

الكشف المصلي عن الملوية البوابية إيجابية الـ CagA عند المرضى المصابين بأمراض معدية عفجية مختلفة

الدكتور هيثم يازجي*
الدكتور ميلاد انطانيوس**
غنوة غانم***

(تاريخ الإيداع 13 / 6 / 2012. قُبِلَ للنشر في 24 / 4 / 2013)

□ ملخص □

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة العلاقة بين ذراري الملوية البوابية (HP) إيجابية الـ cagA والقرحة المعدية والعفجية وسرطان المعدة الغدي، شملت الدراسة 61 مريضاً مصاباً بعسر الهضم من المرضى المراجعين لقسم التنظير الهضمي في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، في أثناء التنظير الهضمي العلوي لهم تم أخذ خزعات معدية لإجراء اختبار الـ Clo-test والفحص النسيجي، ثم سحب الدم للمرضى إيجابتي الـ Clo-test لإجراء الاختبارات المصلية لـ HP و cagA. بعد إجراء التنظير الهضمي العلوي والفحص النسيجي تم توزيع المرضى على 4 مجموعات وهي التهاب المعدة المزمن (28 مريضاً) والقرحة المعدية (5 مرضى) والقرحة العفجية (17 مريضاً) وسرطان المعدة الغدي (11 مريضاً).

كانت أعداد الـ CagA إيجابية عند 68.85% من مرضى الدراسة. وقد اختلفت نسبة إيجابية هذه الأعداد بشكل هام إحصائياً بين مجموعات المرضى الأربعة (P = 0.006)، فكانت أعلى نسبة إيجابية بين مرضى سرطان المعدة الغدي (90.91%)، ثم القرحة العفجية بنسبة 88.24%، فالقرحة المعدية بنسبة 80%، بينما كانت أقل نسبة إيجابية بين مرضى التهاب المعدة المزمن (46.43%). كما وجدت دراستنا عدم وجود فروق هامة إحصائياً في عيار أعداد الـ HP بين المجموعات الأربعة (P = 0.90)، ولكن هذا العيار كان أعلى عند مرضى cagA⁺ بالمقارنة بـ cagA⁻ (P = 0.05). خلصت الدراسة إلى وجود علاقة إيجابية بين الـ cagA⁺ والقرحة الهضمية وسرطان المعدة الغدي في سوريا.

الكلمات المفتاحية: الملوية البوابية، cagA، أمراض معدية عفجية، القرحة المعدية، القرحة العفجية، سرطان المعدة الغدي، التهاب المعدة المزمن.

* أستاذ مساعد - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Serologic detection of CagA positive *Helicobacter pylori* in patients with different gastroduodenal diseases

Dr. Haitham Yazaji*
Dr. Meelad Antonios**
Ghinwa Ghanem***

(Received 13 / 6 / 2012. Accepted 24 / 4 / 2013)

□ ABSTRACT □

This study aimed to know the relation between cagA positive *Helicobacter pylori* (HP) strains and diseases such as gastric and duodenal ulcers and gastric adenocarcinoma. The study included 61 dyspeptic patients from gastrointestinal (GI) endoscopy department patients in Al-Assad university hospital in Lattakia. During upper (GI) endoscopy, gastric biopsy specimens were obtained for Clo-test and histologic examination. Blood was obtained from Clo-test positive patients for serologic tests of HP and cagA. After upper (GI) endoscopy and histologic examination, patients were divided into 4 groups: chronic gastritis (28 patients), gastric ulcer (5 patients), duodenal ulcer (17 patients) and gastric adenocarcinoma (11 patients).

CagA antibodies were positive in 68.85% of patients. The difference in the proportion of CagA antibody positive between the four groups was highly significant ($P= 0.006$).

The highest positive proportion was in gastric adenocarcinoma (90.91%) then duodenal ulcer (88.24%) then gastric ulcer (80%), while the lowest positive proportion was in chronic gastritis (46.43%). There was no difference in HP antibody levels between the four groups ($P = 0.90$) but these levels were significantly higher in cagA⁺ patients compared to cagA⁻ ($P= 0.05$). This study found a positive relation between cagA⁺ and diseases such as peptic ulcer and gastric adenocarcinoma in Syria .

Keywords: *Helicobacter pylori*, cagA, gastroduodenal diseases, gastric ulcer, duodenal ulcer, gastric adenocarcinoma, chronic gastritis.

* Associate Professor, Department of Medical Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Department of Medical Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تمثل العدوى بالملوية البوابية (*Helicobacter pylori*) العامل المفتاح في إمراضية العديد من الأمراض الهضمية بدءاً من التهاب المعدة المزمن (chronic gastritis) بدون أعراض سريرية حتى القرحة الهضمية (peptic ulcer)، وسرطان المعدة الغدي (gastric adenocarcinoma)، ولمفوما النسيج اللمفاوي المرافق لمخاطية المعدة (MALT Lymphoma)، ويعتمد حدوث المرض على عوامل مختلفة تتعلق بالجرثومة والمضيف والبيئة التي تتدخل بدورها بنمط الالتهاب وشدته.

