

## دراسة مقارنة بين ثلاثة فحوص تشخيصية للإصابة بالحلزونية البوابية

الدكتور ميلاد انطانيوس\*

(تاريخ الإيداع 10 / 2 / 2011. قُبل للنشر في 7 / 6 / 2011)

### □ ملخص □

الحلزونية البوابية جرثومة ممرضة تصيب الإنسان فقط فتسبب التهاب المعدة مزمنًا، لها دور أساسي في إحداث القرحة المعدية الاثني عشرية، والآفات التنشؤية المعدية، كما تلعب دوراً في إحداث أعراض عسر الهضم. الالتهاب المعدي المزمن الذي تحدثه الإصابة بالحلزونية البوابية يستمر عادة مدى الحياة وهو من أكثر الالتهابات الجرثومية انتشاراً في العالم حيث تصيب من 40% إلى 50% من البشر في البلدان المتطورة، و 80-90% من البشر في البلدان النامية.

تشخيص الإصابة بالحلزونية البوابية هو المرحلة الأساسية قبل المعالجة. هذا التشخيص يتم إما بعد اللجوء إلى تداخل (تنظير هضمي) على المريض ومنه أخذ عينة أو خزعة من مخاطية المعدة أو غير تداخلي (لا يحتاج إلى تنظير هضمي).

في دراستنا قمنا بالمقارنة بين نتائج ثلاثة فحوص تشخيصية للإصابة بالحلزونية البوابية هي:

- اختبار خميرة البولة السريع.
  - التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية.
  - الفحص المصلي لاضاد للحلزونية البوابية.
- من خلال دراسة 79 مريضاً عرضياً لديهم بالتنظير الهضمي قرحة معدية، التهاب معدة تقرحي، قرحة اثني عشرية، التهاب بصلة تقرحي، سرطان معدي غدي.

**الكلمات المفتاحية:** اختبار خميرة البولة السريع، التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية، تحري أضداد الحلزونية البوابية في المصل .

\* مدرس - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## Comparative Study between Three Diagnostics Methods of Helicobacter Pylori

Dr. Milad Antonios \*

(Received 10 / 2 / 2011. Accepted 7 / 6 / 2011)

### □ ABSTRACT □

Helicobacter pylori is a human pathogen that causes chronic gastritis, has a role in gastric and duodenal ulcer, is involved in gastric carcinogenesis, and is regarded as a possible important factor in at least a subset of patients with functional dyspepsia.

Helicobacter pylori causes a chronic gastric infection that is usually lifelong, and many epidemiologic studies have shown that this is probably one of the most common bacterial infection throughout the world involving 40% to 50% of population in developed countries and 80% to 90% of population in developing countries.

The diagnostic of helicobacter pylori infection represents a key step before the management of infection. Helicobacter pylori can be diagnosed by invasive (require endoscopy) and non-invasive techniques (not require endoscopy) each of the available diagnostic techniques has advantages and disadvantages. In our study, we compared between results (positive and negative) of three diagnostic tests of helicobacter pylori – rapid urease test, histological diagnostic study, and serological diagnostic study throughout the application of this tests at 79 symptomatic patients needed diagnostic endoscopy. We found at them gastric ulcer, erosive gastritis, duodenal ulcer, erosive duodenitis, and gastric adenocarcinoma.

**Keywords:** Rapid Urease Test, Histological Diagnosis of Helicobacter Pylori, Serological Diagnosis of Helicobacter Pylori.

---

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

**مقدمة:**

منذ حوالي 100 سنة عُرف بوجود جرثومة حلزونية في المعدة ولكن دور هذه الجرثومة لم يُحدد إلا حديثاً بشكل دقيق في إحداث التهابات المعدة الحادة والمزمنة، القرحة المعدية والإثني عشرية، سرطانات المعدة الغدية واللمفاوية وفي إحداث اضطرابات وظيفية معدية (عسرة الهضم)، كما افترض دورها في إحداث أمراض خارج الهضمية كأمراض الشرايين العصيدية، الصداع، ظاهرة رينو، الداء السكري، الحصيات المرارية (1).

تعيش هذه الجرثومة في الطبقة المخاطية للخلايا البشوية المعدية محدثة حالة التهابية الشكل المزمّن منها هو المسؤول عن حدوث القرحة المعدية الاثني عشرية، وسرطان المعدة. يتم انتقال الحلزونية البوابية فقط بين الإنسان والإنسان عن الطريق البرازي الفموي، وتنتشر الإصابة بها في البلدان الفقيرة أكثر من البلدان المتطورة لسوء أنظمة الصرف الصحي.

في عام 1983 قام كل من Warren and Marshall في استراليا بتسليط الضوء على دور هذه الجرثومة في إحداث الأمراض المعدية الاثني عشرية . ثم تتالت الأبحاث حتى يومنا هذا لتؤكد هذا الدور، حتى إنه لا تخلو الآن مجلة متخصصة في أمراض الجهاز الهضمي من التطرق إلى دراسة حديثة عن الحلزونية البوابية. سنطرح في بحثنا العلمي هذا دراسة مقارنة لأكثر الفحوص استعمالاً في تشخيص الحلزونية البوابية:

- اختبار خميرة البولة السريع.
- التشخيص النسجي المباشر للحلزونية البوابية .
- الفحص المصلي لتحري أضداد الحلزونية البوابية.

