وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

جرثومة الملوية البوابية وعلاقتها بالقرحة المعدية

Helicobacter Pylori correlation to peptic ulcer

دراسة أعدت لنيل إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطلاب

أحمد غياث القنواتي **ياسر إحسان فتوح** **منار عمار عربي**

فاطمة أديب قاطوع **هبة فادي عامر**

إشراف

د. رنا حلاق

للعام الدراسي 2020-2021

كن عالماً، فإن لم تستطع فكن متعلماً، فإن لم تستطع فأحب العلماء،فإن لم تستطع فلا تبغضهم.

كلمة شكر:

على عتبة مرحلة جديدة من الحياة لابد أن نقدم الشكر الجزيل لكل من قدم لنا –نحن الطلبة– ولم يبخل علينا بعلمه ومعرفته وأخلاقه من أساتذتنا الكرام في مسيرتنا الدراسية بمراحلها كافة، ونخصّ بالذكر دكتورتنا الكريمة، **الدكتورة رنا حلاق**التي تفضلت مشكورةً بالإشراف على مشروعنا هذا، حيث كانت لتوجيهاتها الكريمة وملاحظاتها القيّمة كل الأثر في إنجاح المشروع.

الإهداء :

إلى ملاكي الحارس أمي إيمان...

إلى بطلي وقدوتي أبي غياث...

إلى سندي في الحياة أخي كريم و أميراتي سلمى و ولاء...

إلى دكاترتي الذين لم يبخلوا علي بمعلومة أو نصيحة...

إلى أصدقائي الذين كانوا خير سند لي في كل خطوة أخطوها...

إلى حبي الأبدي و نصفي الثاني لين....

إلى كل من وقف بقربي حتى أصل إلى ما أنا عليه...

أهديكم عملي المتواضع

الصيدلاني: أحمد غياث القنواتي

فهرس المحتويات

الموضوع	الصفحة
المقدمة	1
الهيليكوباكتر بيلوري	3
الوبائيات	4
فيزيولوجيا الاصابة	6
الاستعمار	8
الأعراض	9
التشخيص	12
الأمراض المرتبطة بـا لهيليكوباكتر بيلوري	16
دراسة احتمال تأثيرالهيليكوباكتر بيلوري على الحمل و الانجاب	23
العلاقة بينالهيليكوباكتر بيلوري والسكري	25
الهيليكوباكتر بيلوري وأمراض المناعة الذاتية	27
عسر الهضم الوظيفي	29
العلاج	30
مقاومةالهيليكوباكتر بيلوري للمضادات لحيوية	38
طرق علاج بديلة في المستقبل	40
الوقاية	42
الملخص	43
المراجع العلمية	44

1.مقدمة

بحلول أواخر القرن التاسع عشر وأوائل القرن العشرين، أبلغ العديد من الباحثين عن وجود كائنات دقيقة لولبية في معدة الحيوانات. بعد فترة وجيزة ، لوحظ وجود بكتيريا لولبية مماثلة في البشر، وبعضهم كان مصابًا بمرض القرحة الهضمية أو سرطان المعدة.

تم النظر في الدور المسبب للمرض لهذه البكتيريا في تطور مرض القرحة الهضمية وسرطان المعدة في ذلك الوقت، وقد تم علاج المرضى أحيانًا بجرعات عالية من مركب البزموت المضاد للميكروبات؛ تم تجاهل هذا الاحتمال لاحقًا باعتباره غير ذي صلة ربما بسبب الانتشار الكبير لهذه البكتيريا الحلزونية في معدة الأشخاص دون أي علامات سريرية.

كان يُعتقد أن مصدرهذه البكتيريا في المعدة من الطعام وليست مستعمرات موجودة في مخاطية المعدة.

منذ حوالي 20 عامًا ، اكتشف باري مارشال وروبن وارن جرثومة باسم الملوية البوابية موجودة في معدة الإنسان حيث أظهرت تجارب الابتلاع الذاتي التي أجراها مارشال وموريس وتجارب لاحقة مع متطوعين أن هذه البكتيريا يمكنها استعمار معدة الإنسان ، وبالتالي التسبب في التهاب الغشاء المخاطي في المعدة.

أصيب مارشال بالتهاب معوي عابر بعد الإصابة بجرثومة المعدة. تطورت الحالة التي وصفها موريس إلى التهاب معوي أكثر استمرارًا، والذي تم علاجه باستخدام الدوكسيسيكلين ، ثم البزموت سبساليسيلات.

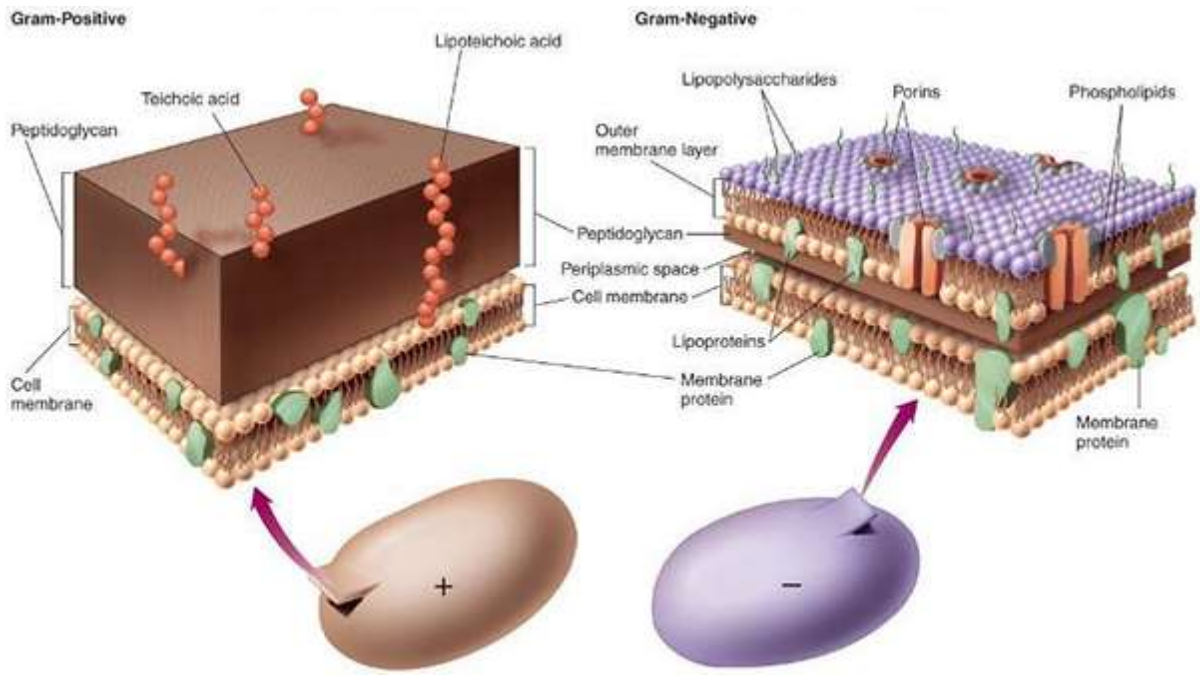
حفزت هذه البيانات الأولية بشدة المزيد من الأبحاث ، والتي أظهرت أن الملوية البوابية يمكن أن تؤدي إلى مجموعة متنوعة من اضطرابات الجهاز الهضمي العلوي، مثل التهاب المعدة المزمن ومرض القرحة الهضمية وسرطان المعدة حيث كان لهذه المعرفة تأثير سريري كبير فيما يتعلق بإدارة هذه الأمراض.

بالإضافة إلى ذلك، فإن استمرار وجود العامل الممرض في بيئة يُعتقد منذ فترة طويلة أنها عقيمة أدى أيضًا إلى رؤى ثاقبة في الآليات المسببة للأمراض المزمنة، نتج عن هذا الاكتشاف منح جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء أو الطب لعام 2005 لروبن وارين وباري مارشال "لاكتشافهما بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري ودورها في التهاب المعدة ومرض القرحة الهضمية".

1-1 البكتيريا ايجابية وسلبية الغرام

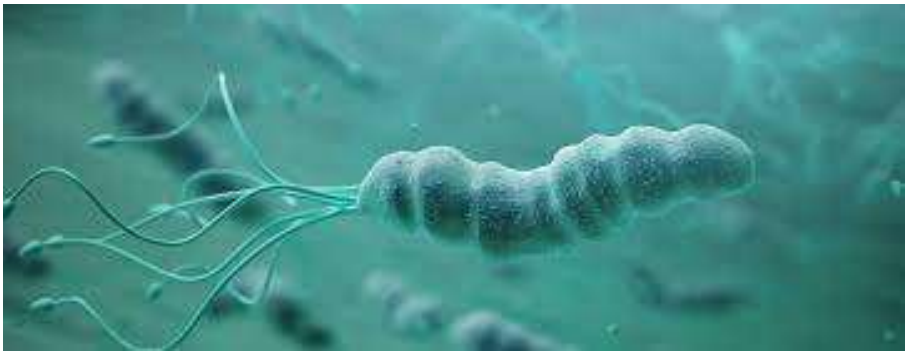
البكتيريا الموجبة تختلف عن البكتيريا السالبة حسب غرام حيث انها تستطيع ان تحتفظ باللون البنفسجي الناتج عن معالجتها بصبغة غرام بعد إضافة صبغة الصفرانين أو الفوكسين حمراء اللون وذلك لإحتواء جدارها الخلوي على مادة الببتيدوجليكان وهو المسؤول عن شكل الجرثوم وتماسكه وتحميه من تبدلات الضغط الحلولي.

أما في النوع السالب فالجدار لايحتوي على هذه المادة وهي أقل سمكاً من النوع الموجب فهي تحتوي بروتينات شحمية فعند معالجتها بالصفرانين يتغير لونها إلى الأحمر.[مرجع رقم 1]



صورة توضح الفرق في بنية الجدار الخلوي لنوعي البكتيريا ايجابية وسلبية الغرام

2.هيليكوباكتر بيلوري

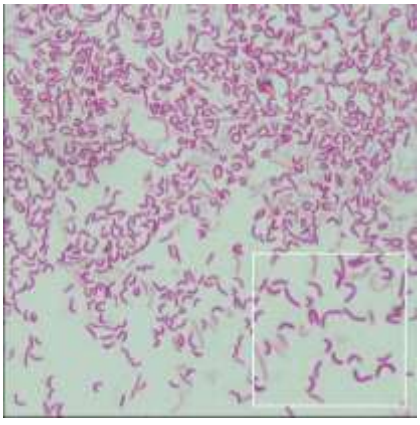


هيليكوباكتر بيلوريهي بكتيريا فريدة من نوعها تعيش في البيئة الحمضية لمعدة الإنسان، يسمح لها شكلها الحلزوني وسوطها أحادي القطب المتعدد بالتحرك بحرية عبر الطبقة المخاطية في المعدة حيث تظل محمية من انخفاض درجة الحموضة في المعدة.

تنتج هذه البكتريا كميات كبيرة من **اليورياز**، وهو إنزيم يحلل اليوريا إلى أمونيا قلوية وثاني أكسيد الكربون، الذي يسمح للبكتيريا بمزيد من التحكم في درجة الحموضة في بيئتها الدقيقة.

اليورياز هو أيضًا أساس الاختبارات التشخيصية السريرية (اختبار تنفس اليوريا واختبارات خزعة اليوريا السريعة) للعدوى. لا تزال الهيليكوباكتر بيلوري صعبة الزرع لأنها تنمو ببطء وتتطلب وسائط استزراع متخصصة وبيئة زرع خاصة.

عند الوصول إلى مضيف بشري، تتعرف الملوية البوابية على العديد من المستقبلات السطحية للظهارة المعدية وترتبط بها، وبالتالي تستعمر الغشاء المخاطي بشكل مزمن، وتعطل وظيفة الخلية، وتحرض الاستجابة المناعية الالتهابية والجهازية المكثفة وتغيير فسيولوجيا إفراز الحمض.[مرجع رقم 2]



صورة مجهرية من جرثومة المعدة من عينة زرع وتم التلوين باستخدام صبغة غرام.

3.الوبائيات

تعتبر الاصابة بالهيليكوباكتر بيلوري من أكثر أنواع العدوى البكتيرية المزمنة شيوعًا بين البشر.

