

العنوان:	تحديد الطريقة الامثل لعيار اضداد الحلزونية البوابية
المؤلف الرئيسي:	الحاج، زياد
مؤلفين آخرين:	يازجي، هيثم، زيزفون، حسان(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2001
موقع:	اللاذقية
الصفحات:	1 - 54
رقم MD:	582694
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة تشرين
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الطب المخبري
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/582694">http://search.mandumah.com/Record/582694</a>

جامعة تشرين  
كلية الطب  
قسم الطب المخبري

## تعديد الطريقة الأمثل لعيار أضداد الجلزونية البوابية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري  
خبرة مشفى الأسد الجامعي باللاذقية 1999-2000

المشارك بالإشراف :  
الدكتور حسان زيزفون المحترم

المشرف:  
الدكتور هيثم يازجي المحترم

إعداد طالب الدراسات العليا  
قسم الطب المخبري  
زياد الحاج

## **كلمة شكر و عرفان بالجميل**

ونحن على أبواب التخرج من الاختصاص أتقدم بالشكر  
الجزيل و العرفان بالجميل لأستاذي الجزيل الاحترام  
الأستاذ الفاضل :

### **الأستاذ الدكتور بسام عابدين**

الذي كان و لا يزال منبع للعلم و المعرفة لا ينضب . . .  
و لم يبخل يوماً عليّ و لا على زملائي بكل مساعدة  
ممكنة على الرغم من مسؤولياته الكثيرة في المشفى و  
الجامعة والمخبر.  
فله مني جزيل الشكر و فائق الاحترام و التقدير .

# كلمة شكر

و نحن على أبواب التخرج و بعد مضي ثلاث سنوات من العمل المستمر في سبيل تحقيق المستوى الأفضل من الدقة في الاختصاص .  
لا بد لي من وقفة امتنان و تقدير للدكتور :

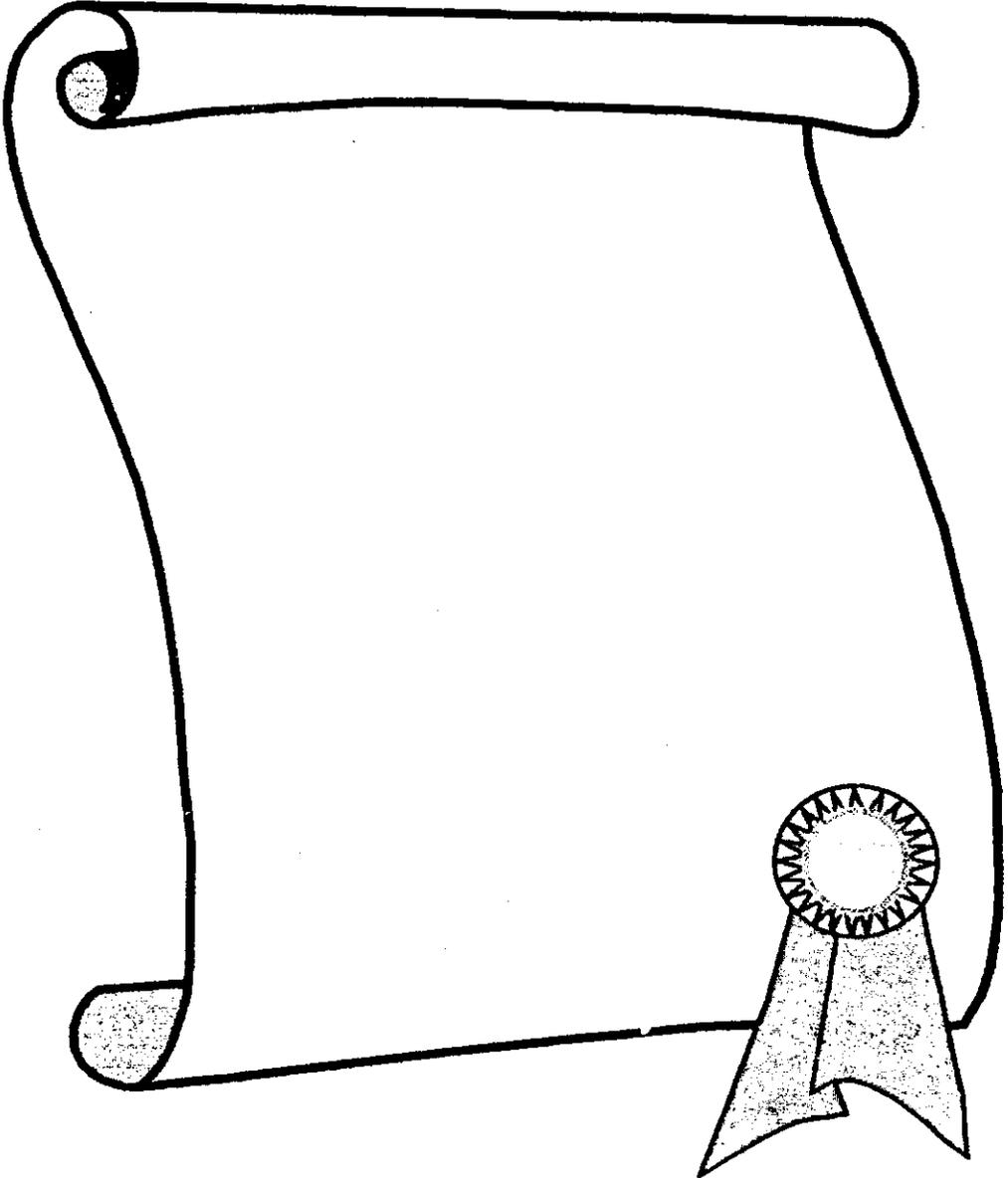
## د . حسان زيزفون الجزيل الاحترام

الذي تكرم مشكورا بالمشاركة الأساسية بالإشراف على هذه الرسالة و لم يبخل بكل ما لديه من معرفة و علم و وقت - على الرغم من ضيق وقته بسبب ثقل المهمات الطبية و الإدارية الملقاة على عاتقه - في سبيل إنجاح هذه الرسالة و كل الرسائل الأخرى .  
فله مني جزيل الشكر و فائق الاحترام .