يحدث المرض نتيجة للتفاعل المعقد بين الجرثوم والمضيف، إذ إن تعدد الأشكال الجيني المناعي عند المضيف والإفراز الحمضي للمعدة يحددان بشكل كبير قدرة الجرثومة على استعمار المعدة، كما أن عوامل الفوعة للجرثومة كالجزر الممرضة الحاملة للجين المرافق للذيفان (cag PAI) التي ترمز البروتين cagA، ووجود البروتين VacA تساعد الجرثومة على استعمار مخاطية المعدة، وبالتالي تعدل مناعة المضيف [1].

CagA (الجين المرافق للذيفان الخلوي):

إن استعمار المعدة بالملوية البوابية (HP) يؤدي دائماً إلى التهاب معدة مزمن فعال ولكن أغلب المصابين لا يظهرون أي أعراض سريرية [2]، وهذا يعني أن بعض الذراري لديها فوعة أكبر من الأخرى. أجريت دراسات على ذراري مختلفة من الملوية البوابية بينت أن الإمراضية العالية للـ HP تتعلق بقدرتها على إحداث التغيرات الشكلية والتفجي (إحداث فجوات) والتتكس التدريجي للخلايا المزروعة في الزجاج [3]. تم ربط هذه الفعالية إلى وجود بروتين وزنه الجزيئي 140 كيلو دالتون سمي بـ cagA (الجين المرافق للذيفان الخلوي).

إن بروتين الـ cagA ممنع قوي يرمز عن طريق الجين cagA [4] الموجود عند حوالي 50-70% من ذراري الملوية البوابية [5] ويدل على وجود الـ Cag PAI الذي يرمز 27 - 31 بروتيناً [4]. تعرف الذراري الحاملة لـ cag PAI بالذراري إيجابية الـ cagA لأنها تكشف عند المرضى بسبب قدرتها على تحريض إنتاج مستويات عالية من الأضداد تجاه البروتين cagA [1]، ولذلك يستخدم cagA في الدراسات الوبائية للدلالة على موقع cagPAI الكلي [6]. يبدي المرضى المصابون بذراري cagA⁺ استجابة التهابية أشد وبالتالي هم أكثر عرضة لتطويع قرحة هضمية أو سرطان معدة، وقد تم إثبات ذلك في الدول الغربية [7] وليس في الدول الآسيوية [8].

يمكن أن تتراقف الذراري سلبية الـ cagA مع القرحة المعدية أو سرطان المعدة ولو بنسبة بسيطة. معظم ذراري cagA⁺ تحتوي على موقع cag PAI كامل [9] ولكن حوالي 10% من هذه الذراري تحمل cagPAI غير كامل وبالتالي ناقص الوظيفة [10]، ولا يزال تأثير ذلك على الأمراض الهضمية غير واضح.

يساهم 18 بروتيناً من البروتينات المرمزة على cagPAI في بناء جهاز الإفراز من النمط 4 الذي يشكل ما يشبه المحقنة، إذ يقدر على اختراق الخلايا الظهارية المعدية وتسهيل عبور الـ cagA والبيبتيدوغليكان وغيرها من العوامل الجرثومية إلى داخل خلايا المضيف [4-6]، وبعد دخولها إلى الخلايا تتم فسفرة الـ cagA ثم يتفاعل cagA المفسفر مع مجموعة جزيئات مطلقة للإشارة مثل التيروسين فوسفاتاز SHP-2 [11] التي تسبب تغيرات شكلية في الخلايا الظهارية [12].

تؤثر cagPAI في الاستجابة المناعية لأن التفاعل بين جهاز الإفراز من النمط (4) وخلايا المضيف يؤدي إلى تحريض إنتاج السيتوكينات المقدمة للالتهاب في الخلايا الظهارية وخاصة IL-8 [6].

بعد حقن الـ cagA في الخلية الظهارية فإن cagA المفسفر وغير المفسفر يتفاعل مع بروتينات الخلية المضيفة ليطلق سبل إشارة محددة، وبالنتيجة يؤدي لاستطالة الخلايا الظهارية وتبعثرها واضطراب الاتصال بين الخلايا مع فقدان القطبية وتحريض الالتهاب واضطرابات التكاثر والموت الخلوي المبرمج وهي ظواهر مولدة للأورام [13].

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية البحث من شيوع الإصابة بالملوية البوابية في أنحاء العالم، إذ إنها تصيب أكثر من نصف سكان العالم، وهي أشيع في البلدان النامية، وتسبب قرحة هضمية وسرطان المعدة غدي، وقد تم اعتبارها من قبل منظمة الصحة العالمية عاملاً مولداً للسرطان من الدرجة 1 عام 1994 [13].

إن أكثر من 80% من المصابين بالملوية البوابية لا يظهرون أعراضاً سريرية، ويعتمد ظهور الأعراض على الاستجابة الالتهابية للعصية التي بدورها تعتمد على فوعة الذرية الممرضة والاستعداد الوراثي للمرض والعوامل البيئية المساعدة.

يعتبر الـ cagA من أهم عوامل الفوعة، وقد لوحظ في الدول الغربية ترافق الذراري إيجابية الـ cagA بشكل أكبر مع القرحة الهضمية وسرطان المعدة الغدي مقارنة مع الذراري سلبية الـ cagA [6].