**أهمية البحث وأهدافه :**

لهذا البحث أهمية كبيرة في إلقاء الضوء على نسبة الإيجابية والسلبية لأكثر الفحوص استعمالاً في تشخيص الإصابة بالحلزونية البوابية في سورية والعالم (اختبار خميرة البولة السريع ، التشخيص النسجي، الفحص المصلي ) مما يجعلنا ندرك كيفية قراءة نتائجها على ضوء نتائج هذه الدراسة ودراسات أخرى مشابهة (2-3-4).

**طرائق البحث ومواده :**

في بحثنا هذا قمنا بدراسة 79 حالة لمرضى يشكون من آلام شرسوفية احتاجوا لإجراء تنظير هضمي علوي لمعرفة سببها بعض هذه الآلام قرحة نموذجي وبعضها أعراض قرحة غير نموذجية، أو أعراض عسرة الهضم. بالتنظير وجدت آفة معدية اثني عشرية لها علاقة بالإصابة بالحلزونية البوابية، قرحة معدية، التهاب معدة تقرحي، قرحة بصلية، التهاب بصلة تقرحي أو تنشؤ ورمي معدي. أجري لهؤلاء المرضى - لنكون قريبين من الواقع - بحث عن الإصابة بالحلزونية البوابية بثلاث طرق هي إجراء اختبار خميرة البولة السريع - الفحص النسجي - وتحري وجود أضداد الحلزونية البوابية في الدم (الفحص المصلي). ثم أجريت المقارنة بين النتائج الإيجابية والسلبية لكل فحص والموجودات التنظيرية مع ذكر الحالات التي كان المريض فيها يتناول أدوية تؤثر على نتائج الفحوص .

لإجراء هذه الدراسة أخذت أثناء التنظير أربع خزعة من غار المعدة على بعد 3-5 سم من البواب خزعتان من هذه الخزعة وضعت لإجراء CLO-test وخزعتان بعثتا لإجراء الفحص النسجي لتحري وجود الحلزونية البوابية

باستعمال تلوين الهيماتين أيزين والـ Giemsa المعدل في الوقت نفسه أجري للمريض سحب عينة دموية لإجراء التحري عن أزداد الحلزونية البوابية في المصل.

عند دراسة هذه الحالات حتى نكون أقرب إلى الواقع تم سؤال المرضى عن تناول المضادات الحيوية في حالة معرفة المريض لها، كما تم سؤال المرضى عن تناول مضادات التهاب القشرية وغير القشرية لمعرفة تأثيرها على النتائج. مع العلم أننا ندرك في واقعنا أن العديد من المرضى يتناولون أدوية مثل الـ Metronidazol والـ Amoxicilline بشكل عشوائي وهما دواءان يستعملان في معالجة الإصابة بالحلزونية البوابية.

المرضى الـ 79 تراوحت أعمارهم بين 16 سنة و 89 سنة، 56 ذكراً و 23 أنثى.

الإصابات كانت: 57 مريضاً مصاباً بقرحة اثني عشرية

9 مرضى مصابين بالتهاب بصلة تقرحي

8 مرضى مصابين بالتهاب معدة تقرحي

5 مرضى مصابين بقرحة معدية سليمة

اختبار البولة السريع أجري بوضع الخزعة على ورقة اختبار ثم الضغط عليها لهرسها وقراءة نتيجة الفحص لتغير لون الكاشف نحو الأحمر خلال ساعة من بداية اختبار.

استعمل في تحري أزداد الحلزونية البوابية في المصل

Pyloritax Dry - A Three minute Latex - Agglutination Test for detection of Helicobacter pylori - Anti bodies in Serum.

في الوقت الذي درست فيه الخزع للبحث عن الإصابة بالحلزونية البوابية باستعمال تلويني الـ Hematine

و Eosine المعدل، كما درست العينات للبحث عن التهاب المعدة المرافق .

نموذج فحص متعدد الأغراض LABORATORY MULTIPURPOSE		
Clinical Details:		للمختبر
<input type="checkbox"/> Routine	<input type="checkbox"/> Urgent	<input type="checkbox"/> Pre-op
R. Date	Request Time	Requested by:
- Request:		
- Result:		
- remarks:		
Pathologist	Examiner	R. Date:

#### Histopathology Report:

NAME: .....

AGE: .....

FILE NUMBER: .....

OLD COMPLAINT: .....

OGD / ENDOSCOPE FINDINGS:

- Duodenal Ulcer
- Gastric Ulcer
- Gastritis
- Duodenal Stricture

CLO-test: .....

Gastritis: .....

HP(Histopathology): .....

Serology: .....

الشكل (1) صورة لاستمارة المريض التي استعملت في الدراسة .

### الحلزونة البوابية: *Helicobacter Pylori* (1)

هي جرثومة سلبية الغرام معقوفة، في أحد نهايتيها (4-6) أهداب، طولها 3.5 ميكرون، وعرضها 0.5 ميكرون، تقتصر الإصابة بها على الإنسان ولا يمكن إثبات وجودها في الطبيعة، تنتقل من الإنسان إلى الإنسان بالطريق الغائطي الفموي بشكل أساسي، الطريق الأهم هو شرب المياه الملوثة، وإن كانت قد افترض طرق أخرى للنقل وهي الطريق الفموي - الفموي لوجود هذه الجرثومة ضمن الطبقات الترسيبية المتوضعة على الأسنان. تمتاز هذه الجرثومة بغناها بخميرة الـ Urease التي تعمل على تفكيك البولة إلى غاز نشادر وثاني أكسيد الكربون.