كما أتقدم بالشكر الجزيل للدكتور **هيثم يازجي** المشرف على هذه الأطروحة لما قدمه من جهود مميزة في تأمين المواضيع العلمية الحديثة و المواد اللازمة لها ، فله مني جزيل الشكر و الاحترام .  
٥٣٠٠٤٢٥

كما أتقدم بالشكر إلى الدكتور **تيسير يانس** و الدكتور **علي إبراهيم** و الدكتور **زهير الشامابي** و الدكتور **سليمان حجل** و الدكتور **نضال اسكيف** كافة أعضاء قسم الكشف الوظيفي و كافة أعضاء قسم الطب المخبري السريري و التشريحي المرضي في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية لما كان لهم من جهود جبارة في إنجاز هذه الرسالة ، فلهم مني جزيل الشكر و الامتنان .

# إهداء



## إهداء

ففي نهاية سنين الاقتصار هذه أهدي عملي  
المتواضع هذا إلى :

أبي المري الفاضل الأستاذ انطوان الحاج  
أمي نبع العطاء الذي لا ينضب المربية  
سلوى ديبه

أخي و صنو روي الدكتور جورج الحاج  
أخي العزيز الدكتور وسام الحاج  
خطيبتي الغالية الأنسة ريماء جبور  
و إلى كل أقربائي و أصدقائي الذين  
أتشرف بكوني صديقهم .

## مقدمة

على الرغم من أن العالمين Warren و Marshall كانوا أول من اكتشف وجود الحلزونية البوابية "Helicobacter pylori" منذ حوالي 17 عاما، فإن الصينيين القدماء كانوا القدماء كانوا أول من عالج هذه الجرثومة عن طريق علاج القرحة الهضمية، بإعطاء مركبات الميترونيدازول Metronidazoles.

إن هذه الجرثومة التي أصبحت في قفص الاتهام لكونها السبب الأساسي لنكس القرحة الهضمية، قد ثبتت مسؤوليتها أيضا في إحداث سرطان المعدة الغدي "Stomach adenocarcinoma"، إضافة إلى لمفومات الجهاز الهضمي "Gastrointestinal lymphoma" (1).

إن الأهمية الإراضية المتزايدة للحلزونية البوابية قد دفعتنا إلى إجراء دراسة على المرضى في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، نسعى من خلالها إلى تبيان أفضل الوسائل التشخيصية وأسهلها وأقلها كلفة، وأكثرها حساسية، أملا في الوصول إلى العلاج بأسرع وقت ممكن تفاديا للمضاعفات السابقة الذكر من إزمان قرحي واحتمال تسرطن.

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الطريقة الأمثل لعيار أضداد الحلزونية البوابية ضمن مصول مرضى الدراسة، وذلك عن طريق المقارنة بين طريقتين:

المقاسية المناعية الخمائرية ELISA، والمقاسية بالكروماتوغرافيا الجافة Dry chromatographic assay، معتمدين في دراستنا على مقياس أساسي "Gold standard" وهو تحديد وجود الحلزونية البوابية في عدة خزع مأخوذة من المنطقة الواقعة قبل فتحة البواب بـ "1 cm" وتلوينها بملون خاص بجراثيم الحلزونية البوابية هو Modified Gimsa، ولم يتم في النهاية ضم المريض إلى الدراسة إلا بعد إعطائه نتيجة إيجابية بالخزعة.

وقد اتبعت الخطوات التالية عند إجراء البحث:

- 1- عيار أزداد الحزونية البوابية عند 25 شخصا طبيعيا (Control group) ممن لا يشكون من أية أعراض هضمية وقد تم التركيز على أخذ القصة المرضية لهم بشكل دقيق يتحرى عدم وجود درجات متوسطة أو خفيفة ( من عسر الهضم "Dyspepsia").
- 2- إجراء تطهير هضمي علوي لتحرى وجود قرحة معدية أو عفجية لدى المرضى وأخذ الخزعة المناسبة من منطقة ما قبل فتحة البواب بـ 1 cm لكل مريض يثبت لديه وجود قرحة معدية أو عفجية.
- 3- تلوين الخزع بملون غيمزا المعدل لتحرى وجود الحزونية البوابية لدى هؤلاء المرضى.
- 4- إجراء دراسة مقارنة مصلية بطريقتين ELISA و dry chromatographia للمرضى الذين يعطون نتيجة ايجابية بتلوين الخزع.

# مخطط البحث

## الدراسة النظرية :

- 1 - تعريف العامل الممرض .
- 2 - نمط الأمراض .
- 3 - الدراسة الإراضية للحلزونية البوابية .
- 4- اختبار الملوية البوابية في الممارسة السريرية :
  - الاختبارات التشخيصية الباضعة .
  - الاختبارات المصلية .
  - مقارنة الاختبارات .
- 5 -- لمحة عن الخطة العلاجية المستخدمة لاستئصال الحلزونية البوابية .
- 6 - الدراسات العالمية و المحلية حول طرق تشخيص الحلزونية البوابية

## الدراسة العملية :

- 1- أهمية وهدف البحث.
- 2- طريقة البحث.
- 3- جمع وتحضير العينات.
- 4- تحديد مجموعة الشاهد.
- 5- النتائج العملية.
- 6- تحليل النتائج إحصائيا.
- 7- مناقشة النتائج.

