي :

إن الملامح التشريحية المرضية الأساسية في التهاب المعدة البيئي هي وجود مناطق عديدة منتشرة من بؤر الضمور والحؤول و التهاب ، وكقاعدة عامة فإن هذه التبدلات أكثر ما تكون متركزة في الغار لكن التوضع يمكن أن يختلف اعتماداً على مرحلة المرض .

تكون التبدلات أكثر وضوحاً في الانحناء الصغير للمعدة عند الوصل بين جسم المعدة والغار (المنطقة الانتقالية) عند المرضى في المراحل الخفيفة والمبكرة من المرض .

أما في المراحل المتقدمة من المرض فإن الظهارة الحؤولية يمكن أن تحل وبشكل شبه كامل محل الظهارة الطبيعية في الغار .

إن الانتقال من المراحل المبكرة إلى المراحل المتقدمة من التهاب المعدة البيئي غالباً ما ينعكس بالهجرة الدانية للمنطقة الانتقالية والتي يمكن ملاحظتها بالتظير وبأخذ عينات استئصالية .

إن المخاطية المفرزة للحمض (مخاطية الجسم والقاع) المجاورة للمنطقة الانتقالية تستبدل وبشكل تدريجي بمخاطية معوية وبمخاطية بوابية حؤولية كاذبة .

إضافة لذلك فإن المخاطية المفرزة للحمض يمكن أن تترقق ويقل عدد الخلايا الجدارية فيها ، من المفترض أن يكون ذلك بسبب نقص تحرر الغاسترين الناتج عن نقص عدد خلايا (ج) الناجم عن التهاب المعدة البيئي .

إن هذه التغيرات يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند التفريق من الناحية التشريحية المرضية بين التهاب المعدة المناعي والبيئي في الخزعات المعدية .

❖ عوامل الخطورة :

هنالك عدد من الدراسات حاولت معرفة عوامل الخطورة للإصابة بالتهاب المعدة البيئي اعتماداً على التشخيص بالخزعة .

في دراسات وبائية فإن الأشخاص المصابين بالتهاب المعدة البيئي يعرفون بشكل غير مباشر بمعايرة تراكيز مولد الببسين المصلية.⁽⁶²⁾

إن العلاقة بين عيارات مولد الببسين والموجودات النسيجية لالتهاب المعدة البيئي موثقة بشكل جيد وإن معايرة مولد الببسين هي الوسيلة المتوفرة الأفضل للدراسات السكانية لهذا الاضطراب.⁽⁶³⁾

إن التهاب المعدة من النمط البيئي وسرطان المعدة من النمط المعوي يتوافقان بشكل وثيق من الناحية التشريحية المرضية والسريية والوبائية وهكذا فإن العوامل المؤهبة تقترح لكليهما .

❖ العوامل الغذائية:

هنالك العديد من الدراسات التي تحرت عن وجود عوامل غذائية مؤهبة للإصابة بالتهاب المعدة البيئي لكن النتائج كانت غير حاسمة وفي بعض الأحيان كانت متناقضة.⁽⁶⁴⁾

الاستثناء كان مركبات النتروز والتي هي سبب مهم لالتهاب المعدة البيئي وسبب مهم كذلك لتطور سرطان المعدة.⁽²⁶⁾⁽⁶⁵⁾

تنتج مركبات النتروز والتي هي مسرطنات معروفة داخل لمعة المعدة من استقلاب الجراثيم للنترات .

❖ الملتوية البوابية:

على الرغم من أن التهاب المعدة بالملتوية البوابية هو عامل خطورة للإصابة بالتهاب المعدة البيئي فإنه من المشكوك فيه أن التهاب المعدة طويل الأمد بالملتوية البوابية لوحده يسبب التهاب معدة بيئي وذلك رغم أن بعض المؤلفين يشعرون أن هناك ترابط بين هذين الاضطرابين.⁽⁶⁶⁾

يبدو من المحتمل أكثر أن التهاب المعدة بالملتوية البوابية هو واحد من مجموعة من العوامل المحتملة والتي تقود إلى الحؤول ولكنها غير مسببة لوحدها.

ومن الأمور الداعمة لهذا الاستنتاج ملاحظة أن انتشار الحؤول المعوي وسرطان المعدة منخفض بشكل مدهش رغم الانتشار الكبير للملتوية البوابية.⁽⁶⁷⁾

في إحدى الدراسات على سبيل المثال فقد وجد الحؤول المعوي فقط عند 4% من مجموعة من البالغين اليمنيين على الرغم من أن 93% منهم مصابين بالملتوية البوابية.

إحدى النظريات عن دور الملتوية البوابية في التهاب المعدة البيئي هي أن أذية الخلايا الظهارية والمتراكمة مع التهاب مزمن يزيد من سهولة تأثر المخاطية بالعوامل الأخرى المولدة للطفرات.⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

إن هذه الفرضية متوافقة مع المشاهدات التي تشير إلى أن النظام الغذائي أو السمات الأخرى لبيئة المريض مثل التدخين يمكن أن تتلازم بشكل وثيق مع وجود الحؤول المعوي.

من غير المؤكد فيما إذا كان استئصال الملتوية البوابية يؤثر على السير السريري للحؤول المعوي في المعدة .

❖ المراقبة بالتنظير:

على العكس من الحؤول المعوي في المري فإن التنظير المتتابع للمراقبة عند المرضى الذين لديهم حؤول معوي في المعدة لم يدرس بشكل موسع.

وإنه من الصعب ملاحظة الحؤول المعوي في المعدة بالمقارنة مع المري .

ومن جهة أخرى فقد اشارت دراسة بريطانية إلى أن المراقبة السنوية للمرضى ذوي الموجودات التنظيرية عالية الخطورة(مثل عسرة التصنع ، الحؤول المعوي ، التهاب المعدة ضموري ، القرحة معدية) يمكن أن تؤدي للكشف المبكر عن سرطان المعدة وربما تحسين البقاء.(70)

◆ توصيات الجمعية الأمريكية للأمراض الهضمية:

- إن المراقبة بالتنظير للحؤول المعوي لم تدرس بشكل موسع في الولايات المتحدة ولهذا لا يمكن التوصية بها بشكل موحد.
- يمكن للمرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بسرطان المعدة الاستفادة من المراقبة المنتظمة.
- إن المرضى الذين لديهم عسر تصنع بدرجة عالية هم على خطورة للإصابة بالسرطان ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار لديهم إما الاستئصال التام أو الجزئي للمعدة .(71)

◆ التوصيات المقترحة لمرضى فقر الدم الخبيث:

- ❖ إجراء تنظير هضمي علوي فور التشخيص.
- ❖ استئصال البوليبيات المعدية إن وجدت وإن معظمها سليم.
- ❖ إعادة الفحص بشكل متكرر عند المرضى الذين لديهم بوليبيات لم يتم استئصالها أو الذين لديهم عسر تصنع شديد.

❖ يجب أن يخضع المرضى الآخرون للتتنظير الهضمي والمراقبة بفواصل منتظمة 5 سنوات وسطياً.

◆ بايجاز:

-إن مصطلح التهاب المعدة الحؤولي الضموري يحدد وجود تبدلات حؤولية ظاهرية ، وهو يميز تحت نوعين رئيسيين مناعي وبيئي.

-يعتمد التشخيص الدقيق لالتهاب المعدة المناعي الضموري والتهاب المعدة البيئي على التنسيق ما بين الطبيب المنظر والطبيب المشرح المرضي.

-ليس هناك معالجة نوعية لالتهاب المعدة الحؤولي الضموري ، ويجب إزالة العامل المسبب حالما يكون ذلك ممكناً.

-قد يكون من المعقول معالجة المتلوية البوابية وبشكل تخبري حتى وإن لم نستطع تشخيصها بالخزعات فقد تكون كثافة المتلوية البوابية غير كافية للتشخيص في بعض التقنيات المستخدمة مثل المعتمدة على البولة أو المعتمدة على تلوين العينات، وحينها قد تبقى الاختبارات المصلية عند هؤلاء المرضى **إيجابية** ، لذلك فمن الممكن أن تكون خياراً إذا ماكان التأكيد النوعي هو المطلوب.

-إن خطورة سرطان المعدة عند مرضى الحؤول المعوي غير محددة بعد، وربما لا يحتاج إلى مراقبة روتينية، والاستثناءات من ذلك هي :عند المرضى ذوو القصة العائلية لسرطان المعدة، وعند المرضى الذين لديهم تبدلات عسر تصنع.

ففي مثل هؤلاء المرضى فإن عينات التشريح المرضي يجب أن تدقق من قبل مشرح مرضي عال الخبرة بالجهاز الهضمي

-إن القرار حول المراقبة أو المعالجة النوعية يوضع على أساس فردي حسب كل مريض.

-وكما ذكرنا سابقا فإن إجراءات نوعية أكثر يجب اتخاذها عند مرضى فقر الدم الخبيث.

◆ التهاب المعدة المزمن بالملتوية البوابية:

إن المرافقات السريرية الأشيع للالتهاب المزمن بالملتوية البوابية هي القرحة الهضمية وبشكل أقل سرطان المعدة ولمفوما MALT ، وتبقى العلاقة بين الإصابة بالملتوية البوابية وعسر الهضم غير متفق عليها. (72)(73)

يعتمد التشخيص الأكيد للملتوية البوابية على كشف العصية النموذجية الحلزونية الشكل في خزعة المعدة. (74)

يمكن أن يشاهد الشكل المكور خاصة في العفج على الرغم من أن الشكل المكور يمكن أن يشاهد خارج الجسم تحت ظروف معينة مثل التعرض للصادات الحيوية أو الحرمان الغذائي. (75)

يعتقد أن الشكل المكور يمثل شكل متكيف مع المحيط المعادي للجراثيم، ويبدو أنه أكثر مقاومة حيث يمكن للجراثيم البقاء لفترة من الوقت خارج الجسم المضيف في البراز وماء الشرب.

إضافة لذلك لايزال هناك جدل فيما إذا كان الشكل المكور يلعب دوراً خاصاً في الانتقال والنكس بعد المعالجة. (76)

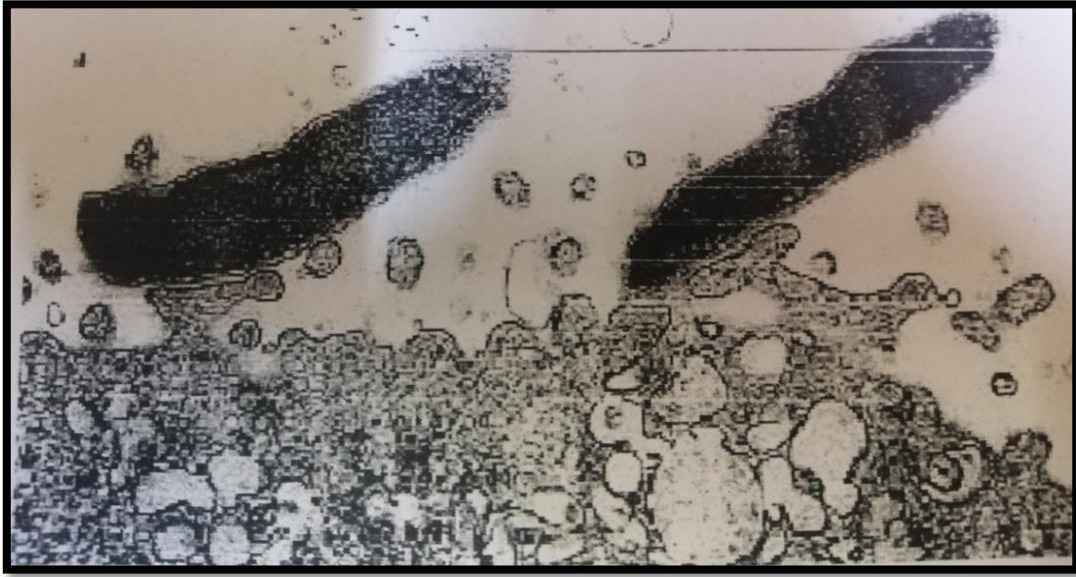


الملتوية البوابية جرثومة حلزونية الشكل سلبية الغرام تقيس حوالي 3.5 ميكرون
طولاً و0.5 ميكرون عرضاً

تتوضع الجرثومة بشكل بدئي في المخاطية والخلايا الظهارية المجاورة في سطح
المخاطية وكذلك في الخلايا المعدية.

