

تحري الإصابة بالملوية البوابية HP عند مرضى فقر الدم العرطل بعوز فيتامين B12

* الدكتور فراس حسين

** الدكتور ميلاد أنطانيوس

*** هبه لايقه

(تاريخ الإيداع 6 / 6 / 2021. قُبل للنشر في 11 / 7 / 2021)

□ ملخص □

الخلفية: إن فقر الدم العرطل هو مرض شائع نسبياً، وينتج بشكل أساسي عن عوز حمض الفوليك والفيتامين B12. يعدّ تحديد السبب المستبطن مهماً في تشخيص عوز الفيتامين B12. الملوية البوابية هي أحد أكثر أسباب الداء القرصي الهضمي شيوعاً في جميع أنحاء العالم وسبب رئيسي لالتهاب المعدة المزمن الذي يؤدي إلى ضمور الغدد المعدية. يُفترض أنه قد تكون هناك علاقة سببية بين الملوية البوابية وعوز الفيتامين B12.

الهدف: كان الهدف من هذه الدراسة تقييم علاقة الإصابة بالملوية البوابية بفقر الدم العرطل بعوز B12 . وتقييم علاقة المظهر النسيجي المعدي (التهابات المعدة) ب فقر الدم العرطل بعوز B12.

المواد والطرق: كانت هذه دراسة حالة - شاهد مستقبلية شملت 60 مريض تمّ تشخيصهم حديثاً بفقر الدم العرطل في وحدة أمراض الدم، قسم الطب الباطني، مستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، خلال الفترة ما بين كانون الأول 2019 - كانون الأول 2020.

تكونت مجموعة الشاهد من 60 مريض لا يعانون من فقر الدم العرطل. خضعت كل من مجموعتي المرضى والشاهد لإجراء تنظير هضمي علوي، مع اختبار متزامن لمستضد الملوية البوابية البرازي. تم أخذ الخزعات من غار وجسم المعدة بواسطة خازع منفصل معقم في كل موقع. تمت دراسة هذه الخزعات لخمج الملوية البوابية، وكذلك مستوى التهاب المعدة وضمور المعدة.

النتائج: من بين 60 مريضاً، بلغ عدد الذكور 43 مريضاً والإناث 17 مريضة. كان متوسط عمر المرضى 45.6 ± 6.7 سنة. كان لدى جميع مرضى الدراسة كثرة كريات كبيرة في اللطاخة المحيطية.

تم اكتشاف جرثومة الملوية البوابية في 21 (35%) من 60 مريض فقر دم عرطل، وفي 26 (43.3%) من 60 شاهد. في كلتي المجموعتين، كانت مستويات فيتامين B12 في الدم أقل بشكل هام إحصائياً في المرضى المخموجين بالملوية البوابية مقارنةً بغير المخموجين.

الخلاصة: يبدو أنّ الملوية البوابية هي عامل مسبب في حدوث عوز فيتامين B12 لدى البالغين.

الكلمات المفتاحية: فقر الدم العرطل، خمج الملوية البوابية، التنظير

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Detection of Helicobacter pylori infection in Megaloblastic anemia by vitamin B12 deficiency patients

Dr. Firas Hussien *
Dr. Milad Antanious **
Hiba Layka ***

(Received 6 / 6 / 2021. Accepted 11 / 7 / 2021)

□ ABSTRACT □

Background: Megaloblastic Anemia is a relatively common disease, mainly caused by folic acid and vitamin B12 deficiency. Identification of the underlying cause is important in the diagnosis of vitamin B12 deficiency. Helicobacter pylori is one of the most common causes of peptic ulcer disease worldwide and a major cause of chronic gastritis leading to atrophy of gastric glands. It is suggested that there may be a casual relationship between H. pylori and vitamin B12 deficiency.

Aim: The relationship of H. pylori infection with B12 deficiency anemia . The relationship of gastrointestinal appearance (gastritis) to B12 deficiency anemia.

Materials and Methods: This was a prospective case – control study involving 60 newly diagnosed megaloblastic anemia patients at Hematology Unit, Internal Medicine Department, Tishreen University Hospital, Lattakia, during the period between December 2019 – December 2020. Control group consisted of 60 patients without megaloblastic anemia. Both patients and control groups underwent upper gastrointestinal endoscopy, with simultaneous test of H. Pylori stool antigen. Biopsies were taken from the gastric antrum and corpus by separate sterile forceps in each site. These biopsies were studied for H. pylori infection, as well as the level of gastritis and gastric atrophy.

Results: Out of 60 patients, 43 were male and 17 were female. Mean age of patients was 45.6 ± 6.7 years. All the patients of the study had macrocytosis on peripheral smear. Helicobacter pylori was detected in 21 (35%) of 60 patients with megaloblastic anemia, and in 26 (43.3%) of 60 control. In both groups, serum vitamin B12 levels were significantly lower in patients with H.pylori positive than in those with H.pylori negative.

Conclusion: Helicobacter pylori seems to be a causative agent in the development of adult vitamin B12 deficiency.

Keywords: Megaloblastic Anemia, Helicobacter pylori infection, endoscopy.

* Professor. Department of Internal Medicine (Hematology), Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor. Department of Internal Medicine (Gastroenterology), Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student (Master), Department of Internal Medicine (Hematology), Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة

يصف مصطلح فقر الدم (anemia)، من الناحية الفنية، حالةً ينخفض فيها مستوى الخضاب (أو الهيماتوكريت) لدى الفرد بانحرافين معياريين أقل من المتوسط الطبيعي للأفراد من نفس العمر، الجنس، والطول [1] [2]. إن النتيجة الوظيفية لفقر الدم هي انخفاض السعة الحاملة للأكسجين ونقص أكسجة في الأنسجة. إن فقر الدم العرطل (megaloblastic anemia) هو مصطلح عام يشير إلى مجموعة من أنواع فقر الدم التي تشترك بانخفاض انتقائي في معدل اصطناع الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA). ومع ذلك، تستمر حدثيات الانتساخ (transcription)، النقل (translation)، واصطناع البروتين بشكل طبيعي. وبالتالي، ينتج عن ذلك نمو خلوي غير متوازن ويتسع الانقسام (dichotomy) بين معدلات النضج السيتوبلازمي ومعدلات النضج النووي في كل انقسام خلال تكوّن الكريات الحمراء حتى تموت الخلية في النهاية أو تغفل الانقسام الطرفي مما يجعل الخلية تعيش كخلية متضخمة (macrocyte) مع عمر أقصر. لذلك، فإن الاصطناع المتراجع لـ DNA يؤدي إلى تراكم الأرومات الضخمة (megaloblasts) الميتة والمحتضرة في نقي العظم، مما يخلق مظهراً زائفاً لفرط تنسج النقي، ولكن مع انخفاض متدرج في عدد الخلايا الناضجة التي يتم دفعها للدوران وتتطور في النهاية إلى قلة الكريات الشاملة (pancytopenia). يحدث فقر الدم العرطل بسبب عوز فيتامين B12، عوز حمض الفوليك، أو بسبب الحالات التي تسبب خللاً في اصطناع DNA [3].