الشكل (2) الحلزونية البوابية كما تبدو بالمجهر الالكتروني

تعيش هذه الجرثومة بشكل أساسي ضمن المفرزات المخاطية لقمة الخلايا البشرية المعدية الغارية، قرب الوصل بين الخلايا، كما يمكن أن تتواجد في منطقة القعر المعدي والاثني عشرية في حالة وجود حؤول معدي لمخاطية الاثني عشرية gastric metaplesia.

### الانتشار - Edipemology (1)

تبدأ الإصابة بالحلزونية البوابية في العقد الأول من الحياة في البلدان الفقيرة بالمقارنة مع البلدان المتقدمة حيث تبدأ الإصابة عادة في العقد الثاني أو الثالث من الحياة وهنا تكون طرق انتقال العدوى بشكل أساسي بين أفراد العائلة، وبين الأفراد في التجمعات، أما في البلدان الفقيرة فسوء نظام الصرف الصحي هو المسؤول الأساسي عن انتشار العدوى في الفترات الأولى من الحياة عن طريق شرب المياه الملوثة.

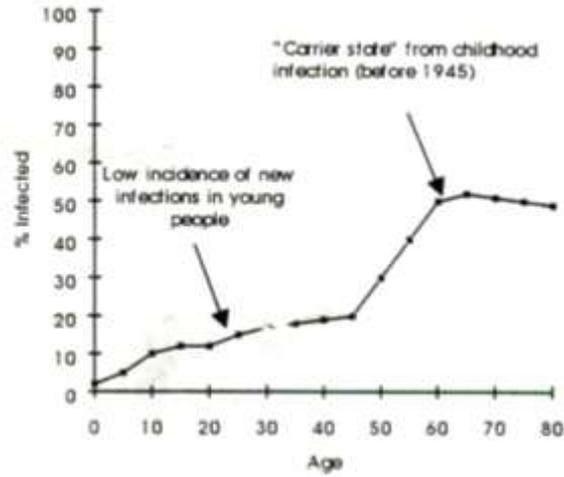
يستدل على نسبة الإصابة بالحلزونية البوابية بعدة طرق أهمها: إجراء الفحوص المصلية لكشف أضرار الحلزونية البوابية في المصل الدالة على إصابة سابقة بالحلزونية البوابية.

في البلدان الصناعية، تدل الدراسات المصلية والتطيرية على أن نسبة المصابين بالحلزونية البوابية هو (20-30%) من مجمل السكان، هذه النسبة تزداد من 10% في العقد الثالث من العمر إلى 50% عند الذين أعمارهم أكثر من 60 سنة. هذا ما يختلف عما هو في الدول النامية حيث نسبة المصابين في الجزائر 96%، في فيتنام 86%، وفي تايلند 75%.

وتبدأ الإصابة هنا في السنوات الأولى من العمر حتى في البلدان الصناعية نسبة الإصابة بالحلزونية البوابية تبدو عالية في الطبقات الفقيرة من المجتمع ذات المستوى المالي الاجتماعي المنخفض، ويبدو أيضاً في كل أنحاء

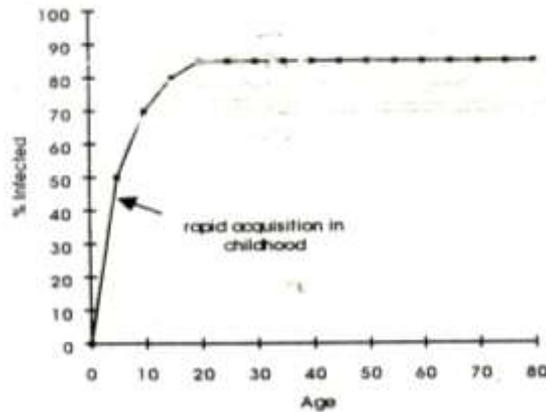
العالم إصابة بعض العائلات أكثر من غيرها مما يرجع الاعتقاد بأن هناك انتقالاً بين أفراد العائلة. بالإضافة إلى طريق الانتقال الأساسي الغائبي الفموي.

يوضح المنحنى التالي نموذجياً انتشار الإصابة بالحلزونية البوابية في البلدان المتطورة. وفيه نلاحظ قلة نسبة الإصابة عند الأطفال بعدها تزداد وبيبطء إلى سن الخمسين حيث تصل نسبة الإصابة إلى أعلى مستوياتها. ولكن هذه الدراسة تعكس فقط واقعاً مؤقتاً لأن نسبة كبيرة مما هم في سن الخمسين من العمر كانوا قد تلقوا الإصابة منذ عشرين سنة أو أكثر ضمن ظروف معيشية معينة قد تحسنت الآن. مما يمكن أن يجعل هذا المخطط يتغير في المستقبل.



الشكل (3) مخطط يوضح تبدل نسبة الإصابة بالحلزونية البوابية مع العمر في البلدان المتقدمة ( 1 )

في البلدان التي في طريق النمو كالبرازيل، أفريقيا، آسيا وأوروبا الشرقية غالبية الكهول مصابة بالحلزونية البوابية، وتبدأ الإصابة في السنوات الأولى من العمر تزداد سنوياً بنسبة 10% بين سن (2-8) سنوات كما يبين الخط البياني التالي.



الشكل (4) مخطط يوضح تبدل نسبة الإصابة بالحلزونية البوابية مع العمر في البلدان النامية ( 1 )

**الارتكاس المناعي على الإصابة في الحلزونية البوابية: (1-5-6)**

ترتكس العضوية تجاه الإصابة بالحلزونية البوابية بتأثير مادة بروتينية جاذبة خاصة فتدفع أعداد كبيرة من الكريات البيض المعتدلة والمفاوية وكذلك وحيدات النوى إلى مكان الإصابة مفرزة جذوراً حرة مخربة للأنسجة مما يزيد من الارتكاس الالتهابي (التهاب معدة فعال). ولكن هذا الارتكاس الالتهابي رغم شدته غير قادر إلا نادراً على التخلص من الحلزونية البوابية وذلك بسبب إفرازها مادة Superoxide Dismutase والـ Catalase اللتين تحميان من البلعمة بالكريات البيضاء المعتدلة.