يعكس التوضع الظهاري الألفة العالية للجرثوم للخلايا المخاطية المعدية.⁽⁷⁷⁾

لا تلتصق الملتوية البوابية بخلايا الأمعاء الدقيقة أو الخلايا المعدية الأخرى ولا تشاهد
في الصفيحة المخصوصة إلا عند مرضى عوز المناعة المكتسب.⁽⁷⁸⁾



صورة بالمجهر الالكتروني تظهر التصاق الملتوية البوابية بالخلايا الظهارية للمعدة

من الممكن كشف الملتوية البوابية في كل من جسم وغار المعدة في معظم المرضى المصابين بها وفيما يلي نسبة تواجد الملتوية البوابية في المعدة مبينة على دراسات عديدة.(79)

– الغار والجسم 80%

– الغار فقط 8%

– الجسم فقط 10%

إن الاسباب الكامنة وراء وجود الملتوية البوابية في الغار فقط أو الجسم عند بعض المرضى غير واضحة، إحدى النظريات تشير إلى أن ذلك قد يعود الى عوامل خارجية مثل القلس الصفراوي الذي يخلق بيئة موضعية غير مثالية للاستعمار الجرثومي، على كل حال فإن هذه الملاحظة لم تثبت في جميع الدراسات.

هناك نظرية أخرى أشارت إلى أن هذه الجراثيم يمكن أن تهاجر إلى جسم المعدة عند المرضى الذين يتناولون مثبطات مضخة البرتون (PPI) ، ربما تعود هذه الظاهرة إلى تثبيط نمو الملتوية البوابية في الغار أكثر من الجسم.(80)

على كل حال فإن الدراسات اللاحقة أثبتت أن العلاج بـ (PPI) يشبط النمو بشكل متماثل في كلا الموضعين، ومن جهة أخرى فإن إضافة الـ (PPI) للمرضى المصابين بالملتوية البوابية يمكن أن يترافق مع امتداد ملحوظ لالتهاب الجسم في الخلايا المعدية وزيادة في الانترلوكين (IL1B) و (IL8) ولكن المدلولات السريرية لذلك غير واضحة بعد. (81)

إن المرضى الذين لديهم استعمار أشد بالملتوية البوابية في جسم المعدة، يمكن أن يختلفوا عن الذين لديهم سيطرة للإصابة في الغار فمثل هؤلاء المرضى يظهر لديهم نقص في إفراز الحمض المعدي مترافقاً مع ضمور مخاطي وحؤول معوي في الجسم. (60).

يمكن تفسير ذلك بملاحظة أن ما يقارب 60% من هؤلاء المرضى لديهم أضداد الخلايا الجدارية والتي يمكن أن تنتج عن أذية الملتوية البوابية للخلايا المفرزة للحمض .

◆ التشخيص النسيجي:

تستخدم في الممارسة العملية الاختبارات غير الغازية (المصلية، دراسة المستضدات في البراز) لوضع تشخيص الإصابة بالملتوية البوابية.

إن الدور الرئيسي للتشريح المرضي هو تشخيص الإصابة بالملتوية البوابية عند المرضى الذين يتناولون (PPI) والتي تنقص من حساسية بعض الاختبارات غير الغازية ويعود ذلك للفعالية المضادة للجراثيم لهذه الزمرة الدوائية.

ويستخدم التشريح المرضي أيضاً لتحديد الحؤول المعوي و MALT لمفوما.

إن التوزع المتنوع للملتوية البوابية في المعدة والنمو المضعف الملاحظ خلال المعالجة بـ PPI يؤثر على مكان وعدد الخزعات التي يجب الحصول عليها لتشخيص الإصابة بالملتوية البوابية.⁽⁸²⁾

في إحدى الدراسات كان الأمثل أخذ 4 خزعات نسيجية لكشف الإصابة بالملتوية البوابية وتقييم امتداد التهاب المعدة الضموري:

- الانحناء الصغير والكبير لوسط الغار .
- الانحناء الصغير والكبير لوسط الجسم .

◆ التغيرات المخاطية:

تم وصف التغيرات الالتهابية في التهاب المزمن بالملتوية البوابية بشكل جيد. تتركز الرشاحة الالتهابية الحادة والمزمنة في الجزء العلوي من المخاطية وتبدأ مباشرة أسفل سطح المخاطية وتعطي مظهر التهاب السطحي وخاصة في المخاطية المفرزة للحمض ، إن هذا النمط مميز بشكل كبير حتى أن الفاحص يمكن أن يتوقع الإصابة المزمنة للملتوية البوابية حتى في التكبيرات الصغيرة.

تتكون الرشاحة الالتهابية في التهاب المعدة المزمن بشكل رئيسي من خلايا لمفاوية وخلايا بلازمية وبالعات متفرقة وغالباً ما يوجد زيادة في الحامضات.

توجد الأجرة اللمفاوية بشكل شائع وتعتبر واسمة لهذه الإصابة و بشكل مشابه فإن الخلايا البلازمية قيمة بشكل كبير كدليل على الإصابة بالملتوية البوابية.⁽⁸³⁾

تتكون الرشاحة الالتهابية الفعالة من ارتشاح بالعدلات في سطح الظهارة والصفيفة المخصصة بشكل بؤر متفرقة.

على الرغم من أن الملاحظة العادية لم تثبت وجود علاقة واضحة بين عدد الجراثيم وشدة التهاب المزمن أو الحاد، لكن العلاقة مع التهاب الفعّال مثبتة وبشكل جلي.

تختلف شدة الالتهاب بين المرضى وفي بعض الأحيان من عينة لأخرى عند نفس المريض.



خزعة معدية تظهر التصاق أعداد كبيرة من الملتوية البوابية تلتصق بخلايا
الظهارة المعدية (السهم الأسود)

يكون الالتهاب الفعال إلى حد ما أكثر شيوعاً في الغار منه في الظهارة الفرزة
للحمض عند الإصابة بالملتوية البوابية .



خزعة معدية تظهر ارتشاح الغدد بالعدلات وزيادة في الارتشاح بالخلايا وحيدة
النوى وهو مظهر وصفي للإصابة بالملتوية البوابية

القسم العمل

ملخص البحث

المقدمة : يلعب الفيتامين B12 (الكوبالامين) دوراً هاماً في تكوين الحمض النووي الضروري للخلايا المتجددة بصورة مستمرة كالخلايا المكونة للدم و الخلايا الظهارية كما ويدخل في تركيب ميالين الألياف العصبية للمحافظة على وظيفة عصبية جيدة .

وعند تشخيص عوز الكوبالامين عادة مايوجد نقص في المستويات المصلية لـB12 مع مجموعة من التظاهرات السريرية والاستقلابية الشاذة.ومن الضروري معرفة السبب الكامن وراء هذا العوز، والذي في أغلب الأحيان يعزى إلى اضطراب في امتصاصه.

تعتبر الملتوية البوابية من أشيع الأسباب المؤدية لحدوث الداء القرصي الهضمي حول العالم، وأهم سبب لحدوث التهاب المعدة المزمن الذي يؤدي بدوره فيما بعد إلى حدوث ضمور في غدد مخاطية المعدة.

وهذا يقترح أنه من الممكن وجود علاقة ما بين الإصابة بالملتوية البوابية واضطراب امتصاص الكوبالامين.

الهدف: تحري العلاقة ما بين فقرالدم كبير الكريات بعوزالكوبالامين (B12) والتهاب المعدة بالملتوية البوابية، وتقييم دور المعالجة الثلاثية لاستئصال الملتوية البوابية في تصحيح فقرالدم بعوز فيتامين B12 .

الطرائق : أجريت دراسة حشدية مستقبليّة شملت على 104 مريض ممن شخص لديهم فقر دم بعوز فيتامين B12 ، وأجري لهم تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات من المعدة للدراسة النسيجية والبحث عن الإصابة بالملتوية البوابية.

كما تم إجراء كلا من المخبريات التالية: تعداد الدم الكامل مع الصيغة - لاكينات ديهيدروجيناز المصل - البيلروبين المباشر - البيلروبين اللامباشر - لطاخة الدم المحيطي - بزل نقي العظم.

تم إعطاء المعالجة الثلاثية لمدة 14 يوماً للمرضى إيجابيين الملتوية البوابية .

وأعيد التقييم بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج الثلاثي: (إجراء التنظير الهضمي مع خزعات معدة -CBC -B12 -LDH)

النتائج : من أصل 104 مريض، استكمل الدراسة 90 مريض لديهم عوز كوبالامين ، وبلغ عدد المرضى المشخص لديهم عوز B12 ولديهم إصابة بالملتوية البوابية(44) مريضاً (48,88%) من 90 ، ونجح استئصال الملتوية البوابية مع تحسن في فقر الدم وأرقام الكوبالامين في المصل عند (30) مريضاً من 44 بنسبة (68%).

الاستنتاج : يبدو أن الإصابة بالملتوية البوابية هو عامل مسبب لتطور عوز الكوبالامين عند البالغين. وأن استئصال الملتوية البوابية لوحده قادر على تصحيح النقص الحاصل في مستويات الكوبالامين في المصل، وتحسين فقر الدم عند هذه المجموعة من المرضى.

Summary

ABSTRACT

Background : Vitamin B₁₂ (B12; also known as cobalamin) is a B vitamin that has an important role in cellular metabolism, especially in DNA synthesis, methylation and mitochondrial metabolism . Evidence for vitamin B12 deficiency usually involves combinations of low serum vitamin B12 levels, clinical and metabolic abnormalities, and therapeutic response. Identification of the underlying cause is important in the diagnosis of vitamin B12 deficiency that is usually attributed to malabsorption. *Helicobacter pylori* is one of the most common causes of peptic ulcer disease worldwide and a major cause of chronic superficial gastritis leading to atrophy of gastric glands. It is suggested that there may be a casual relationship between *H. pylori* and food–cobalamin malabsorption.

Aim: to evaluate the *H. pylori* incidence in patients with vitamin B12 deficiency prospectively and to assess whether treatment for *H. pylori* infection could correct this deficiency over time.

Patients and Methods: We performed a prospective cohort study involving 104 patients who had anemia and vitamin B12 deficiency. An upper gastrointestinal endoscopy was performed and biopsy specimens for *Campylobacter*–like organisms tests and histological examination for *H. pylori* were obtained at the time of diagnosis. The diagnosis of *H. pylori* prompted a combination treatment.