## التوصيات والخلاصة:

المراجع :

## الدراسة النظرية

منذ بداية الثمانينات لاحظ علماء التشريح المرضي وجود جراثيم عصبية الشكل في الخزع المأخوذة من منطقة البواب المعدي لدى بعض المرضى، وفي عام 1983 حدد (Warren 1) و (Marshall 2) وجود عصيات منحنية من خزع معدية لدى مرضى يشكون من التهاب معدي مزمن وكانت هذه العضويات تنمو باتجاه البواب المعدي (3)، وبمحض الصدفة أدى ترك الأوساط الزرععية لهذه العضويات فترة حضانة استمرت طيلة سبعة أيام إلى نمو مستعمرات الحلزونية البوابية.

### 1 - تعريف العامل الممرض:

إن دراسة الأمراض الجرثومية تتطلب بضعة تعاريف :  
يمكن تعريف الخمج على أنه تأسيس ناجح وتواجد جيد للجرثوم، وبالرجوع إلى الحلزونية البوابية فإن هذا التعريف يتطلب الإشارة إلى أن الجراثيم المبتلعة تستعمر مخاطية المعدة وتتكاثر، على الرغم من أن الإصابة لا تقود دائما إلى المرض (أي إلى الأذية الواضحة للمريض).  
ويكون المرض غالبا نتيجة غير مرغوبة للجرثوم الخامج لأنه يفضل الحصول على غذائه الضروري لحياته دون لفت الانتباه إلى وجوده، ولكن المرض المترافق مع الأعراض يحصل فعلا عند بعض المرضى بعد الخمج بالملوية البوابية مما يثير استجابة مناعية قوية، قد تدعوا الطبيب إلى إضافة علاج مضاد للجرثوم (استئصال بالمضادات الجرثومية).

إذا عرفت الحلزونية البوابية كعامل ممرض فمن الواجب تحديد طبيعة الجرثوم الخامج، فمثلا؛ هل هو كائن حي معاش، أي هل هو جرثوم يخمج ويتوضع بدون إحداث أعراض؟ هل هو جرثوم يخمج وينتظر ضياع عابر للاستجابة المناعية لكل يهاجم ويحدث المرض؟! وعلى العكس، إن كانت الحلزونية البوابية عاملا ممرضاً فهل يملك آلية محددة جيداً تمكن من إحداث المرض؟.

تفترض المعلومات المتوفرة وجود سلالات للحلزونية البوابية تقع ضمن مجموعتين على الأقل: - تلك المسببة لالتهاب المعدة وتلك المسببة لمرض أكثر خطراً من التهاب المعدة.

## 2 - نمط الأمراض:

معظم نزاري الحلزونية البوابية تسبب التهاب المعدة، بينما الإصابة بنزاري أخرى قد تسبب تظاهرات مرضية أكثر خطورة، ولفهم ذلك، من المناسب دراسة أو مناقشة الأمراض الجرثومية وفق ثلاثة مراحل:

1- التعشيش،

2- تجنب رد الفعل المناعي للمضيف،

3- الأذية المباشرة للمضيف.

وتتضمن هذه المناقشة دراسة العوامل المعروفة لكل نزاري الحلزونية البوابية، إضافة لتلك العوامل المنتجة من قبل النزاري الممرضة الأكثر فعالية.

### (1) التعشيش:

تتطلب الخطوة الأولى من الخمج تعشيش الحلزونية البوابية في مخاطية المعدة، وقد تستغرق هذه العملية فترة أسبوع حتى تكتمل. حيث يدخل الجرثوم إلى المعدة ثم عليه أن يتخطى التعرض المباشر للحمض،

يدخل ويعبر الطبقة المخاطية بنجاح، يلتصق بمستقبلات الخلية الظهارية، يحور في طبيعتها لتصبح بيئة معادية للمضيف، وبذلك يثبت ويرسخ مستعمرته.

تتدخل في عملية التعشيش بروتينات وردود استجابات أفعال نوعية وهي: اليورياز، الحركة، عوامل الالتصاق، إنتاج البروتين المثبط للحمض، اكتساب الحديد، ورد الفعل الناجم عن الجهد.

اليورياز هو المركب البروتيني الأكثر أهمية عند الحلزونية البوابية وهو ضروري لاحتلال مخاطية المعدة. إن هذا البروتين الذي وصف من قبل الباحثين على أنه مهاجم للسطح، يعمل كمنبه مناعي قوي، وبالفعل يظهر لدى مرضى التهاب المعدة الفعال بالحلزونية البوابية معايير مرتفعة بشكل واضح في المصل للأضداد (IgA و IgG) المضادة لليورياز مقارنة مع هذه المعايير قبل الإصابة. وقد تم قياس هذه الاستجابة المناعية باستعمال أجهزة المقايسة المناعية الخمائرية ELISA المتطورة وذلك باستعمال اليورياز المنقى جزئيا أو النقي كمستضد.

في الزجاج: ان الحلزونية البوابية حساسة كليا لتأثير درجة الحموضة pH المنخفضة ما لم تتواجد اليوريا Urea.

في  $pH \leq 3$  يكون التعشيش الأولي في المعدة صعبا ما لم يتمكن الجرثوم من حماية نفسه من التعرض لحمض، وبذلك تؤمن النجاة بواسطة يورياز الملوية البوابية الذي يحميه ويحرر الأمونيا التي تعادل الحمض وبذلك يتم التعشيش الأولي.

٥٣٠٤٢٥

هذه الفرضية قائمة على أساس اكتساب اختبارات على طفرات سلبية ليورياز الحلزونية البوابية (Urease - negative mutants of H.pylori) والتي نشأت من:

1- توليد الطفرات الكيمياوي غير النوعي.

2- توليد طفرات عفوية الحصول.