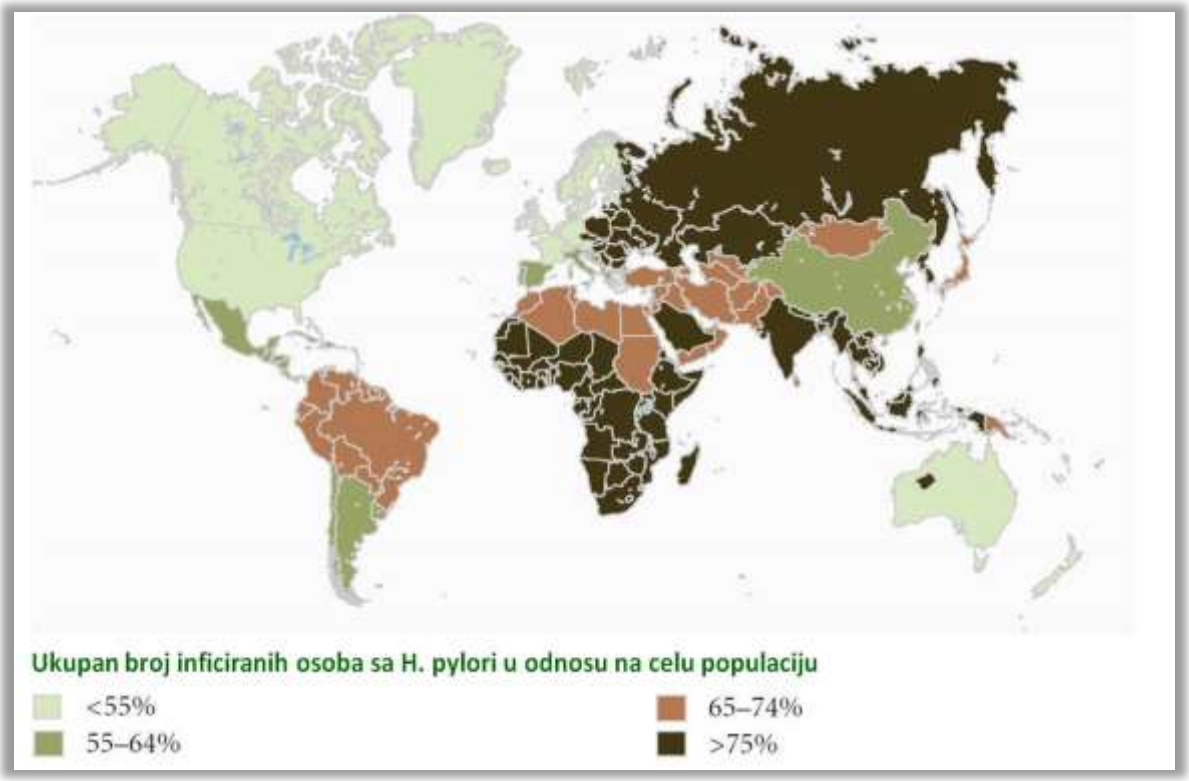
تشير التقديرات إلى أن أكثر من 50٪ من سكان العالم مصابون بالبكتيريا، ويفترض تحليل التسلسل الجيني أن البشر قد أصيبوا بالعدوى لأكثر من 58000 عام في الوقت الذي هاجروا فيه لأول مرة من إفريقيا.

على الرغم من إثبات وجود هيليكوباكتر بيلوريفي جميع أنحاء العالم لدى الأفراد من مختلف الأعمار، إلا أن العدوى أكثر شيوعًا في سن مبكرة وفي في البلدان النامية حيث يصاب غالبية الأطفال بالعدوى قبل سن العاشرة وخلال الطفولة المبكرة ، كما انه من الشائع عودة هذه البكتريا بعد علاجها في الدول النامية، وهي أكثر انتشاراّ في العرق الأسود.

يرتبط خطر الإصابة بالظروف المعيشية والوضع الاجتماعي والاقتصادي للأسرة خلال مرحلة الطفولة، فقد تم ربط ارتفاع عدد أفراد العائلة وعدد الأشقاء وتقاسم الأسرة ، ونقص المياه الساخنة أو الجارية، بمعدلات اصابة مرتفعة، كما أن الطريق الفموي البرازي هو لأكثر شيوعاّ لنشر العدوى.

يبدو أن البشر هم المستودع الرئيسي للهيليكوباكتر بيلوري. ومع ذلك، يمكن للقطط المنزلية والقرود والأغنام أن تستضيف هذه الكائنات. لكن من الممكن أن تكون هذه الحيوانات قد اكتسبت جرثومة المعدة من مصدر بشري، في حالة القطط مثلاً فإن عزل البكتيريا الحية من اللعاب وسوائل المعدة يوحي بإمكانية انتقالها إلى البشر.

يمكن أن تعمل إفرازات المعدة المصابة كمصدر لانتقال العدوى البكتيرية. حدثت عدوى علاجية المنشأ أثناء استخدام مجموعة متنوعة من أجهزة المعدة والمناظير الداخلية وملحقات المناظير غير المطهرة بشكل كافٍ. ويبدو أيضًا أن أطباء الجهاز الهضمي والممرضات معرضون لخطر أكبر للإصابة بالبكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري.



الأشخاص الأكثر عرضة للإصابة

بشكل عام الأطفال هم الأكثر عرضةً للإصابة بجرثومة المعدة؛ وذلك لتناولهم الطّعام أيّاً كان مصدره، ولافتقارهم معرفة سبب أهميّة غسل أيديهم بعد استعمال المراحيض، كما أن البيئة المُحيطة بالإنسان لها أهميّة أيضاً تُساهم بالإصابة بجرثومة المعدة.

الأسباب الآتية تزيد من فرص الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري:

- الأفراد في الدّول النامية أكثر عرضةً للإصابة من الأفراد في الدّول المُتقدّمة؛وذلك يعود لطرق التّطهير والنّظافة العامّة.
- مُشاركة الأغراض الشخصيّة مع الأشخاص المُصابين.
- العيش في الأماكن المُكتظّة بالسُكّان أو التي تفتقر إلى إمدادات مائيّة نظيفة.
- المدخنون أقل عرضة للإصابة مقرنةً مع غير المدخنين.
- الأشخاص الذين يتبعون حمية غنية بالتوابل أكثر عرضةً للإصابة.[مرجع رقم 3]

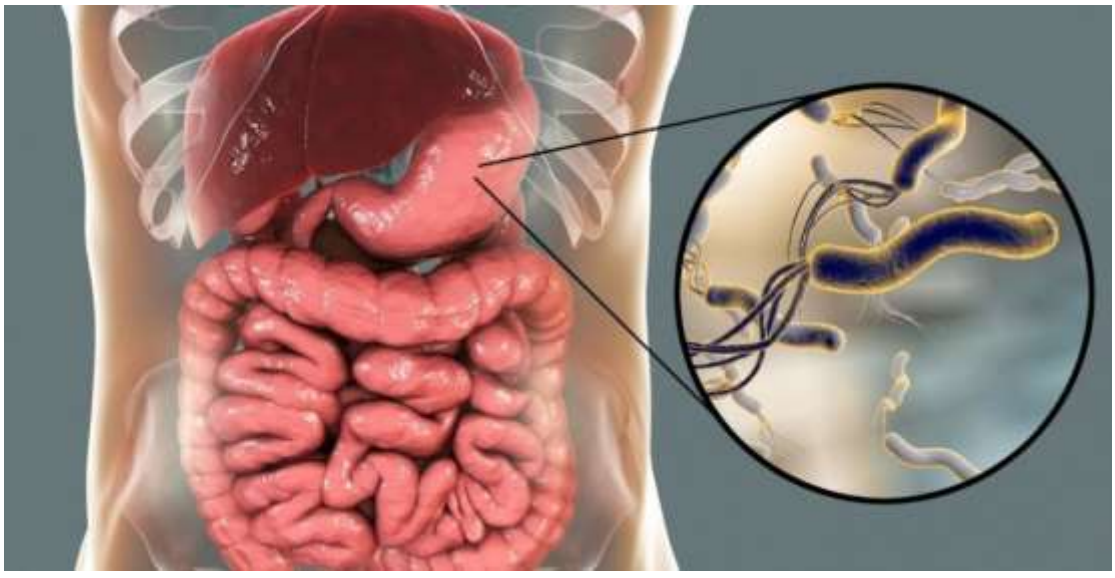
4.فيزيولوجيا الاصابة

تؤدي الإصابة الحادة بالهيليكوباكتر بيلوري(HP) إلى نقص الهيدروكلورية، بينما تؤدي الإصابة المزمنة إلى نقص أو فرط الهيدروكلورية.

إن انخفاض حموضة المعدة أثناء الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري الحاد يسهل بقاء الكائن الحي واستعماره في المعدة.

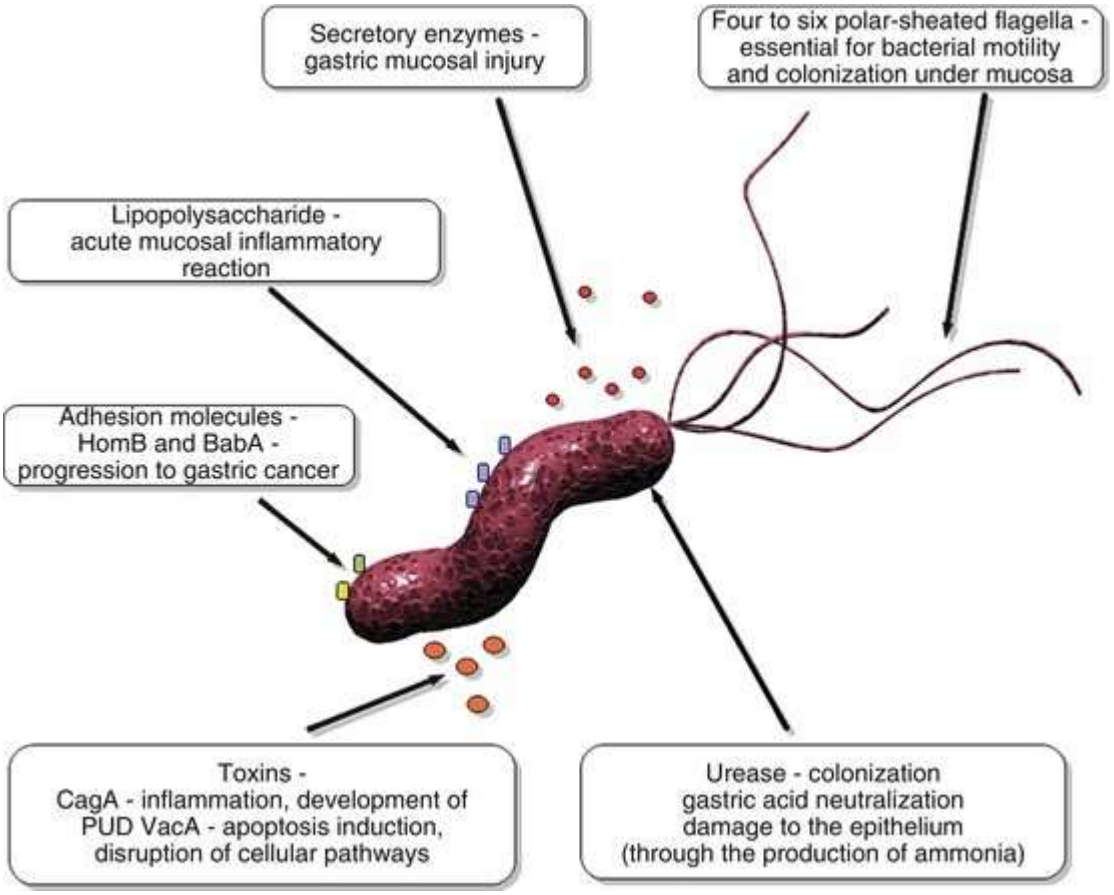
4-1 هناك عدة آليات تقوم بها بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري و التي تساهم في خفض درجة حموضة المعدة:

- ✓ تثبيط مباشر للخلايا الجدارية من قبل أحد مكونات البكتيريا (على سبيل المثال: تفريغ السم الخلوي، عديدات السكاريد الشحمية، أو عامل تثبيط الحمض)
- ✓ تثبيط غير مباشر لوظيفة الخلايا الجدارية نتيجة للتغيرات في السيتوكينات وكذلك الآليات التنظيمية الهرمونية والعصبية
- ✓ كما أن الهيليكوباكتر بيلوري نفسها تثبط التعبير الجيني لأنزيم ال ATPase alpha و كذلك للهيدروجين و البوتاسيوم.
- ✓ كما أنه يزيد إفراز نوعين من السيتوكينات:IL1β وعامل النخر الورميα، اللذين يثبطان بدورهما بشكل مباشر إفراز الخلايا الجدارية للحموض.



قد تترافق الإصابة المزمنة بالهيليكوباكتر بيلوري مع انخفاض أو زيادة إفراز الحمض اعتمادًا على شدة التهاب المعدة.

في الاصابات المزمنة يرجع انخفاض مستوى الحموضة في البداية إلى تثبيط وظيفي للخلايا الجدارية إما عن طريق الهيليكوباكتر بيلوري نفسها أوعلى الأرجح بسبب نتائج العملية الالتهابية كما في الإصابات الحادة.[مرجع رقم 4]



5.الاستعمار

لا تستعمر الهيليكوباكتربيلوري بيلوري الظهارات التي خضعت لحؤول، كما أنها نادرا ما تستعمر الأجزاء العميقة من الغشاء المخاطي في المعدة.

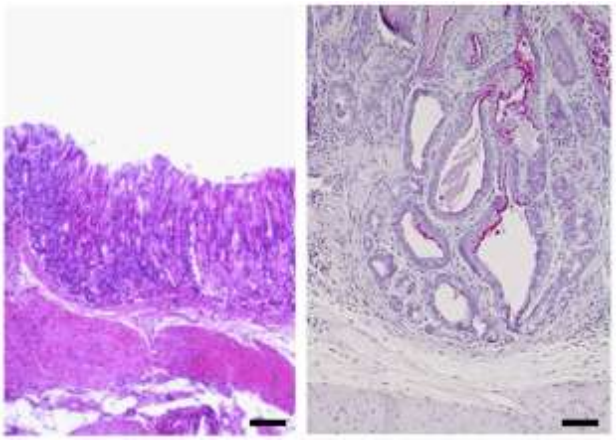
تنمو الهيليكوباكتر بيلوري في الطبقة المخاطية الواقية لبطانة المعدة والتي يكمن دورها في حماية المعدة من الأحماض التي تنتجها لتساهم في هضم الطعام، إذ تكون الجرثومة هناك أقل عرضة لهذه الأحماض.