يؤدي عوز كل من فيتامين B12 وحمض الفوليك في النهاية إلى خلل في اصطناع DNA ينتج عنه موت الخلايا المبرمج الخلوي المتوسط بـ P53. يؤدي ذلك بدوره إلى نضوج غير متزامن بين النواة والسيتوبلازم، حيث تخلو السيتوبلازم من DNA ولا تتضج بشكل كامل، أما في النواة، فيستمر إنتاج الحمض النووي الريبي (RNA) ولا يتغير اصطناع الخضاب، وتتضج بالمعدل الطبيعي [4].

الملوية البوابية (H. Pylori) هي جرثومة سلبية غرام، أليفة للهواء، تملك شكلاً لولبياً وأسطواً، تقيس حوالي 3.5 ميكرون طولاً و 0.5 ميكرون عرضاً. في المختبر، هي كائن حي بطيء النمو يمكن زرعها على أغار الدم أو أوساط انتقائية مثل وسط Skirrow بدرجة 37 مئوية في جو أكسجين بنسبة 5% لمدة 3 - 7 أيام [5]. تتشكل مستعمرات جرثومية صغيرة، موحدة الحجم، شفافة ويمكن أن تتميز الجرثومة شكلياً بتلوين غرام ومظهرها النموذجي اللولبي أو على شكل قضيب. يكشف الفحص المجهرى بالتكبير العالي أنّ H.Pylori تملك 2 - 7 أسواط تعزز قدرتها على الحركة في المحاليل اللزجة. بالإضافة إلى خصائصها الشكلية، فإنها تملك خصائص كيميائية حيوية مميزة، فامتلاكها لفعالية اليورياز (urease) أمر حيوي في بقائها واستعمارها، يتم إنتاجه بوفرة ويشكل أكثر من 5% من الوزن البروتيني الكلي للجرثوم. فعالية اليورياز الجرثومية هامة من الناحية السريرية نظراً لأنها تشكل الأساس للعديد من الاختبارات التشخيصية الغازية وغير الغازية لكشف الخمج بالملوية البوابية.

تشير العديد من الدراسات إلى أنّ الخمج بالملوية البوابية يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالتهاب المعدة الضموري. تم اقتراح أن فقر الدم الخبيث قد يمثل المرحلة النهائية من الحدثية التي تبدأ بالتهاب المعدة المرافق للخمج بالملوية البوابية وتتطور من خلال مستويات متزايدة للضمور حتى تُفقد كتلة الخلايا الجدارية بالكامل. ينطوي استعمار الغشاء المخاطي في المعدة بالملوية البوابية على استجابة مناعية موضعية وجهازية مزمنة. بعد التخلص من الملوية البوابية عبر نظم الصادات الحيوية، يزول التهاب المعدة المزمن وتبدو الخلايا الظهارية بشكل طبيعي.

إنَّ التغييرات النسيجية المرضية الناتجة عن الخمج بالملوية البوابية معروفة جيداً، ولكن لم يتمَّ التوصيف الكامل للنتائج السريرية والمرضية الناجمة عن الخمج. من جهةٍ أخرى، تتوافر الكثير من الدراسات من الدول الغربية حول انتشار خمج الملوية البوابية لدى مرضى فقر الدم العرطل ولكن القليل من البيانات متاح حول ذلك في الدول النامية . تُعدُّ الملوية البوابية أكثر أنواع الخمج الجرثومي المزمّن شيوعاً بين البشر [25]. تمَّ إثبات وجود الملوية البوابية في جميع أنحاء العالم وفي الأفراد من جميع الأعمار. تشير التقديرات إلى أنَّ 50% من سكان العالم مصابون بها. إنَّ الخمج أكثر تواتراً ويكتسب في سن مبكرة في البلدان النامية مقارنة مع الدول الصناعية [25]. بمجرد اكتسابه، يستمر الخمج وقد تودّي أو لا يودّي إلى مرض معدٍ معوي. في الدول النامية، حيث يصاب غالبية الأطفال قبل سن العاشرة، يصل معدل الانتشار لدى البالغين إلى أكثر من 80% قبل سن الخمسين [23]. في البلدان المتقدمة، مثل الولايات المتحدة، يكون الدليل على إصابة الأطفال بالخمج أمراً غير معتادٍ ولكنه يصبح أكثر شيوعاً خلال مرحلة البلوغ. نادراً ما توجد أدلةٌ مصلية على وجود الملوية البوابية قبل سن العاشرة، ولكنها تزداد إلى 10% لدى الأفراد بعمر ما بين 18 و 30 سنة وإلى 50% في أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 60 سنة [23]. في أي فئة عمرية، يبدو أن الخمج أكثر شيوعاً بين السود واللاتينيين مقارنةً بالسكان البيض. من المحتمل أن تكون هذه الاختلافات مرتبطة جزئياً بالعوامل الاجتماعية والاقتصادية [24].

كان يُعتقد في البداية أنَّ الانتشار المتزايد للخمج مع تقدّم العمر يمثل معدّلاً مستمراً لاكتساب الجرثومة طوال حياة الفرد. ومع ذلك، تشير الدلائل الوبائية الآن إلى أن معظم أنواع الخمج تحدث أثناء الطفولة حتى في البلدان المتقدمة [24]. وبالتالي، فإنَّ نكس الإصابة بالملوية البوابية لأي فئة عمرية في أي منطقة تعكس معدل اكتساب هذه المجموعة المعينة للجرثومة خلال سنوات الطفولة [23]. يمكن زرع الجرثومة من القيء أو براز الإسهال مما يشير إلى إمكانية انتقال العدوى بين أفراد الأسرة خلال فترات المرض.

لا يزال الطريق الذي يحدث فيه الخمج غير معروفٍ. يبدو أن انتقال الملوية البوابية من شخصٍ لآخر من خلال التعرّض البرازي/الفموي أو الفموي/الفموي أكثر احتمالاً [23]. يبدو أنَّ البشر هم المستودع الرئيسي للخمج. ومع ذلك، تم عزل الملوية البوابية من القطط المنزلية [23].

قد تكون إمدادات المياه الملوثة في البلدان النامية بمثابة مصدرٍ بيئي للجرثوم. تظلّ الملوية البوابية قابلةً للحياة في الماء لعدة أيام، وباستخدام تقنيات تفاعل البوليميراز المتسلسل، يمكن العثور على دليل على الملوية البوابية في معظم عينات المياه المحليّة من المناطق الموبوءة بالخمج [24].

إنَّ الأطفال الذين يسبحون بانتظام في الأنهار، الجداول، حمامات السباحة، يشربون من المياه الجارية، أو يأكلون الخضار غير المطبوخة هم أكثر عرضةً للإصابة بالخمج [25].