أما في الحالة المزمنة فترتشح الصفيحة الضامة بالخلايا للمفاوية والمصلية التي تفرز الغلوبولينات المناعية IgA و IgG ضمن المخاطية ومنها تنتقل إلى الدورة الدموية، وجود الأضداد في الدورة الدموية يشكل الأساس في التشخيص المصلي للإصابة بالحلزونية البوابية IgG أكثر حساسية و IgA يتناقص بسرعة بعد القضاء على الحلزونية البوابية .

**الإصابة بالحلزونية البوابية وسرطان المعدة المعدي والمفوما المعدية:**

الافتراض الشائع الآن هو أن الإصابة بالحلزونية البوابية يؤدي إلى حدوث التهاب معدة مزمن وهذا يرافقه حؤول معد لمخاطية المعدة، وسوء تصنيع خلوي بالإضافة إلى نقص في الإفرازات المعدي الحمضي مما يؤدي إلى زيادة في النمو الجرثومي ضمن المعدة. هذه الجراثيم تحول النتزات إلى نترتت ومن ثم إلى مادة مسرطنة هي النترسامين.

وبالاستناد إلى ما سبق تعتبر الإصابة المبكرة (في سن الطفولة) بالحلزونية البوابية من العوامل الأساسية في الإصابة في سن متقدمة بسرطان المعدة. وعليه بالتالي فالقضاء على الحلزونية البوابية يخفف من نسبة حدوث السرطانات المعدية.

**المظاهر السريرية للإصابة بالحلزونية البوابية: (1-7-8)**

تحدث الإصابة بالحلزونية البوابية التهابات معدة حادة ومزمنة، وهذه بدورها تلعب دوراً في حدوث القرحة المعدية الاثنى عشرية وسرطانات المعدة.

**(1) التهابات المعدة الحادة.**

(2) التهابات المعدة المزمن: تتوافق مع الإصابة بالحلزونية البوابية في 70-95 % من الحالات.

(3) القرحة المعدية : تتوافق مع الإصابة بالحلزونية البوابية في 70-90% من الحالات.

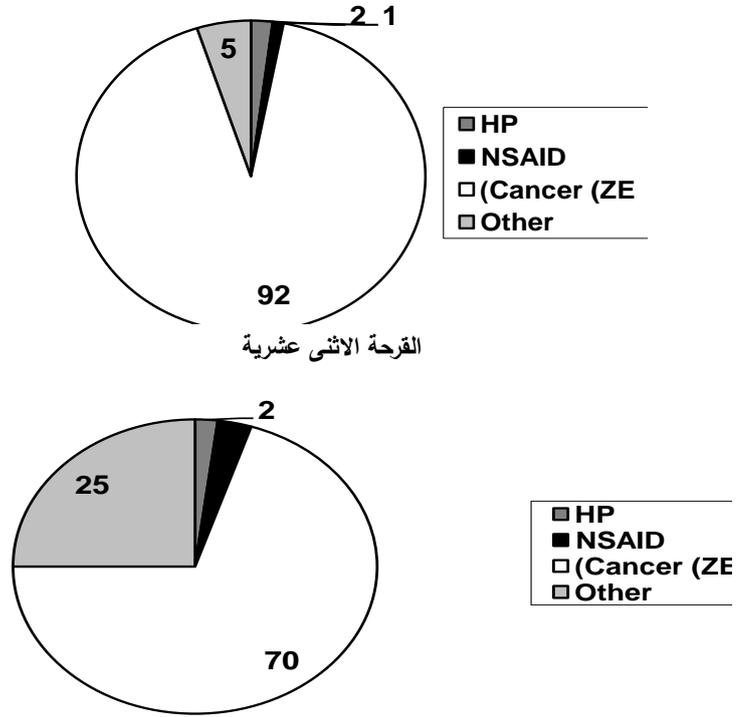
(4) القرحة الاثنى عشرية: تتوافق مع الإصابة بالحلزونية البوابية في 90-100% من الحالات.

(5) التهابات الاثنى عشرية : العلاقة بين الإصابة بالتهابات الاثنى عشرية والإصابة بالحلزونية البوابية علاقة

غير واضحة، غير ثابتة وغير أكيدة. تصيب الحلزونية البوابية المخاطية المعدية المتواجدة في الاثنى عشرية عند (22-64%) من الأصحاء، ولكن غالباً ما يلاحظ وجود التهاب في الاثنى عشرية دون إصابة بالحلزونية البوابية.