تنتج الجرثومة مادة الأمونيا التي تحميها من أحماض المعدة كما تمكنها من اختراق الطبقة المخاطية.

تصنع جرثومة المعدة انزيم اليورياز الذي يجعل أحماض المعدة أقل حمضية، الامر الذي يضعف بطانة المعدة بحيث تصبح خلاياها عرضة للضرر من السوائل الهضمية القوية.

تلتصق الجرثومة بخلايا المعدة التي لا تتمكن من حماية نفسها بصورة كافية وهذا بدوره يؤدي لحدوث تلف وضرر في بطانة المعدة وقد يترتب على ذلك تمكن الأحماض من اختراق البطانة مسببة حدوث قرحة المعدة أو الاثني عشر.

وقد ينطوي على ذلك حدوث النزف أو الالتهابات بحيث تصبح المنطقة حمراء ومنتفخة كما قد يمنع الطعام من المرور عبر الجهاز الهضمي وعلى صعيد مخالف يمكن لجرثومة الهيليكوباكتر بيلوري أن تحفز المعدة على إنتاج كميات أكبر من الأحماض بنهج مازال مبهما لخبراء الصحة.[مرجع رقم 5]



مخاطية طبيعية

مخاطية مصابة

6.الأعراض

6-1 ما هي أهم الأعراض الناتجة عن الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري ؟

أغلب الأشخاص المصابين بعدوى الهيليكوباكتر بيلوري لا تظهر لديهم أية أعراض، قد يكون السبب هو أن لديهم مقاومة أقوى تجاه الاثارالضارة التي تسببها الجرثومة أما بالنسبة لأولئك الذين يعانون من أعراض المرض فيلاحظ عندهم ما يلي:

- ✓ ألم حارق بالمعدة في الجزء العلوي من البطن، يحدث عادة بعد تناول الطعام بحوالي الساعة تقريبا في القرحة المعدية و حوالي ساعتين لثلاث ساعات في حالة القرحة الاثني عشرية و قد يوقظ الألم المريض من النوم و هذا ما يحدث بنسبة:
  - 50–80% عند المصابين بالقرحة الاثني عشرية.
  - بينما فقط بنسبة: 30–40 % من المصابين بالقرحة المعدية يوقظهم الألم ليلا، قد يستمر الألم لدقائق أو ساعات ويتحسن بتناول الطعام أو تناول دواء مضاد للحموضة.
- ✓ عسر هضم والإحساس بانتفاخ في المعدة.
- ✓ غثيان وإقياء.
- ✓ التجشؤ المستمر.
- ✓ نقص الوزن وفقدان الشهية للطعام.
- ✓ حموضة المعدة العالية وغير المعالجة بمضادات الحموضة قد تسبب تخرب الجدار العضلي بين المعدة و المري (المعصرة المريئية السفلية) مما يعرض الجزء السفلي من المري للحموضة العالية مؤدياً لالتهابه، وهذا قد يسبب إحساساً بالحرقة أعلى المعدة وأحيانا انزعاجاً وألماً صدرياً.

2-6 الأعراض التي تستدعي حلاً إسعافياً

- يمكن أن تنزف القرحات مما يزيد من شدة الأعراض ويكون ضاراً بالصحة، لذلك يجب استشارة الطبيب المختص بشكل فوري عند الإصابة بأحد الأعراض التالية:
- قيء يحوي خطوط أو بقع من الدم أو ذو لون بني شبيه بلون القهوة فهذا يدل على وجود نزيف غزير بالمعدة تحول للون بني تحت تأثير الحموضة المعدية.
- براز بلون أحمر غامق أو أسود.
- ألم حاد وشديد جداً يحدث بشكل مفاجئ ويمنع المريض من الحركة يبدأ في الجزء العلوي من البطن وفي حال عدم اتخاذ الإجراءات المناسبة يمتد لكامل البطن مسببا قساوة شديدة فيه (تخشب البطن) وهو ينجم عن تخرب أرضية القرحة بالكامل و حدوث انثقاب بالمعدة و خروج محتوياتها الحامضة إلى الأعضاء المحيطة بها، مما يسبب التهابها بعد فترة في حال لم يتم إجراء التدخل الطبي السريع و هي حالة خطرة جدا لذلك يجب عدم التردد أبدا بالذهاب إلى المشفى في حال الاصابة بألم طاعن في المعدة أشد مما كانت عليه سابقاً.
- دوخة ودوار.
- التعب الشديد والمستمر دون سبب واضح.
- شحوب لون الجلد، تلاحظه بشكل خاص في اليدين وفي الجزء الداخلي من الجفن السفلي.
- صعوبة التنفس (ضيق نفس).

غالباً ما يفاقم الطعام الألم عند المرضى

* الأعراض الأربعة الأخيرة تدل على وجود فقر دم لدى المريض ينجم عن الضياع الدموي من القرحة النازفة

إن بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري وحدها غير كافية لتفسير مجموعة الأمراض المرتبطة بالعدوى المزمنة بشكل كامل. حيث أن إمراضية الهيليكوباكتر بيلوري تعتمد على العوامل البكتيرية وحالة المضيف الصحية و الاستجابة المناعية لديه بالإضافة إلى الظروف البيئية و النظافة.

على الرغم من أنه يُعتقد أن غالبية حالات الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري لا تظهر أعراضًا، إلا أن مظاهرها السريرية يمكن أن تتداخل مع حالات مرضية أخرى مثل عسر الهضم الوظيفي والارتجاع المعدي المريئي.

ومع ذلك، فإن مجموعة معينة من الأفراد المصابين بالهيليكوباكتر بيلوري يمكن أن تظهر عليهم نتائج مرضية لأمراض غير خبيثة أو حتى خباثات بدرجة أقل.[مرجع رقم 6]

7.التشخيص

إن جرثومة الهليكوباكتر بيلوري هي كائن مجهري سوطي حي يدخل الجسم عن طريق الفم بواسطة تناول أطعمة غير نظيفة مثل الخضار والفواكه اثناء تناولها دون غسل جيد وقد جاءت الدراسات العلمية لتؤكد دورها في الاصابة بالقرحة.

ولكن للاسف ليس من السهولة التخلص من جرثومة المعدة تلقائيا عن طريق الحمض الذي تفرزه المعدة والذي يجعل من الصعب على الجراثيم والميكروبات الاخرى ان تعيش في ذلك الوسط الحامضي إلا ان جرثومة المعدة تستطيع ان تعيش وتتكاثر في ذلك الوسط الحامضي حيث ان هذه البكتريا تفرز مادة اليورياز التي تؤدي الى تكسير مادة اليوريا الى أمونيا وبيكربونات وهي قلويات قوية تؤدي الى إحاطتها بوسط قلوي يعادل الوسط الحامضي للمعدة فلا تتأثر به.

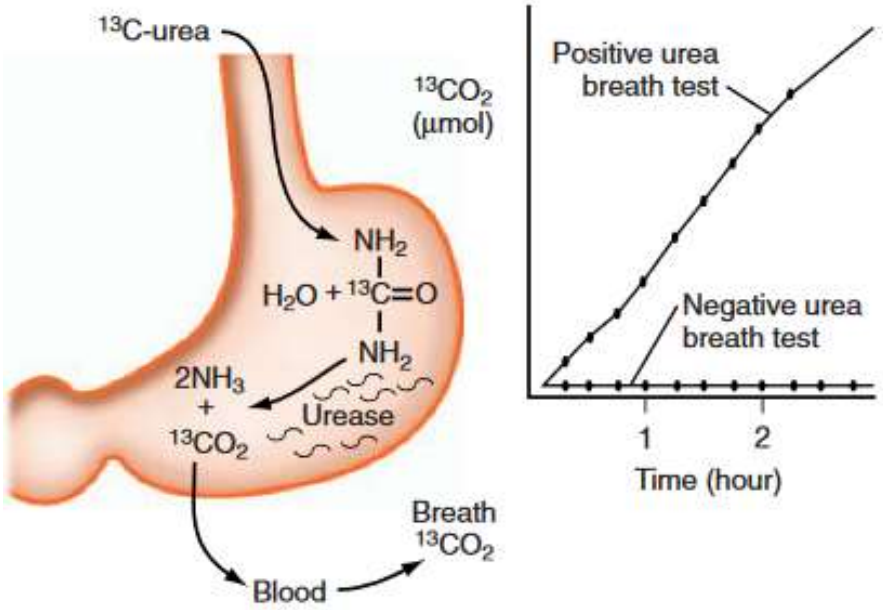
7-1 تتضمن الاختبارات والإجراءات المستخدمة لتحديد ما إذا كنت مصابًا بعَدوى الهيليكوباكتر بيلوري (جرثومة المعدة) ما يلي:

7-1-1●**اختبارالدم**:قد يكشف تحليل عينة الدم عن دليل وجود عدوى نشطة أو سابقة ببكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري في الجسم. ومع ذلك، فإن اختبارات التنفس والبراز أفضل في اكتشاف عَدوى الهيليكوباكتر بيلوري النشطة مقارنةً باختبار الدم.

7-1-2●**اختبارالتنفس**:يتميز هذا الاختبار بالدقة الشديدة و كذلك بالسهولة اجرائه ،حيث يختبر وجود الجرثومة بإعطاء المريض كبسولة تحوي على كربون و بعد عشر دقائق يقوم المريض بالنفخ في كيس خاص لمدة ثلاث دقائق وفي حالة وجود الجرثومة تخرج الجرثومة Uteb + الى امونيا +ثاني اكسيد الكربون الذي يحتوي على الكربون المشع الذي يتم قياسه Uteb انزيما معينا يقوم بتكسير الكربون و للتأكد من وجود الجرثومة وأنها في حالة نشطة، ويلزم لهذا الاختبار أن يكون المريض صائما لمدة اربع الى ست ساعات، ولابد من إجراء هذا الاختبار مرة

ثانية بعد اربعة الى ستة أسابيع من انتهاء العلاج. أثناء اختبار التنفس، يجب أن تبتلع قرصًا أو سائلًا أو بودينغ يحتوي على جزيئات كربون بداخله. إذا كنت مصابًا بعَدوى الهيليكوباكتر بيلوري، فإنه يتم إطلاق الكربون عندما يُمتَص المحلول في المعدة

كما يمكن للأدوية المثبطة للأحماض المعروفة باسم مثبطات مضخة البروتون (PPI) وبسموث سبساليسيلات (ببتو بزمول) والمضادات الحيوية أن تؤثر على دقة هذا الاختبار. وسيطلب منك الطبيب التوقف عن تناول هذه الأدوية لمدة أسبوع أو أسبوعين قبل إجراء الاختبار. يتوفر هذا الفحص للبالغين وللأطفال.



اختبار التنفس (اليوريا)

3-1-7●اختباربالبراز:يتحقق فحص معملي يسمى فحص مستضد البراز من البروتينات الغريبة (المستضدات) المرتبطة بعدوى بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري في البراز.

وكما هو الحال في اختبار التنفس، يمكن أن تؤثر أدوية مثبطات مضخة البروتون وبسموث سبساليسيلات على نتائج هذا الاختبار؛ لذلك سيَطلب منكَ طبيبك التوقف عن تناولها لمدة أسبوعين قبل إجراء الاختبار.

7-1-4●**اختبارالنطاق**:سيتم تخدير كل إجراء هذاالاختبار،المعروف باسم فحص التنظير العلوي.

وأثناء هذا الاختبار، يمرر الطبيب أنبوبًا طويلًا ومرنًا مزودًا بكاميرا صغيرة (منظار داخلي) عبر الحلق نزولًا إلى المريء والمعدة والاثناعشر. إذ تسمح هذه الأداة للطبيب بمشاهدة أي اضطرابات في السبيل الهضمي العلوي وجمع عينات الأنسجة (الخزعة) و التي تسمح بالتشخيص.

ويتم تحليل هذه العينات لتشخيص الإصابة بعَدوى الملوية البوابية.

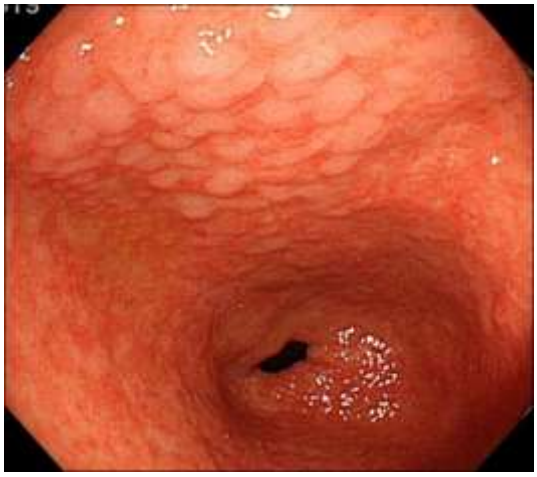
لا يُنصح عامةً بإجراء هذا الاختبار فقط لتشخيص الإصابة بعَدوى الهيليكوباكتر بيلوري لأنها أكثر توغلًا من اختبار التنفس أو البراز، ولكن يمكن استخدامها لتشخيص قُرحات الهيليكوباكتر بيلوري أو لاستبعاد الحالات المرضية الأخرى المتعلقة بالجهاز الهضمي إذا لزم الأمر.