Results: *Helicobacter pylori* was detected in 44 (48.88%) of 90 patients with vitamin B12 deficiency and eradication of *H. pylori* infection successfully improved anemia and serum vitamin B12 levels in 30 (68 %) of 44 infected patients.

Conclusions: *Helicobacter pylori* seems to be a causative agent in the development of adult vitamin B12 deficiency. Eradication of *H. pylori* infection alone may correct vitamin B12 levels and improve anemia in this subgroup of patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, vitamin B12 deficiency, upper gastrointestinal endoscopy.

تم تقسيم المرضى (104 مريض) بعد جمع العينات عوز B12 المقبولين في شعبي أمراض الدم والأمراض الهضمية إلى مجموعتين بعد إجراء التنظير الهضمي وأخذ خزعات :

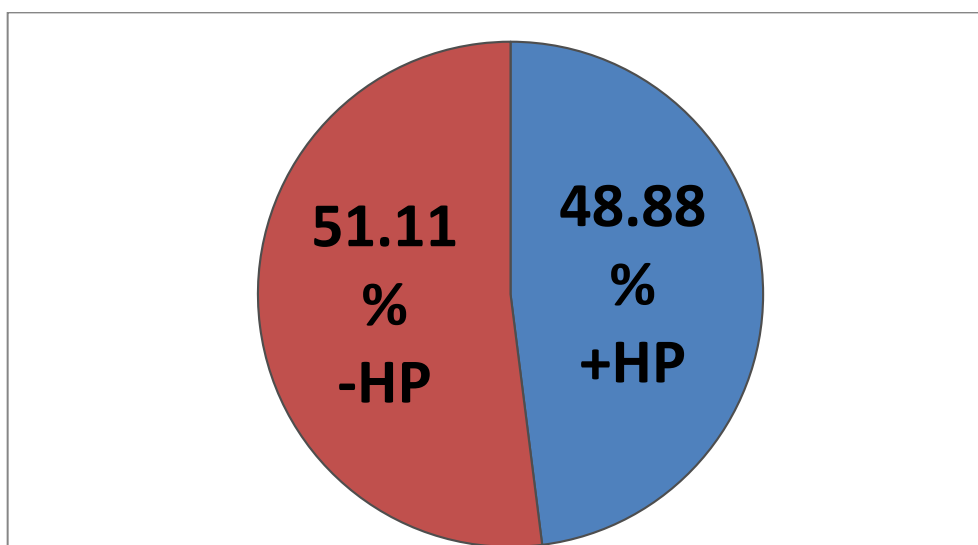
- المجموعة الأولى: عوز B12 إيجابي الـ HP: شملت 44 مريض بنسبة مئوية 48.88 % .
- المجموعة الثانية: عوز B12 سلبي الـ HP: وشملت 46 مريض بنسبة مئوية 51.11 % .

تم استبعاد 14 مريض من الدراسة بسبب تناول معالجة معيضة من الكوبالامين خلال الدراسة إما بشكل اعتباطي، أو معالجة خارج المشفى قبل وضع التشخيص النهائي. الجدول رقم (1)

الجدول رقم (1) التوزع حسب النسبة المئوية لتكرار المرضى في كلا المجموعتين

كل المرضى	HP +	- HP	
عدد المرضى	44	46	
النسبة المئوية	48.88%	51.11%	

شكل رقم (1) التوزع حسب النسب المئوية بين مجموعتي الدراسة



❖ التوزيع حسب الجنس :

شملت عينة الدراسة 90 مريضاً:

عدد المرضى الذكور كان 68 مريضاً (75,5%) أما عدد الإناث فكان 22 مريضةً (24,5%) من كامل العينة المدروسة. الجدول رقم (2) شكل (2).

• في المجموعة الأولى (إيجابي Hp):

عدد المرضى (44مريض) الذكور كان 32 مريضاً (72.72%) أما عدد الإناث فكان 12 مريضةً (27,27%) .شكل (3).

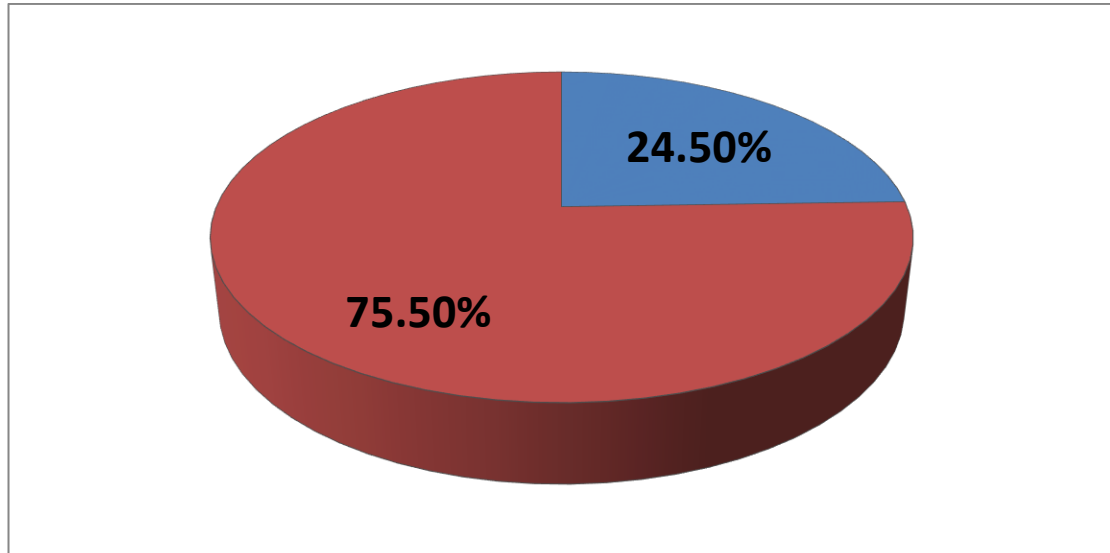
• في المجموعة الثانية (سلبي Hp):

عدد المرضى (46مريض) الذكور كان 36 مريضاً (78,26%) أما عدد الإناث فكان 10 مريضات (21,73%) . شكل (4)

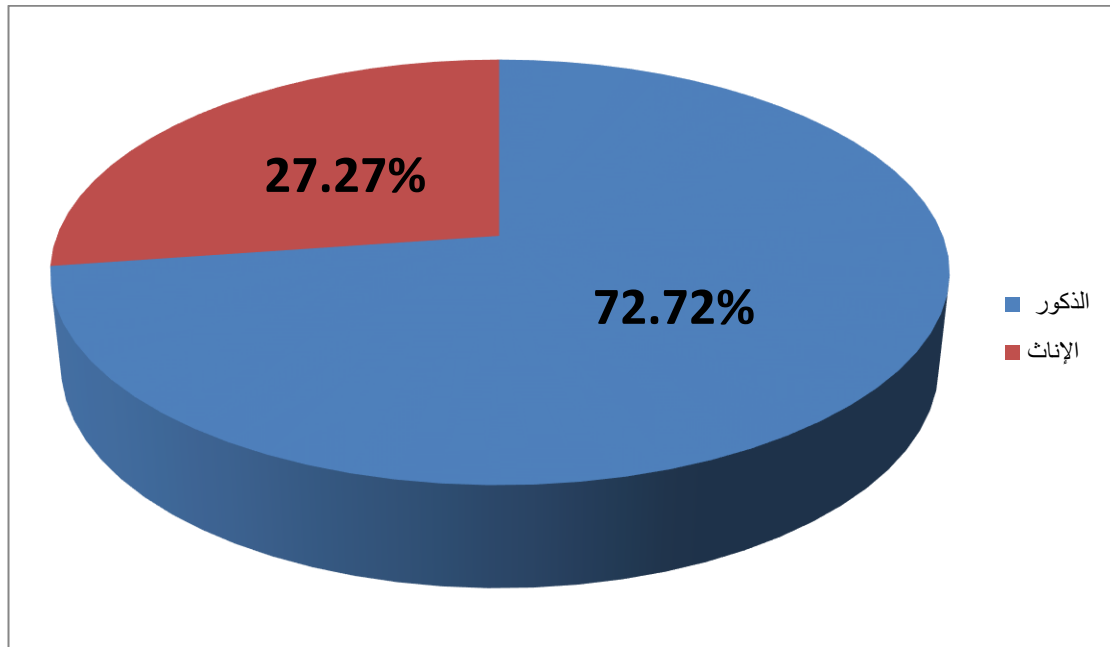
الجدول رقم (2) جدول تكرارات المرضى حسب الجنس في مجموعتي الدراسة

المجموعة الثانية N=46		المجموعة الأولى N=44		كل المرضى N=90		متغير الجنس
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%78,26	36	%72.72	32	%75.5	68	الذكور
%21,73	10	%27.27	12	%24.5	22	الإناث
%100	46	%100	44	%100	90	الكلي

شكل (2) توزيع مرضى الدراسة حسب الجنس عند كل المرضى



شكل (3) التوزيع حسب الجنس في المجموعة الأولى (إيجابي Hp)



❖ التوزيع حسب العمر :

لكل المرضى :

أفراد عينة جميع المرضى كانوا يتوزعون على أعمار من 18 سنة إلى 60 سنة
بمتوسط حسابي (46.13 ± 15.58)

الجدول رقم (3) نتائج اختبار T-test لتكرارات جميع المرضى حسب العمر

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	90	18	60	46.13	15.58

• المجموعة الأولى :

أفراد عينة جميع المرضى كانوا يتوزعون على أعمار من 18 سنة إلى 60 سنة
بمتوسط (14.28 ± 40)

الجدول رقم (4) نتائج اختبار T-test لتكرارات جميع المرضى حسب العمر

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	44	18	60	40	14.28

• المجموعة الثانية :

أفراد عينة جميع المرضى كانوا يتوزعون على أعمار من 20 سنة إلى 59 سنة بمتوسط (19.14 ± 50) .

الجدول رقم (5) نتائج اختبار T-test لتكرارات جميع المرضى حسب العمر

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	46	20	59	50	19.14

وبمقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة حصلنا على الجدول التالي:

جدول (6) نتائج اختبار (T-Test) مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة

العمر	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	T	P-value
	كل المرضى	90	46.13	15.58	-1.051	0,002
	Hp+	44	40	14.28		
	Hp_	46	50	19.14		

من الجدول نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.002$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($P\text{-value} = 0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة.

والعلاقة سلبية بين العمر والإصابة بالملتوية البوابية .

❖ النتائج المخبرية :

- عند كل المرضى :

• الهيماتوكريت (%):

كانت القيم من (18.3 - 31.13) بمتوسط حسابي (5.06 ± 22.77).

• حجم الكرية الوسطي (FL) MCV:

كانت القيم من (103.2 - 119.13) بمتوسط حسابي (6.8 ± 108.73)

• LDH (U/L) :

كانت القيم من (850 - 1640) بمتوسط حسابي (163.9 ± 1425.5)

• B12 (Pg/ml):

كانت القيم من (68.9 - 101.18 %) بمتوسط حسابي (6.44 ± 83.5)

• تعداد الكريات البيض (Cell/mm3):

وجد نقص بالكريات البيض (أقل من 4000 كرية/مم3) لدى إجراء تعداد الدم الكامل لدى 22 مريضاً (24%) من المرضى .

• تعداد الصفائح (Cell/mm3) :

وجد نقص الصفائح (أقل من 150 ألف /مم3) لدى 26 مريضاً (28%) من المرضى.