3- أو ركبت عن طريق التبادل الجيني المضاد (الأليلي) للطفرات الناتجة عن فقدان الصبغي في الزجاج (في المخبر).

وقد لاحظ ايرتون ورفاقه أن طفرات الحلزونية البوابية عديمة اليورياز (أو جراثيم الحلزونية البوابية الطافرة عديمة اليورياز) كانت عاجزة عن التعشيش في مخاطية المعدة مما يشير بشكل غير مباشر إلى ضرورة وجودها من أجل حصول التعشيش.

إن حركة الانتقال الغربية للحلزونية البوابية غير المخاطية تتم بواسطة السياط القطبية. ويعتقد أن هذه العملية قد تساهم في التعشيش. وبالفعل، فقد أثبتت الدراسات أن جراثيم الحلزونية البوابية الطافرة عديمة السياط (المحدثة عن طريق إحداث طفرة في المورث الرئيسي المولد للسياط) تصبح عاجزة عن التعشيش في مخاطية المعدة.

إن الحلزونية البوابية ليست قادرة على الحركة الانتقالية فحسب، وإنما أيضا هي ككل الجراثيم تملك المورثات الضرورية للالتصاق الكيماوي. وبالتالي هذا الكشف يفترض أن الجراثيم تستطيع تحديد اتجاه حركتها بعيدا عن المواقع (المنبهات) المؤذية، باتجاه مكان التعشيش الأفضل لها.

يعتبر الالتصاق شرطا مسبقا للتعشيش، وبالرغم من عدم وجود دليل على أن عوامل الالتصاق ضرورية لتعشيش الحلزونية البوابية، فإن بعض الملاحظات المحددة تفترض تدخلها في التعشيش، فعلى سبيل المثال: ظهرت نسبة صغيرة (< 10%) من الجراثيم ملتصقة على خلايا المضيف عند دراسة الصور المجهرية الإلكترونية لظاهرة معدية مثبتة مأخوذة من مريض مخموج بالحلزونية البوابية. وقد لوحظت هذه الظاهرة في الزجاج، وأعدت إلى الذاكرة أسس الالتصاق المشاهدة عند دراسة الأمراض المعوية للـ *E.coli*.

إضافة إلى أن العديد من مواد الالتصاق (Adhesions) العائدة للحلزونية البوابية الموضعية قد تم تمييزها مثل: الرصات الدموية، اللاصق (Adhesion) المرتبط بحمض السياليك، اللاصق المرتبط بمستضد زمرة الدم Lewis، والبروتين الشحمي اللاصق.

ويبقى دور هذه اللواصق في التعشيش بحاجة للتأكيد، ولكن بما أن الحلزونية البوابية تكشف نوعية النسيج والمضيف الملاحظة (أي أنها ترتبط بكل من الظهارة المعدية لطبيعية والورمية (metaplastic) فإن وجود مواد التصاق نوعية (خاصة) بالنسيج يبدو محتملا جدا.

ولكي يستطيع الجرثوم التعشيش في مخاطية المعدة فعليه أيضا أن يعالج التعرض المؤقت للحمض، وبالرغم من أن الحلزونية البوابية غير محبة للحمض ولا تنمو بشكل جيد في pH منخفضة، فإنها تبدو فعلا قادرة على الحفاظ على درجات الـ pH داخل أغشيتها رغم وجود pH منخفضة في الخارج، وذلك لفترة قصيرة من الزمن. وتبقى قادرة على الحياة أثناء تعرضها المؤقت للحمض. ولكن هذا الجرثوم يميل للهروب من البيئة منخفضة الـ pH وذلك بالانحسار تحت الطبقة المخاطية.

وهناك دليل آخر واضح يفترض أن الملوية البوابية تنتج بروتينا مثبتا للحمض يحصر إفراز الحمض من الخلايا الجدارية. وعادة هذا التثبيت يترافق مع المراحل المبكرة من الإصابة فقط.

ومثل كل الجراثيم فإن الملوية البوابية يجب أن تمتلك آليات تمكنها من اكتساب الحديد وهو عامل مرافق هام في البروتينات ذات سلسلة النقل الإلكتروني. وفي الواقع إن استمرار حياة الحلزونية البوابية في المضيف البشري يتطلب أن تكون مصادر عبور الحديد فعالة (نشيطه). وبالرغم من أنه تم عزل عددا من البروتينات المعدنية فإنه لم يتم حتى الآن عزل أي مركبات مرتبطة بالحديد (حاملات الحديد)، والآلية الفعلية لانتقاط الحديد ما تزال مجهولة.

وأخيراً، هناك دليل قوي على أن الحلزونية البوابية تستطيع أن تظهر استجابتها الاستدادية الخاصة، ربما استجابة للبيئة القاسية ضمن المعدة.

تنتج بروتينات الصدمة الحرارية داخل الجسم الحي وتستطيع أن تعطي رد فعل مصلي ضدي.

## (2) أذية المضيف المباشرة:

هناك عوامل جرثومية محددة تستطيع أذية المضيف بشكل مباشر مثل: اليورياز، الذيفان الخلوي، العوامل المتعلقة بالمورث a المترافق مع الذيفان الداخلي (CogA)، LPS، الحالات الدموية، ومحرضات الحركة الخلوية.

وإضافة مساهمة التعتيش ودور اليورياز في تجنب دفاع المضيف، فهناك تأكيد على أن هيدروكسيد الأمونيوم (الناتج عن حلمة اليوريا) يسلمهم بشكل واضح في الأذية النسيجية.

ومن الواجب التأكيد على أن شاردة الأمونيوم ليست سامة وإنما تنتج الأذية من شاردة الهيدروكسيد ( $\text{OH}^-$ ) الناتجة عن تفاعل الأمونيا مع الماء.