إن التنظير العلوي إجراء يُستخدم لفحص أعلى الجهاز الهضمي بصريًا باستخدام كاميرا صغيرة يتم تثبيتها على طرف أنبوب مرن طويل.

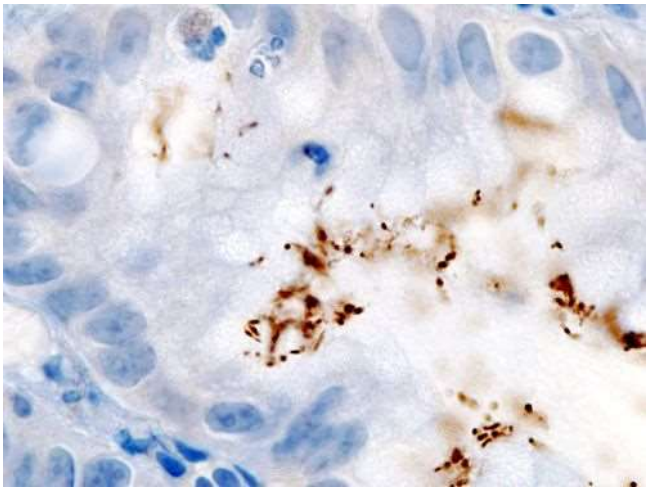
في هذا الإجراء يستخدم اختصاصي في أمراض الجهاز الهضمي (طبيب الجهاز الهضمي) التنظير لتشخيص وأحيانًا لعلاج الحالات المرضية التي تصيب المريء والمعدة وبداية الأمعاء الدقيقة (الاثنا عشري).

المصطلح الطبي للتنظير العلوي هو **تنظير المريء والمعدة والاثنا عشري**. مرجع رقم 7

يمكن إجراء التنظير العلوي في عيادة الطبيب، أو في مركز جراحي خارجي أو في مستشفى.



التغييرات في بطانة المعدة (الغشاء المخاطي) التي قد توحي بعدوى الهيليكوباكتر بيلوري – مظهر حجارة الرصيف



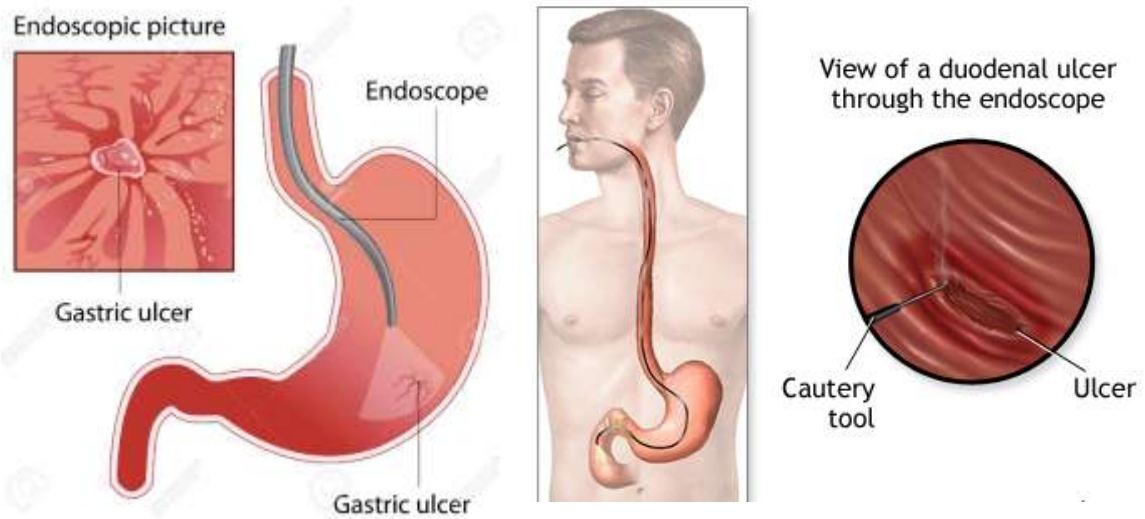
صبغ كيميائي نسيجي مناعي للهيليكوباكتر بيلوري مأخوذ من خزعة معدية

8.الأمراض المرتبطة بالهيليكوباكتر بيلوري

تشتمل المضاعفات المرتبطة ببكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري ما يلي:

❖ أولاً: داء القرحة الهضمية

مصطلح يُطلق على الحالة التي تُصاب فيها بطانة المعدة بقروح، وتظهر هذه الحالة عندما تفقد الطبقة المخاطية المُبطّنة للمعدة فعاليتها، وفي هذا السياق يُشار إلى أنّ المعدة تُفرز حمضًا قويًّا يساعدها على هضم الطعام ويحميها من الميكروبات، ومن وظائف المعدة أيضًا إفراز مادة مخاطية على شكل طبقة لتحمي ذاتها من الحمض المُفرز، وفي حال تعرضت هذه الطبقة المخاطية لضرر تسبب بفقدانها القدرة على أداء وظيفتها؛ فإنّ الحمض يُلحق الأذى بنسيج المعدة مُسببًا ظهور قروح فيها، ومن الجيّد أنّ قرحة المعدة من المشاكل الصحية سهلة العلاج، ولكنّ تركها دون علاج يتسبب بمضاعفات وخيمة.



توضح الصورتان أعلاه الفرق بين مظهر القرحة المعدية والقرحة العفجية بالتنظير

8-1-1 أعراض قرحة المعدة:

قد لا تتسبب بعض قروح المعدة بظهور أي أعراض أو علامات، وأمّا بالنسبة للحالات التي تظهر فيها الأعراض فهي عادة ما تتمثل بما يأتي:

1. الشعور بألم في البطن، أسفل عظام القفص الصدري.
2. عسر هضم.
3. الغثيان.
4. فقدان شهية.
5. فقدان وزن غير مبرر.
6. حرقة معدة.
7. وجود دم داكن في البراز.
8. الشعور بإمتلاء وانتفاخ وتجشؤ.
9. عدم تحمل الطعام الدهني.
10. القئ أو تقيؤ الدم.

8-1-2 تصنف القرحة إلى:

- قرحة **معدية**.
- قرحة **إثني عشرية**:عدوى الهيليكوباكتر بيلوري هي السبب الأكثر شيوعًا لقرحة العفج، ومع ذلك فإن قرحة العفج هي نتيجة غير شائعة لعدوى الهيليكوباكتر بيلوري.
- قرحة **المري**.
- **قرحة العفج**.
- **قرحة معدة**

3-1-8 عوامل خطر الإصابة بقرحة المعدة:

- ✓ **لتدخين:** ترتفع فرصة الإصابة بقرحة المعدة والقرحة الهضمية عامة في حال كان الشخص المصاب بجرثومة المعدة مُدخّنًا..
- ✓ **شرب الكحول:** تُسبب الكحول تهيّجًا في الطبقة المخاطية الخاصة بالمعدة، بالإضافة إلى تسبب الكحول بزيادة كمية الأحماض التي تُفرزها المعدة، الأمر الذي يزيد فرصة المعاناة من قرحة المعدة..
- ✓ تناول **الأطعمة المُتبّلة والحارّة**..
- ✓ المعاناة من **التوتر والإجهاد** غير المعالج..
- ✓ الإصابة ببعض مشاكل الجهاز الهضميّ.

4-1-8 أسباب قرحة المعدة:

- **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:** التي تثبط عمل cox1-1 الذي يقوم بخفض مستويات البروستغلاندين الذي يزيد من حموضة المعدة مثل : الديكلوفيناك – ايبوبروفين – نابروكسين.

في حال عدم ثبوت استعمال المريض لهذه الأدوية عندها يكون السبب غالباً هو مرض ارتجاع حمض المعدة (القلس المعدي المريئي GERD)

- **متلازمة زولينجر إليسون (Zollinger-Ellison syndrome):** وهي من المشاكل الصحية النادرة، والتي تُسبب زيادة في إفراز المعدة لأحماضها، وإنّ نسبة تسببها بقرحة المعدة لا تزيد عن 0.1-1% من مجموع حالات قرحة المعدة.
- **الضغط النفسي**
- **جرثومة المعدة:**

تعتبر الهيليكوباكتر بيلوري سبب رئيسي لداء القرحة الهضمية وتمثل السبب الأكثر شيوعاً للإصابة بالقرحات الهضمية في البلدان التي تنتشر فيها عدوى الهيليكوباكتر بيلوري بشكل كبير.

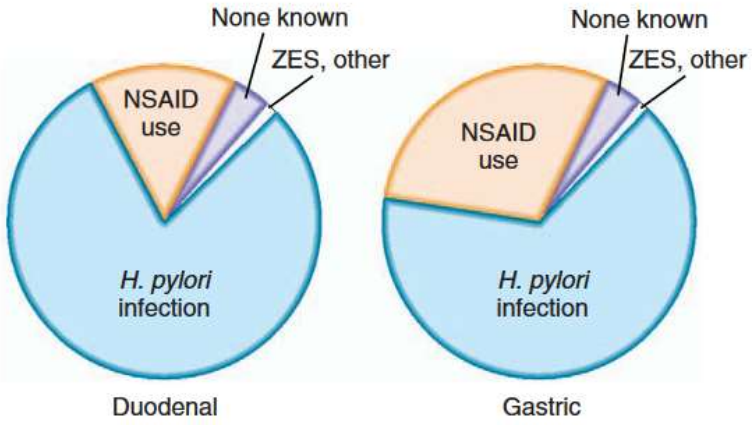
لا تتسبب بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري في حدوث قرحات في كل شخص مصاب. حيث يعتمد حصول القرحة على العوامل الصحية و البيئية للشخص المصاب ونوع الهيليكوباكتر بيلوري وعوامل أخرى لم يتم اكتشافها بعد.

تضعف بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري الغلاف المخاطي للمعدة والاثني عشر، مما يسمح للحمض بالوصول إلى البطانة الحساسة تحتها. كل من الحمض والبكتيريا يهيجان البطانة ويسببان قرحة أو سوء تصنع.

تتسلّل جرثومة المعدة أو ما يُعرف بالجرثومة الهيليكوباكتر بيلوري سلبية الغرام إلى داخل المعدة، وتستقرّ في الخلايا الظهاريّة في غشاء المعدة المخاطيّ،

مع مرور الزّمن تسبّب هذه الجرثومة إلى التهاب وتدمير الخلايا التي تتواجد في بطانة المعدة أو الأجزاء العُليا من الأمعاء الدّقيقة، وفي بعض الحالات يُمكن أن تُسبّب سرطاناً في المعدة. هذه الجرثومة شائعة جدّاً ومُنتشرة؛ حيث إنّ نسبة الإصابة بها عالميّاً تصل إلى 50% تقريباً

الأسباب التي تُؤدّي إلى انتشار وإصابة الإنسان بجرثومة المعدة غير معروفة تماماً، إلا أنّ الجرثومة تنتقل غالباً للإنسان عن طريق اللّعاب، حيث من السّهل انتقال العدوى بين أفراد الأسرة الواحدة إذا كان أحد أفرادها مُصاباً بجرثومة المعدة، أو عن طريق البراز، خاصّةً عند الأطفال، فلذلك يجب الانتباه إلى غسل اليدين بعد استخدام المراحيض العامّة، والاهتمام بالنّظافة الشخصيّة بشكل عام. ويمكن أن يُصاب النّاس بجرثومة المعدة بوساطة الماء أو الطّعام الملوّث.



مخططات دائرية تصور الحالات المرتبطة بمرض القرحة الهضمية. النسب المئوية المعروضة هي تقديرات تقريبية تستند إلى دراسات من الدول الغربية.

❖ ثانياً: التهاب بطانة المعدة

نقصد بالتهاب المعدة التهاب بطانة المعدة المصاحب لإصابة الغشاء المخاطي.

يمكن استخدام مدة التهاب الغشاء المخاطي لفصل هذه الحالة عن التهاب المعدة الحاد والتهاب المعدة النشط المزمن و تعتبر الهيليكوباكتر بيلوري هي المسبب الأكثر شيوعًا لالتهاب المعدة.

يصاب غالبية المرضى المصابين بالهيليكوباكتر بيلوري بالتهاب المعدة الحاد الذي قد يختفي تلقائيًا. يمكن إثبات قدرة الهيليكوباكتر بيلوري على التسبب في التهاب المعدة الحاد بشكل أفضل من خلال الدراسات على متطوعين أصحاء.

ترتبط هذه العدوى الحادة بتطور نقص الهيدروكلورية وزيادة العدلات في خزعة المعدة.

تتطور معظم حالات التهاب المعدة الحاد الناتجة عن الهيليكوباكتر بيلوري إلى التهاب معوي مزمن يتميز نسيجياً بخلايا وحيدة النواة، و خلايا لمفاوية وخلايا بلازمية وبالعات.

كثيرًا ما تُرى أيضاً الجريبات اللمفاوية ذات المراكز المنتشة والتي تعتبر من سمات الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري.

يتم التعرف على ثلاثة أنواع من التهاب المعدة المزمن: **التهاب المعدة والأمعاء، الغار السائد، والجسم السائد.**

ملاحظة
يؤدي الالتهاب المستمر إلى تطور ضمور المعدة مع نقص الكلورهيدرية تسهل هذه التغييرات الهجرة القريبة للبكتيريا ، مما يؤدي إلى التهاب المعدة أو التهاب المعدة متعدد البؤر، والذي يميل إلى التطور الى سرطانات.