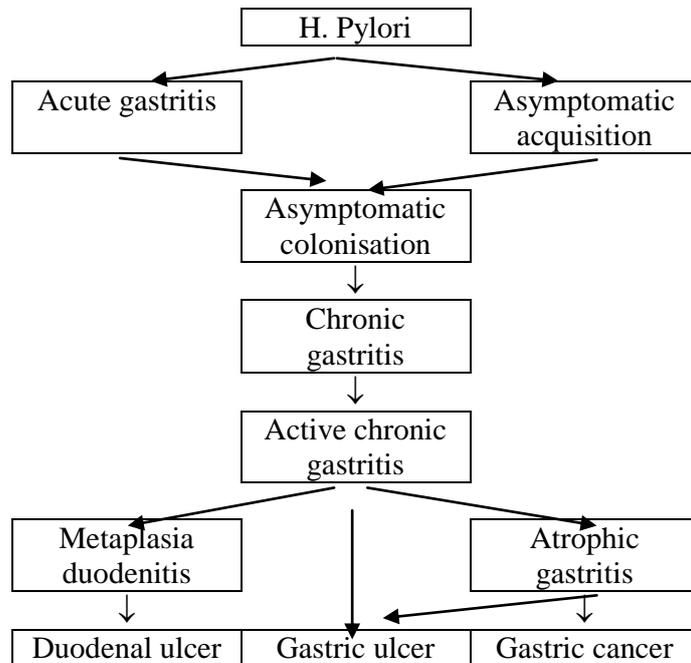
(6) السرطانات المعدية الغدية: تتوافق مع الإصابة بالحلزونية البوابية في 84 % من الحالات.(9)

(7) الأورام المعدية للمفاوية خاصة MALT Lymphoma .



القرحة المعدية

الشكل (5) يوضح دور الحلزونية البوابية في إحداث القرحة الاثنى عشرية والمعدية



الشكل (6) يوضح التطورات المحتملة للإصابة بالحلزونية البوابية

### طرق تشخيص الإصابة بالحلزونية البوابية:

مجموعة مختلفة من الفحوص التشخيصية للإصابة بالحلزونية البوابية متاحة الآن يعود الاختيار فيما بينها إلى الطبيب المعالج، المريض وطريقة العمل، هذه الفحوص تقسم إلى قسمين:

- 1- فحوص تجرى على عينة تؤخذ من غور المعدة بعد إجراء التنظير الهضمي.
- 2- وفحوص تجرى بدون أخذ عينة من المعدة وهي تشكل الفحوص المصلية بمعايرة الأضداد للحلزونية البوابية في الدم المحيطي، والفحوص التنفسية.

وفيما يلي نأتي إلى شرح خصائص كل فحص.

الفحوص التي تجرى على عينة تؤخذ من غور المعدة أثناء التنظير الهضمي ومنها:

- 1- الفحص النسيجي للخزعات.
- 2- اختبار خميرة البولة.
- 3- تحري أضداد الحلزونية البوابية في المصل .
- 4- استعمال مضاعف السلسلة PCR.
- 5- زرع الحلزونية البوابية .
- 6- دراسة الخزعة بالمجهر الإلكتروني.
- 7- فحوص أخرى لا تطبق عملي لها.

#### 1- الفحص النسيجي: ( 10 )

يتم هذا الفحص بأخذ عدة خزع من غار المعدة (تختلف في عددها من خزعتين إلى أكثر) بسبب توضع الإصابة بالحلزونية البوابية في مخاطية المعدة بصورة غير متجانسة (في دراستنا أخذت خزعتان) ويفضل أن نأخذ الخزع على بعد حوالي 3 سم من البواب. توضع الخزع في الفورملين 10% بعدها تثبت وتلون بالهيماتوكسلين ايزوين Hematoxycine eosine، Peridic acid schiff Alcian blue، Giemsa المعدل المستعملان للكشف عن الحلزونية البوابية، ثم تقرأ الشرائح الملونة لتبيان وجود الحلزونية البوابية، كما يمكن قراءة في نفس الوقت التبدلات النسيجية المرافقة للإصابة بالحلزونية البوابية التهاب المعدة مزمن سطحي أو التهاب المعدة ضموري أو التهاب المعدة حاد.

كما يمكن على الخزعات استعمال الدراسة المناعية الكيميائية النسيجية الخاصة للكشف عن الإصابة بالحلزونية البوابية.

حساسية Sensibility و نوعية Specificity الفحص النسيجي في الكشف عن الحلزونية البوابية تبلغ حوالي 95%. تعتمد على عدد الخزع المأخوذة وخبرة الفاحص، وتبقى الطريقة الأكثر دقة في تحديد الإصابة بالحلزونية البوابية.

#### تشخيص الحلزونية باختبار خميرة البولة الـ Urease: ( 11 )

وجود الـ Urease في مخاطية المعدة معروف منذ عام 1924 عند الحيوان والإنسان لدرجة اعتبرت هذه الخميرة جزءاً من الخمائر المعدية الطبيعية. في عام 1950 لوحظ زوال هذه الخميرة من المعدة بعد استعمال الـ Tetracycline مما يدل على أن وجود هذه الخميرة يتعلق بوجود زمرة جرثومية في المعدة، إزالة هذه الزمرة

الجرثومية بواسطة الـ Tetracycline أدى إلى زوال الخميرة. بعدها ثبت أن هذه الزمرة الجرثومية هي الحلزونية البوابية *Helicobacterpytori*.

على هذه الخميرة يعتمد فحصان تشخيصيان للحلزونية البوابية Urease test والاختبارات التنفسية Breath tests. درجة الحموضة المثالية لعمل هذه الخميرة Urease هي (PH 8.2) ويزول عملها عندما تنخفض درجة الـ PH إلى أن تصبح أقل من 4.5 ودرجة الحرارة المثالية 45 درجة مئوية.