ولتوضيح تأثير اليورياز الشحمي غير المباشر، فقد تم زرع مزارع خلوية متعددة لخلية سرطانة غدية معدية بشرية مع الحلزونية البوابية وزودت بتراكيز مختلفة من اليوريا. فوجد أن حيوية الخلية متناسبة عكسا مع تراكيز الأمونيا الناتجة عن حلمة اليوريا، وأثبت بقاء الحيوية عندما تمت إضافة مثبط اليورياز (حمض اسيتوهيدروكساميك (Acetohydroxamic acid) (AHA) إلى المزرعة قبل وضع جراثيم الحلزونية البوابية. وظهرت تأثيرات مشابهة على الخلايا (Vero cell) عند وضع مرشحات الحلزونية البوابية.

كما شوهد تكور الخلية وفقدانها للحيوية ضمن المزارع التي أضيف إليها (30 mM) من اليوريا. وقد ترافقت هذه التبدلات بارتفاع درجة الـ pH، فاستخدمت التجارب اللاحقة مزارع طافية للحلزونية البوابية، وتراكيز من اليوريا مشابهة للموجودة في معدة الإنسان (4 mM). عند هذا التركيز أظهرت 10% من خلايا الزجاج تشكل فجوات داخل خلوية بعد 24 ساعة من التعرض لجراثيم الملوية البوابية الطافية، وهو تأثير كانت قد انخفضت نسبته حتى 75% بوجود الـ (AHA)، وبالنهاية تفترض الدراسة أن الأذية النسيجية قد تنتج مباشرة من التشكل الموضعي للأمونيا نتيجة حلمة اليوريا. كما تبين أيضا أن الأمونيا قد تتدخل بالنفوذ الخلفي الطبيعي لشوارد الهيدروجين عبر مخاطية المعدة مسببة سمية خلوية للظاهرة سفلية التوضع.

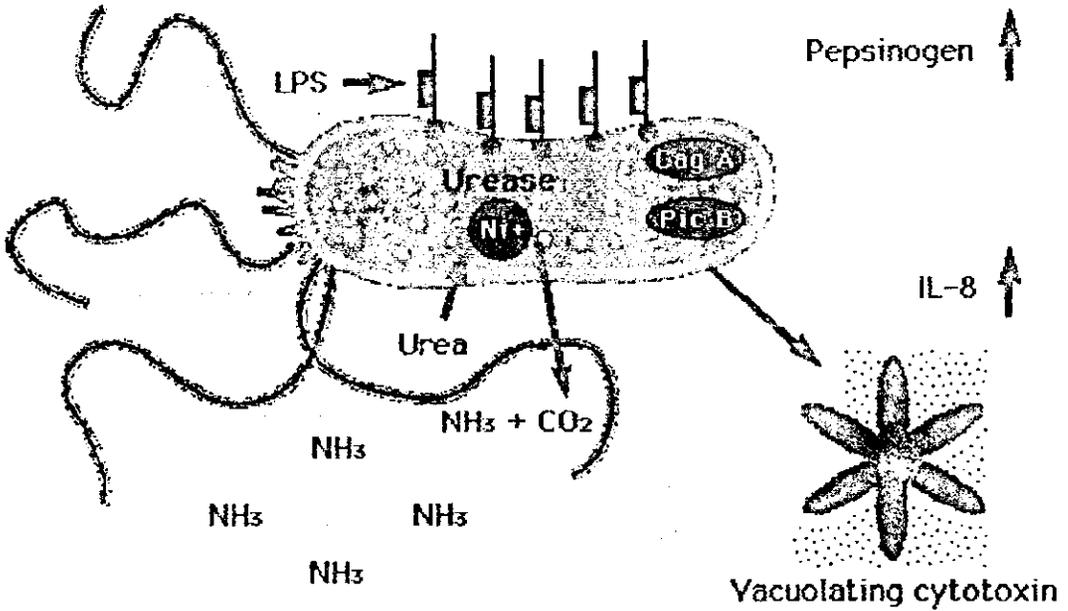
كما تنتج الحلزونية البوابية ذيفانا خلويا بإمكانه أن يسبب أذية خلوية مباشرة، يشتق الذيفان الخلوي الفجوي من عديد بيتيد ضخم (139 كيلو دالتون) وذلك عند النهاية-N (تتابع شهر كلاسيكي)، والنهاية-C (حوالي 50 كيلو دالتون). الثمالة المبقية حوالي 87 كيلو دالتون تجمع ضمن ستة نسخ لتشكيل الذيفان الكامل. إن بروتين الذيفان ليس له نظير بين البروتينات المعروفة الأخرى ويقوم بتشكيل فجوات ضمن خلاياه الهدفية.

بالرغم من كون معظم ذراري الحلزونية البوابية تملك مورثات الـ VogA، فإن حوالي 50% فقط من الذراري تفرز ذيفانا خلويا فعالا.

إن السبب الخاص لعدم إفراز بعض الذراري للذيفان الخلوي الفعال غير معروف، ولكن تم تمييز الاختلافات الوراثية بين أليل CagA للذراري المفرزة للذيفان والذراري غير المفرزة له. وقد تم وضع هذه الاختلافات ضمن منطقتين: التسلسل الشهير (تسلسلات الحمض الأميني الانتهايةي-N المطلوب لإفراز البروتين عبر سبيل إفراز عام)، والمنطقة المتوسطة للمورث حيث يتواجد التبادل المورثي الهام.

وبما أن هذه الاختلافات توضح بشكل مباشر التنوع في أنماط الالتهاب، فإنها تعطينا نقطة بداية من أجل إجراء بحوث أخرى. إن بروتين CagA هو بروتين غشاء خارجي مسيطر مناعيا (128 كيلو دالتون) ويعتقد بأنه الالتهاب الخلوي نفسه، حيث أن وصف البروتين يرتبط بقوة بإنتاج الالتهاب الخلوي.