هدفت هذه الدراسة إلى الكشف عن الـ CagA عند 4 فئات من المرضى المصابين بعسر الهضم وهي التهاب المعدة المزمن والقرحة المعدية والعفجية وسرطان المعدة الغدي ومعرفة العلاقة بين إيجابية الـ CagA والقرحة المعدية والعفجية وسرطان المعدة الغدي .

طرائق البحث ومواده:

شملت عينة الدراسة 61 مريضاً مصاباً بعسر الهضم من المرضى المراجعين لقسم التنظير الهضمي في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية. تمت الدراسة في الفترة الواقعة بين نيسان 2011 حتى أيار 2012. بعد إجراء التنظير الهضمي العلوي والفحص النسيجي تم توزيع المرضى على 4 مجموعات هي :

1- التهاب المعدة مزمن

2- قرحة معدية

3- قرحة عفجية

4- سرطان المعدة غدي

وفي أثناء التنظير تم إجراء اختبار الـ Clo-test للكشف عن الملوية البوابية وفي حال إيجابيته تم أخذ 3 خزعات من الغار لتحري الـ HP والتهاب المعدة نسيجياً، ثم سحب الدم للمرضى إيجابيين الـ Clo-test ، تم عزل المصل وحفظه في المجمدة بدرجة حرارة (20°-) لحين إجراء الكشف عن أضداد الـ HP (IgG) وأضداد الـ CagA وذلك بطريقة الإليزا (ELISA) ، وأخيراً جرى جمع البيانات وتحليلها إحصائياً .

هناك عدة طرق للإليزا وقد تم اتباع طريقة الإليزا غير المباشرة في بحثنا .

طريقة الإليزا غير المباشرة :

- يكون المستضد معروفاً ويشكل الطور الصلب ، ويتم إضافة مصل المريض إلى الحجيرات ، ثم يتم الحضانة فالغسيل للتخلص من الأضداد غير المرتبطة بالمستضدات .

- تضاف أضداد الغلوبولين البشري الموسومة بالأنزيم لترتبط مع الأضداد الموجودة في مصل المريض التي ارتبطت إلى مستضدات الطور الصلب .

- يتم الحضان ثم الغسيل لإزالة أضداد الغلوبولين البشري غير المرتبطة بأضداد المريض .
- تضاف بعدها الركازة التي يؤثر فيها الأنزيم مسبباً تغيراً في اللون ، وبعد وقت معين يوقف التفاعل بواسطة تغيير حموضة الوسط أو تخريب الأنزيم .

تم استخدام HP IgG (DIA.PRO) و CagA IgG (DIA.PRO) في اختبار الإليزا للكشف عن أضداد HP و CagA وقد تم استخدام 6 calibrators لرسم الخط البياني حيث : CAL1= 0 arbU/ml ، CAL2= 5 arbU/ml ، CAL3= 10 arbU/ml ، CAL4= 20 arbU/ml ، CAL5= 50 arbU/ml ، CAL6= 100 arbU/ml و تم اتباع طريقة العمل نفسها بالنسبة لـ HP و CagA .
طريقة العمل :

- 1- تمديد المصل بنسبة 1:101 أي وضع 1000µl من ممدد العينات (DILSPE) مع 10µl من المصل .
- 2- وضع 100µl من كل calibrator في الحجرة المخصصة له، مع تخصيص حجرتين لكل calibrator وترك أول حجرتين فارغتين للبلانك .
- 3- وضع 100µl من العينات الممددة في الحجيرات المخصصة لها .
- 4- تغطية الحجيرات بالشريط اللاصق ثم الحضان بحرارة 37° لمدة 60 دقيقة .
- 5- غسل الحجيرات بمحلول الغسل (WASHBUF 20X) 5 دورات .
- 6- وضع 100µl من الـ conjugate (CONJ) في كل الحجيرات ماعدا حجرتي البلانك .
- 7- تغطية الحجيرات بالشريط اللاصق ثم الحضان بحرارة 37° لمدة 60 دقيقة .
- 8- غسل الحجيرات بمحلول الغسل كما سبق .
- 9- وضع 100µl من الركازة - كروموجين (SUBS TMB) في كل الحجيرات مع حجرتي البلانك .
- 10- تغطية الحجيرات بالشريط اللاصق ثم الحضان بحرارة الغرفة (18-24°) في مكان مظلم لمدة 20 دقيقة .
- 11- وضع 100µl من H2SO4 في كل الحجيرات لإيقاف التفاعل فيتحول اللون من الأزرق إلى الأصفر .
- 12- قياس الكثافة الضوئية للحجيرات بطول موجة 450 و 620-630 نانومتر .
- 13- رسم الخط البياني بعد إدخال قيم الـ calibrators ثم قراءة عيار الأضداد لعينات المرضى .

تفسير النتائج :

- Cut off = 5 arbU/ml بالنسبة لأضداد الـ HP وأضداد الـ cagA ، فإذا كان عيار الأضداد أكبر من 5 تكون العينة إيجابية ، أما إذا كان العيار أقل من 5 فتكون العينة سلبية .
- التحليل الإحصائي :** تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية :
- اختبار كاي مربع Chi square test لدراسة العلاقة بين المتغيرات المنفصلة أو الاختبار الدقيق لفيشر Ficher's exact test عندما لا تكون شروط تطبيق اختبار كاي مربع محققة.
 - اختبار تحليل التباين ANOVA لمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المتصلة بين المجموعات الثلاث من المرضى.
 - تم تحويل عيار أضداد الملوية البوابية وأضداد الـ CagA إلى متغيرات لوغاريتمية لتصبح أكثر ملاءمة للتحليل الإحصائي لأن توزيعهما كان ملتوياً بشدة .
 - اختبار ت-ستودنت t student لمقارنة متوسطين حسابيين.

الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} \leq 0.05$) اعتبرت هامة إحصائياً. تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata.

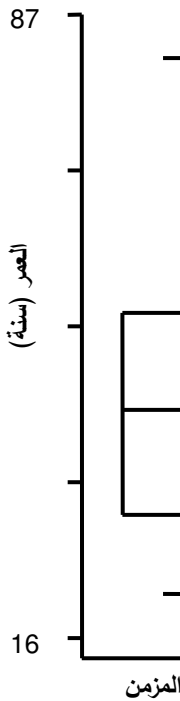
النتائج والمناقشة:

النتائج:

تم توزيع المرضى إلى 4 مجموعات بحسب المرض الهضمي المشخص لديهم : مرضى التهاب المعدة المزمن (28 مريضاً) ومرضى القرحة العفجية (17 مريضاً) ومرضى القرحة المعدية (5 مرضى) ومرضى سرطان المعدة الغدي (11 مريضاً). يظهر الجدول رقم (1) بعض خصائص المرضى في المجموعات الأربعة. تراوحت أعمار المرضى في الدراسة بين 16 سنة و87 سنة. وقد لاحظنا اختلافاً هاماً إحصائياً في متوسطات العمر بين المجموعات الأربعة (درجة الأهمية الإحصائية =0.009). كان متوسط العمر الأصغر في مجموعة "التهاب المعدة المزمن" (43 سنة تقريباً) ومتوسط العمر الأكبر في مجموعة "سرطان المعدة الغدي" (63 سنة تقريباً)، الشكل رقم (1).

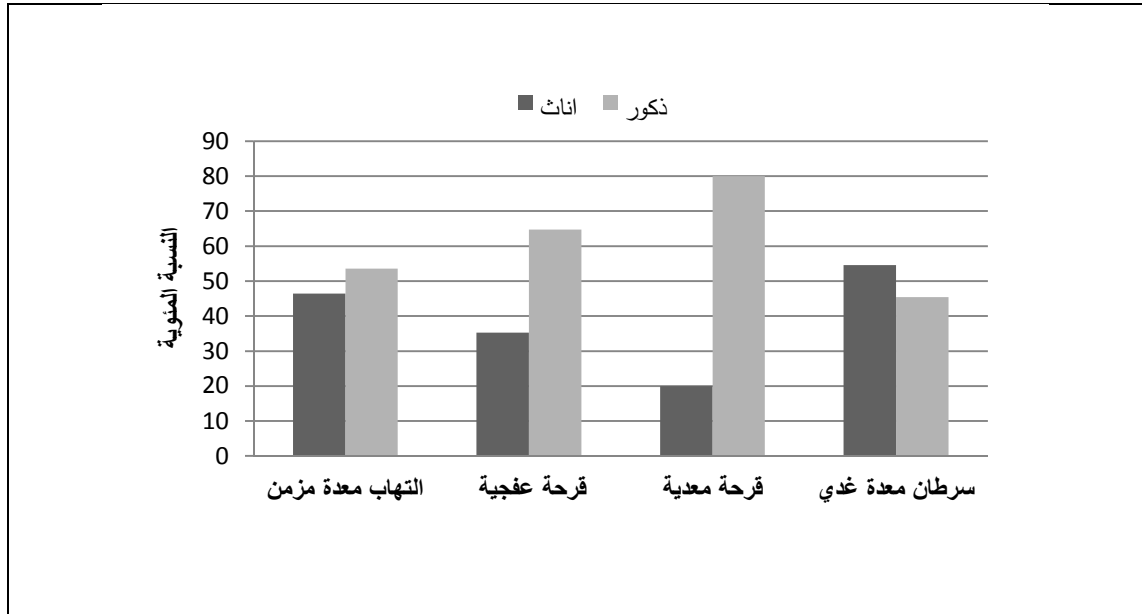
الجدول رقم (1) : خصائص المرضى المشاركين في الدراسة

p value	Total	سرطان معدة غدي	قرحة معدية	قرحة عفجية	التهاب معدة مزمن	عدد المرضى		
						إناث	ذكور	الجنس
0.53	61	11	5	17	28	التكرار		الجنس
	26	6	1	6	13	النسبة المئوية		
	42.62	54.55	20	35.29	46.43	التكرار	الجنس	
	35	5	4	11	15	النسبة المئوية		
0.009		62.91	56.60	50.06	42.57	المتوسط	سنة	العمر
		17.34	18.47	18.47	15.37	الانحراف المعياري		
0.41	28	6	3	5	14	التكرار	غير مدخن	التدخين
	45.9	54.55	60	29.41	50	النسبة المئوية		
	33	5	2	12	14	التكرار	مدخن	
	54.1	45.45	40	70.59	50	النسبة المئوية		
0.51	57	11	4	16	26	التكرار	لا	الكحولية
	93.44	100	80	94.12	92.86	النسبة المئوية		
	4	0	1	1	2	التكرار	نعم	
	6.56	0	20	5.88	7.14	النسبة المئوية		