الجدول رقم (7) نتائج اختبار T-test لتكرارات القيم المخبرية عند كل المرضى

المتغيرات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
B12	83,5	6.44
HT	22,77	5,06
MCV	108,73	6,8
LDH	1425,5	163,9

❖ عند المجموعة الأولى :

• الهيماتوكريت (%) :

كانت القيم من (19.3 – 21.74) بمتوسط حسابي (20.52 ± 2.14) .

• حجم الكرية الوسطي (FL) MCV :

كانت القيم من (104 – 126) بمتوسط حسابي (115 ± 7)

• LDH (U/L) :

كانت القيم من (850 – 1640) بمتوسط حسابي (1245 ± 143.9)

• B12 (Pg/ml) :

كانت القيم من (78 – 87) بمتوسط حسابي (82.5 ± 7.14)

• تعداد الكريات البيض (Cell/mm3) :

وجد نقص بالكريات البيض (أقل من 4000 كرية/مم³) لدى إجراء تعداد الدم الكامل لدى 12 مريضاً (27.27%) من المرضى .

• تعداد الصفيحات (Cell/mm3) :

وجد نقص الصفيحات (أقل من 150 ألف /مم³) لدى 15 مريضاً (32.60%) من المرضى.

❖ عند المجموعة الثانية :

• الهيماتوكريت (%) :

كانت القيم من (20.3 - 27.6) بمتوسط حسابي (1.34 ± 23.95).

• حجم الكرية الوسطي (FL) MCV:

كانت القيم من (102.9 - 107.1) بمتوسط حسابي (4 ± 105)

• LDH (U/L) :

كانت القيم من (750 - 1540) بمتوسط حسابي (113.9 ± 1145)

• B12 (Pg/ml) :

كانت القيم من (68 - 121) بمتوسط حسابي (6.14 ± 94.5)

• تعداد الكريات البيض (Cell/mm3):

وجد نقص بالكريات البيض (أقل من 4000 كرية/مم³) لدى إجراء تعداد الدم الكامل لدى 10 مرضى (45.45%).

• تعداد الصفيحات (Cell/mm3) :

وجد نقص الصفيحات (أقل من 150 ألف /مم³) لدى 11 مريضاً (42.30%) من المرضى.

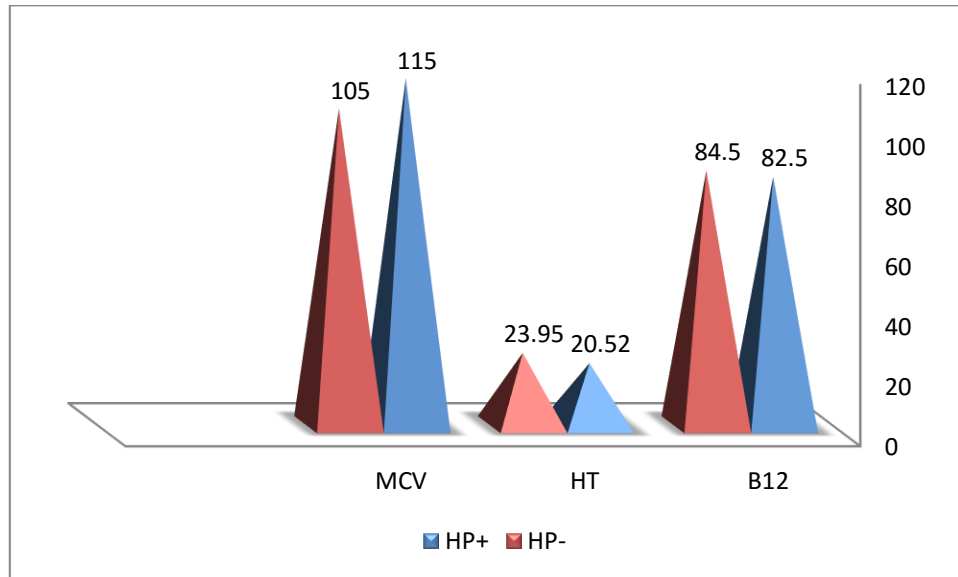
الجدول رقم (8) نتائج اختبار T-test لتكرارات القيم المخبرية في مجموعتي الدراسة

المتغيرات	كل المرضى	مجموعة Hp+		مجموعة Hp -		P- valu	
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري		
HT	22,77	5,06	20.52	2.14	23.95	1.34	0.001
MCV	108,73	6,8	115	7	105	4	0.011
LDH	1425,5	163,9	1245	143.9	1145	113.9	0.06
B12	83,5	6.44	82.5	7.14	94.5	6.14	0.025

- كان متوسط الهيماتوكريت عند مرضى المجموعة الأولى (20.52 ± 2.14) وعند مرضى المجموعة الثانية (23.95 ± 1.34) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-valu} = 0.001$).
- كان متوسط MCV عند مرضى المجموعة الأولى (115 ± 7) وعند مرضى المجموعة الثانية (105 ± 4) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-valu} = 0.011$).
- كان متوسط LDH عند مرضى المجموعة الأولى (1245 ± 143.9) وعند مرضى المجموعة الثانية (1145 ± 113.9) مع فارق غير مهم إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-valu} = 0.06$).

- كان متوسط B12 عند مرضى المجموعة الأولى (82.5 ± 7.14) وعند مرضى المجموعة الثانية (94.5 ± 6.14) مع فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-value} = 0.025$). جدول (8)

شكل (4) التوزيع حسب المتوسط الحسابي للمتغيرات المخبرية :

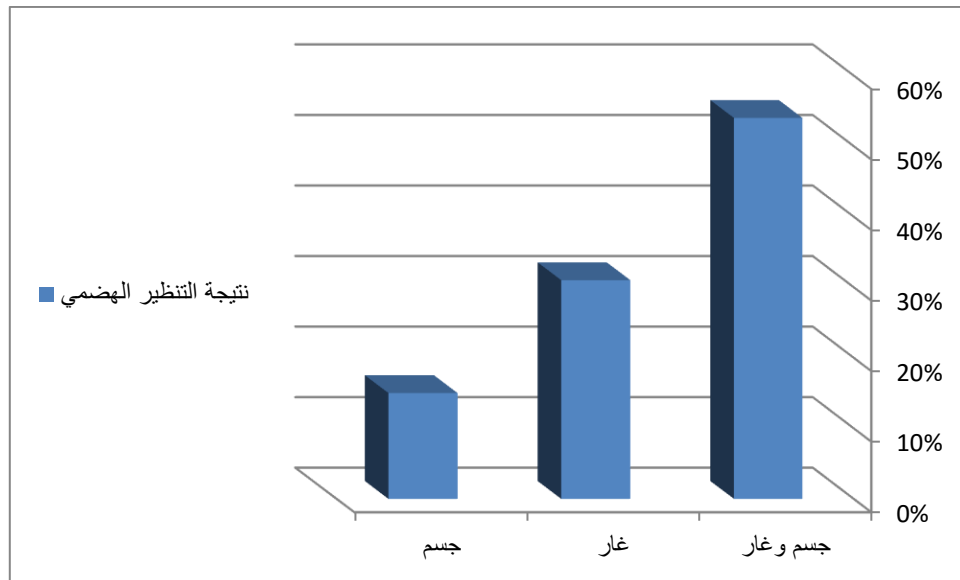


✿ التنظير الهضمي العلوي والخزعات :

تم كشف الملتوية البوابية لدى 44 مريضاً بنسبة 48.88% (المجموعة الأولى) من المرضى، وذلك عبر إجراء خزعات معدية من الغار ومن الجسم وكانت نسب وجود الملتوية البوابية كما يلي :

- في الجسم والغار لدى 24 مريضاً 54%
- في الغار فقط لدى 14 مريضاً 31%
- في الجسم فقط 6 مرضى 15%

شكل (5) التوزع حسب نتيجة التنظير العلوي والخزعات



الدراسة الدموية النوعية (بزل النقي - اللطاخة الدموية):

◆ أظهر فحص اللطاخة المحيطية :

كبر حجم الكريات لدى جميع المرضى، وأظهر أيضاً اختلاف حجم وشكل الكريات لدى كل المرضى، كما أظهر زيادة في تقصص العدلات لدى 62 مريضاً (68.88%) من المرضى، وأظهر نقصاً في الكريات البيض لدى 30 مريضاً (33%) من المرضى ، أما نقص الصفيحات فقد ظهر لدى 34 مريضاً (38%) من المرضى .

◆ بزل النقي:

– أظهر البزل زيادة في خلوية النقي لدى 72 مريضاً (80%) من المرضى وكانت الخلوية طبيعية لدى باقي المرضى.

– تبدلات عرطة صريحة في السلسلة الحمراء لدى كل المرضى، ووجدت أجسام هاول جولى في الأرومات الحمراء المتأخرة لدى 42 مريضاً (46,66%) من المرضى .

– زيادة في خليفات النقي العملاقة لدى كل المرضى.

– سلسلة النواءات كانت عرطة قليلة الإنتاج همة لدى معظم المرضى .

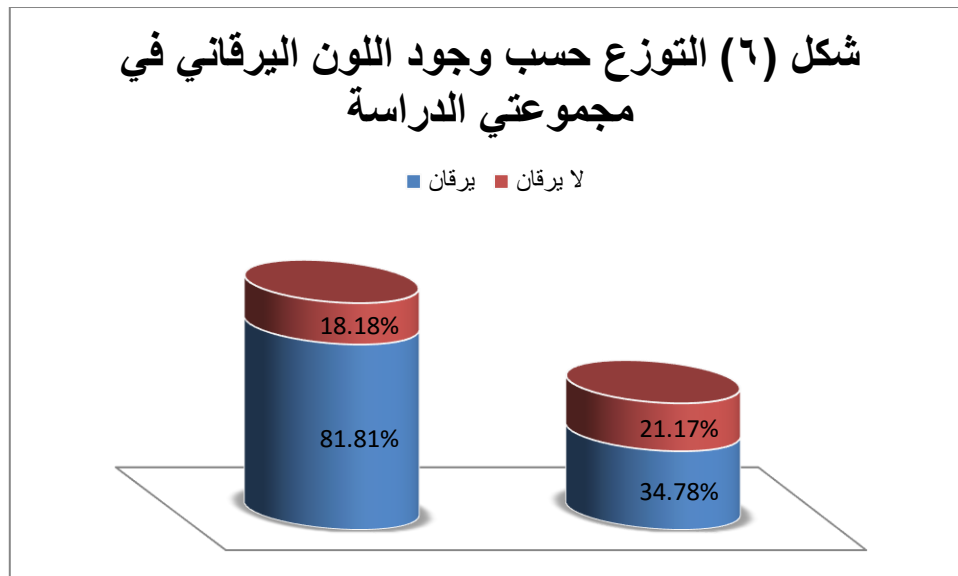
✿ الدراسة السريرية :

▪ وجد اللون اليرقاني عند 52 مريضاً (57 %) من كل المرضى (90 مريض (

▪ بينما لم يظهر اللون اليرقاني لدى المرضى الباقين 38 مريض (42.22%)

✓ في المجموعة الأولى (Hp+): لوحظ وجود اللون اليرقاني لدى 36 مريض (81.81 %)، ولم يظهر لدى 8 مريض منهم بنسبة (18.18%).