❖ ثالثاً: سرطان المعدة

تطور الأعراض التالية دليل على احتمال وجود إصابة سرطانية :

- ألم مبهم مستمر بالمعدة أو ألم حارق أعلى المعدة.
- انتفاخ و إحساس شبع حتى بعد تناول كميات قليلة من الطعام.
- غثيان و إقياء، والقيء قد يكون طبيعياً أو دموياً.
- فقدان الشهية و خسارة الوزن.

يعتبر سرطان المعدة من أقل المضاعفات حدوثاّ و لكن ما زالت الهيليكوباكتر بيلوري تعتبر كاحدى أهم لعوامل المسببة لسرطان المعدة حيث يتعرض المرضى المصابون بالهيليكوباكتر بيلوري لخطر الإصابة بالتهاب المعدة الضموري المزمن بمعدل 1٪ إلى 3٪ سنويًا من تاريخ الإصابة. وبالتالي ، فإن هؤلاء المرضى المهيئين وراثياً لتشكيل التهاب المعدة الضموري استجابةً لعدوى الهيليكوباكتر بيلوري هم عرضة للإصابة بسرطان المعدة.

يعتمد زيادة خطر الإصابة بسرطان المعدة بسبب عدوى الهيليكوباكتر بيلوري على عوامل متعددة بما في ذلك سلالة البكتيريا (تستخدم بعض بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري ملحقاً يشبه الإبرة لحقن سم ينتجه جين يسمى الجين A المرتبط بالسموم الخلوية (cagA) في التقاطعات حيث تلتقي خلايا بطانة المعدة).

هذا السم (المعروف باسم CagA) يغير بنية خلايا المعدة ويسمح للبكتيريا بالتعلق بها بسهولة أكبر.

يؤدي التعرض الطويل الأمد للسم إلى التهاب مزمن.ومع ذلك، لا تحمل كل سلالات الهيليكوباكتر بيلوري الجين cagA(السلالات التي تحملها يتم تصنيفها على أنها إيجابية الcagA).

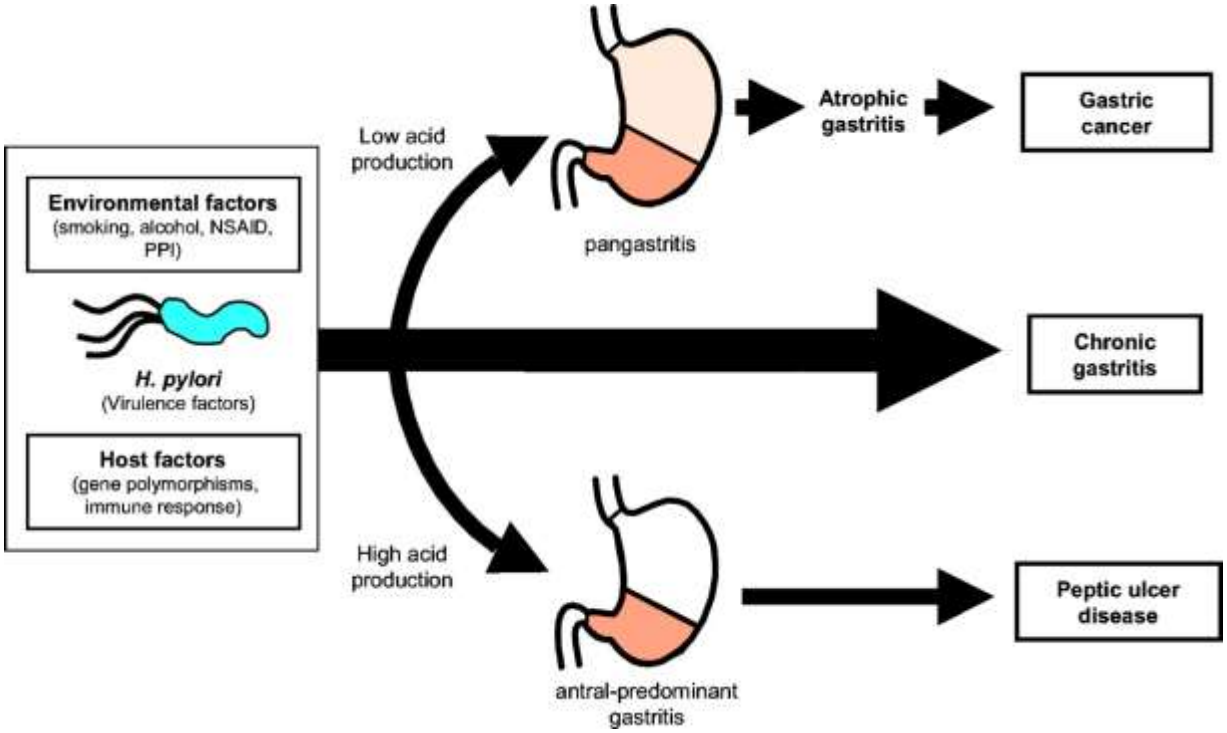
كما يعتمد زيادة خطر الإصابة أيضاً على الوراثية للمضيف، ومدة الإصابة، ووجود أو عدم وجود عوامل الخطر البيئية الأخرى (مثل سوء التغذية والتدخين ، إلخ).

يُظهر جميع مرضى سرطان الغدد الليمفاوية المرتبط بالغشاء المخاطي (MALT) تقريبًا علامات الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري، وخطر الإصابة بهذا الورم أعلى بست مرات لدى الأشخاص المصابين بالهيليكوباكتر بيلوري مقارنةً بالأشخاص غير المصابين بهذه البكتيريا.

إحصائيات

بين الأشخاص المصابين بالهيليكوباكتر بيلوري، 10 ٪ لديهم **قرحة هضمية** ، 1 إلى 3 ٪ يصابون **بسرطان غدي معدي**، و <0.1 ٪ يصابون بسرطان الغدد الليمفاوية المرتبط بالغشاء المخاطي **(MALT)**.[مرجع رقم 8]

في المراحل المبكرة ، يمكن علاج سرطان الغدد الليمفاوية المعدية تمامًا عن طريق استئصال H. pylori وبالتالي تعتبر أول آفة نسيليّة يمكن القضاء عليها عن طريق



التمثيل التخطيطي للعوامل المساهمة في أمراضية المعدة ونتائج الإصابة بعدوى الهيليكوباكتر بيلوري.

9 دراسة احتمال تأثير الهيليكوباكتر بيلوري على الحمل والإنجاب

كما ذكرنا آنفاً، فالهيليكوباكتر بيلوري هي بكتيريا سالبة الجرام،على شكل حلزوني تسبب إلتهابات معدية وكبدية في أنواع الثدييات.

الانجاب

على الرغم من أن عدوى هيليكوباكتر بيلوري غالبًا ما تتدخل في نجاح الإنجاب، إلا أن القليل من البيانات التجريبية تدعم هذه الادعاءات.

لذلك قمنا بالتحقق في تأثير عدوى هيليكوباكتر بيلوري على نتيجة الحمل في الفئران.

تم استخدام تحليل **تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد (PCR)** التقليدي لتوصيف حالة عدوى هيليكوباكتر بيلوري في سلالة فطرية واحدة وسلالتين معدلة وراثياً من الفئران في غرفتين مستقلتين تم تخصيصهما لنفس المحقق.

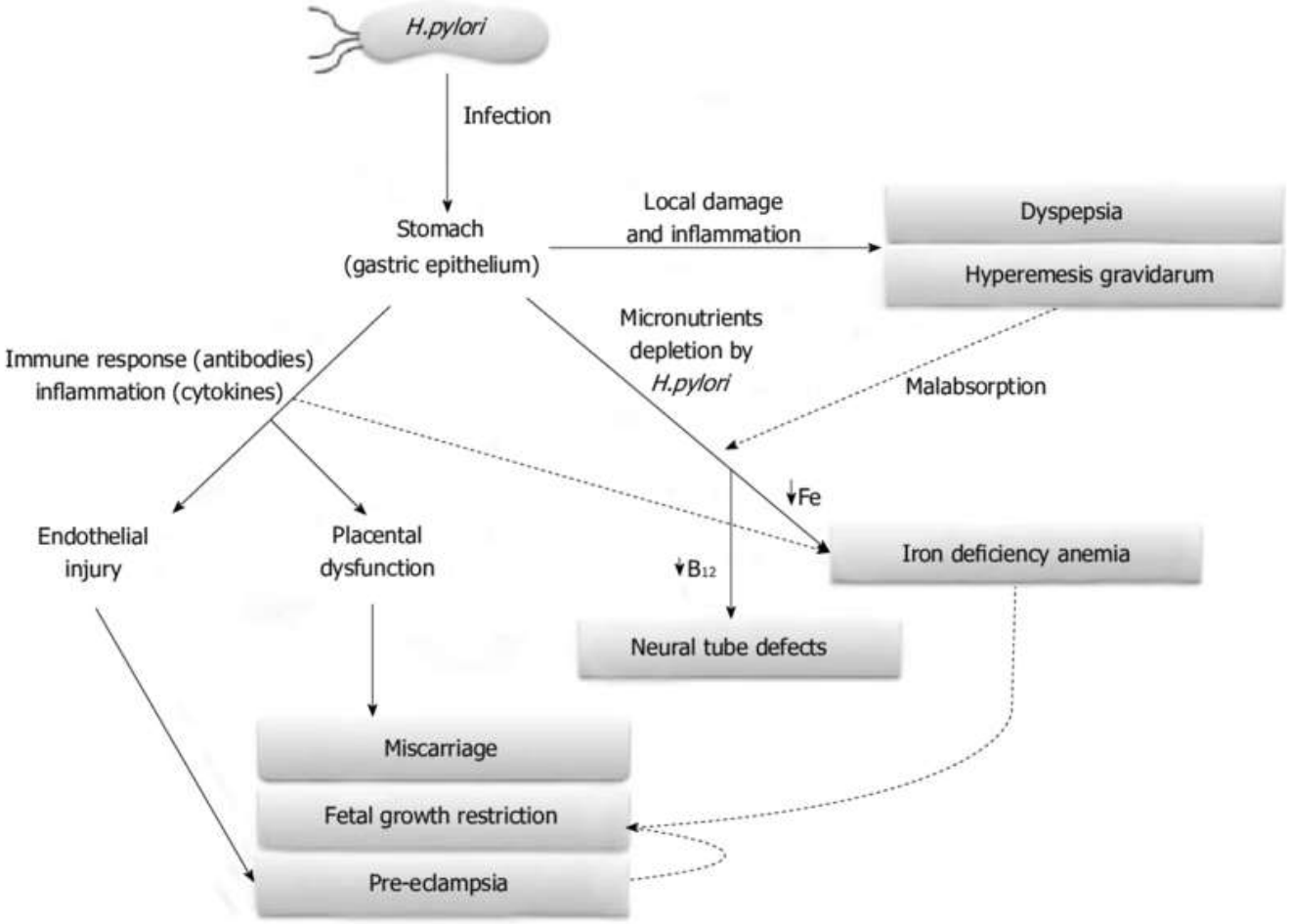
تمت مقارنة نتائج تجارب التزاوج في الوقت المناسب بين الفئران المصابة وغير المصابة من نفس السلالة هيليكوباكتر بيلوري.

على الرغم من أن عدوى هيليكوباكتر بيلوري أثرت على الخصوبة في سلالة واحدة فقط من الفئران المعدلة وراثيًافقد انخفض العدد الإجمالي للأجنة لكل رحم.

ارتبطت العدوى أيضا بشكل ملحوظ بزيادة كبيرة في الأجنة المدمصة لكل رحم، و انخفاض في وزن الأجنة مقارنة بالفئران الغير مصابة، كما أظهرت تواترا عاليا في النزيف داخل الرحم .

هذا يشير إلى أن العدوى المكتسبة بشكل طبيعي لا تقلل فقط من إحتمالية الإنجاب، إنما أيضا تؤثر سلبا على صحة الجنين.[مرجع رقم 9]

يوضح المخطط أدناه تأثير جرثومة الهيليكوباكتر بيلوري على الحمل:



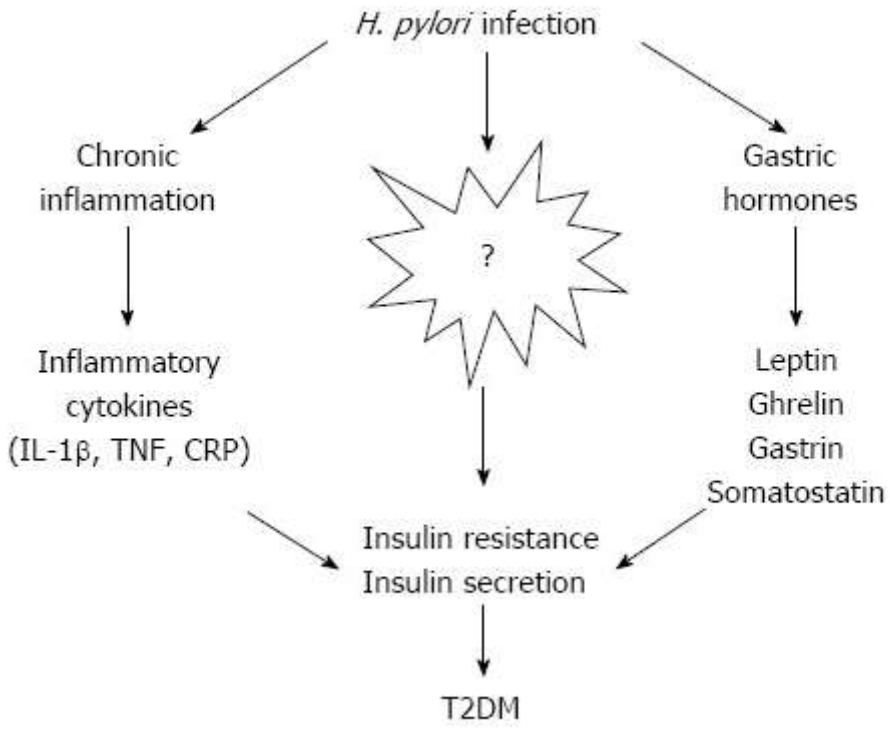
ارتباط عدوى هيليكوباكتر بيلوري بالاضطرابات المرتبطة بالحمل

10 العلاقة بين الهيليكوباكتر بيلوري والسكري

- تعد عدوى الهيليكوباكتر بيلوري أكثر شيوعًا عند مرضى السكري.
- هناك ارتفاع في معدل الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري بين مرضى السكري المسنين.
- تعزز الإصابة بالهيليكوباكتر بيلوري وجود مضاعفات مرض السكري المزمنة بفئاتها المختلفة.
- لا يوجد فرق كبير في توزيع نسبة الذكور إلى الإناث من عدوى الحلزونية البوابية.