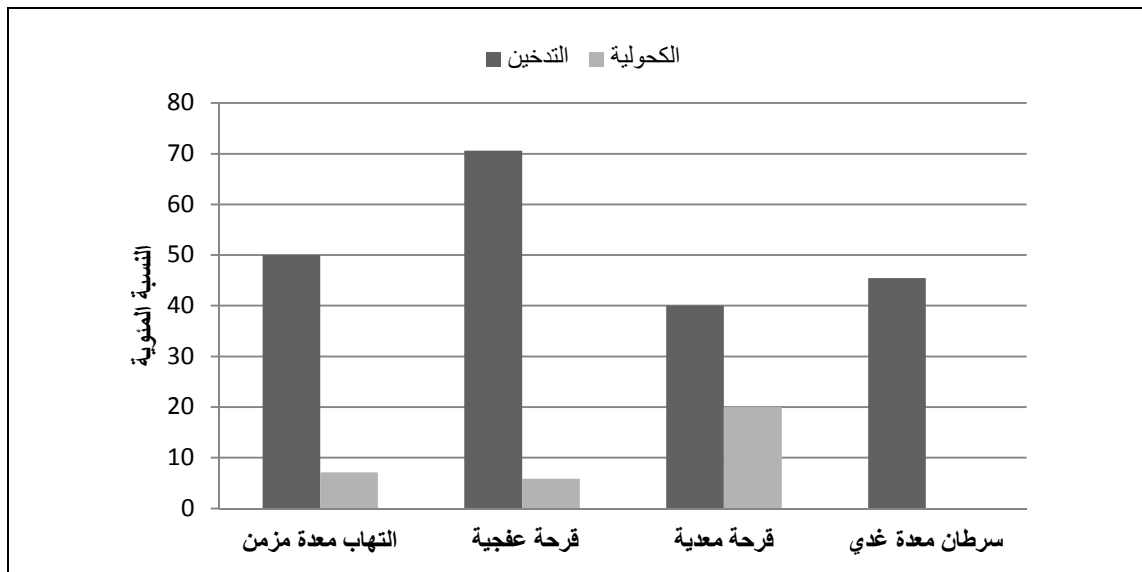


الشكل رقم(1): توزيع العمر (بالسنوات) عند مجموعات الأمراض المعدية العفجية المدروسة

وبالمقابل لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً في توزيع الجنس وعادات التدخين والكحولية بين المجموعات الأربع (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 0.05). فقد بلغت نسبة الإناث في العينة المدروسة 43% تقريباً، وقد تراوحت هذه النسبة بين 20% في مجموعة "القرحة المعدية" و55% في مجموعة "سرطان المعدة الغدي"، الشكل رقم (2). بلغت نسبة المدخنين في الدراسة 54%، وكانت أعلى نسبة تدخين بين مرضى القرحة العفجية (70.59%)، وأقل نسبة تدخين بين مرضى القرحة المعدية (40%)، ولم تكن هذه الفروق هامة من الناحية الإحصائية (درجة الأهمية الإحصائية = 0.51)، الشكل رقم (3). وقد لاحظنا وجود الكحولية عند 7% تقريباً من مرضى الدراسة، وتراوحت هذه النسبة بين 0% عند مرضى سرطان المعدة الغدي و20% عند مرضى القرحة المعدية. وهنا أيضاً لم تكن الفروق هامة إحصائياً، الشكل رقم (3).