لذلك، كانت الهدف من هذا البحث هو تحري انتشار الخمج بالملوية البوابية عند مرضى فقر الدم العرطل بعوز الفيتامين B12 لدى عينةٍ مأخوذةٍ بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

أهمية البحث وأهدافه

- تقييم علاقة الإصابة بالملوية البوابية بفقر الدم العرطل بعوز B12
- تقييم علاقة المظهر النسيجي المعدي (التهابات المعدة) ب فقر الدم العرطل بعوز B12

عينة البحث:

تكوّنت عينة البحث من مجموعتين:

- 1- **مجموعة الحالة (case group):** المرضى المشخص لهم حديثاً فقر دم عرطل من المراجعين لعيادة أمراض الدم أو المقبولين في شعبة أمراض الدم.
- 2- **مجموعة الشاهد (control group):** مراجعي عيادة أمراض الجهاز الهضمي غير المصابين بفقر الدم العرطل، وبشكل مقارب بالعدد، العمر، الجنس، والتوقيت لمجموعة الحالة ممن خضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات من المعدة.

معايير الإدخال في الدراسة:

- العمر 15 سنة فما فوق
- الموافقة على الدخول في الدراسة
- **معايير الاستبعاد من الدراسة (لكلي المجموعتين):**
- رفض الدخول في الدراسة
- وجود أسباب جراحية لعوز الفيتامين B12 (سوابق استئصال معدة أو لفائفي، أو أي تداخل جراحي سابق على الأمعاء)

- الحوامل والمرضعات

- مرضى القصور الكلوي والكبدية

- مرضى الأورام

- المرضى المعالجين بالميفورمين أو المستخدمين لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بشكل مطوّل

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 120 مريض خضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي

(60 مريض فقر دم عرطل، و60 شاهد غير مصاب بفقر الدم العرطل)

طرائق البحث ومواده

تصميم البحث: دراسة حالة - شاهد مستقبلية (prospective case-control study).

- مكان البحث: شعبة أمراض الدم وشعبة الأمراض الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
 - مدة البحث: شهر كانون الأول 2019 - شهر كانون الأول 2020.
- تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميع المرضى على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ خطيرةٍ حيث أنّ إجراء تنظير هضمي علوي وأخذ خزعات من المعدة هو إجراء آمن وروتينيّ.

تشخيص فقر الدم العرطل:

تم تعريف فقر الدم بوجود خضاب > 13 غ/دل عند الذكور و > 12 غ/دل عند الإناث، حسب تعريف منظمة الصحة العالمية لفقر الدم. تم تحديد فقر الدم الشديد بأنه خضاب > 8 غ/دل. يتم تقييم جميع مرضى فقر الدم مع حجم كرية وسطي (MCV) < 100 فمتولتر بإجراء لطاخة دم محيطية، بزل لنقي العظم، عيار المستوى المصلي لفيتامين B12 وحمض الفوليك. إن موجودات لطاخة الدم المحيطية التي توحى بوجود فقر دم عرطل هي:

- كثرة الكريات الكبيرة (macrocytosis)
 - تفاوت الكريات الحمر (anisocytosis)
 - تبكّل الكريات (poikilocytosis)
 - العدلات مفرطة النقص (hypersegmented neutrophils)
 - قلة الكريات الشاملة (pancytopenia)
- يتم تأكيد تشخيص فقر الدم العرطل عبر إجراء بزل لنقي العظم حيث أنّ وجود ما يلي يبرّح تشخيص فقر الدم العرطل:

- نقي عظم مفرط الخلوية مع زيادة نسبة سلائف الكريات الحمر/ السلائف النخوية
 - الأرومات العرطلة (megaloblasts)
 - العملاقة العصبابات والخلايا النخاعية
 - الخلائف النخوية (metamyelocytes) العملاقة
- تمّ قياس المستويات المصلية لفيتامين B12 باستخدام طريقة اللعان الكيميائي (chemiluminescence). تعرّف المستويات الطبيعية لفيتامين B12 على أنها ما بين 211 - 911 بيكوغرام/مل. أثناء عملية تشخيص فقر الدم العرطل تمّ توثيق المعلومات الديموغرافية والسريية التالية من أجل استيفاء معايير الإدخال والإخراج من الدراسة:

الجنس، العمر، الشكاية الرئيسية، السوابق المرضية، السوابق الدوائية، السوابق الجراحية، العادات الشخصية. خضع جميع مرضى فقر الدم العرطل في الدراسة وكذلك مجموعة الشاهد لإجراء تنظير هضمي علوي باستخدام جهاز التنظير PENTEX (الشكل 1). بعد الحصول على موافقة خطية من المريض، يتم التركيز وريدياً عادةً باستخدام البنزوديازيبينات (ميدازولام 2.5-5 ملغ وريدي) كما يتم استخدام مخدر موضعي ليدوكائين 1% كبخاخ، يوضع المريض على أكسجة عبر القنية الأنفية قبل وخلال فترة التركيز الوريدي، مع مراقبة إشباع الأكسجين والضغط الشرياني لدى جميع المرضى. قمنا بتسجيل موجودات التنظير الهضمي وتوثيق الآفات التنظيرية في استمارة المريض وتم اخذ العينات من غار وجسم المعدة .

أرسلت العينات إلى مخبر التشريح المرضي، بعد تثبيتها بالفورمالين ودمجها بالبارافين، تم تلوين المقاطع بالهيماتوكسيلين إيوزين (hematoxylin and eosin)، وكذلك تلوين غيمسا (Giemsa) المعدّل للتحري عن الملتوية البوابية وقام طبيب مختص بالتشريح المرضي بالقراءة المجهرية للعينات النسيجية بشكلٍ معمّى عن بيانات البحث. تم اعتبار المرضى مخموجين بالملتوية البوابية في حال كان الفحص النسيجي إيجابياً.

طلب من المشاركين في البحث وضع عينة من البراز في وعاء عقيم وأجري تحري أضداد الملوية البوابية بطريقة .ELISA



الشكل (1) : المنظار الهضمي PENTEX المستخدم في البحث

تم تصنيف النتائج النسيجية المرضية وفق تصنيف سيدني المعدل [6]:

الجدول (1): تصنيف Sydney المعدل للخصائص النسيجية لخمج الملوية البوابية				
الدرجة			التعريف	الخصائص النسيجية
شديد	متوسط	خفيف		
3/2<	3/2 - 3/1	3/1>	ارتشاح العدلات في الصفيحة المخصوصة أو الظهارة السطحية	التهاب حاد
3+	2+	1+	ارتشاح الخلايا اللمفاوية والبلازمية في الصفيحة المخصوصة	التهاب مزمن
3+	2+	1+	فقدان غدد غار وجسم المعدة	ضمور غدي

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

- بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:
- اختبار ت ستودنت (t – student test) و التعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة
 - اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه بـ " X² " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.