من الزمر الجرثومية الأخرى التي يمكن أن تولد خميرة البولة الـ Urease الزمرة الطبيعية الجرثومية للبلعوم ولكن قدرتها على توليد الـ Urease أقل بكثير من قدرة الحلزونية البوابية وهي تخرب عند وصولها إلى المعدة بالحموضة لمعدية  $(PH < 2)$  كذلك هي حال الـ Urease المولدة من قبل الحلزونية البوابية بحيث لا يوجد أي فعالية للـ Urease في لمعة المعدة، والـ Urease المفترزة من قبل الحلزونية البوابية موجودة فقط في الطبقة المخاطية المغشية للخلايا المعدية حيث الـ PH 6، تتناسب كمية الـ Urease الموجودة ضمن هذه الطبقة المخاطية بعدد وفوعة الحلزونية البوابية المتواجدة في هذه المخاطية، وسماكة هذه الطبقة.

كما ذكرنا فحصان يعتمدان على إنتاج هذه الخميرة في تشخيص الإصابة بالحلزونية البوابية أحدهما يحتاج إلى خزعة هو اختبار خميرة لبولة الـ Urease، والثاني لا يعتمد على أخذ خزعة من المعدة هو الاختبار التنفسي Breath test.

#### العوامل المؤثرة على اختبار خميرة البولة الـ Urease:

الإيجابية الكاذبة تحدث في حالتين:

1- عند ابتلاع كمية كبيرة من اللعاب.

2- عندما يحدث قلس صفراوي اثني عشري معدي.

في كلا الحالتين الـ PH يكون أقل من 6 مما يسمح بنمو جراثيم مثل *Proteus-Mirabilis* أو الـ *Klebsiella* المولدة للـ Urease. تمتاز الإيجابية هنا بكونها ضعيفة لعدم قدرة هذه الجراثيم على توليد كمية كبيرة من الـ Urease، وتحدث إيجابيتها الكاذبة خاصة عند قراءة العينة بعد 24 ساعة من بداية الاختبار (نادرة في الاختبارات السريعة، والاختبارات التي تحوي على مانع حموضة  $(PH < 6)$  Acidic buffer).

حالة نادرة من الإيجابية الكاذبة تحدث عندما تصاب مخاطية المعدة بحلزونية عبر الحلزونية البوابية وهي *Helico bacter hielmanni* مسؤولة عن التهابات المعدة خاصة في جسم المعدة وكذلك عن اختبارات خميرة البولة الإيجابية، وإن كانت أقل شدة منها في حالة الإصابة بالحلزونية البوابية، ولكن هذه الإيجابية تقود في الحالتين إلى المعالجة بالمضادات الحيوية وهذا ما نحتاجه.

السلبية الكاذبة تحدث عندما يثبط الإفراز المعدي الحامضي باستعمال مركبات الـ PPI وفي حالة التهابات المعدة المزمنة الضمورية، وفي الحالتين يكون الـ PH المعدي أقل من 7 مما يؤدي إلى موت الحلزونية البوابية بما تنتجه من Urease وبالتالي نشادر Suicide عند أخذ الخزعة في هذه الحالة يمكن أن نشاهد بعض جراثيم الحلزونية البوابية في الطبقة المخاطية.

بما أن الـ Urease تتخرب في الحموضة المعدية، فهي لا تتواجد في لمعة المعدة بل ضمن الطبقة المخاطية لذلك فإيجابية اختبار الـ Urease يعتمد ليس فقط على عدد الحلزونية البوابية في المخاطية بل على قدرتها (نوعيتها)

على إنتاج الـ Urease وسماكة هذه الطبقة المخاطية التي تشكل مخزناً لكمية كبيرة من الـ Urease. احتواء الخزعة منها يتناسب مع هذه السماكة، مما يعطي إيجابية شديدة وسريعة في اختبار الـ Urease. معظم المضادات الحيوية ومركبات البزموت تزيل الحلزونية البوابية من الطبقة المخاطية المعدية وتجعل اختبار الـ Urease سلبياً. لذلك يجب سؤال المريض عند إجراء الاختبار عن تناول المضادات الحيوية أو استعمال مثبطات مضخمة البروتون PPI، مضادات إفراز الحوضة antiH2، وحتى الـ Sucralfate (تنقص عدد الحلزونية البوابية في الطبقة المخاطية) أسبوعاً قبل إجراء الاختبار.

ويجب أن يجرى اختبار الـ Urease في مكان دافئ في الغرفة لأن فعالية الخميرة يزداد في المكان الدافئ ليصل إلى قمته كما نعرف في الحرارة 45 درجة مئوية. ويجب أن نعرف أن اختبار الـ Urease السريع يحتاج إلى 1000 جرثومة ليعطي الإيجابية، أما في الفحص النسيجي فيكفي رؤية 1-2 جرثومة في الساحة لتشخيص الإصابة، وفي حال وجود حوول معوي لمخاطية المعدة Intestinal metaplasia يجب أخذ خزعات عديدة للكشف عن الإصابة بالحلزونية البوابية لتوضع الجرثومة بشكل بقعي في المعدة.

### أنواع اختبارات الـ Urease tests:

#### 1- الاختبارات الغرائية Gel tests:

يعتمد الاختبار على استعمال Christen sen's agar. الاختبار ليس سريعاً. يحتاج إلى 12-24 ساعة من الحضانة ليضمن تغير اللون من الأبيض إلى البنفسجي Pink، طور لاحقاً ليعطي الإيجابية خلال دقائق فسمي (RUT) Rapid Urease test اختبار خميرة البولة السريع. وهو الأكثر استعمالاً يدعى CLO-test صنع شركة Ballard Medical Products يتألف من مادة غرائية واقية تحوي البولة ومشعر للـ PH مع مثبط لنمو الجراثيم يمنع تكاثرها أثناء فترة الاختبار، وواقي Buffer يعمل على إزالة آثار الصفراء واللعباب الموجود ضمن لمعة المعدة التي تعمل على إعطاء إيجابية كاذبة للفحص. عندما توضع الخزعة ضمن المادة الغروية يبقى اللون أصفر ولا يحصل تبدل في اللون إلا في حالة وجود خميرة البولة، الحساسية تقدر بـ 95% والنوعية 98%.