الشكل رقم (2): توزيع الجنس في مجموعات الأمراض الهضمية المدروسة

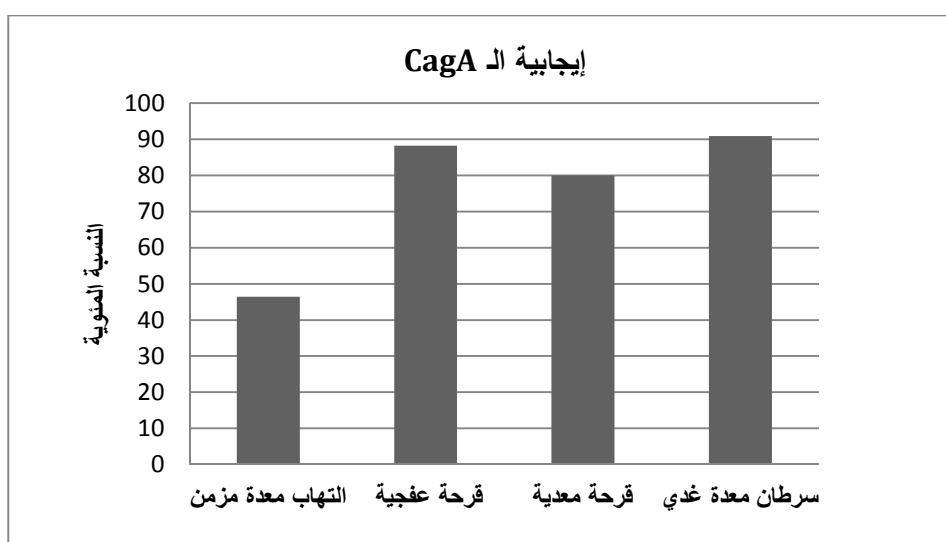


الشكل رقم (3): عادات التدخين والكحولية عند مرضى الدراسة

كانت أعداد الـ CagA ايجابية عند 68.85% من مرضى الدراسة كما يبين الجدول رقم (2) والشكل رقم (4). وقد اختلفت نسبة ايجابية هذه الأعداد بشكل هام إحصائياً بين مجموعات المرضى الأربعة (درجة الأهمية الإحصائية = 0.006). وكانت أعلى نسبة ايجابية بين مرضى سرطان المعدة الغدي (91% تقريباً) تلاها مرضى القرحة العفجية بنسبة ايجابية تساوي 88.24%، ثم مرضى القرحة المعدية بنسبة 80%، بينما كانت أقل نسبة ايجابية بين مرضى التهاب المعدة المزمن (46.43%).

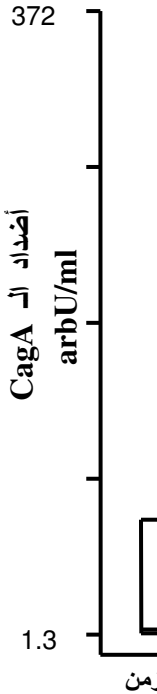
الجدول رقم (2): العلاقة بين كل من أعداد الملوية البوابية وأعداد الـ CagA والأمراض الهضمية المدروسة

p value	Total	سرطان معدة غدي	قرحة معدية	قرحة عفجية	التهاب معدة مزمن	عدد المرضى		
						التكرار	سليبي	CagA
0.006	61	11	5	17	28			
	19	1	1	2	15	النسبة المئوية		
	31.15	9.09	20	11.76	53.57	التكرار	إيجابي	
	42	10	4	15	13	النسبة المئوية		
0.02		43.45	153.00	88.65	44.14	المتوسط	عيار أعداد الـ CagA arbU/ml	
		38.95	134.22	93.45	67.18	الانحراف المعياري		
0.90		80.91	118.00	96.47	112.93	المتوسط	عيار أعداد الملوية البوابية arbU/ml	
		74.17	97.23	80.22	98.56	الانحراف المعياري		



الشكل رقم (4): نسبة إيجابية الـ CagA عند المصابين بأمراض معدية عفجية مختلفة

يبين الجدول رقم (2) أيضاً متوسط عيار أزداد الـ CagA في المجموعات الأربعة المدروسة، ونلاحظ التفاوت الكبير في قيم هذه الأزداد في كل مجموعة (قيمة الانحراف المعياري كبيرة وتساوي تقريباً قيمة المتوسط الحسابي)، الشكل رقم(5).



الشكل رقم (5): توزيع قيم أزداد الـ CagA عند المصابين بأمراض معدية عفجية مختلفة

كما يبين الجدول رقم (2) أن عيار أزداد الملوية البوابية لم يختلف بشكل هام إحصائياً بين المجموعات الأربعة (درجة الأهمية الإحصائية تساوي 0.90).

يظهر الجدول رقم (3) والشكل رقم (6) العلاقة بين تركيز أزداد الملوية البوابية وإيجابية أزداد الـ CagA حيث نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين إيجابية الـ CagA وعيار أزداد الملوية البوابية كما يبين ذلك الجدول رقم (3) (درجة الأهمية الاحصائية = 0.05). يكون متوسط عيار أزداد الملوية البوابية أعلى عندما تكون الـ CagA إيجابية (بمتوسط قدره 116.33) منه عندما تكون الـ CagA سلبية (بمتوسط قدره 73.47).

الجدول رقم (3) : العلاقة بين CagA وعيار أزداد الملوية البوابية

p value	CagA		التكرار	عيار أزداد الملوية البوابية (arbU/ml)
	إيجابي	سلبي		
0.05	42	19	المتوسط	
	116.33	73.47	الانحراف المعياري	
	90.11	78.58		

CagA -

CagA +

الشكل رقم (6): العلاقة بين تركيز أضداد الملوية البوابية وإيجابية أضداد الـ CagA

مناقشة النتائج:

بلغ عدد القرحة العفجية في دراستنا 17 والقرحات المعدية 5، أي حدثت القرحة العفجية بنسبة 3.4 أضعاف القرحة المعدية، وهي مقارنة للنسبة في الدول الغربية حيث تحدث القرحة العفجية بنسبة 4 أضعاف القرحة المعدية [1]. كان متوسط العمر 57 سنة عند مرضى القرحة المعدية في دراستنا و50 سنة عند مرضى القرحة العفجية، وهو موافق للدراسات العالمية حيث تحدث القرحة المعدية بعمر أكبر من 50 سنة والقرحة العفجية بين 30-60 سنة [14]. كان العمر الوسطي لمرضى سرطان المعدة الغدي 63 سنة وهو موافق للدراسات العالمية، وكانت نسبة الإناث إلى الذكور 1:1.2 وهي غير موافقة للنسب العالمية. يحدث سرطان المعدة الغدي بأعمار تتراوح بين 50-70 سنة ويشكل أشيع عند الذكور، وتزداد نسبة الذكور إلى الإناث مع العمر، إذ تكون النسبة 1:1 عند المرضى الشباب وتصبح 2:1 بعمر 60-70 سنة [15].