النتائج والمناقشة**النتائج**

بلغ متوسط عمر مرضى فقر الدم العرطل في البحث 45.6 ± 6.7 سنة، بمجال تراوح ما بين 20 – 65 سنة. بلغ متوسط عمر أفراد مجموعة الشاهد 43.8 ± 6.3 سنة، بمجال تراوح ما بين 21 – 69 سنة. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر بين مجموعتي البحث ($P>0.05$). شكّل الذكور 71.7% من مرضى فقر الدم العرطل و65% من مجموعة الشاهد، شكّلت الإناث 28.3% من مجموعة فقر الدم العرطل و35% من مجموعة الشاهد. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث ($P>0.05$). يوضّح الجدول (2) مقارنةً للخصائص السريرية والمخبرية بين مجموعتي البحث.

كانت أعراض فقر الدم (سهولة التعب، القمه، والزلة التنفسية الجهدية) هي الأعراض الأشيع لدى مرضى فقر الدم العرطل في البحث. كان الشحوب هو أشيع العلامات السريرية لدى مرضى البحث، يليه اضطرابات اللسان، وتصبغ الأصابع.

يوضّح الجدول (3) خصائص التظاهر السريري لمرضى فقر الدم العرطل في البحث.

الجدول (2): الخصائص السريرية لمجموعتي البحث				
P- value	Test	مجموعة الشاهد (60 شخص)	فقر الدم العرطل (60 مريض)	الخصائص
0.132	1.516	6.3 ± 43.8	6.7 ± 45.6	متوسط العمر *
				الفئة العمرية **
0.907	1.017	11 (18.3%)	10 (16.7%)	20 – 30 سنة
		15 (25%)	13 (21.6%)	31 – 40 سنة
		12 (20%)	12 (20%)	41 – 50 سنة

		14 (23.3%)	19 (31.7%)	51 - 60 سنة
		7 (11.6%)	6 (10%)	<60 سنة
				التحاليل المخبرية*
				WBC
0.224	1.221	0.8 ± 5.1	0.2 ± 4.97	(10^9 / لتر)
0.242	1.175	4 ± 20.1	2.3 ± 19.4	اللمفاويات (%)
0.712	0.369	13 ± 80	10.6 ± 79.2	المحبيبات (%)
				RBC
<0.0001	16.3	0.9 ± 4.6	0.7 ± 2.2	(10^{12} خلية/لتر)
<0.0001	19.74	1.8 ± 12.7	2.12 ± 5.61	الخضاب (غ/دل)
<0.0001	13.11	4.5 ± 38	6 ± 25.3	الهيماتوكريت (%)
<0.0001	12.08	5.3 ± 89.4	9.59 ± 106.5	MCV (فمولتر)
				الصفائح
<0.0001	10.34	42 ± 167	11 ± 109	(10^9 / لتر)
				الفيتامين B12
<0.0001	8.83	110 ± 322.1	93 ± 157.8	(بيكوغرام/مل)

* t student test

** χ^2 - test

كان القسم الأكبر من مرضى فقر الدم العرطل ضمن الفئة العمرية 51 - 60 سنة (31.7%). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع مجموعتي البحث وفقاً للفئة العمرية ($P>0.05$). امتلك مرضى فقر الدم العرطل بالمقارنة مع مجموعة الشاهد متوسط تعداد كريات حمراء (RBC)، متوسط خضاب، متوسط هيماتوكريت، ومتوسط صفائح أخفض بفارق هام إحصائياً ($P<0.05$). كان متوسط حجم الكرية الوسطي (MCV) لدى مرضى فقر الدم العرطل أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة الشاهد ($P<0.05$). بالنسبة لعيار فيتامين B12، كان متوسط تركيز فيتامين B12 المصلي لدى مرضى فقر الدم العرطل أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة الشاهد ($P<0.05$).

الجدول (3): خصائص التظاهر السريري لمرضى فقر الدم العرطل في البحث		
الأعراض	العدد	النسبة المئوية
سهولة التعب	53	88.3%
القمة	42	70%
زلة تنفسية جهدية	36	60%
مظاهر نزفية	22	36.7%
غثيان وإقياء	9	15%

أعراض عصبية	6	10%
العلامات		
الشحوب	55	91.7%
اللسان الأملس	39	65%
التهاب اللسان	25	41.7%
تصبغ الأصابع	24	40%
اليرقان	22	36.7%
تغيرات في الشعر	15	25%
ضخامات حشوية	6	10%

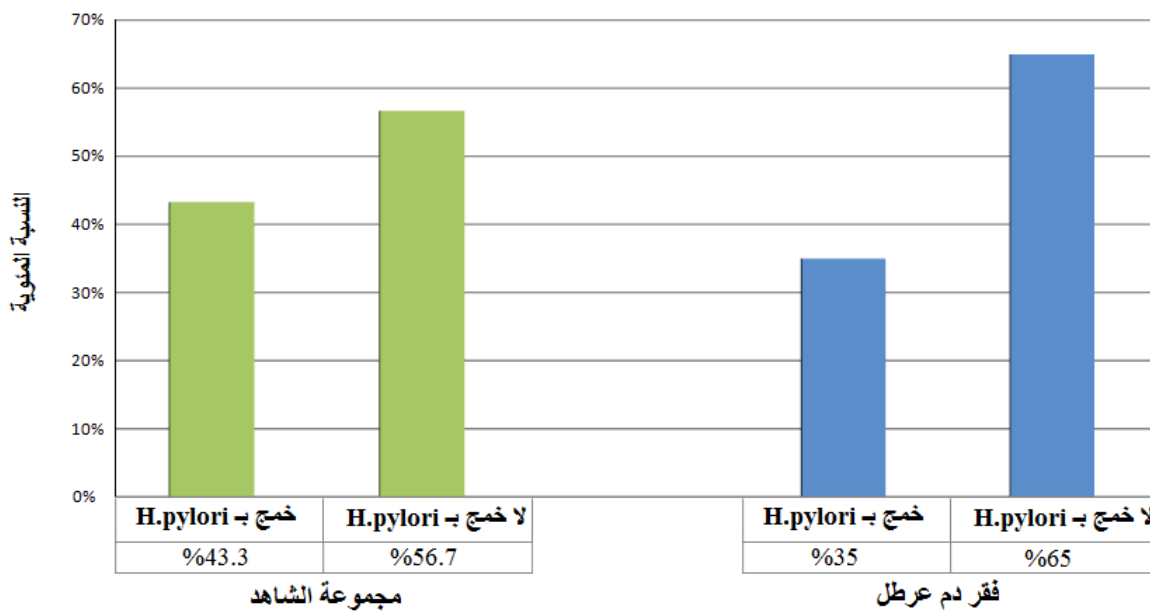
بدراسة لطاخة الدم المحيطية، امتلك جميع مرضى فقر الدم العرطل كثرة كريات كبيرة، وجدت العدلات مفرطة التخصّص لدى 65%، وعانى 21.7% من المرضى من قلة صفيحات. كانت نتيجة الدراسة النسيجية طبيعية لدى 15% من مرضى فقر الدم العرطل، فيما عانى بقية المرضى من التهاب المعدة بدرجات متفاوتة، حيث وجد التهاب المعدة الحاد الخفيف لدى 25% من المرضى، التهاب المعدة الحاد المتوسط لدى 21.7%، والتهاب المعدة الحاد الشديد لدى 13.3%. وجد التهاب المعدة المزمن لدى 13.3%، ووجد التهاب المعدة الضموري (الضمور الغدي) لدى 11.7%. يوضّح الجدول (4) نتائج التشريح المرضي لخزعات المعدة في مجموعتي البحث. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في نتيجة التشريح المرضي بين مجموعتي البحث.