✓ في المجموعة الثانية (Hp-): لوحظ وجود اللون اليرقاني عند 16 مريض (34.78 %) ولم يظهر اللون اليرقاني عند 10 مريض بنسبة (21.17%)



✿ دراسة الاستجابة للعلاج :

• في المجموعة الأولى إيجابي Hp :

تم تطبيق المعالجة الثلاثية لاستئصال الملتوية البوابية عند المرضى المصابين بالتهاب المعدة بالملتوية البوابية ، وشملت المعالجة الثلاثية :

- Amoxicillin 1g مرتان يومياً
- Esomeprazole 40 mg مرتان يومياً
- Levofloxacin 500 mg مرة يومياً

استمرت المعالجة الثلاثية مدة 14 يوماً، وبعد 4 أسابيع من انتهاء المعالجة الثلاثية قمنا بإعادة التنظير الهضمي وأخذ خزعات من جسم وغار المعدة لتحري نجاح استئصال الملتوية البوابية ، كما قمنا بإعادة التحاليل التالية :

الهيماتوكريت ، المناسب الكروية ، الكوبالامين في المصل ، LDH .

وقيم التحسن كانت حسب المعايير التالية :

HT < 40 عند الرجال و < 36 عند النساء .

MCV > 100 فمتولتر .

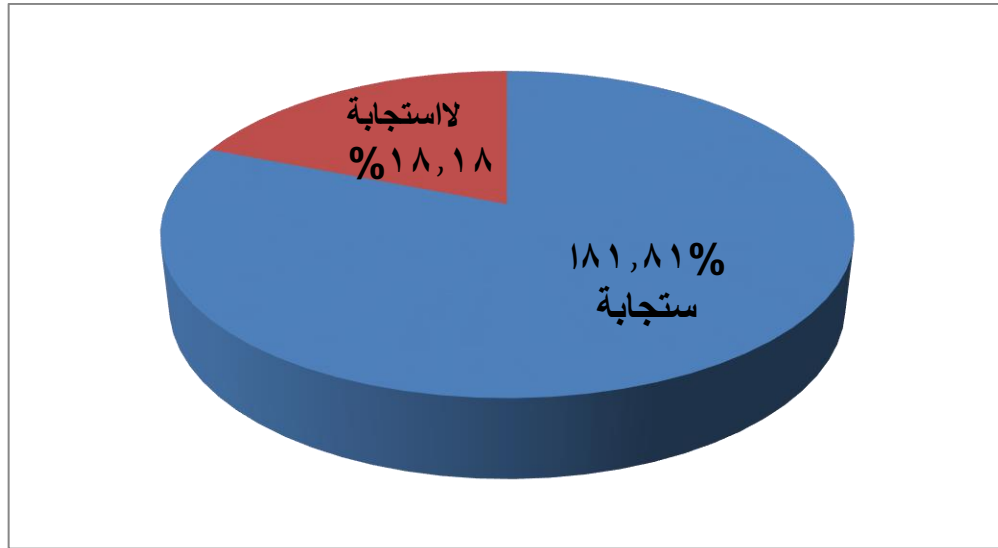
LDH > 200 وحدة/لتر .

عيار الكوبالامين في المصل < 240 بـكغ/مل.

• كانت النتائج :

من بين 44 مريضاً تم استئصال الملتوية البوابية بنجاح لدى 36 مريضاً (81.81%) من المرضى و 8 مرضى لم تستأصل الملتوية البوابية لديهم بعد العلاج الثلاثي (18.18%) .

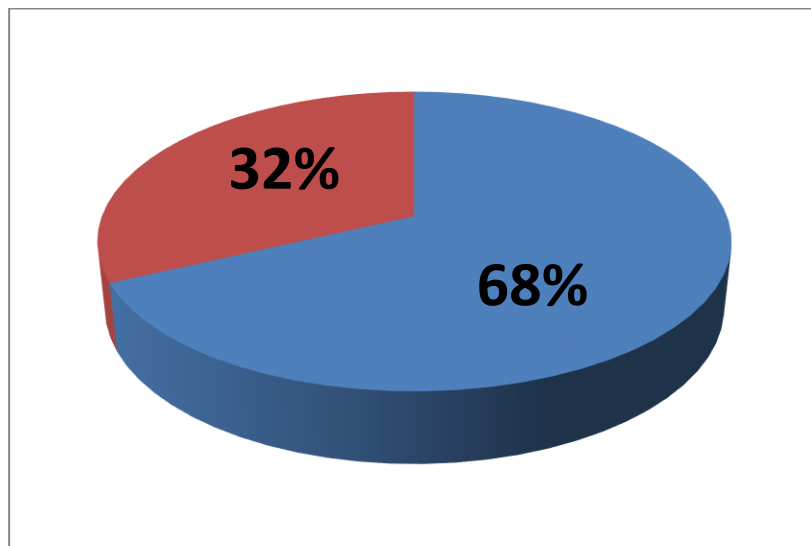
شكل (7) النسبة المئوية لنجاح استئصال الملتوية البوابية في المجموعة الأولى



تحسنت أرقام الهيماتوكريت و MCV بشكل تام لدى 30 مريضاً بنسبة مئوية (68%) من المرضى المصابين بالملتوية البوابية.

وبالتالي 14 مريض (6 مرضى ممن استئصلت لديهم الملتوية البوابية لم تتحسن أرقام القيم الدموية لديهم بالإضافة إلى 8 مرضى لم يتم استئصال الملتوية البوابية لديهم) تلقوا معالجة معيضة بالكوبالامين لاحقاً.

شكل (8) النسبة المئوية لتحسن أرقام الهيماتوكريت و MCV بعد المعالجة الثلاثية في المجموعة الأولى .



• الهيماتوكريت (%) :

كانت القيم من (36 – 39.66) بمتوسط حسابي (5.56 ± 37.94) .

• حجم الكرية الوسطي (FL) MCV:

كانت القيم من (84.36 – 90) بمتوسط حسابي (5.29 ± 87.18)

• LDH (U/L) :

كانت القيم من (110 – 199) بمتوسط حسابي (23.9 ± 154.5) .

• B12 (Pg/ml) :

كانت القيم من (258 – 488) بمتوسط حسابي (59 ± 373) جدول (9).

الجدول رقم (9) نتائج اختبار T-test لتكرارات القيم المخبرية في المجموعة الأولى قبل وبعد العلاج

القيم المخبرية	قبل العلاج	بعد العلاج	P-valu
B12	7.14 ± 82.5	59 ± 373	0.003
HT	2.14 ± 20.52	5.56 ± 37.94	0.001
MCV	7 ± 115	5.29 ± 87.18	0.008
LDH	143.9 ± 1245	23.9 ± 154.5	0.006

• كان متوسط B12 عند مرضى المجموعة الأولى قبل العلاج (7.14 ± 82.5)

وأصبح بعد العلاج (59 ± 373) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين

. ($0.003 = P\text{-valu}$).

• كان متوسط الهيماتوكريت عند مرضى المجموعة الأولى قبل العلاج (2.14±20.52) وأصبح بعد العلاج (5.56± 37.94) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين (P=valu=0.001).

• كان متوسط MCV عند مرضى المجموعة الأولى قبل العلاج (115±7) وأصبح بعد العلاج (5.29± 87.18) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين (P=valu=0.008).

• كان متوسط LDH عند مرضى المجموعة الأولى (±143.9 1245) وأصبح بعد العلاج (23.9± 154.5) مع فارق مهم إحصائياً قبل وبعد العلاج (P=valu=0.006). جدول (9)

- وبذلك يكون تأثير استئصال الملتوية البوابية حسب اختبار STUDENT :

1- على مستوى الهيماتوكريت قبل وبعد العلاج (ارتفاع المستوى بعد العلاج (0.001=P=valu

2- على مستوى حجم الكرية الحمراء الوسطي قبل وبعد العلاج (انخفاض حجم الكرية الوسطي (0.008=P=valu

3- على مستوى LDH قبل وبعد العلاج (انخفاض المستوى للمستويات الطبيعية (0.006=P=valu

4- على مستوى عيار الكوبالامين قبل وبعد العلاج (ارتفاع المستوى بعد العلاج (0.003 =P=valu). جدول (10)

جدول (10) اختبار STUDENT لدراسة تأثير استئصال الملتوية البوابية على مستويات الهيماتوكريت والكوبالامين و LDH و MCV في المجموعة الأولى قبل وبعد العلاج

المتغيرات	الفرق بين الوسطين قبل وبعد المعالجة الثلاثية	النتيجة	T المحسوبة	P
HT	17.42-	ارتفاع HT	13.46-	0.001
MCV	27.82	انخفاض MCV	6.83	0.008
LDH	1215.9	انخفاض LDH	7.11	0.006
B12	174.6-	ارتفاع B12	8.91-	0.003

وبدراسة العلاقة بين القيم المخبرية بعد المعالجة الثلاثية والكوبالامين :

- علاقة إيجابية بين قيم B12 بعد العلاج وقيم الهيماتوكريت ($p\text{-}rr=0.87$)
 $valu=0.013$ وهي أصغر من 0.05 ذات دلالة هامة إحصائياً)
- علاقة سلبية بين قيم B12 بعد العلاج وقيم حجم الكرية الحمراء الوسطي ($rr=0.93\text{-}$ و $p\text{-}valu=0.001$ وهي أصغر من 0.05 ذات دلالة هامة إحصائياً)
- علاقة سلبية بين قيم B12 بعد العلاج وقيم LDH ($rr=0.89\text{-}$)
و $p\text{-}valu=0.002$ وهي أصغر من 0.05 ذات دلالة هامة إحصائياً).

جدول (11) معامل ارتباط PEARSON لـ 44 مريضاً بعد المعالجة الثلاثية بين B12 والمتغيرات الأخرى

LDH	MCV	HT	B12 N=44
-0.89	-0.93	0.87	معامل PEARSON
0.002	0.001	0.013	P

• **التنظير الهضمي بعد العلاج :**

هناك 8 مرضى لم تنجح المعالجة الثلاثية لديهم وبقيت الخزعات إيجابية الملتوية البوابية ولم يتحسن فقر الدم لديهم وتم البدء بالمعالجة المعيضة بالكوبالامين إضافة لذلك تم البدء ببرنامج علاجي آخر لاستئصال الملتوية البوابية.

في حين بعد العلاج الثلاثي تحسن فقر الدم كبير المناسب لدى 30 من 44 مريض وتوزع هؤلاء المرضى حسب المنطقة من المعدة المستعمرة بالملتوية البوابية بعد إعادة التنظير وإعادة الخزعات ومقارنتها مع نتائج الخزعات المجراة قبل العلاج :

• من 24 مريض (الاستعمار جسم وغار) تحسن 20 مريض بنسبة مئوية 83.33 % .

• من 14 مريض (الاستعمار غار) تحسن 6 مرضى بنسبة مئوية 42.85 % .

• من 6 مرضى (الاستعمار جسم) تحسن منهم 4 مرضى بنسبة مئوية 66.66 % . جدول (12)

وقد لاحظنا أن المرضى الذين لديهم ضمور صريح في جسم المعدة لم يستجيبوا على العلاج الثلاثي واستمر فقر الدم لديهم بغض النظر عن استئصال الملتوية البوابية حيث تم استئصال الملتوية البوابية لدى 4 منهم ولكن لم يتحسن فقر الدم لديهم .

وكذلك مريضين من (6 مرضى استعمار جسم) لم تنجح محاولة الاستئصال لديهما ولم يتحسن فقر الدم لديهما مما اضطرنا للبدء بالمعالجة المعیضة للكوبالامين لدى هؤلاء المرضى .