حيث أن عوامل الخطرللاصابة بالداء السكري النمط لثاني المرتبطة بالهيليكوباكتر بيلوري التي تستحق الاهتمام تشمل التهابات الجهاز الهضمي وتكوين الجراثيم المعوية.

تشير الدراسات التي تدعم دور الهيليكوباكتر بيلوري في تطوير النمط لثاني من الداء السكري إلى أهمية اتخاذ التدابير الوقائية، مثل الاهتمام بالنظافة ومعالجة الهيليكوباكتر بيلوري لدى الأشخاص ذوي لخطورة العالية للإصابة بالداء السكري. ومع ذلك ، هناك نتائج معاكسة في هذا الصدد.[مرجع رقم 10]



❖ **شرح للمخطط السابق:**

يوضح المخطط السابق الآليات المحتملة لمساهمة الهيليكوباكتر بيلوري في مرض السكري من النمط 2، تعد مقاومة الأنسولين وإفراز الأنسولين غير الطبيعي أمرًا أساسيًا لتطوير داء السكري من النمط 2 (T2DM).

من ناحية أخرى ، تسبب عدوى هيليكوباكتر بيلوري (H. pylori) التهابًا مزمنًا منخفض الدرجة مع زيادة تنظيم العديد من السيتوكينات مثل البروتين التفاعلي (CRP) وعامل نخر الورم (TNF) والإنترلوكين (IL−1β) ، والتي قد تؤثر على عمل الأنسولين وإفراز خلايا البنكرياس له. أيضاً، يمكن أن يؤثر التهاب المعدة الناجم عن بكتيريا الملوية البوابية على إفراز هرمونات المعدة، بما في ذلك **اللبتين** و**الجريلين** و**الجاسترين** و**السوماتوستاتين** ، والتي يمكن أن تؤثر على حساسية الأنسولين وتوازن الجلوكوز.

إضافةً إلى ذلك، قد تشارك آليات أخرى في العلاقة المحتملة بين عدوى الهيليكوباكتر بيلوري و T2DM.

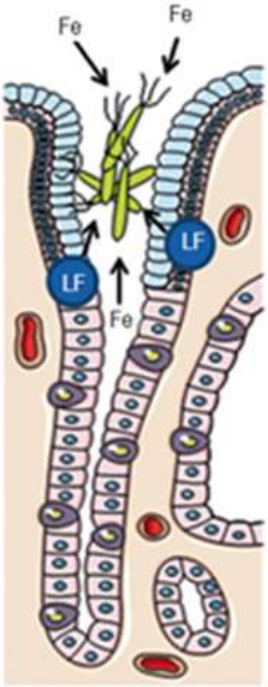
11 الهيليكوباكتر بيلوري وأمراض المناعة الذاتية

نظرة الى بعض الأمراض المناعية التي قد تساهم بها الهيليكوباكتر بيلوري

❖ فقر الدم

تسبب الهيليكو باكتر بيلوري فقر الدم بنقص الحديد من خلال عدة آليات:

1- يمكن أن تسبب الملوية البوابية فقدان الحديد بشكل ثانوي بسبب التهاب المعدة النزفي أوالقرحات الهضمية أوسرطان المعدة.



2- قد يقلل التهاب المعدة المرتبط بالهيليكوباكتر بيلوري من نسبة امتصاص الحديد في الوارد الغذائي.

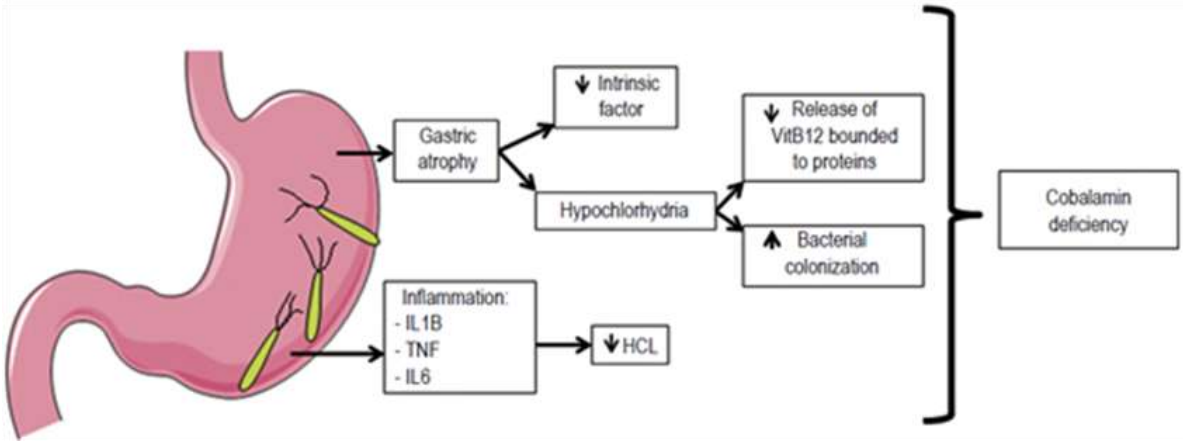
3- المرضى المصابون بسلالات الهيليكوباكتر بيلوري ايجابية ال **CagA** لديهم مستويات عالية من **TNFα**، والذي بدوره يمكن أن يحفز فقر الدم. كما أن البكتيريا تحتاج إلى الحديد للنمو وأحيانًا تتنافس مع مضيفها على ذلك. وبالتالي ، فإن وجود الهيليكوباكتر-حتى عندما تكون غير عرضية- يمكن أن يقلل من امتصاص الحديد، حيث تنافس الجرثومة المضيف على الحديد.

❖ عوز فيتامين B12

الآلية التي تم اقتراحها لشرح هذا الارتباط هي أن عمل الهيليكوباكتر بيلوري يقلل من إفراز حمض المعدة مما يؤدي إلى نقص الهيدروكلورية.

إن نقص الحموضة في المعدة يؤدي لنقص إفراز الفيتامين B12 المرتبط بالبروتين من ناحية، بينما يؤدي نقص الهيدروكلورية نفسه إلى زيادة عدد البكتيريا في المعدة والأمعاء و التي بدورها قد تنافس المضيف على فيتامين B12.

بالإضافة إلى ذلك ،إن نقص فيتامين ب 12 قد يكون ثانوي **لانخفاض إنتاج العامل الداخلي** بسبب التهاب المعدة الضموري الذي ينتج عن عدوى الملوية البوابية المزمنة.[مرجع رقم11]



الآليات التي تساهم في نقص فيتامين ب 12 ، يؤدي نقص كلوريد الهيدروجين إلى زيادة الاستعمار البكتيري ، وتتنافس البكتيريا مع المضيف على فيتامين ب 12.يقلل نقص العامل الداخلي أيضًا من تحرير فيتامين ب 12 المرتبط بالبروتينات . وينخفض العامل الداخلي بسبب ضمور الغشاء المخاطي في المعدة مما يقلل من القدرة على الامتصاص لفيتامين ب 12.

12 عسر الهضم الوظيفي

قد تسبب عدوى الهيليكوباكتر بيلوري أعراض عسر الهضم من خلال آليات عدة مثل:

1) تغيرات في إفراز حمض المعدة.
2) التهاب مستمر ونشط من الغشاء المخاطي في المعدة.
3) لتغيرات اللاحقة للإصابة بالملوية البوابية في الغشاء المخاطي المعدي.

على الرغم من عدم وجود دليل واضح على تأثير استئصال الهيليكوباكتر بيلوري عند مرضى عسر الهضم الوظيفي يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن القضاء على بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري عند هؤلاء المرضى يقلل بشكل كبير من الحاجة اجراء تنظير هضمي علوي والزيارات الطبية واستخدام الأدوية، بحيث يكون ذلك أقل كلفةً في المتابعة طويلة المدى.[مرجع رقم 12]

الوقاية من ظهور القرحة الهضمية ، والحد من تطور كل من السرطان والأورام اللمفاوية في المعدة هي مكاسب ملحوظة أخرى لصالح استئصال الهيليكوباكتر بيلوري.

13 العلاج

جرثومة المعدة، أوالملوية البوابية، أوبكتيريا المعدة (بالإنجليزية: Helicobacter pylori) لا تتطلب أي علاج في أغلب الحالات؛ إلا بعض الحالات الخاصة، مثل المصابين الذين عانوا منها سابقاً، أو الذين يعانون من القرحة في الاثني عشر.

وتكمن أهمية علاج جرثومة المعدة في المساعدة على الشفاء من القرحة الهضمية، مع تقليل حدوث مضاعفاتها وكذلك تقليل احتمالية الإصابة بالقرحة مرة أخرى،ويعتمد اختيار طريقة العلاج الصحيحة والمناسبة لجرثومة المعدة على عدة عوامل، **من أهمها:**

- ✓ إمكانية **توفر الأدوية المختلفة**، وسؤال المصاب حول طبيعة المضادات الحيوية التي أخذها في أي وقت سابق.
- ✓ وكذلك **احتمالية مقاومة البكتيريا** للعلاجات.
- ✓ كما يعتمد اختيار العلاج على **التوصيات الطبية المعتمدة** في الدول المختلفة.

13-1 العلاج الأولي

تستخدم المضادات الحيوية المختلفة في علاج جرثومة المعدة، وبهدف تقليل احتمالية ظهور المقاومة عند البكتيريا عادة ما يلجأ الطبيب إلى وصف نوعين مختلفين من المضادات الحيوية على الأقل، بالإضافة إلى نوع من الأدوية المثبطة لإفراز الحمض التي تستخدم لمساعدة بطانة المعدة على الالتئام والشفاء، إذ تشكل هذه الأدوية الثلاثة العلاج الأولي لجرثومة المعدة، والذي يستغرق مدة أسبوع إلى أسبوعين ليبدأ بعدها المصاب في الشعور بالتحسن، كما يمكن إضافة تركيبة البسموث سبساليسيلات (Bismuth subsalicylate) للعلاجات السابقة،ويمكن التطرق لتفصيل الأدوية المستخدمة في العلاج الأولي فيما يأتي:

2-13 المضادات الحيوية

يتم استخدام نوعين مختلفين من المضادات الحيوية على الأقل، بهدف التخلص من البكتيريا والقضاء عليها،وكغيرها من الأدوية يمكن أن يسبب تناول المضادات الحيوية ظهور بعض الآثار الجانبية عند بعض الأشخاص، فيمكن اللجوء إلى الطبيب أو الصيدلاني إذا استمر ظهورها، أو إذا سببت هذه الآثار انزعاجاً كبيراً عند المصاب، وتتوفر العديد من المضادات الحيوية التي يمكن استخدامها، ومن هذه المضادات يمكن ذكر ما يأتي:

- الأموكسيسيلين (Amoxicillin): قد يسبب تناول الأموكسيسيلين الإصابة بالإسهال والغثيان، وتظهر هذه الآثار الجانبية في شخص واحد من كل عشرة أشخاص.

- الكلاريثروميسين (Clarithromycin): يمكن أن يسبب استخدام كلاريثروميسين ظهور بعض الآثار الجانبية، مثل: الإسهال، والتقيؤ، والغثيان، والشعور بآلام وحرقة في المعدة، وصداع الرأس، بالإضافة إلى حدوث تغيرات في حاسة التذوق، وغازات البطن.

- المترونيدازول (Metronidazole) يسبب تناول هذا الدواء ظهور بعض الآثار الجانبية، مثل: الشعور بوجود طعم معدني في الفم، والغثيان، والتقيؤ، والإسهال.

- التتراسيكلين (tetracycline): يسبب تناول التيتراسيكلين حدوث بعض الآثار الجانبية، ومنها: الإسهال، وحدوث اضطراب في المعدة، وتغيرات في لون الجلد، والإصابة بالقرح الفموية(Sore mouth)، والإصابة بالحكة الشرجية أو المهبلية، والإصابة بالحروق نتيجة التعرض للشمس.

- التينيدازول (Tinidazole): قد تظهر بعض الآثار الجانبية جراء تناوله، ومنها: الصداع، والدوار والحكة بسبب ظهور طفح جلدي، والتقيؤ والغثيان، وفقدان الشهية، والإصابة بألم في المعدة، والإسهال.