الجدول (4): المظهر النسيجي لخزعات المعدة بين مجموعتي البحث				
P- value	X ² - test	مجموعة الشاهد (60 شخص)	فقر الدم العرطل (60 مريض)	المظهر النسيجي
0.62	0.24	11 (18.3%)	9 (15%)	طبيعي
0.666	0.186	13 (21.7%)	15 (25%)	التهاب معدة حاد خفيف
0.229	1.443	8 (13.3%)	13 (21.7%)	التهاب معدة حاد متوسط
0.792	0.069	9 (15%)	8 (13.3%)	التهاب معدة حاد شديد
0.792	0.069	9 (15%)	8 (13.3%)	التهاب معدة مزمن
0.432	0.617	10 (16.7%)	7 (11.7%)	ضمور غدي

تمّ تشخيص الخمج بالملوية البوابية لدى 21 مريض فقر دم عرطل (35% من مجموعة المرضى) ولدى 26 مريض من مجموعة الشاهد (43.3% من مجموعة الشاهد). يوضّح الجدول (5) والشكل (2) انتشار الخمج بالملوية البوابية في عينة البحث.

الجدول (5): انتشار الخمج بالملوية البوابية في عينة البحث				
P-value	X ² - test	مجموعة الشاهد (60 شخص)	فقر الدم العرطل (60 مريض)	المجموعة
0.349	0.874	26 (43.3%)	21 (35%)	خمج H.pylori بـ
		34 (56.7%)	39 (65%)	لا خمج H.pylori بـ

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في انتشار الخمج بالملوية البوابية بين مجموعتي البحث ($P>0.05$).



الشكل (2): انتشار الخمج بالملوية البوابية في عينة البحث

كانت نسبة إيجابية كلّ من الخزعات النسيجية والمستضد البرازي معاً 76.2% لدى مرضى فقر الدم العرطل المخموجين و80.8% لدى أفراد مجموعة الشاهد المخموجين. يوضّح الجدول (6) طرق تشخيص الملوية البوابية في مجموعتي البحث.

الجدول (6): طرق تشخيص الخمج بالملوية البوابية في عينة البحث				
P-value	X ² - test	شاهد مع خمج H.pylori (26 مريض)	فقر دم عرطل مع خمج H.pylori (21 مريض)	طريقة التشخيص
0.759	0.55	21 (80.8%)	16 (76.2%)	إيجابية الخزعات النسيجية والمستضد البرازي معاً
		2 (7.7%)	3 (14.3%)	إيجابية الخزعات النسيجية فقط
		3 (11.5%)	2 (9.5%)	إيجابية المستضد البرازي فقط

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في طريقة تشخيص الخمج بالملوية البوابية بين مجموعتي البحث ($P>0.05$).
يوضح الجدول (7) موقع تشخيص الملوية البوابية ضمن المعدة في مجموعتي البحث.

الجدول (7): موقع تشخيص الخمج بالملوية البوابية ضمن المعدة في عينة البحث				
P-value	X ² - test	شاهد مع خمج H.pylori بالخزعة النسيجية (23 مريض)	فقر دم عرطل مع خمج H.pylori بالخزعة النسيجية (19 مريض)	موقع التشخيص
0.88	0.25	8 (34.7%)	8 (42.1%)	جسم وغار المعدة معاً
		12 (52.2%)	9 (47.4%)	غار المعدة فقط
		3 (13.1%)	2 (10.5%)	جسم المعدة فقط

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في موقع تشخيص الخمج بالملوية البوابية ضمن المعدة بين مجموعتي البحث ($P>0.05$).

الجدول 8: مقارنة لنتائج التشريح المرضي لخزعات المعدة لدى مرضى فقر الدم العرطل ومجموعة الشاهد وفقاً للخمج بالملوية البوابية						
P-value	X ² -test	مجموعة الشاهد		فقر دم عرطل		المظهر النسيجي
		بدون خمج H.pylori (34 مريض)	مع خمج H.pylori (26 مريض)	بدون خمج H.pylori (39 مريض)	مع خمج H.pylori (21 مريض)	
0.809	0.964	6 (17.6%)	5 (19.2%)	7 (17.9%)	2 (9.5%)	طبيعي
0.206	4.563	7 (20.6%)	6 (23.1%)	13 (33.3%)	2 (9.5%)	التهاب معدة حاد خفيف
0.183	4.845	5 (14.7%)	3 (11.5%)	11 (28.2%)	2 (9.5%)	التهاب معدة حاد متوسط
0.708	1.388	6 (17.6%)	3 (11.5%)	4 (10.2%)	4 (19%)	التهاب معدة حاد شديد
0.039	6.99	5 (13.7%)	4 (15.4%)	3 (7.7%)	5 (23.8%)	التهاب معدة مزمن
0.037	8.458	5 (14.7%)	5 (19.2%)	1 (2.6%)	6 (28.5%)	ضمور غدي

أظهر التحليل الإحصائي أنّ مرضى فقر الدم العرطل مع خمج بالملوية البوابية يملكون نسبةً أكبر من الضمور الغدي والتهاب المعدة المزمن بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بمرضى فقر الدم العرطل غير المخبوجين، والشاهد المخبوجين وغير المخبوجين بالملوية البوابية ($P<0.05$).

من بين مرضى فقر الدم العرطل المخبوجين، شكّل الذكور 57.1% والإناث 42.9%. من بين أفراد مجموعة الشاهد المخبوجين، شكّل الذكور 69.2% والإناث 30.8%. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً متعلقاً بتوزع الذكور والإناث المخبوجين بالملوية البوابية بين مجموعتي البحث ($P>0.05$).

بلغ متوسط عيار فيتامين B12 لدى مرضى فقر الدم العرطل مع خمج بالملوية البوابية 91 ± 260 بيكوغرام/مل. بلغ متوسط عيار فيتامين B12 لدى مرضى فقر الدم العرطل غير المخبوجين بالملوية البوابية 150 ± 379.3 بيكوغرام/مل.

يوضّح الجدول (8) مقارنةً لمتوسط عيار فيتامين B12 المصلي لدى مرضى فقر الدم العرطل وفقاً للخمج بالملوية البوابية.

الجدول (9): مقارنة نتائج عيار فيتامين B12 عند مرضى فقر الدم العرطل وفقاً لوجود الخمج				
P -value	t- student	فقر دم عرطل بدون خمج H.pylori (39 مريض)	فقر دم عرطل مع خمج H.pylori (21 مريض)	التحليل
0.0314	2.205	94 ± 168	90 ± 112.7	الفيتامين B12 (بيكوغرام/مل)

امتلك مرضى فقر الدم العرطل المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالمرضى غير المخموجين بالملوية البوابية ($P < 0.05$).