ربما يعود ذلك للتموت التام للخلايا الجدارية المفترزة للعامل الداخلي .

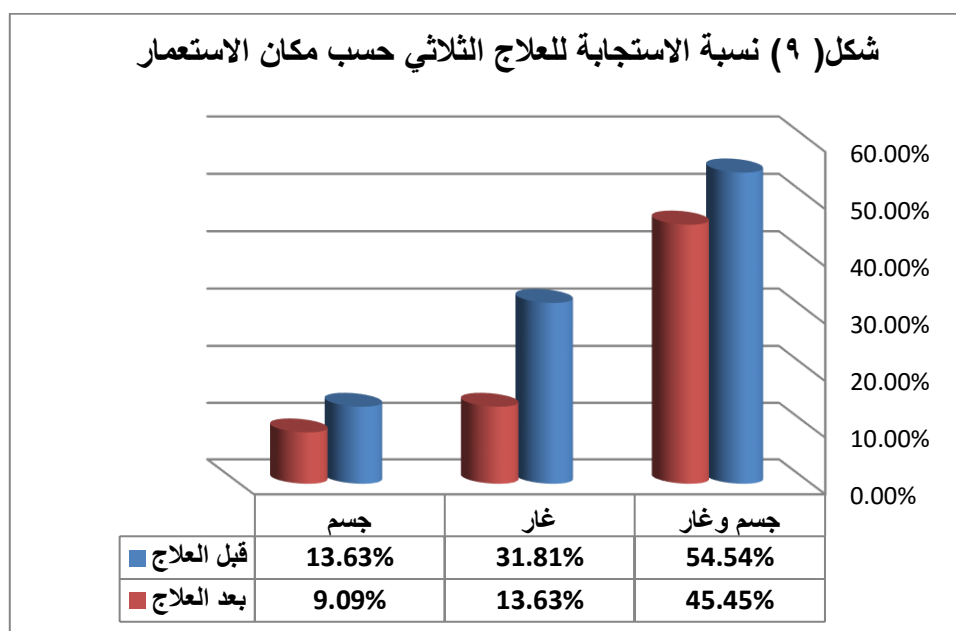
جدول (12) اختبار T-test لتكرارات الخزعة والاستجابة على العلاج في المجموعة الأولى

خزعة	قبل العلاج N%	بعد العلاج N%	P-valu
جسم وغار	24 مريض %54.54	20 %54.45	0.001
غار	14 مريض %31.81	6 %13.63	0.91
جسم	6 مريض %13.63	4 %9.09	0.002

• كان التوضع الأشيع لاستعمار الملتوية البوابية في الجسم والغار معاً عند 24 مريض %54.54 من مرضى المجموعة الأولى (44مريض) . تحسن منهم 20 مريض بنسبة (%45.45) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين (P-valu=0.001).

• تلاه في الغار عند 14 مريض %31.81 من مرضى المجموعة الأولى (44مريض) . تحسن منهم 6 مرضى بنسبة (%13.63) مع فارق غير مهم إحصائياً بين المجموعتين (P-valu=0.091).

- التوضع في الجسم عند 6 مرضى (13.63%) من مرضى المجموعة الأولى (44 مريض) . تحسن منهم 4 مرضى بنسبة (9.09%) مع فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-valu} = 0.002$). شكل (9)



هذا وقد زال اللون اليرقاني بعد المعالجة وفي هذا نفصل :

- المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية تم وضعهم على معالجة بالكوبالامين خلال أسبوعين من المعالجة وسطياً زال اللون اليرقاني .
- أما المرضى المصابين بالملتوية البوابية فقد وضعوا على المعالجة الثلاثية وكانت النتائج كما يلي : نجح الاستئصال لدى 36 مريضاً وزال اللون اليرقاني لدى 30 منهم خلال 4 أسابيع بعد انتهاء العلاج الثلاثي، بينما لم يزل اللون اليرقاني لدى الباقين لعدم الاستجابة للعلاج الثلاثي .

وبالتالي يكون توزع المرضى بعد انتهاء الدراسة :

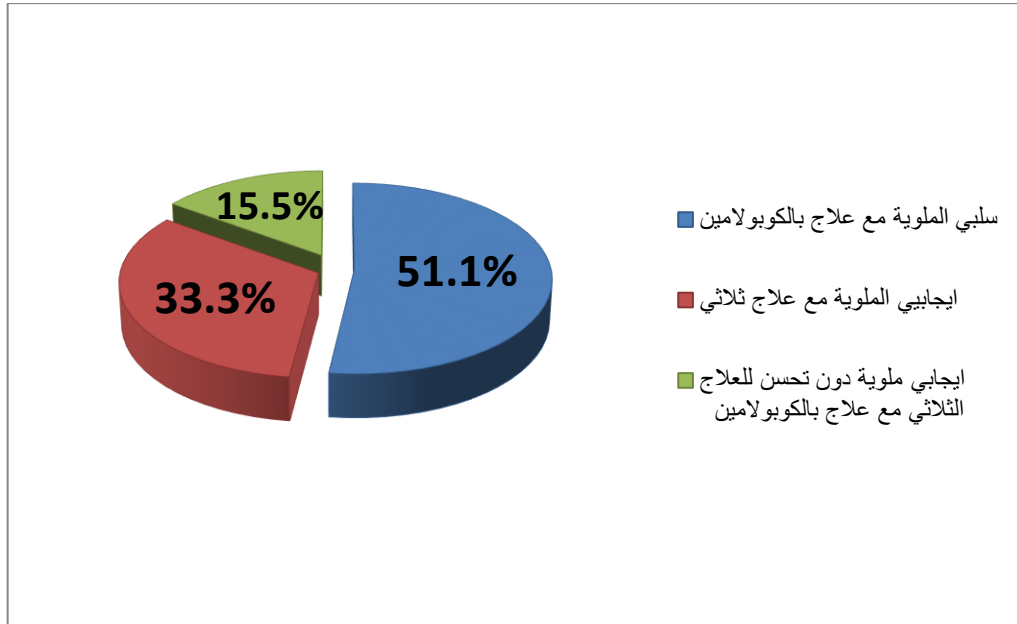
✓ المجموعة الأولى (Hp+ 44 مريضاً):

30 مريضاً منهم بنسبة مئوية (33.33%) تراجع فقر الدم كبير الكريات لديهم بعد المعالجة الثلاثية بدون معالجة معيضة بالكوبالامين و 14 مريضاً بنسبة مئوية (15.55%) لم يتحسنوا على المعالجة الثلاثية وتلقوا معالجة معيضة بالكوبالامين لاحقاً .

✓ المجموعة الثانية (- HP 46 مريضاً):

نسبتهم (51.11%) تلقوا معالجة معيضة بالكوبالامين مباشرة لعدم إصابتهم بالملتوية البوابية.

شكل (10) التوزع حسب الاستجابة للعلاج عند كل المرضى



🌀 المناقشة:

شملت الدراسة 90 مريضاً مشخص لهم عوز B12 ومقبولون في الشعبة الهضمية والدموية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين منهم 68 مريضاً (75.5%) و 22 مريضة (24.5%).

✓ المجموعة الأولى (إيجابي الملتوية البوابية) :

كانت نسبة المرضى الذين لديهم الإصابة بالملتوية البوابية 48.88% (44 مريضاً) .

عدد الذكور المصابين بالملتوية البوابية كان 32 من أصل 44 مريضاً (72.72 %) وعدد الإناث 12 مريضة (24.5%).

✓ المجموعة الثانية (سلبي الملتوية البوابية) :

(46 مريضاً بنسبة 51.11%) الذكور 36 مريض 78,26% و الإناث 10 مريضات 21,73%.

المعدل الوسطي للأعمار عند المصابين بالملتوية البوابية كان 40 عاماً أما المعدل الوسطي للأعمار عند غير المصابين فكان 50 عاماً، حيث أن نسبة الإصابة تكثر عند الفئات العمرية الأصغر .

🌀 من الناحية السريرية :

وجد اللون اليرقاني أو تحت اليرقاني عند 52 مريضاً (57.77 %) إذ وجد اللون اليرقاني الصريح لدى 22 مريضاً 24.44% ، بينما وجد اللون تحت اليرقاني لدى 30 منهم 30% ، والتفسير العلمي لذلك هو بسبب الانحلال الكبير للكريات الحمراء داخل النقي وبالتالي ارتفاع نسبة البيليروبين غير المباشر.

بينما لم يظهر اللون اليرقاني لدى المرضى الباقين مع العلم أن البيليروبين كان مرتفعاً عند كل المرضى، ويعود ذلك إلى أن البيليروبين يجب أن يرتفع فوق 2 مغ / دل حتى يظهر اللون اليرقاني.

هذا وقد زال اللون اليرقاني بعد المعالجة وفي هذا نفصل :

المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية تم وضعهم على معالجة بالكوبالامين خلال أسبوعين من المعالجة وسطياً زال اللون اليرقاني، أما المرضى المصابين بالملتوية البوابية فقد وضعوا على المعالجة الثلاثية وكانت النتائج كما يلي :

نجح الاستئصال لدى 36 مريضاً وزال اللون اليرقاني لدى 30 منهم خلال 4 أسابيع بعد انتهاء العلاج الثلاثي، بينما لم يزل اللون اليرقاني لدى الباقين لعدم الاستجابة للعلاج الثلاثي .

● مخبرياً :

● كان فقر الدم متفاوتاً لدى المرضى وكان متوسط الهيماتوكريت 22.77 ، لكن لوحظ أن شدة فقر الدم أكبر لدى المرضى المصابين بالملتوية البوابية ، إذ أن متوسط الهيماتوكريت كان 20.52 وبانحراف معياري 2.14، بينما عند المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية كان متوسط الهيماتوكريت 23.95 والانحراف المعياري 1.34 ($P\text{-valu}=0.001$) .

قد يعود ذلك إلى أن التهاب المعدة الفعال بالملتوية البوابية يساهم في زيادة شدة فقر الدم بتأثير مباشر من الملتوية البوابية ، ولكن ذلك لم يثبت بشكل قاطع حتى الآن .

● المناسب الكريوية أيضاً وجدنا فيها اختلافاً عند المصابين وغير المصابين بالملتوية البوابية حيث :

- كان متوسط حجم الكرية الوسطى MCV لدى المرضى المصابين بالملتوية البوابية 115 فمتولتر والانحراف المعياري 7 ، أما المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية فقد كان حجم الكرية الوسطى 105 والانحراف المعياري 7 -p (valu=0.011)

وهذا يدعم الفرضية القائلة بوجود علاقة مباشرة بين فقر الدم كبير الكريات والتهاب المعدة بالملتوية البوابية .

- لوحظ نقص الكريات البيض أقل من 4000/مم³ لدى 22 مريضاً (24%) من المرضى بينما كان العدد طبيعياً لدى المرضى الآخرين.
- كما لوحظ نقص الصفائح أقل من 150 ألف /مم³ عند 26 مريضاً (28%) من المرضى

وقد تحسنت هذه الاضطرابات خلال أسبوعين من المعالجة المعيشية بالكوبالامين عند المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية وكذلك خلال أربع أسابيع بعد المعالجة الناجحة لاستئصال الملتوية البوابية عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية.