3-13 الأدوية المثبطة للحمض

تفضل بكتيريا المعدة العيش في وسط حمضي، إذ تحتاج إلى بيئة حمضية لزيادة كفاءتها في المعدة، ويتمثل دور هذه الأدوية في زيادة فعالية المضاد الحيوي في القضاء على البكتيريا وتقليل حموضة المعدة، وتقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين كما يأتي:

❖ **مضادات أو حاصرات مستقبلات الهستامين (Histamine H2-receptora antagonist)**

اختصاراً H2RA، وتتمثل آلية عملها في إيقاف فعالية مركب الهيستامين ، والذي له دور في زيادة إفراز الحمض في المعدة، ومن الأدوية التي تنتمي إلى هذه المجموعة:

- ✓ السيميتيدين.
- ✓ الرانيتيدين.
- ✓ النيزاتيدين.
- ✓ الفاموتيدين.

❖ **أدوية مضادات مضخات البروتون:(Proton pump inhibitors)**

اختصاراً PPIs، إذ تغلق هذه الأدوية مضخات البروتون داخل المعدة، وبالتالي تقليل كمية الحمض المفرز بداخلها، وتتميز هذه الأدوية بأنَّ لها تأثيراً سريعاً في تخفيف الألم، والسيطرة على درجة الحموضة في المعدة، وكذلك امتلاكها تأثيراً مضاداً لنمو الميكروبات، لذلك يفضل استخدامها بدلاً من حاصرات مستقبلات الهيستامين في علاج جرثومة المعدة خاصة عند المصابين في القرحة الهضمية، وتنتمي لمضادات مضخات البروتون مجموعة من الأدوية، ومنها:

- ✓ الإيزوميبرازول (Esomeprazole).
- ✓ الاوميبرازول (omeprazole).
- ✓ لانسوبرازول (lansoprazole).
- ✓ رابيبرازول (rabeprazole).
- ✓ بانتوبرازول (pantoprazole).

13-4 البسموث سبساليسيلات

تساعد هذه التركيبة على تكوين طبقة على القرحة الهضمية لحمايتها من حمض المعدة، ومن الآثار الجانبية المميزة لهذه التركيبة هو التغير غير الضار في لون اللسان، إذ قد يتغير لونه إلى اللون الأسود، كما يمكن أن يتغير لون البراز ليتخذ لوناً غامقاً، ويمكن أن يعاني المصاب من الإمساك.

13-5 أسس اختيار العلاج الأولي لجرثومة المعدة

1- العلاج الثلاثي لجرثومة المعدة: يعد العلاج الثلاثي علاجاً أولياً في حالة التأكد من أنَّ 85% من سلاسل جرثومة المعدة ما زالت تتأثر بالمضادات الحيوية المستخدمة، وتستخدم في خطة هذا العلاج ثلاثة أنواع من الأدوية، ويستغرق تناولها مدة تتراوح ما بين 10 إلى 14 يوماً، إذ تستخدم أحد الأدوية المضادة لمضخات البروتون المذكورة سابقاً، بالإضافة إلى تركيبة الأموكسيسيلين أو تركيبة مترونيدازول، وتركيبة كلاريثروميسين، ويمكن اللجوء إلى تركيبة الريفابوتين كبديل عن تركيبة كلاريثروميسين، وذلك في حال انتشار مقاومة المضادات الحيوية المعهودة لهذه البكتيريا.

2-العلاج الرباعي لجرثومة المعدة:عادة ما يكون العلاج الرباعي خياراً ممتازاً في الدول المتقدمة، إذ تبلغ نسبة مقاومة جرثومة المعدة لتركيبة كلاريثروميسين أعلى من 15% في هذه الدول، ويتكون العلاج الرباعي من أربعة أنواع من الأدوية التي يلتزم المصاب بتناولها لمدة 14 يوماً، وهذه الأدوية هي: التيتراسايكيلن، والمترونيدازول، والبسموث سبساليسيلات، وأحد الأدوية المضادة لمضخات البروتون.

13-6 فشل العلاج الأولي لجرثومة المعدة

أشارت بعض الدراسات السريرية الكبيرة التي نشرت في مجلة طب الجهاز الهضمي العالمية: (World Journal of Gastroenterology) عام 2008م، إلى احتمالية فشل العلاج الأولي في 20% من المصابين.

تكون النسبة أعلى من ذلك على أرض الواقع،وفي هذه الحالة يمكن اللجوء إلى خطة علاج بديلة لمدة 14 يوماً، وتتضمن أحد الأدوية المضادة لمضخات البروتون، بالإضافة إلى نوعين من المضادات الحيوية بحيث يكون أحدهما على الأقل يختلف عن المضادات المستخدمة في العلاج الأولي.

13-7 متابعة علاج جرثومة المعدة

يجدر بالذكر أنَّه بالرغم من القضاء على جرثومة المعدة باستخدام العلاجات المختلفة، إلا أنَّه يستمر وجود الأجسام المضادة في الدم مدة أربعة أشهر أو حتى أكثر، لذلك لا ينصح باللجوء إلى فحوصات الدم لمتابعة المصاب بل يمكن التأكد من فعالية العلاج في القضاء على جرثومة المعدة من خلال فحص التنفس، أو فحص البراز بعد الانتهاء من تلقي العلاج بأسبوع أو أسبوعين.

13-8 من يجب أن يخضع للعلاج؟

- يوصى بشدة بالبدء بالمعالجة في جميع المرضى الذين يعانون من القرحة الهضمية، بما في ذلك أولئك الذين يعانون من مضاعفاتها كالنزف أو الانثقاب.
- في المرضى الذين يعانون من سرطان الغدد الليمفاوية المرتبط بالغشاء المخاطي منخفض الدرجة (MALT)؛ في الأفراد المصابين بالتهاب المعدة الضموري.
- وبعد استئصال سرطان المعدة. يوصى بشدة أيضًا بعلاج الهيليكوباكتر بيلوري للمرضى الذين هم أقارب من الدرجة الأولى لأشخاص مصابين بسرطان المعدة.

أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من:

- عسر الهضم الوظيفي.
- المرضى الذين يخضعون للعلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية **(NSAID)**.
- الأفراد الذين يعانون من مرض القلس المعدي المريئي **(GERD)**.

فإن أهمية علاج الهيليكوباكتر بيلوري لديهم **ما زال موضع نقاش.**

ومع ذلك،إن الأفراد المصابين ببكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري المصابين بعسر الهضم غير التقرحي والتهاب المعدة السائد هم أكثر عرضة للإصابة بالسرطان الغدي المعدي مقارنة بالأفراد المصابين بالقرحة الهضمية والذين يعانون من التهاب المعدة السائد.

لذلك، يُنصح بعلاج الهيليكوباكتر بيلوري في المرضى الذين يعانون من عسر الهضم غير التقرحي، خاصةً إذا أظهروا التهابًا معديًا سائدًا.

✓ كما أن استئصال الهيليكوباكتر بيلوري قبل استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية يقلل من احتمال حدوث القرحة الهضمية.

13-9 متى تزور الطبيب؟

يتم تحديد الموعد مع الطبيب عند ملاحظة أي مؤشرات مرض وأعراض مستمرة تثير القلق.

يجب طلب المساعدة الطبية الفورية عند الشعور بما يلي:

- ألم حاد أو دائم في البطن.
- صعوبة في البلع.
- بُراز ملطخ بالدم أو أسود قاتم.
- قيء دموياً و أسود أو يشبه القهوة المطحون.

➢ نصائح يقدمها الطبيب:

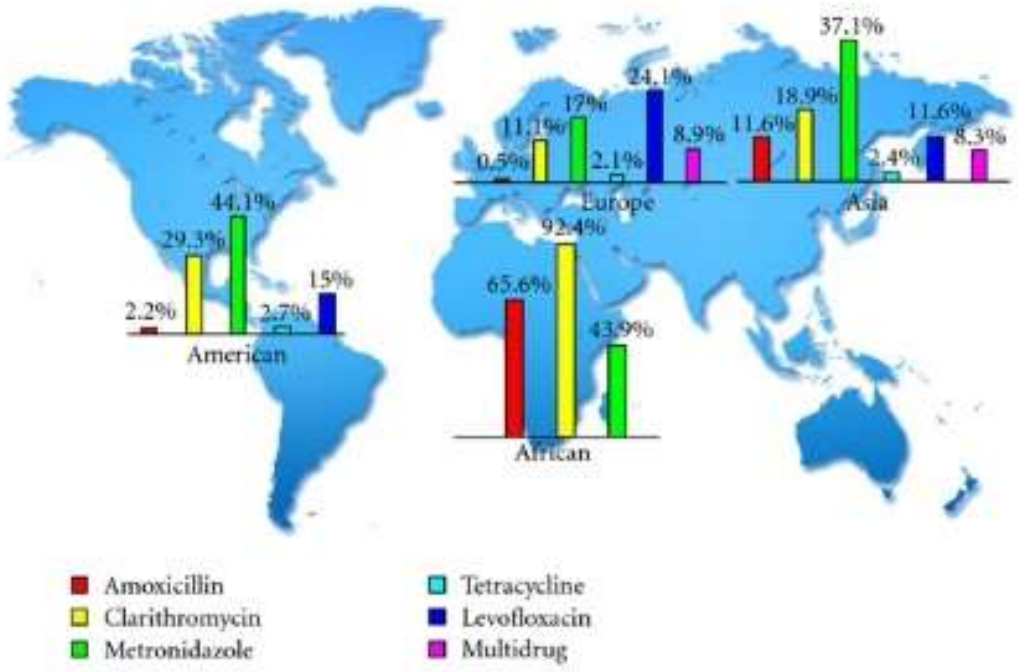
- ✓ يجب تجنب الأطعمة التي تؤدي إلى تفاقم أعراض الإصابة بجرثومة المعدة، خاصة الأطعمة الغنية بالتوابل.
- ✓ يجب الإقلاع عن التدخين.
- ✓ يفضل تقسيم الوجبات على فترات اليوم بحيث تكون متقاربة، وذلك لتجنب إفراغ المعدة تماماً وارتفاع حموضتها.
- ✓ يجب الإقلاع عن تناول الكحول.
- ✓ شرب كميات مناسبة من الماء بعدل 6 أكواب يومياً ما لم يكن هنالك أي مانع طبي لذلك.[مرجع رقم 13]

14 مقاومة الهيليكوباكتر بيلوري للمضادات الحيوية

مقاومة جرثومة الهيليكوباكتر بيلوري للمجموعة المحدودة من المضادات الحيوية التي لها فاعلية في علاجها يمكن أن تؤثر بشدة على محاولات القضاء على البكتيريا.

يمكن أن تكون المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية إما:

- **أولية** (أي موجودة قبل العلاج).
- **ثانوية** (أي تتطور نتيجة فشل العلاج).



صورة توضح نسب الزيادة العالمية في مقاومة الهيليكوباكتر بيلوري للصادات الحيوية

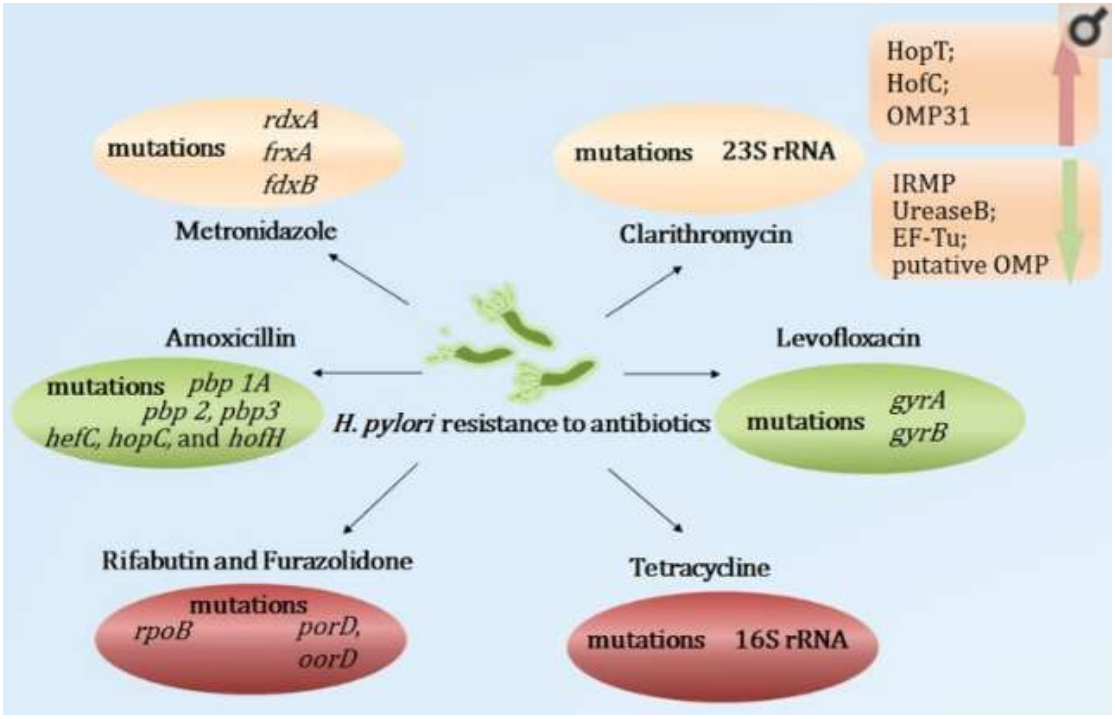
مقاومة التتراسيكلين أو الأموكسيسيلين نادرة للغاية حيث تتعلق المخاوف بشكل أساسي بمقاومة هذه البكتيريا **للنيتروإيميدازولات** (ميترونيدازول أو تينيدازول) و**الماكروليدات** (كلاريثروميسين).