## آلية أذية المضيف



LPS هو جزيء معقد موجود في الحلزونية البوابية وله مجالات عديدة، فالـ LPS المنقى يستطيع العمل على تحريض مولد الببسين "Pepsinogen" ويؤدي إلى تحوير مخاطية المعدة. وبذلك فهو قادر على أذية المضيف. ورغم ذلك ما تزال هذه الاكتشافات بانتظار التأكيد. كما افترض وجود الحالات الدموية أيضا من قبل بعض الباحثين ولكن الدليل ما

يزال غامضا. حيث لم يلاحظ وجود مناطق صافية حول مستعمرات  
الحلزونية البوابية في أطباق الأغار الدموي ولكن انحلال الكريات الحمر في  
المعلق يحصل فعلا عند وجود هذه الجراثيم.

وبالرغم من ضعفها فإن هذه الفعالية تعتمد على الكالسيوم مثل باقي  
الحالات الدموية، إضافة إلى أنه تم عزل بطفرات الحالة للدم التي لا تظهر  
النمط الظاهري. ولكن حتى الآن لم يتم دعم وجود هذه الحالات الدموية.  
ميز العمل المجرى حديثا وجود منطقة من DNA في  
الكروموزوم العائد للملوية البوابية هذه المنطقة خاصة ببعض الذراري فقط.  
إن هذه "الجزر الإمراضية" المتضمنة لمورث CogA. قد  
تميزت مبدئيا بتتالي نيكلويتيدي ويبدو أنها ترمز البروتينات المتشابهة الداخلة  
في سبيل إفرازية متنوعة. هناك اثنين من منتجات المورث المؤهب يدعيان  
PicA، و picB (محرضات تأثير السيتوكينات Promotes induction  
"of cytokine")

كما تنتج الملوية البوابية أيضا أنزيمات الفوسفوليباز  
والدهيدروجيناز الكحولي رغم أن دور هذه الأنزيمات في إحداث المرض  
هو دور ثانوي في هذه المرحلة (4،5).

- إنه أصبح الآن واضح بشكل جلي أن الحلزونية البوابية تلعب دورا  
أساسيا في إحداث التهاب المعدة المزمن وفي أمراض القرحة العفجية  
(إزماتها ونكسها) (6،7)

- فضلا عن ذلك فإن منظمة الصحة العالمية W.H.O قد اعتبرت الـ  
pylori عام 1994 كـ group (I) carcinogenic factor في إحداث  
السرطان المعدي adinocarcinoma (8،9).

### 3 - الدراسة الإراضية للحلزونية البوابية :

أفضت إلى مايلي:

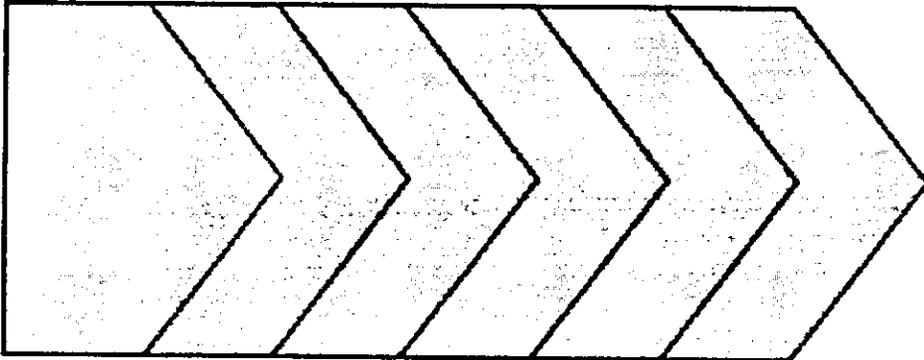
\* تصيب الملوية البوابية 40% من سكان العالم وأن أعلى نسبة حدوث نجدها عند المتقدمين بالعمر وخاصة عند الطبقات الاجتماعية الدنيا.

\* تحدث العدوى بشكل أساسي في مرحلة الطفولة، وطرق انتقالها هي: طريقة الفم - فم بواسطة الإقياء أو اللعاب، أو عن طريق البراز - فم أي عن طريق الماء المتلوث بالمخلفات البشرية للأشخاص المصابين، أو بعوامل تعود إلى طرق الاستقصاء الطبي كالمناظر الهضمي العلوي وجهاز قياس درجة حموضة المعدة (pH).

\* وقد اتضح من إحصاءات المنظمة الصحة العالمية من تشارك الخمج بالحلزونية البوابية مع أمراض الجهاز الهضمي العلوي (gastro deodinal disease) حيث ثبت دورها الإراضية الأساسي في إحداث القرحة العفجية بنسبة 90-95% وإحداث التهاب المعدة بنسبة 100% وإحداث القرحة المعدية بنسبة 60-80% وفي إحداث اللفوما المعدية بنسبة 80% وكونها عامل مسبب أساسي في إحداث السرطان المعدي.

\* وتعتبر الآلية التالية هي الآلية الأكثر قبولاً لإحداث الحلزونية البوابية للسرطان المعدي:

*H. pylori* infection    Chronic Gastritis    Gastric Atrophy    Intestinal Metaplasia    Dysplasia    Adenocarcinoma



\* في دراسة أجريت على 132 مريض يعانون من السرطان المعدي بالإضافة إلى كونهم يشكون من خمج الحلزونية البوابية أن 65 مريض تم استئصال السرطان لديهم واتبعوا بعلاج استئصالي الحلزونية البوابية كانت نسبة النكس لديهم 0% بينما كان 67 مريض خضعوا لنفَس الاستئصال الجراحي ولكن لم يأخذ علاج مضاد للحلزونية البوابية فحدث النكس لديهم بنسبة 29%.