بلغ متوسط عيار فيتامين B12 لدى أفراد مجموعة الشاهد مع خمج بالملوية البوابية 91 ± 260 بيكوغرام/مل. بلغ متوسط عيار فيتامين B12 لدى أفراد مجموعة الشاهد غير المخموجين بالملوية البوابية 150 ± 379.3 بيكوغرام/مل. يوضّح الجدول (9) مقارنةً لمتوسط عيار فيتامين B12 المصلي لدى أفراد مجموعة الشاهد وفقاً للخمج بالملوية البوابية.

الجدول (10): مقارنة نتائج عيار فيتامين B12 في مجموعة الشاهد وفقاً لوجود الخمج				
P -value	t- student	شاهد بدون خمج H.pylori (34 مريض)	شاهد مع خمج H.pylori (26 مريض)	التحليل
0.0007	3.578	150 ± 379.3	91 ± 260	الفيتامين B12 (بيكوغرام/مل)

امتلك أفراد مجموعة الشاهد المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالأفراد غير المخموجين بالملوية البوابية ($P < 0.05$).

الجدول 11: مقارنةً لمتوسط عيار فيتامين B12 المصلي لدى مرضى فقر الدم العرطل ومجموعة الشاهد وفقاً للخمج بالملوية البوابية						
P-value	F-test	مجموعة الشاهد		فقر دم عرطل		عيار B12
		بدون خمج H.pylori (34 مريض)	مع خمج H.pylori (26 مريض)	بدون خمج H.pylori (39 مريض)	مع خمج H.pylori (21 مريض)	
0.0001	32.38	150 ± 379.3	91 ± 260	94 ± 168	90 ± 112.7	الفيتامين B12 (بيكوغرام/مل)

امتلك مرضى فقر الدم العرطل المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالمرضى غير المخموجين، والشاهد المخموجين وغير المخموجين بالملوية البوابية ($P < 0.05$).

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

كان الهدف من هذا البحث هو دراسة العلاقة بين الخمج بالملوية البوابية وفقر الدم العرطل بعوز الفيتامين B12. شملت الدراسة 120 مشاركاً، 60 مريض بتشخيص فقر دم عرطل، و60 شاهد وهم من المرضى المراجعين لعيادة الأمراض الهضمية الخاضعين لإجراء تنظير هضمي علوي بدون تشخيص فقر دم عرطل. بلغ متوسط عمر مرضى فقر الدم العرطل 45.6 ± 6.7 سنة، بمجال تراوح ما بين 20 - 65 سنة، كان القسم الأكبر من مرضى فقر الدم العرطل في العقد السادس من العمر (31.7%). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر أو التوزع على الفئات العمرية بين مرضى فقر الدم العرطل ومجموعة الشاهد ($P > 0.05$). شكّل الذكور 71.7% من مرضى فقر الدم العرطل و65% من مجموعة الشاهد، شكّلت الإناث 28.3% من مجموعة فقر الدم العرطل و35% من مجموعة الشاهد دون فرق هام إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين المجموعتين ($P > 0.05$).

من المعروف أنّ فقر الدم العرطل يزداد حدوثه مع تقدّم في العمر، وهو أكثر انتشاراً لدى الذكور مقارنةً بالنساء [7]. في دراسة (Wasekar et al) [8] في الهند عام 2017 والتي شملت 30 مريض بتشخيص فقر دم عرطل، كان متوسط عمر المرضى 33.03 سنة، وكان القسم الأكبر من المرضى ضمن الفئة العمرية 51 - 60 سنة، شكّل الذكور 83.3% من عينة البحث والإناث 16.7%. في دراسة (Kaptan e al) [9] في تركيا عام 2000 والتي شملت 138 مريض عوز فيتامين B12 كان متوسط عمر المرضى 59.5 سنة، ولكن على خلاف معظم الدراسات العالمية كان 73.2% من المرضى من الإناث و26.8% من الذكور.

في دراستنا، وفي التقييم السريري، كان أعراض فقر الدم هي الأعراض الأشيع كسهولة التعب، القمه، والزلة التنفسية الجهدية. وجدت الأعراض الهضمية لدى 15% والأعراض العصبية لدى 10%. بالفحص السريري كان الشحوب واضطرابات اللسان هي أشيع العلامات السريرية، وجد تصبغ الأصابع لدى 40% من المرضى، اليرقان لدى 36.7%، وتغيرات الشعر لدى 25%.

تشمل العلامات الجلدية فرط تصبغ الجلد، تصبغ غير طبيعي للشعر بسبب زيادة إنتاج الميلانين. يعتبر عوز الفيتامين B12 عند الأطفال شائعاً في البلدان النامية وبترافق مع فرط تصبغ ظهر اليدين والقدمين بالإضافة إلى فرط تصبغ معتم [8].

في دراسة (Wasekar et al) [8]، وجد تصبغ الأصابع لدى 56.7%، وتغيرات الشعر لدى 23%. عانى 6.7% من إصابة عصبية على شكل تنكس مشترك تحت حاد. في دراسة (Baker et al) [10]، وهي من الدراسات الأقدم لفقر الدم العرطل، وجدت تصبغات الجلد لدى جميع مرضى فقر الدم العرطل المدروسين (21 مريض)، وكانت في أغلبها على اليد والأصابع. درس (Carmel et al) [11] 4 حالات من فقر الدم الخبيث، من بينها، وجدت اضطرابات تصبغ الشعر (شعر رمادي ضارب إلى الحمرة) لدى مريضين (50%). درس (Wadia et al) [12] 167 حالة فقر دم عرطل، وجد اعتلال الأعصاب لدى 25.14% منهم، عانى نصفهم فقط من اعتلال الأعصاب الحسية. وجد دليل على إصابة النخاع الشوكي لدى 12 مريض (7.2%)، امتلك 7 من هؤلاء دليلاً على إصابة الأعصاب المحيطية، الأعمدة الخلفية، والسبل الهرمية. في دراسة (Kaur et al) [13] عام 2018، وهي دراسة هندية شملت 40 مريض فقر دم عرطل (75% من الذكور و25% من الإناث) بمتوسط عمر 36.15 سنة، كانت أعراض النظار الأشيع هي أعراض فقر الدم (التعب والزلة التنفسية)، وجد نقص الوزن لدى 40%، القرحات الفموية لدى 30%، الأعراض

العصبية لدى 35%، والأعراض الهضمية (الإسهال والغثيان لدى 15%)، كانت أشيع علامات الفحص السريري هي الشحوب واضطرابات اللسان، وجد تصبغ الأصابع لدى 37.5% من المرضى.

في دراستنا، امتلك مرضى فقر الدم العرطل بالمقارنة مع مجموعة الشاهد متوسط تعداد كريات حمراء (RBC)، متوسط خضاب، متوسط هيماتوكريت، ومتوسط صفيحات أخفض بفارق هام إحصائياً ($P < 0.05$). كان متوسط حجم الكرية الوسطي (MCV) لدى مرضى فقر الدم العرطل أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة الشاهد ($P < 0.05$). بالنسبة لعيار فيتامين B12، كان متوسط تركيز فيتامين B12 المصلي لدى مرضى فقر الدم العرطل أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة الشاهد ($P < 0.05$).