كانت أضداد الـ CagA إيجابية عند 68.85% من مرضى دراستنا، وكانت نسبة إيجابية أضداد CagA الأقل في التهاب المعدة المزمن (46.43%) ثم القرحة المعدية (80%) فالقرحة العفجية (88.24%). وكانت نسبة الإيجابية الأعلى في سرطان المعدة الغدي (91%)، وبالمقارنة بدراسة مشابهة لدراستنا أجريت في الصين عام 2001 [16] كانت النتائج كما في الجدول التالي:

الجدول رقم (4): مقارنة نسب ايجابية الـ CagA بين دراستنا والدراسة الصينية في الأمراض الهضمية المدروسة

سرطان المعدة		قرحة عفجية		قرحة معدية		التهاب المعدة مزمن		الحالة المرضية
سورية	الصين	سورية	الصين	سورية	الصين	سورية	الصين	نسبة ايجابية cagA IgG
%91	%89.7	%88.24	%90.8	%80	%83.2	%46.43	%55.4	

نجد أنها موافقة لدراستنا، إذ إن نسبة ايجابية أزداد الـ cagA في القرحة المعدية والعفجية وسرطان المعدة أعلى بشكل هام منها في التهاب المعدة المزمن .

وفي دراسة إيرانية أجريت عام 2009 كانت نسبة ايجابية الـ cagA عند المصابين بسرطان المعدة 100% وفي القرحة الهضمية 94.1% [17]، وهي أعلى من نتائج دراستنا .

وفي دراسة يونانية عام 1999 كانت أزداد الـ CagA ايجابية عند 94.4% من مرضى القرحة الهضمية وعند 45% من المرضى بدون قرحة، وهي موافقة لدراستنا من حيث وجود فروق هامة إحصائياً في ايجابية الـ cagA بين مرضى القرحة والمرضى بدون قرحة [18].

وجدنا في دراستنا أن متوسط عيار أزداد الـ cagA في سرطان المعدة الغدي 43.45، وهو منخفض بالمقارنة مع القرحة المعدية والعفجية (153.00) و (88.65) على الترتيب، ومقارب لالتهاب المعدة المزمن (44.14)، وقد يعود السبب إلى نقص الكلوريدية طويل الأمد بسبب التهاب المعدة الضموري السابق للسرطان، إذ يتعلق انتساخ الـ cagA بالحموضة المعدية ويتوقع انخفاض التعبير عنه عند مرض نقص الكلوريدية [19].

وجدت دراسة أجريت في الصين عام 2002 عدم وجود فروق إحصائية في عيار أزداد الـ HP بين المخاطية الطبيعية والتهاب المعدة المزمن والقرحة العفجية (P = 0.99) [20]، وهو مشابه لدراستنا من حيث عدم وجود فروق إحصائية في عيار أزداد الـ HP بين الموجودات التنظيرية المختلفة من التهاب المعدة المزمن إلى القرحة المعدية والعفجية وسرطان المعدة الغدي (P = 0.90).

وجدت دراستنا أن عيار أزداد الـ HP (IgG) أعلى عندما تكون $cagA^+$ بالمقارنة بـ $cagA^-$ (P = 0.05)، وهو موافق لدراسة أجريت في هولندا عام 2000 حيث كانت P=0.033 [21].

الاستنتاجات والتوصيات:

1- إن أزداد الملوية البوابية (IgG) تنخفض بشكل أسرع من أزداد الـ cagA (IgG) مما يعطي ايجابية كاذبة عند قياس أزداد الـ cagA لوحدها لذلك لا يجوز إجراء الاختبار المصلي لـ cagA وحده دون إجراء الـ HP IgG خاصة عند مراقبة العلاج الدوائي لـ HP.

2- إجراء الاختبار المصلي لـ cagA مع الـ HP عند مرضى عسر الهضم، لأن ايجابية أو سلبية الـ cagA تحدد شدة الالتهاب وبالتالي وجود القرحة أكثر من عيار أزداد الـ HP وحدها.

3- ضرورة إجراء تنظير هضمي علوي في حال ايجابية أزداد الـ cagA عند مرضى عسر الهضم وخاصة عند وجود عيارات غير عالية لأنها أكثر ترافقاً مع سرطان المعدة .

4- استمرار الأبحاث حول عوامل الفوعة الأخرى للملوية البوابية وتحديد علاقتها بالقرحة الهضمية وسرطان المعدة بغية التوجه للكشف عن هذه الأمراض بطرق غير غازية وربطها بطرق تشخيص أخرى مثل PCR .