#### 4 - اختبار الملوية البوابية في الممارسة السريرية:

إن الفئتين الأساسيتين للاختبارات التشخيصية للملوية البوابية هما:

طرق الوسائل الباضعة Invasive - والوسائل غير الباضعة non-

invasive كل الطرق الباضعة تتضمن التنظير الداخلي مترافقا مع خزع

مخاطية المعدة، أو اختبار اليورياز السريع، الدراسة النسيجية، أو الزرع.

أما الاختبارات غير الباضعة المجرأة لتشخيص الإصابة بالملوية

البوابية فتتضمن طرق متنوعة لتحري الأضداد. واختبارات تنفس اليوريا

ذات الكربون الموسوم Carbon labeled urea breath tests.

وعند اختيار النمط الملائم من المهم الانتباه إلى الأمور التالية:

- إذا كان المريض قد عولج سابقا من الملوية البوابية.

- إذا تعرض لعلاج حديث بمضادات الجراثيم، أملاح البزموت، أو

مثبطات مضخة البروتون.

كل المعايير السابقة يمكن أن تؤثر على نتائج الاختبار.

■ الاختبارات التشخيصية الباضعة "Invasive diagnosti tests":

● اختبارات اليورياز السريعة:

إن اختبارات اليورياز السريعة عبارة عن مقاييسات غير مكلفة

نسبيا، تتحرى إنتاج الأمونيا من قبل الملوية البوابية. هذه الاختبارات ذات

نوعية عالية وحساسية معتدلة. في كل واحدة من وسائل الاختبار المتوفرة

في الأسواق (HP fast, Pylori Tek, CLO test) تضاف خزعة أو خزعتين من مخاطية المعدة إلى أداة الاختبار الحاوية على مزيج من ركيزة اليوريا ومشعر حساس للـpH، ففي حال حدوث إنتاج لليورياز من قبل الملوية البوابية، يتحول اليوريا إلى أمونيا مما يسبب تغيرا في الـpH وبالتالي تغير لون المشعر.

اختبار (CLO test) كان أول اختبار سريع لليورياز يتوفر في الأسواق، فهو يشغل وعاء من الأغار تتوضع فيه الخزعة المعدية، وتقرأ النتائج بعد 24 ساعة.

إن إضافة خزعة أكبر أو خزعة ثانية إلى الـCLO test قد يسوع من إنتاج اليوريا ومن شدة التبدل الحاصل للون ولكن لا يغير حساسية أو نوعية الاختبار.

أما أداة الـPylori Tek فقد تم تصميمها لتحسين الحساسية وزيادة سرعة الكشف عن إنتاج الأمونيا عن طريق الاستفادة من الغشاء نصف النفوذ الذي تستطيع الملوية البوابية عبوره.

أظهرت الاختبارات السريرية الأولية بالـPylori Tek زيادة في النتائج الإيجابية الكاذبة خلال الساعة الثانية من زمن الاختبار الذي يستغرق ساعتين. وبالتالي تم حديثا إعادة تصميم الاختبار ليصبح ساعة واحدة فقط.

إن اختبار الـHP fast هو الأحدث بين اختبارات اليورياز السريعة، وقد عقدت عليه الآمال لتحسين اختبار الـCLO test باستعمال وعاء من الأغار الحمضي يحوي "Cell wall detergent" وقد افترضت الدراسات الأولية السريرية أن لاختبار الـHP fast خواصا مشابهة لاختبار الـCLO test.

وتعتمد اختبارات اليورياز السريعة على وجود أعداد دقيقة من الجراثيم التي تملك فعالية اليورياز. وبذلك يمكن أن تتأثر الحساسية بالاستعمال الحديث لعوامل تنقص من الحمل الجرثومي المعدي، أو تثبط

فعالية الأنزيم بشكل مباشر. ومن هذه العوامل مضادات الجراثيم. مثبطات مضخة البروتون، والمركبات الحاوية على البزموت. وبوجود مثل هذه الصور السريرية من الواجب تجنب اختبارات اليورياز السريعة أو تتطلب توفر طريقة ثانية. كما أن دقة اختبارات اليورياز السريعة المؤكدة للاستئصال الناجح للخمج بعد العلاج لم يتم ترسيخها بعد، وبالتالي لا يجب استعمالها في هذه الحالة.

#### • الدراسة النسيجية Histology:

تنتشر الملوية البوابية بشكل واسع ضمن مخاطية المعدة بالرغم من أن وجودها قد يكون بقل. ويجب أن يكون التلوين النسيجي بالايوزين كافيا لإظهار حالة الخمج عند مريض غير معالج كما أن وجود ورم معدي أو ضمور معدي قد يجعل التشخيص أكثر صعوبة.

إن الملونات الأخرى بما فيها الـ Giemsa، Genta، و-warthis-starry متوفرة، وقد تكون مفيدة في حالة عدم وضوح الحالة، وأي وجود لالتهاب معدة فعال مزمن عند المريض غير المعالج يجعلنا نفترض وجود خمج فعال، أما غياب الالتهاب المخاطي المزمن يستبعد بشكل أكيد الإصابة بالملوية البوابية.

ومن المعقول جدا أثناء إجراء التنظير الداخلي استخراج نماذج نسيجية ولكن دون إخضاعها لفحص الأمراض ما لم تكون نتائج اختبار اليورياز السريع سلبية.

إن الاستعمال الحديث لمضادات الجراثيم، مثبطات مضخة البروتون، أو المركبات الحاوية على البزموت قد ينقص من أعداد الجراثيم ويحسن المظهر النسيجي للغار دون شفاء الخمج.

ويوصى بأن تؤخذ عينات من جوف وجسم المعدة من المرضى بعد علاجهم أو من أولئك الذين تعرضوا مؤخرا لأحد تلك العوامل.