في دراستنا، عند إجراء لطاخة محيطية، امتلك جميع المرضى كثرة كريات كبيرة (macrocytosis) (100%)، وجدت العدلات مفرطة التفتّص (hypersegmented) لدى 65%، ونقص الصفيحات لدى 21.7%.

في دراسة (Wasekar et al) [8]، امتلك جميع المرضى كثرة كريات كبيرة، وجدت العدلات مفرطة التفتّص لدى 16.7%، ونقص الصفيحات لدى 20%. في دراسة (Kaptan et al) [9]، وجد نقص الصفيحات لدى 17%. وجد (Savage et al) [14]، أنّ كثرة الكريات الكبيرة موجودة في دراسة اللطاخة المحيطية عند 83% من مرضى فقر الدم العرطل. درس (Oligati et al) [15] في سويسرا 30 حالة من فقر الدم العرطل، ووجد نقص الصفيحات في لدى 60%، وكلاً من نقص الصفيحات ونقص الكريات البيض لدى 36.7% من الحالات.

في دراستنا، بعد إجراء التنظير الهضمي للمرضى والدراسة النسيجية للزرعات، كانت نتيجة الدراسة النسيجية طبيعيةً لدى 15% من المرضى، فيما عانى بقية المرضى من التهاب المعدة بدرجاتٍ متفاوتةٍ، حيث وجد التهاب المعدة الحاد الخفيف لدى 25% من المرضى، التهاب المعدة الحاد المتوسط لدى 21.7%، والتهاب المعدة الحاد الشديد لدى 13.3%. وجد التهاب المعدة المزمن لدى 13.3%، ووجد التهاب المعدة الضموري (الضمور الغدي) لدى 11.7%.

كانت نتيجة الدراسة النسيجية عند مرضى فقر الدم العرطل المخموجين ب الملوية البوابية: طبيعيةً لدى 9.5% من المرضى، والتهاب معدة حاد خفيف لدى 9.5% من المرضى والتهاب معدة شديد لدى 19% والتهاب معدة مزمن لدى 23.8% وضمور غدي لدى 28.5% من المرضى. أي أنّ مرضى فقر الدم العرطل مع خمج بالملوية البوابية يملكون نسبةً أكبر من الضمور الغدي والتهاب المعدة المزمن بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بمرضى فقر الدم العرطل غير المخموجين، والشاهد المخموجين وغير المخموجين بالملوية البوابية.

في دراسة (Wasekar et al) [8]، امتلك 33.3% من المرضى التهاب معدة خفيف، 13.3% التهاب معدة شديد، 16.7% التهاب معدة مزمن، وعانى 6.7% من ضمور معدي صريح. في دراسة (Flejou et al) [16] في بريطانيا، تمّ أخذ خزعات معدية من 86 مريض فقر دم خبيث، وجد التهاب المعدة المزمن في جسم المعدة لدى جميع المرضى.

درس (Djurkov et al) [17] 40 مريض فقر دم خبيث، عانى جميع المرضى من التهاب معدة ضموري مزمن. درس (Haruma et al) [18] 24 مريض فقر دم عرطل في اليابان، عانى جميع المرضى من التهاب معدة ضموري شديد في قاع المعدة وعانى 71% من التهاب معدة غاري شديد. في دراسة (Fong et al) [19]، التي شملت 28 مريض فقر دم عرطل، عانى نصف المرضى (50%) من التهاب معدة مزمن فعال. وجدت التغيرات الضمورية بشكل أشيع في مرضى فقر الدم الخبيث.

أظهرت دراستنا أنّ معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية لدى مرضى فقر الدم العرطل هو 35%، ولدى أفراد مجموعة الشاهد 43.3% دون فرق هام من الناحية الإحصائية بين المجموعتين، كذلك دون فرق هام إحصائياً متعلّق بجنس المريض المخموج .

أشارت بعض الدراسات العالمية إلى نسبٍ منخفضةٍ لانتشار الخمج بالملوية البوابية لدى مرضى فقر الدم العرطل، ففي دراسة (Wasekar et al) [8]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى مرضى فقر الدم العرطل هو 3.3%. أما في دراسة (Flejou et al) [16]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى 86 مريض فقر دم خبيث هو 6%. في دراسة (Djurkov et al) في بلغاريا [17] كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى 40 مريض فقر دم خبيث هو 7.5%. لم يجد (Haruma et al) [18] في دراسته التي شملت 24 مريض فقر دم خبيث أيّة إيجابية للملوية البوابية بالدراسة النسيجية. في دراسة (Fong et al) [19]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى 28 مريض فقر دم خبيث هو 11%.

أشارت بعض الدراسات العالمية إلى نسبٍ أعلى لانتشار خمج الملوية البوابية، ففي دراسة (Kaptan et al) [9]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى 138 مريض فقر دم عرطل هو 55.8%. في دراسة (Annibale et al) في إيطاليا [20]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف بالدراسة النسيجية لدى 81 مريض فقر دم خبيث هو 60.4%. في دراسة (Kaur et al) [13]، كان معدّل انتشار الخمج بالملوية البوابية المكتشف باختبار اليورياز السريع على خزعات المعدة هو 35%.

في دراستنا، تمّ تشخيص الخمج بالملوية البوابية في 42.1% من خزعات جسم وغار المعدة معاً، و 47.4% من خزعات الغار فقط، و 10.5% من خزعات الجسم فقط.

في دراسة (Kaptan et al) [9]، تمّ تشخيص الخمج بالملوية البوابية في 39% من خزعات جسم وغار المعدة معاً، و 52% من خزعات الغار فقط، و 9% من خزعات الجسم فقط.

في دراستنا، امتلك مرضى فقر الدم العرطل المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالمرضى غير المخموجين بالملوية البوابية ($P < 0.05$). كذلك، امتلك أفراد مجموعة الشاهد المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنةً بالأفراد غير المخموجين بالملوية البوابية ($P < 0.05$). في دراسة (Kaptan et al) [9]، كان متوسط تركيز الفيتامين B12 لدى مرضى فقر الدم العرطل المخموجين بالملوية البوابية 63 بيكوغرام/مل، بعد علاج الخمج بالملوية البوابية (لمدة 3 أشهر) أصبح تركيز فيتامين B12 223 بيكوغرام/مل ($P < 0.05$). في دراسة (Raut et al) [21] عام 2014، وهي دراسة استقبالية شملت 90 مريض التهاب معدة (40 مع خمج بالملوية البوابية، و 40 بدون خمج) خضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي. كان متوسط عيار الفيتامين B12 المصلي لدى الأفراد المخموجين بالملوية البوابية (261.2 بيكوغرام/مل) أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالأفراد غير المخموجين (382.7 بيكوغرام/مل). كذلك كانت نتائج دراسة (Mwafy et al) [22] عام 2018، حيث كان مستوى فيتامين B12 لدى الأفراد المخموجين بالملوية البوابية أقل بشكل هام إحصائياً مقارنةً بغير المخموجين (262.5 ± 100 بيكوغرام/مل مقابل 378.2 ± 160.6 بيكوغرام/مل، $P < 0.05$)، ما يعكس ارتباطاً بين الملوية البوابية وعوز الفيتامين

B12. حيث كان الأفراد المخموجين بالملوية البوابية في خطرٍ أعلى بمقدار 4.2 مرة لانخفاض مستويات فيتامين B12 مقارنة بغير المخموجين.