الفائدة الإضافية لاحتواء المادة الغرائية في CLO-test على موقف لنمو الجراثيم Bacterio static agent إمكانية استعمال الاختبار مرة أخرى في حالة سلبية الاختبار.

#### اختبارات الورقة Paper Tests.

أول من وصف هذه الطريقة Yu ومعاونوه حيث وضعت البولة ومشعر الـ PH والواقي ضمن ورقة الفحص الجافة، صنعت الورقة في الولايات المتحدة الأمريكية باسم Pylori tek بواسطة شركة Serim research-corp-elkarin. توضع خزعة أو خزعتان على الورقة وتهرس لتمزج مع الواقي والمشعر والبولة مع إضافة كمية من السائل لتسهيل حدوث التفاعل والتغير اللوني في حالة إيجابية الاختبار. يقرأ الفحص خلال الساعة الأولى بعد بدء الفحص، ويقام الاختبار لفترة أطول يكون عرضة لإعطاء إيجابية كاذبة.

#### اختبارات الحبة Tablet tests:

صمم هذا الفحص بواسطة شركة Rhom pharma الألمانية تحت اسم Jatrox (Procter & Gamble schwalbach, Germany). الحبة تحتوي على مكونات اختبار خميرة البولة (المشعر والواقي والبولة) لإجراء الفحص. تحل الحبة في الماء وتوضع الخزعة في أنبوب يضاف إليه محلول الحبة، فيحدث التغير اللوني في حالة إيجابية الاختبار (هذا الفحص غير معمول به خارج بلدان الاتحاد الأوروبي).

**مكان الخزعة:**

أفضل ما تؤخذ الخزع على بعد 3-5 سم من البواب على مستوى الانحناء الصغير حيث أكثر ما تتواجد الحلزونية البوابية وعلى الانحناء الكبير مقابل زاوية المعدة.

**الفحص المصلي لتحري أضداد الحلزونية البوابية في المصل : ( 12 )**

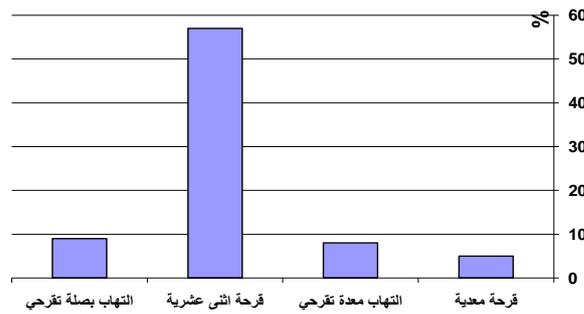
هو فحص بسيط يشخص الإصابة بالحلزونية البوابية بالاعتماد على اكتشاف أضداد الحلزونية البوابية من نوع IgG في المصل . الفحص سهل الإجراء ونحصل على النتيجة خلال خمس دقائق ،في البداية تأخذ نقاط من الدم الوريدي للمريض ثم توضع في أنبوب عقيم يحوي 1 مل من محلول وافي يمزج السائلان ثم يصب المحلول في تقعر لورقة الاختبار (Helisal Rapid Blood test) فيغطي المحلول قاع التقعر، في هذا التقعر منطقتان الأولى تحوي مولدات الضد للحلزونية البوابية والثانية شاهد تحوي IgG الإنساني، في حالة الايجابية تتلون المنطقة الأولى باللون الأحمر بينما المنطقة الثانية تأخذ فقط لون المحلول.

تقدر حساسية الفحص ب 89% ونوعيته ب 91% ، إيجابيته تدل على إصابة سابقة أو حالية بالحلزونية البوابية بينما الفحص النسجي ،اختبار خميرة البولة السريع، الاختبار التنفسي، الزرع الجرثومي، و أل PCR جميعها تعتمد على الوجود الآني للحلزونية البوابية .

**النتائج والمناقشة:**

أولاً- تمت دراسة 79 مريضاً، 56 رجلاً و 23 امرأة، تراوحت أعمارهم بين 16 و 89 سنة مع متوسط عمري 38 سنة .

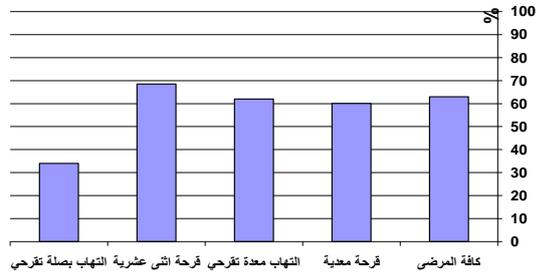
ثانياً- المرضى ال 79 الذين تمت دراستهم وجد لديهم بالتنظير: قرحة معدية 5 مرضى، التهاب معدة تقرحي 8 مرضى ، قرحة اثني عشرية 57 مريضاً، التهاب بصلة تقرحي 9 مرضى . الشكل ( 7 )