25% من اجمالي هذه البكتيريا أصبحت تظهر مقاومة للميترونيدازول.

بالمقابل تؤدي زيادة جرعة الميترونيدازول (على سبيل المثال ، من 1.0 إلى 1.5 جم / يوم) إلى تحسين نتائج العلاج بشكل عام عند علاج سلالات الهيليكوباكتر بيلوري المقاومة للمترونيدازول.

أصبحت مقاومة الكلاريثروميسين أكثر انتشارًا في بعض البلدان الأوروبية، حيث قد يصل معدل انتشار هذه السلالات إلى 17 ٪.[مرجع رقم 14]

ولذلك و رغم أن مقاومة الهيليكوباكتر بيلوري للأموكسيسيلين والتتراسيكلين تكاد لا تذكر، لا ينبغي التقليل من أهمية تطبيق علاح البزموث الرباعي والعلاجات المستندة إلى الحساسية، واختيار مثبطات مضخة البروتون الفعالة وتحديد نظم جديدة وفعالة لعلاج الهيليكوباكتر بيلوري.



ملخص الطفرات والآليات الجديدة المشاركة في مقاومة الهيليكوباكتر بيلوري للمضادات الحيوية

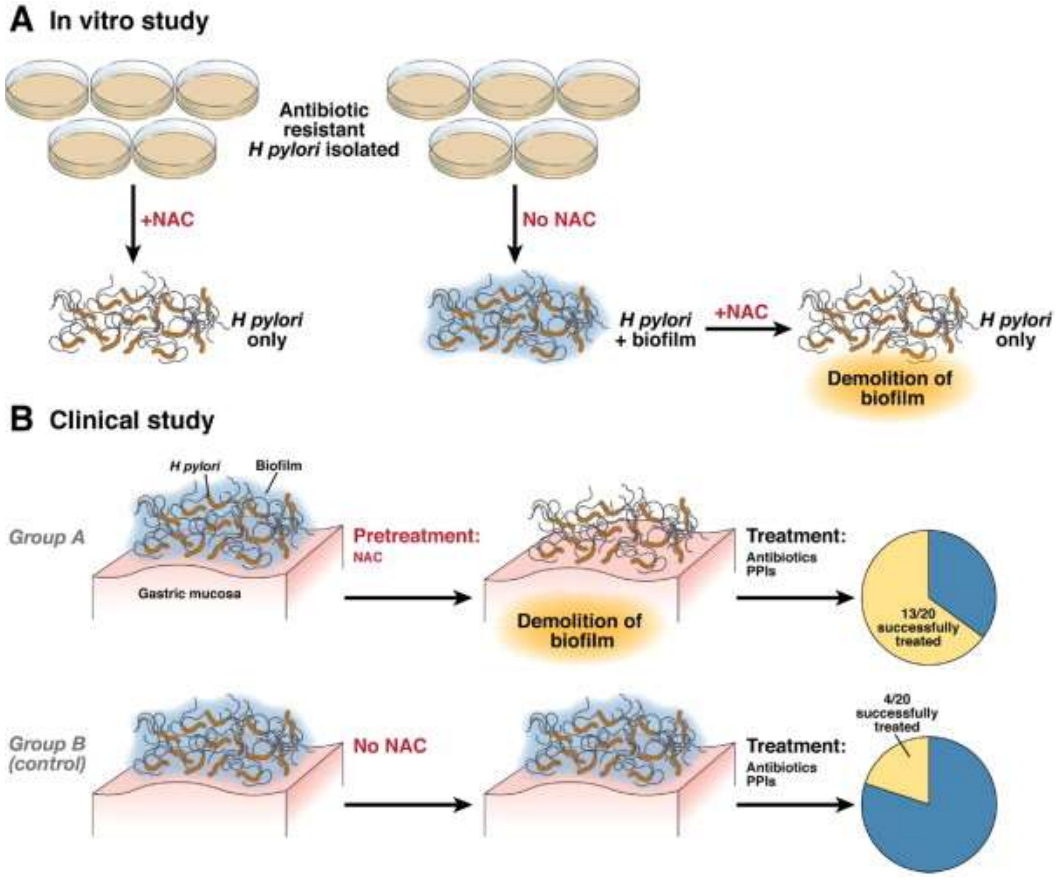
15 طرق علاج بديلة في المستقبل

15-1 استهداف الأغشية الحيوية

يمكن أن تشكل معظم سلالات الهيليكوباكتر بيلوري التي تمت دراستها أغشية حيوية، ومع ذلك فقد أظهرت تنوعاً في تشكليلها، وكانت بعض السلالات التي تم زرعها في المخبر تحتوي على مستويات أعلى الأغشية الحيوية مقارنة بالسلالات الأخرى.

وقد أظهرت طرق العلاج البديلة التي تستهدف الأغشية الحيوية للهيليكوباكتر بيلوري بالفعل بعض النتائج الواعدة.

حيث كان استخدام **NAC**(N–acetylcysteine)، وهو عامل مضاد للأكسدة يحتوي على مادة الثيول ومزيل للبلغم، فعالًا في تعطيل تطوير الأغشية الحيوية ومنع تكوين بيوفيلم جديد في التجارب التي أُجريت في المختبر وفي الجسم الحي.



بالإضافة إلى ذلك، إعطاء NAC قبل العلاج بالمضادات الحيوية التقليدية للمرضى الذين لديهم تاريخ لا يقل عن 4 محولات فاشلة في علاج بكتيريا الهيليكوباكتر بيلوري إلى معدل استئصال أفضل ب 3 مرات (65٪) مقارنةً بالمرضى اللذين لم يُعطو NAC.

2-15 استهداف عوامل فوعة الهيليكوباكتر بيلوري

هذه الطريقة لا تستهدف القضاء على البكتيريا و انما منع الفوعة و ايقاف خطورة البكتيريا.

تتمتع هذه الاستراتيجية ببعض المزايا مقارنة بعلاجات المضادات الحيوية المستخدمة حاليًا.

أولاً ، القضاء على مشكلة السلالات المقاومة للمضادات الحيوية .

ثانيًا ، معظم عوامل الفوعة عبارة عن جزيئات خارج الهيولى يمكن الوصول إليها بسهولة باستعمال المثبطات المحتملة.

بالإضافة إلى ذلك ،فإن بنية عوامل الفوعة البكتيرية معروفة ، لذلك يمكن فحص تصميم مثبطات جديدة واختبار آليات عملها .

يمكن تقسيم هذه الأنواع من المثبطات ، فيما يتعلق بأسلوب عملها ، إلى فئتين: تلك التي تمنع عاملاً واحداً وتلك التي تمنع العمليات عدة عوامل.[مرجع رقم 15]

16 الوقاية prevention

1- الوقاية بشكل طبيعي :

- ✓ غسل اليدين بعد استخدام المرحاض و قبل تحضير و تناول الطعام .
- ✓ عدم تناول أي شيء غير مطبوخ بشكل جيد .
- ✓ بالنسبة للأطعمة الغنية بالتوابل والمشروبات الكحولية و التدخين كلها ممكن أن تأخر العلاج ويمكن أن تزيد من خطورة الحالة .

2-اللقاح :

يتم حاليا تطوير لقاح ضد جرثومة H.Pylori حيث أن هذا اللقاح لا يقي فقط من الإصابة الجديدة إنما يساعد أيضا الأشخاص المصابين .

- ➢ **آلية عمل اللقاح :**

اللقاح عبارة عن مزيج من بروتينات أجنبية (الهيليكوباكتر بيلوري) وجزيئات أخرى يتم إدخالها للجسم عن طريق الفم أو الحقن ثم يتم تحفيز الجهاز المناعي لإنتاج أجسام مضادة لهذه البروتينات (الهيليكوباكتر بيلوري).

- ➢ **استخدام اللقاح قبل و بعد الإصابة :**
  - قبل: حيث يتم القضاء على العدوى قبل أن يصبح ثابتاً .
  - بعد: يحفز اللقاح الجهاز المناعي بشكل أكبر لمحاربة الجرثوم بشكل أقوى و ربما علاج الشخص المصاب .[مرجع رقم 16]

17 ملخص البحث

الهيليكوباكتر بيلوري هي بكتيريا حلزونية الشكل سلبية الغرام تنمو في الجهاز الهضمي و هي تعتبر واحدة من أقدم انواع البكتيريا التي أصابت الانسان.

توجد جرثومة الهيليكوباكتر بيلوري (H. pylori) في حوالي 50٪ من البشر في جميع أنحاء العالم وتصل مستويات الإصابة يها إلى أكثر من 70٪ في البلدان النامية.

تتميز الهيليكوباكتر بيلوري بصورة سريرية صامتة غالباً و على الرغم من أنها لا تسكل خطراً كبيراً في معظم الحالات الا أن السنوات الأخيرة أثبتت أهمية دورها في العديد من الأمراض الهضمية كما أن بعض سلالاتها تتميز بقدرة على احداث خباثات هصمية . تعتبر هذه البكتيريا أيضًا من المحفزات المحتملة لبعض أمراض المناعة الذاتية.

تتوفر العديد من الاختبارات التشخيصية الغازية وغير الغازية للكشف عن بكتيريا الملوية البوابية كالتنظيو و الخزعات و اختبار النفس ولكل اختبار ميزاته و مساوئه في المواقف السريرية المختلفة.

أظهرت بروتوكولات علاج الهيليكوباكتر بيلوري باستخدام المضادات الحيوية نجاعة كبيرة الا أن بعض سلالاتها بدأت تظهر مقاومة لأنواع معينة من الصادات. يتم حالياً البحث عن أساليب علاج بديلة للخلص منها.

هناك جهود عالمية للبحث عن لقاح لهذه البكتيريا الا أن هذه الأبحاث ما زالت في مراحلها الأولى.

18 المراجع العلمية

1) Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. ClinMicrobiol Rev. 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05. PMID: 16847081; PMCID: PMC1539101.
2) Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. ClinMicrobiol Rev. 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05. PMID: 16847081; PMCID: PMC1539101. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition.
3) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition.
4) Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. ClinMicrobiol Rev. 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05. PMID: 16847081; PMCID: PMC1539101.
5) Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2014 May 21;20(19):5610-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5610. PMID: 24914320; PMCID: PMC4024769.
6) Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14;20(6):1438-49. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1438. PMID: 24587620; PMCID: PMC3925853.

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol.

2014 Feb 14;20(6):1438-49. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1438. PMID: 24587620; PMCID: PMC3925853.

7) Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol. 2014 May 14;20(18):5461-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461. PMID: 24833876; PMCID: PMC4017061.

Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. World J Gastroenterol. 2018 Jul 28;24(28):3071-3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071. PMID: 30065554; PMCID: PMC6064966.

8) Bracken TC, Cooper CA, Ali Z, Truong H, Moore JM. Helicobacter Infection Significantly Alters Pregnancy Success in Laboratory Mice. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2017 May 1;56(3):322-329. PMID: 28535868; PMCID: PMC5438927.

9) He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? World J Gastroenterol. 2014 Apr 28;20(16):4607-17. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4607. PMID: 24782613; PMCID: PMC4000497.

HosseininasabNodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of Helicobacter pylori Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. Adv Biomed Res. 2019 Feb 27;8:15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18. PMID: 30993085; PMCID: PMC6425747.

10) URREGO DIAZ, José Augusto; OTERO REGINO, William and GOMEZ ZULETA, Martín. Helicobacter pylori and hematologic

diseases. Rev Col Gastroenterol [online]. 2013, vol.28, n.4 [cited 2021-01-25], pp.329-337. Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572013000400008&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0120-9957.
Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. World J Gastroenterol. 2018 Jul 28;24(28):3071-3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071. PMID: 30065554; PMCID: PMC6064966.

11) Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, Annibale B, Vaira D. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? World J Gastroenterol. 2014 Jul 21;20(27):8957-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8957. PMID: 25083068; PMCID: PMC4112897.

12) Joseph Adrian L Buensalido, Jose Carlo B Valencia, Pranatharthi Haran Chandrasekar (27-10-2018), "Helicobacter pylori Infection Treatment " ،www.emedicine.medscape.com, Retrieved 5-3-2018. Edited.
www.drugs.com,23-10-2019 ،Retrieved 5-3-2020. Edited. ^ Minesh Khatri (21-12-2018),
Wang YC. Medicinal plant activity on Helicobacter pylori related diseases. World J Gastroenterol. 2014 Aug 14;20(30):10368-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10368. PMID: 25132753; PMCID: PMC4130844.

13) Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyn-Krynicka EK. Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets. ApplMicrobiolBiotechnol. 2020 Dec;104(23):9891-

9905. doi: 10.1007/s00253-020-10945-w. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052519; PMCID: PMC7666284.

14) Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyn-Krynicka EK. Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets. ApplMicrobiolBiotechnol. 2020 Dec;104(23):9891-9905. doi: 10.1007/s00253-020-10945-w. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052519; PMCID: PMC7666284

15) Shawna L. Fleming, DEADLY DISEASES AND EPIDEMICS: Helicobacter Pylori, P:108-110.