المراجع:

1. KUSTERS, J. G.; VLIET, A. M.; KUIPERS, E. J. *Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection*. Clin Microbiol Rev. 2006 July; 19(3): 449–490.
2. BLASER, M. J.; ATHERTON, J. C. *Helicobacter pylori persistence: biology and disease*. J. Clin. Investig. 2004. 113:321-333.
3. LEUNK, R. D.; JOHNSON, P. T.; DAVID, B. C.; KRAFT, W. G.; MORGAN, D. R. *Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of Campylobacter pylori*. J. Med. Microbiol. 1988. 26:93-99.
4. COVACCI, A.; CENSINI, S.; BUGNOLI, M.; PETRACCA, R.; BURRONI, D.; MACCHIA, G.; MASSONE, A.; PAPINI, E.; XIANG, Z.; FIGURA, N.; RAPPUOLI, R. *Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993. 90:5791-5795.
5. CHING, C. K.; WONG, B. C.; WOK, E. K.; ONG, L.; COVACCI, A.; LAM, S. K. *Prevalence of CagA-bearing Helicobacter pylori strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls*. Am. J. Gastroenterol. 1996. 91:949-953.
6. ROBINSON, K.; ARGENT, R. H.; ATHERTON, J. C. *The inflammatory and immune response to Helicobacter pylori infection*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. Volume 21, Issue 2, April 2007, Pages 237-259.
7. BLASER, M. J.; CRABTREE, J. E. *CagA and the outcome of Helicobacter pylori infection*. Am. J. Clin. Pathol. 1996. 106:565-567.
8. GO, M. F.; GRAHAM, D. Y. *Presence of the cagA gene in the majority of Helicobacter pylori strains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis*. Helicobacter. 1996. 1:107-111.
9. AKOPYANTS, N. S.; CLIFTON, S. W.; KERSULYTE, D.; CRABTREE, J. E.; YOUNG, B. E.; REECE, C. A.; BUKANOV, N. O.; DRAZEK, E. S.; ROE, B. A.; BERG, D. E. *Analyses of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori*. Mol. Microbiol. 1998. 28:37-53.
10. VAN DOORN, L. J.; FIGUEIREDO, C.; SANNA, R.; BLASER, M. J.; QUINT, W. G. *Distinct variants of Helicobacter pylori cagA are associated with vacA subtypes*. J. Clin. Microbiol. 1999. 37:2306-2311.
11. YAMAZAKI, S.; YAMAKAWA, A.; ITO, Y.; OHTANI, M.; HIGASHI, H.; HATAKEYAMA, M.; AZUMA, T. *The CagA protein of Helicobacter pylori is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa*. J. Infect. Dis. 2003. 187:334-337.
12. NAUMANN, M.; WESSLER, S.; BARTSCH, C.; WIELAND, B.; COVACCI, A.; HAAS, R.; MEYER, T. F. *Activation of activator protein 1 and stress response kinases in epithelial cells colonized by Helicobacter pylori encoding the cag pathogenicity island*. J. Biol. Chem. 1999. 274:31655-31662.
13. WEN, S.; MOSS, S. F. *Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis*. Cancer Letters, Volume 282, Issue 1, 8 September 2009, Pages 1-8.
14. SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. *Gastrointestinal Disease, Pathophysiology Disease Management*. Fourth Edition, 1989.
15. MCGEE, J. O.; ISAACSON, P. G.; WRIGHT, N. A. *Oxford Text book of Pathology, Pathology of Systems*. Volume 2a, 1992.

16. YANG, G.; HU, F.; JIA, J. *Relation between infection of CagA-positive Helicobacter pylori and upper gastrointestinal diseases*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. China. 2001 Jun 10;81(11):648-50.
17. DOURAGHI, M.; MOHAMMADI, M.; SHIRAZI, MH.; OGHALAIE, A.; KASHANI, S. S.; MOHAGHEGHI, MA.; HOSSEINI, M. E.; ZERAATI, H.; ESMAILI, M.; BABABEIK, M.; MOHAJERAN, N. *Simultaneous Detection of Caga and CagE of Helicobacter pylori Strains Recovered from Iranian Patients with Different Gastroduodenal Diseases*. Iranian J Publ Health, Vol. 38, No.2, 2009, pp.98-105.
18. ROKKAS, T.; LIATSOS, C.; KARAMERIS, A.; PETRIDOU, E.; PAPTAEODOROU, G.; KALAFATIS, E. *Serologic detection of CagA positive Helicobacter pylori strains predicts the presence of peptic ulcer in young dyspeptic patients*. Gastrointestinal Endoscopy, Volume 50, Issue 4, October 1999, Pages 511-515.
19. SUZUKI, G.; CULLINGS, H.; FUJIWARA, S.; HATTORI, N.; MATSUURA, S.; HAKODA, M.; AKAHOSHI, M.; KODAMA, K.; TAHARA, E. *Low-Positive Antibody Titer against Helicobacter pylori Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) May Predict Future Gastric Cancer Better Than Simple Seropositivity against H. pylori CagA or against H. pylori*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Japan, 2007;16(6):1224-8.
20. CHEN, T.; YAU LI, F.; CHANG, F.; LEE, S. *Immunoglobulin G Antibody against Helicobacter pylori: Clinical Implications of Levels Found in Serum*. Clin Diagn Lab Immunol China, 2002 September; 9(5): 1044-1048.
21. LOFFELD, R. J.; WERDMULLER, B. F.; KUSTERS, J. G.; KUIPERS, E. J. *IgG antibody titer against Helicobacter pylori correlates with presence of cytotoxin associated gene A-positive H. pylori strains*. FEMS Immunol Med Microbiol Netherlands, 2000 Jun;28(2):139-41.