إن الآليات الكامنة وراء سوء امتصاص فيتامين B12 الناجم عن الخمج الملوية البوابية غير واضحة بعد، مع وجود بعض الاحتمالات التالية:

(أ) قد يؤدي تناقص إفراز الحمض في التهاب المعدة الناجم عن الملوية البوابية إلى فشل انقسام فيتامين B12 من المواد الغذائية وعدم ارتباط الفيتامين الحر بـ R-binder.

(ب) خلل إفرازي للعامل الداخلي.

(ج) انخفاض إفراز حمض الأسكوربيك من الغشاء المخاطي المعدي وزيادة PH المعدة.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- ❖ امثلك مرضى فقر الدم العرطل المخموجين بالملوية البوابية متوسط عيار فيتامين B12 مصلي أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنة بالمرضى غير المخموجين، والشاهد المخموجين وغير المخموجين بالملوية البوابية
- ❖ مرضى فقر الدم العرطل مع خمج بالملوية البوابية يملكون نسبة أكبر من الضمور الغدي والتهاب المعدة المزمن بفارق هام من الناحية الإحصائية مقارنة بمرضى فقر الدم العرطل غير المخموجين، والشاهد المخموجين وغير المخموجين بالملوية البوابية

التوصيات:

- إن نسبة انتشار الخمج بالملوية البوابية والتبدلات النسيجية الحاصلة في مخاطية المعدة لدى مرضانا ب فقر الدم العرطل مرتفعة نسبياً وهي عامل مسيء لامتصاص B12 في المعدة ، لذلك قد تكون اختبارات تشخيص الخمج ضرورية في معرفة السبب المستبطن لفقر الدم العرطل بعوز B12. التوصية بإجراء تنظير هضمي علوي للبحث عن التهاب المعدة الضموري والاورام بشكلٍ روتينيٍّ وسنوي لدى جميع مرضى فقر الدم العرطل .
- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل حول دور علاج الخمج بالملوية البوابية في تحسن المستوى المصلي للفيتامين B12. والاستغناء عن العلاج المعيش مدى الحياة بعد شفاء مخاطية المعدة

Reference

1. Glader B. Anemia: General aspects. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 2004. pp. 947-978
2. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. British Medical Journal. 1997;**314**:430-433
3. H.B. Castellanos-Sinco, C.O. Ramos-Peñafiel, A. Santoyo-Sanchez, J. Collazo-Jaloma, C. Martinez-Murillo, E. Montaño-Figueroa. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 Metabolism. Rev Med Hosp Gen Méx. 2015;**78**(3):135-143.
4. Longo DL, Bunn HF. Vitamin B 12 and pernicious anemia - the dawn of molecular medicine. N Engl J Med. 2014;**370**:773-6.
5. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; **22**:5.
6. Taweesak Tongtawee, Soraya Kaewpitoon, Natthawut Kaewpitoon, Chavaboon Dechsukhum. Correlation between Gastric Mucosal Morphologic Patterns and Histopathological Severity of *Helicobacter pylori* Associated Gastritis Using Conventional Narrow Band Imaging Gastroscopy. BioMed Research International Volume 2015, Article ID 808505, 7 pages
7. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG, Enzi G. "Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study". Aging (Milano). 1994; **6** (2): 81–9
8. Wasekar N, Wagaskar V, Jadhav N, Jadhav S. Association of *Helicobacter pylori* infection with megaloblastic anemia: a single centre experience. Int J Med Sci Public Health 2017;**6**:63-66
9. Kaptan K, Beyan C. *Helicobacter pylori* is it a novel agent in vitamin deficiency. Archology of Intern Med 2000;**160**:1349–52.
10. Baker SJ, Mercy Ignatius, Sathiabama Johnson, Vaish SK. Hyperpigmentation of skin. A sign of vitamin-B12 deficiency. Br Med J. 1963 june 29;**1**(5347):1713–5.
11. Ralph Carmel. Hair and fingernail changes in acquired and congenital pernicious anemia. Arch Int Med. 1985;**145**(3):484–5.
12. Wadia RS, Bandishti S, Kharche M. B12 and folate deficiency: incidence and clinical features. Neurol India 2000; **48**:302.
13. Sqn Ldr Navjyot Kaur, Lt Gen Velu Nair, Col Sanjeevan Sharma , Lt Col Puja Dudeja, Brig Pankaj Puri. A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital. medical journal armed forces india **74** (2018) 365 – 370.
14. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; **96**: 239–46.
15. Olgiati ML, Mombelli G. Megaloblastic anemia: 30 cases in district hospital. Schweiz Med Wochenschr 1995;**125**:113–9.
16. Flejou J-F, Bahame P, Smith AC, Stockbrugger RW, Rode J, Price AB. Pernicious anemia and *H. pylori* like organisms; is the gastric antrum resistant to colonisation? Gut 1989;**30**:60–4.

17. Djurkov VG ,Grudeva-Popova JG, Houbavenska IN. A study of Helicobacter infection in patients with pernicious anemia. Abstract: Clinic of gastroenterology, 15A 2000;42(2):23–7.
18. Haruma K, Komoto K, Kawaguci H, Okamoto S, Yoshihara M, Sumii K et al. Pernicious anemia and Helicobacter pylori infection in Japan: evaluate on a country with a high prevalence of infection. American J Gastroenterol 1995 ;9Q(7):1107–10.
19. Tse-Ling Fong, Cornelius P. Dooley, Margarita Dehesa, Hartley Cohen, Ralph Carmel, Patrick L. Fitzgibbons et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. Gastroenterology 1991;100:328-332.
20. Annibale B, Lahner E, Bordi C , Martino G, Caruana P.Role of Helicobacter on infection in pernicious anemia 2000 Dec;32(9):756–62.
21. Shrikant S. Raut et. al. Comparison Of Vitamin B12 Levels In Gastritis With And Without H.Pylori. Walawalkar International Medical Journal. 2014; Volume No. 1, Issue No. 1
22. Mwafy SN, Afana WM. Hematological parameters, serum iron and vitamin B12 levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: a case–control study. Hematol Transfus Cell Ther. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.htct.2017.11.010>
23. Fox JG. Non-human reservoirs of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:93.
24. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in Helicobacter pylori transmission: a review of the evidence. Epidemiol Infect 2006; 134:439.
25. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, et al. Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. Am J Epidemiol 1996; 144:290.