- عيار خميرة اللاكتات دي هيدروجيناز كان مرتفعاً لدى كل المرضى وبدرجات متفاوتة وكان المعدل الوسطى للارتفاع 1425.5 والانحراف المعياري 163 وكان المعدل الوسطى لـ LDH عند المرضى HP- يساوي 1145 والانحراف المعياري 113.9.

أما المرضى HP+ فقد كان المعدل الوسطى 1245 والانحراف المعياري 143.9.

هذا وقد انخفض عيار LDH بعد المعالجة المعیضة بالكوبالامين عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية خلال أسبوعين وكذلك بعد 4 أسابيع من المعالجة الثلاثية للمصابين لمتوسط حسابي (23.9 ± 154.5) (P-value=0.06).

- عيار الكوبالامين في المصل كان منخفضاً لدى جميع المرضى حيث كان المعدل الوسطي 83.5 بكغ/مل والانحراف المعياري 44.6.

أما عند مجموعة المرضى المصابين بالملتوية البوابية فكان المعدل الوسطي 82.5 والانحراف المعياري 7.14 ، بالمقابل عند المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية فكان المعدل الوسطي لعيار الكوبالامين 94.5 والانحراف المعياري 6.14.

مما يشير لانخفاض عيار الكوبالامين في المصل عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية ، وبدرجة أكبر من المرضى الآخرين (P-value=0.025).

هذا وقد ارتفع عيار الكوبالامين في المصل بعد العلاج الثلاثي للملتوية البوابية بمتوسط حسابي (59 ± 373) (p-value=0.003)

🌀 الطاخة الدموية:

- لوحظ كبر حجم الكريات واختلاف بالأشكال والأحجام لدى جميع المرضى.
- زيادة نقص العدلات لدى 62 مريضاً (68.88%).

🌀 بزل النقي:

- كان البزل زائد الخلوية لدى 72 مريضاً من أصل 90 أي 80% من المرضى ، أما المرضى الآخرين فقد كانت الخلوية طبيعية، حيث اعتبرت الخلوية الطبيعية تتراوح ما بين 25-60 % من المحضر .
- كما وجدنا تبدلات عرطلة صريحة في السلسلة الحمراء لدى كل المرضى ، ووجدت أجسام هاول جولي في الأرومات الحمر المتأخرة لدى 42 مريضاً 46% .

- زيادة في خلفيات النقي العملاقة لدى كل المرضى .
- سلسلة النواءات كانت عرطلة وهرمة وقليلة الإنتاج عند معظم المرضى.

🌀 التنظير الهضمي والخزعات :

تم كشف الملتوية البوابية لدى 44 مريضاً 48.88% من المرضى وذلك عبر إجراء خزعات معدية من الغار ومن الجسم وكانت نسب وجود الملتوية البوابية كما يلي :

- في الجسم والغار لدى 24 مريضاً 54,54%
- في الغار فقط لدى 14 مريضاً 31,81 %
- في الجسم فقط 6 مرضى 13,63%

بعد العلاج الثلاثي تحسن فقر الدم لدى 30 مريضاً فقط وتوزع هؤلاء المرضى على الشكل التالي :

- 20 مريض الإصابة في الجسم والغار 45.45%
- 6 مرضى الإصابة في الغار فقط 13.63%
- 4 مرضى الإصابة في جسم المعدة فقط 9,09%

وبمقارنة النتائج كانت الإصابة أشيع بالغار والجسم معاً مع استجابة أكبر لهذا التوضع ($P\text{-valu}=0.001$) واستجابة جيدة في الجسم ($P\text{-valu}=0.002$) ، مع استجابة ضعيفة في الغار ($P\text{-valu}=0.091$).

وقد لاحظنا أن المرضى الذين لديهم ضمور صريح في جسم المعدة لم يستجيبوا على العلاج الثلاثي واستمر فقر الدم لديهم بغض النظر عن استئصال الملتوية البوابية، حيث تم استئصال الملتوية البوابية لدى 4 منهم ولكن لم يتحسن فقر الدم لديهم .

وكذلك مريضين من 6 مرضى (الاستعمار في الجسم) اللذين لم تنجح محاولة الاستئصال لديهما لم يتحسن فقر الدم لديهما مما اضطرنا للبدء بالمعالجة المعیضة لدى هؤلاء المرضى .

ربما يعود ذلك للتموت التام للخلايا الجدارية المفترزة للعامل الداخلي .

🌀 مقارنة مع النتائج العالمية :

◆ الدراسة الأولى : دراسة Kaptan et al

دراسة أجريت في أكاديمية غولهان الطبية العسكرية بمدينة أنقرة في تركيا في الفترة ما بين 1994-1999. ونشرت عام 2000

الهدف من الدراسة كان تقييم دور الملتوية البوابية عند مرضى فقر الدم بعوز الكوبالامين ، وتقييم تأثير معالجة الإصابة بالملتوية البوابية في تصحيح فقر الدم لدى هؤلاء المرضى .

تمت الدراسة على 138 مريضاً مصابين بفقر دم بعوز الكوبالامين ، أجري لجميع المرضى تنظيراً هضمياً علوياً لتقييم الضمور المعدي و شدته مع أخذ خزعات معدية لتحري وجود الملتوية البوابية .

تم كشف الملتوية البوابية لدى ٧٧ مريضاً (٦٥ %) من أصل 138 و قد تحسن فقر الدم لدى 31 مريضاً منهم (40 %) بعد استئصال الملتوية البوابية .

أما دراستنا :

شملت 90 مريضاً منهم 68 مريضاً (75.5%) و 22 مريضة (24.5%)

كانت نسبة المرضى الذين لديهم الإصابة بالملتوية البوابية 48,88% (44 مريضاً) وهي مقارنة لنتائج الدراسة التركية (56%).

عدد الذكور المصابين بالملتوية البوابية كان 32 من أصل 44 مريضاً (73 %) وعدد الإناث 12 مريضة.

يرجع هذا الاختلاف عن النسب العالمية إلى استبعاد عدد من المرضى، وذلك إما بسبب المعالجة السابقة بالكوبالامين وقبل وضع التشخيص النهائي، أو إلى رفض المرضى إجراء التنظير الهضمي أو أي من الإجراءات الأخرى ، وكان معظم المرضى المستبعدين من النساء .

وهذه النسبة ذكور / إناث مختلفة عن النسب العالمية التي تظهر رجحاناً في إصابة الإناث إلى الذكور حيث: في الدراسة التركية التي أجريت بين عامي 1994-1999 كانت نسبة الإناث المصابات بفقر الدم كبير الكريات بعوز الكوبالامين 73 % .

◆ الدراسة الثانية : دراسة Sarari et al

دراسة أجريت في جامعة بيبير زيت في رام الله في الأراضي الفلسطينية بين عامي 2003-2004 ونشرت في عام 2008.

تم خلال الدراسة تقييم 60 مريضاً لديهم التهاب معدة شخص خلال إجراء تنظير هضمي علوي، حيث تم أخذ خزعات معدية من أجل الفحص النسيجي كما أجري اختبار اليورياز لتحري الإصابة المعدية بالملتوية البوابية .

تم كشف الملتوية البوابية لدى 43 مريضاً (71.7%) من أصل 60 مريضاً ، نسبة الرجال كانت 43/24 و المجال العمري تراوح بين 18 و 82 عاماً ، المعدل العمري 43 و الانحراف المعياري 17.

تم خلال الدراسة تقسيم المرضى بناء على الفئة العمرية إلى ثلاثة فئات:

1- من 18 - 39 عام

2- من 40 - 59 عاماً

3- < 60 عاماً

كانت نتائج الدراسة على الشكل التالي :

• الإصابة بالملتوية البوابية كانت :

* 56% عند الفئة الأولى

* 21.7% عند الفئة الثانية

* 21.7% عند الفئة الثالثة

- وقد وجد خلال الدراسة أن 43/29 من المرضى المصابين بالملتوية البوابية (67%) لديه عوز في الكوبالامين حيث كان المعدل الوسطي للكوبالامين لديهم 207 و الانحراف المعياري 21، بينما عند غير المصابين 419 والانحراف المعياري 39.

وقد وجدت علاقة وثيقة بين الإصابة بالملتوية البوابية وعوز الكوبالامين حيث كانت $(p<0.05)$.

• كما وجد خلال الدراسة زيادة في حجم الكرية الوسطي $MCV < 90$ لدى 43/29 من المرضى المصابين بالملتوية البوابية (67%)، وقد وجدت علاقة أكيدة بين الإصابة بالملتوية البوابية وارتفاع (MCV) حيث كانت $(p<0.05)$.

◆ محددات الدراسة :

- صغر حجم العينة .
- صعوبة ومعوقات متابعة المرضى (عدم التزام المرضى بالمراجعات والاستقصاءات) .
- حجم الخزعة ونتائج الخزعات حسب توجه وأسلوب المشرح المرضي القارئ.
- الكلفة العالية لدراسة الخزعات
- أخذ العلاجات المعيشية للكوبالامين خارجياً أثناء فترة الدراسة.

◆ الخلاصة والتوصيات :

- (1) شكلت الإصابة بالملتوية البوابية تقريباً نصف حالات فقر الدم كبير الكريات بعوز الكوبالامين
- (2) كان المعدل الوسطي للأعمار عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية 40 عاماً أما عند غير المصابين فقد كان 50 عاماً
- (3) أدت المعالجة الثلاثية للملتوية البوابية إلى الشفاء من فقر الدم عند حوالي 70% من المرضى المصابين بالملتوية البوابية
- (4) هناك علاقة ما بين التهاب المعدة بالملتوية البوابية و فقر الدم كبير الكريات بعوز الكوبالامين مدعومة بعدم استجابة المرضى الذين لديهم ضمور معدي كامل في الجسم و القاع على العلاج الثلاثي ، و كذلك بعدم تحسن فقر الدم لدى المرضى الذين لم ينجح استئصال الملتوية البوابية لديهم .
- (5) كان حجم الكرية الوسطي أعلى عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية منه عند غير المصابين.
- (6) كثرت عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية العيارات المنخفضة بشدة للكوبالامين.

- (7) ارتفاع خميرة اللاكتات دي هيدروجيناز (LDH) لدى جميع المرضى، لكن الارتفاع الأشد كان عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية.
- (8) شفاء فقر الدم تم خلال ٤ أسابيع وسطياً بعد المعالجة الثلاثية عند المرضى المصابين بالملتوية البوابية لكنه تم خلال أسبوعين بعد المعالجة المعیضة بالكوبالامين.
- (9) اختلاف شكل و حجم الكريات في اللطاخة المحيطية موجود لدى كل المرضى بينما وجود زيادة تقصص العدلات فقط عند 70% من المرضى
- (10) العلامة المميزة في بزل النقي كانت العرطلة الخلوية في السلاسل الثلاث الحمراء و البيضاء و النواء.