يمكن إبطاء أو حتى علاج كامل لالتهاب المعدة الفعال المزمن بعد الاستئصال الناجح للملوية البوابية ويعتبر هذا علاقة مميزة للخمج المستمر وذلك بعد 6 أسابيع من العلاج.

#### • الزرع Culture:

إن استعمال زرع الأحياء الدقيقة للزرع المعدية محدود بسبب الفرص المحدودة والمكلفة، والطبيعة الصعبة للكائن الحي، ولكن الحالة المتوقعة لحصول مقاومة جرثومية متعددة بين الملويات البوابية قد يحتم ضرورة الاستعمال المتزايد للزرع من قبل أطباء الهضمية.

#### • الاختبارات الباضعة الأخرى:

يتوفر اختبارين هما تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) والمجهر ذو الطور المتباين ستبقى طريقة الـ PCR بدون شك أداة بحث بسبب كلفتها العالية وعدم توفرها نسبيا. أما الدراسة بالمجهر ذو الطور المتباين فتتطلب فحوصا ضمن حقل مظلم لزرع معدية طازجة واستمالها السريري محدود، إضافة إلى تكاليفها العالية والتدريب الضروري لإتقانها.

#### ■ تحري الأضداد:

إن الإصابة المزمنة بالملوية البوابية تحدث استجابات مناعية جهازية وموضعية تؤدي إلى إنتاج أضداد الـ IgG و IgA، وعادة يكون قياس مستوى IgG المصلي هو الأساس الاختباري المفضل لأن مستويات هذا الضد هي أكثر دقة في حالة الخمج.

إن الاختبارات التشخيصية التي تتحرى أضداد الملوية البوابية هي اختبارات غير مكلفة، وذات حساسية ونوعية عاليتان ونموذجيتان.

إن النماذج المتوفرة حديثاً تستعمل مصلاً معزولاً إما من أجل  
المقايسة المناعية الخمائية ELSIA أو المقايسة المناعية الكمية المخبرية.  
① إن المقايسات المناعية على عينات الدم الكامل، ② واختبارات  
الأضداد اللعابية، ③ الاختبارات المصلية البولية، ④ واختبارات تراس  
اللاكتس، كلها قد تم تطويرها. فحديثاً تم تطوير طريقة المقايسة المناعية  
للملوية البولية على عينات الدم الكامل "whole blood assay".

إن اختبار تحري الأضداد له استعمال محدود في فترة ما بعد  
العلاج، إن المقايسة المناعية والدم الكامل هما اختبارات (كفيان) يقيان  
إيجابيان في فترة ما بعد العلاج ولذلك لا يمكن استعمالها لتأكيد استئصال  
الجرثوم.

وتستعمل اختبارات ELSIA الكمية بعد انخفاض الأضداد بعد 6  
شهر من المعالجة لتأكيد الاستئصال، ولكن فقط في حالة كون المصل  
المخزون (Stored acute serum) ومصل الناقلين قابلاً للقياس  
الشعاعي في الوقت نفسه.

إن قيم ELSIA الناقلين المعزولة يجب ألا تستعمل لتحديد الحالة  
الخمجية عند المريض، لأن هناك نتائج مقايسة توأمية متبدلة و65% من  
المرضى المعالجين بنجاح يظلون إيجابيين المصل لأضداد الـ IgG الملوية  
البولية بعد 24 ← 48 شهراً بعد العلاج.

#### • اختبارات Urea breath:

إن اختبار تنفس اليوريا الموسومة بالكربون (UBT) يتحرى إنتاج  
اليوريا من قبل يورياز الملوية البولية.  
عندما يتناول المريض اليوريا الموسومة بالتنظير المشع فإن ثاني  
أكسيد الكربون الموسوم يتحرر بواسطة اليورياز، يمتص ضمن مجرى  
الدم، يطرح مع الزفير ويقاس.

إن كلا من النظير المستقر  $C^{13}$  ، والنظير  $C^{14}$  ذو الفعالية الشعاعية بالإمكان استعمالها لوسم اليوريا، أن الـUBTs هي اختبارات شائعة ذات مواصفات محل جيدة وهي أقل كلفة من التنظير ولكن أكثر كلفة من اختبارات تحري الأضداد، وبذلك سيكون من الصعب النصح باستخدامها بشكل روتيني من أجل تحري الخمج بالملوية البوابية عند المرضى غير المعالجين. ولكن الـUBTs ستصبح غالبا الخيار الأمثل لتأكيد الاستئصال عند مرضى القرحات المختلفة وعند أولئك مرضى الأعراض الناكسة التالية لعلاج الملوية البوابية. بالرغم من أن الـUBTs يمكن استعمالها لتأكيد الاستئصال، فيجب إجراء الاختبار بعد 4 أسابيع على الأقل من إكمال العلاج.

أما العلاج الحديث بمضادات الجراثيم، البزموت، أو مثبطات مضخة البروتون حتى أن أحدثت استئصال للجراثيم أو لم يحدث فإنها ستنتقص إنتاج اليورياز وتسبب نتائج سلبية كاذبة للاختبار.

قد يكون للـUBT حساسية أقل عند المرضى الذين لديهم قطع معدة سابق، لأن زمن التماس بين الركيزة والجراثيم سيصبح أقل. أما المرضى الذين لديهم قيم إيجابية عالية قبل العلاج فقد أخضعوا للـUBTs بعد العلاج وكانت بطيئة وتحولت إلى سلبية بعد العلاج الناجح.

#### ■ مقارنة الاختبارات:

معظم الاختبارات المتوفرة لتشخيص الملوية البوابية ذات حساسية ونوعية جيدة بالرغم من أن أيًا منها لا يمكن أن يغني عن الآخر بشكل كامل. ومن هنا أتت أهمية إجراء مشاركة بين هذه الوسائل التشخيصية.