◆ التوصيات :

- 1- إجراء تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات و تحري الملتوية البوابية لكل مرضى فقر دم كبير الكريات بعوز الكوبالامين الذين لم يتم كشف سبب العوز لديهم.
- 2- نقترح عدم إعطاء المعالجة المعいضة بالكوبالامين قبل إعطاء المريض فرصة استئصال الملتوية البوابية بالمعالجة الثلاثية .
- 3- نبدأ بالمعالجة المعいضة بالكوبالامين عند المرضى الذين لديهم ضمور معدي مع أو بدون إصابة بالملتوية البوابية فور وضع التشخيص .
- 4- عند المرضى الذين لديهم فقر دم بعوز الكوبالامين شديد ($HT < 15$) مع إصابة بالملتوية البوابية من الممكن إعطاء المعالجة المعいضة بالكوبالامين إضافة للعلاج الثلاثي فور التشخيص.
- 5- من الضروري إجراء دراسات أوسع على عينات أكبر من المرضى المصابين بفقر الدم بعوز الكوبالامين لدراسة العلاقة مع الملتوية البوابية، و كذلك متابعة نتائج العلاج الثلاثي بالملتوية البوابية و تأثيرها على سير فقر الدم بعوز الكوبالامين و عدم نكسه لفترات زمنية أطول .

1. Green R. The Megaloblastic Anemias, in Williams Manual of Hematology Edition 8th 2010 ,p533.
2. Anthony, CA. Megaloblastic anemias. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 2nd ed, Hoffman, R, Benz, EJ, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995. P.552.
3. Green, R. *et al.* Vitamin B12 deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers* **3**, 17040 (2017).
4. Green, R. & Miller, J. W. in *Handbook of Vitamins* 5th edn (eds Zempleni, J. *et al.*) 447–489 (Taylor & Francis, 2014).
A comprehensive review of B12 biochemistry, nutrition and metabolism.
5. Brito, A. *et al.* Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *Am. J. Clin. Nutr.* **103**, 250–257 (2016).
6. Zeuschner C, et al. Vitamin B12 And Vegetarian Diets, The Medical Journal Of Australia, 2012;1 suppl 2:27–32.

7. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood Journal*, 2008; 112:2214.
8. Fyfe, JC, Madsen, M, Hojrup, P, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)– intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573.
9. Hoffbrand A. Megaloblastic Anemia, in *Harrison's Hematology and Oncology*, 2010 , P95–109.
10. Allen, RH, Stabler, SP, Savage, DG, Lindenbaum, J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993; 7: 1344.
11. Lindenbaum, J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871.
12. Allen, LH. Vitamin B12 metabolism and states during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994; 352:173.
13. Centers for Disease control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41 (RR-14):1.
14. Wald, JN, Bower, C. Folic acid, pernicious anemia and prevention of neural tube defects. *Lancet* 1994; 343:307.

15. Lindenbaum, J, Healton, EB, Savage, DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318:1720.
16. Clarke, R, Grimley Eavans, J, Schneede, J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing 2004; 33:34.
17. Zeuschner C, et al. Vitamin B12 And Vegetarian Diets, The Medical Journal Of Australia, 2012;1 suppl 2:27–32.
18. Pruthi, Rk, Tefferi, A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc 1994; 69:144.
19. Toh, BH, van Driel, IR, Gleeson, PA. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337: 1441.
20. Leshin, M. Polyglandular autoimmune syndromes. Am J Med sci 1985; 290:77.
21. Hershko, C, Ronson, A, Souroujon, M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. Blood 2006; 107: 1673.

22. Aminoff, M, Carter, JE, Chadwick, RB, et al. Mutation in CUBN, encoding the intrinsic-factor-vitamin B-12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. Nat Genet 1999; 21: 309.
23. Kristiansen, M, Aminoff, M, Jacobsen, C, et al. CubilinP1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubilin. Blood 2000; 96:405.
24. Tanner, SM, Li, Z, Perko, JD, et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 4130.
25. Carmel, R. prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Arch intern Med 1996; 156:1097.
26. Knight, T, Pirastu, R, palli, D, et al. Nitrate and N-nitrosoproline excretion in two Italian regions with contrasting rates of gastric cancer: the role of nitrate and other factors in endogenous nitrosation. Int J Cancer 1992; 59:736.
27. Nilsson-Ehle, H, Landahl, S, Lindstedt, G, et al. Low serum cobalamin levels in a population study of 70-and 75-year-old subjects. Gastrointestinal causes and hematological effects. Dig Dis Sci 1989; 34:716.

28. Remacha, AF, Cadafalch, J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *SeminHematol* 1999; 36:75.
29. Michael, Whitehead V. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134:125.
30. Green, R, Kinsella, LJ. Editorial: Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45:1435.
31. Selhub, J, Jacques, PF, Wilson, PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693.
32. Carmel, R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112:2214.
33. Carpenter, HA, Talley, NJ. Gastrosocopy is incomplete without biopsy: Clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995; 108:917.
34. Dixon, MF, Genta, RM, Yardley, JH, Correa, P. Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney System. *Am J surg pathol* 1996; 20: 1161.
35. Dixon, MF, Genta, RM, Yardley, JH, Correa, P. Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney

System. International workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg pathol 1996; 20: 1161.

36. Correa, P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. Front Gastrointest Res 1980; 6:98.

37. Strickland, RG, Bhathal, PS, Korman, MG, Hansky, J. Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. Br Med J 1971; 4:451.

38. Cassaro, M, Rugge, M, Gutierrez, O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1431.

39. Leung, WK, Sung, JJ. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment pharmacol Ther 2002; 16:1209.

40. Doglioni, C, Laurino, L Dei Tos, AP, et al. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa: Histology, ultrastructure, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlations of 101 cases. Am J surgPathol 1993; 17:1134.

41. Fennerty, MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. Gastroenterology 2003; 125:586.

42. Filipe, MI, Munoz, N, Matko, I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: A cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57:324.

43. Kekki, M, Siurala, M, Varis, K, et al. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 141):1.
44. Centanni, M, Marignani, M, Gargano, L, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease. An underdiagnosed association. *Arch intern Med* 1999; 159:1726.
45. Ikeda, T, Senoue, I, Hara, M, et al. Gastric pseudopolyposis: A new clinical manifestation of type A gastritis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:82.
46. Stolte, M, Bethke, B, Ruhl, G, Ritter, M. Omeprazole-induced pseudohypertrophy of gastric parietal cells, *Z Gastroenterol* 1992; 30:134.
47. Stolte, M, Baumann, K, Bethke, B, et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z Gastroenterol* 1992; 30:729.
48. Armbrrecht, U, Stockbrügger, RW, Rode, J, et al. Development of gastric dysplasia in pernicious anemia: A clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut* 1990; 31:1105.
49. Berendt, RC, Jewell, LD, Shnitka, TK, et al. Multicentric gastric carcinoids complicating pernicious anemia. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 399.

50. Muller, J, Kirchner, T, Muller-Hermelink, HK. Gastric neuroendocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:909.
51. Sculco, D, Bilgrami, S. Pernicious anemia and gastric carcinoid tumor: Case report and review. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1378.
52. Kern, SE, Yardley, JH, Lazenby, AJ, et al. Reversal by antrectomy of endocrine cell hyperplasia in the gastric body in pernicious anemia: A morphometric study. *Mod pathol* 1990; 3:561.
53. Hirschowitz, BI, Griffith, J, Pellegrin, D, Cummings, OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102:1409.
54. Bordi, C, Plato, P, Carfagna, G, et al. Argrophil cell hyperplasia of fundic mucosa in patients with chronic atrophic gastritis. *Digestion* 1986; 35 (Suppl 1): 130.
55. Bordi, C, Yu, JY, Baggi, MT, et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67:663.

56. Stockbrügger, RW, Menon, GG, Beilby, JOW, et al. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut* 1983; 24:1141.
57. Schafer, LW, Larson, DE, Melton, L J III, et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: A population– based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:444.
58. Fong, TL, Dooley, CP, Dehesa, M, et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anemia: A prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991; 100:328.
59. Annibale, B, Marigani, M, Azzoni, C, et al. Atrophic body gastritis: Distinct features associated with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 1997; 2:57.
60. El–Omar, EM, Oien, K, El–Nujumi, A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113:15.
61. Cardenas, VM, Mulla, ZD, Ortiz, M, Graham, Dy. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163:127.
62. Ricci, C, Vakil, N, Rugge, M, et al. Serological Markers for Gastric Atrophy in Asymptomatic Patients infected with Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1910.

63. Asaka, M, Kimura, T, Judo, M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760.
64. Stemmermann, GN, Nomura, AMY, Chyou, P-H, Hankin, J. Impact of diet and smoking on risk of developing intestinal metaplasia of the stomach. *Dig Dis Sci* 1990; 35:433.
65. Stemmermann, GN, Mower, H. Gastritis, nitrosamines, and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3(Suppl 2): 23.
66. Kuipers, Ej. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: Gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment pharmacol Ther* 1997;11 Suppl 1:71.
67. El-Guneid, A, El-sherif, AM, Murray-lyon, IM, et al. Effect of chewing Qat on mucosal histology and prevalence of *Helicobacter pylori* in the oesophagus, stomach and duodenum of Yemeni patients. *Histopathology* 1991; 19:437.
68. Craanen, ME, Blok, P, Dekker, W, Tytgat, GN. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994; 35: 1372.

69. Sung, JJ, Lin, SR, Ching, JY, et al, Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: A prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7.
70. Whiting, JL, Sigurdsson, A, Rowlands, DC, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50:378.
71. Hirota, WK, Zuckerman, MJ, Adler, DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570.
72. Huang, JQ, Sridhar, S, Chen, Y, Hunt, RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169.
73. Yakoob, J, Jafri, W, Abid, S. *Helicobacter pylori* infection and micronutrient deficiencies. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2137.
74. Ashton-key, M, Diss, TC, Isaacson, PG. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol* 1996; 49:107.

75. Benaissa, M, Babin, P, Quellard, N, et al. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infect Immun* 1996; 64:2331.
76. Moran, Ap. Coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2:109.
77. Boren, T, Falk, P, Roth, Ka. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262:1982.
78. Meiselman, MS, Miller–catchpole, R, Christ, M, Randall, E. *Campylobacter pylori* gastritis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95:209.
79. Satoh, K, Kimura, K, Taniguchi, Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:569.
80. Jonkers, D, Stobberingh, E, Stockbrugger, R. Omeprazole inhibits growth of gram– positive and gram– negative bacteria including *Helicobacter pylori* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 145.

81. Graham, DY, Opekun, AR, Yamaoka, Y, et al. Early events in proton pump inhibitor–associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 17:193.
82. Graham, DY, Genta, R, Evans, DG. *Helicobacter pylori* migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2120.
83. Genta, RM, Hammer, HW, Graham, DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24:577.

فهرس المحتويات

الرقم	الموضوع
2	فقر الدم كير الكريات- الأسباب
6	المظاهر السريرية
11	الموجودات الدموية
16	أسباب عوز الكوبالامين
16	فقر الدم الخبيث
24	شذوذات استقلاب الكوبالامين
25	تشخيص عوز الكوبالامين
28	معالجة فقر الدم كير الكريات
التهاب المعدة الضموري المزمن	
30	مقدمة
34	الحؤول المعوي
34	التهاب المعدة المناعي الذاتي
39	الملتوية البوابية والتهاب المعدة المناعي الذاتي
40	التهاب المعدة البيئي الحؤولي الضموري
43	الملتوية البوابية والتهاب المعدة البيئي
44	التوصيات المقترحة لمرضى فقر الدم الخبيث

46	التهاب المعدة المزمن بالملتوية البوابية	
الدراسة العملية		
54	مخلص البحث باللغة العربية	
55	مخلص البحث باللغة الأجنبية	
56	مواد الدراسة	
67	مراحل العمل والنتائج	
77	المناقشة	
82	الاستنتاج	
87	التوصيات	
88	المراجع	
101	الفهرس	