الشكل (7) مخطط يبين نسب الحالات المرضية التي تمت دراستها

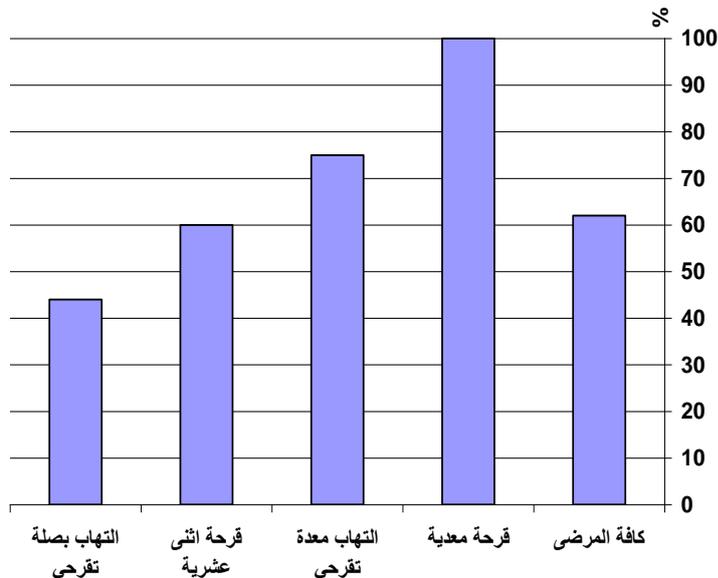
ثالثاً- اختبار البولة السريع كان إيجابياً عند: 50 مريضاً من أصل 79 مريضاً تمت دراستهم (63 %) منهم 3 مرضى من أصل 5 مرضى لديهم قرحة معدية (60 %)، 5 مرضى من أصل 8 مرضى لديهم التهاب معدة تقرحي

(62%)، 39 مريضاً من أصل 57 مريضاً لديهم قرحة اثني عشرية (68.5%)، 3 مرضى من أصل 9 مرضى لديهم التهاب بصلية تقرحي (34%) . الشكل ( 8 )



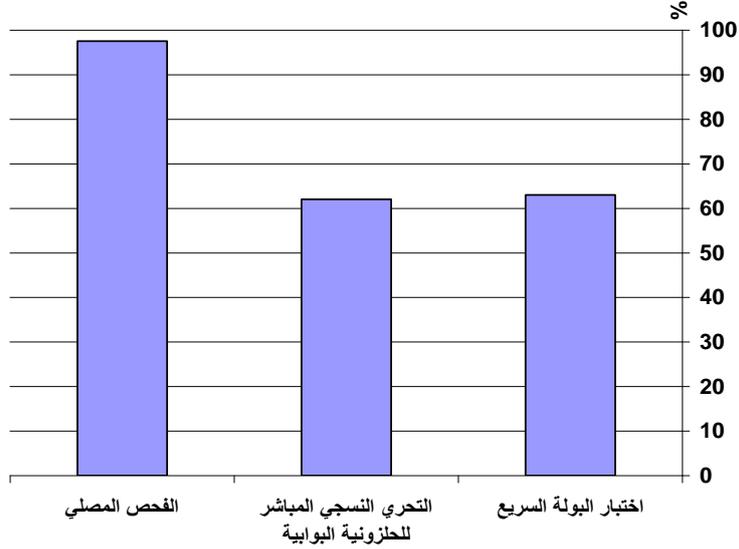
الشكل (8) مخطط يبين نسبة إيجابية اختبار البولة السريع عند الحالات المدروسة

رابعاً-التحري المباشر نسجياً" للحلزونية البوابية في الخزعات المعدية كان ايجابياً عند 49 مريضاً من أصل 79 مريضاً ( 62 % ) منهم : 5 مرضى من أصل 5 مرضى لديهم قرحة معدية (100 % )، 6 مرضى من أصل 8 مرضى لديهم التهاب معدة تقرحي ( 75 % ) ، 34 مريضاً من أصل 57 مريضاً لديهم قرحة اثني عشرية ( 60 % )، 4 مرضى من أصل 9 مرضى التهاب بصلية تقرحي (44%) . الشكل ( 9 )



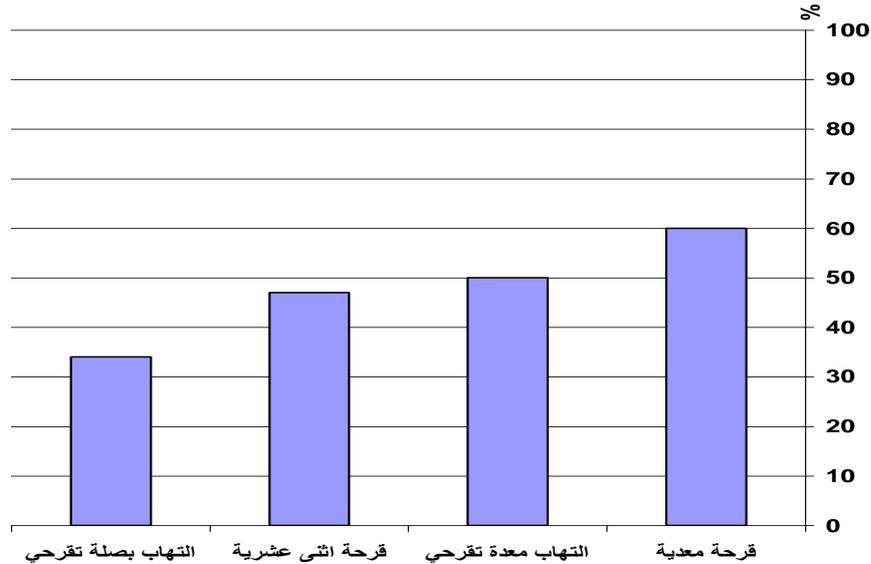
الشكل (9) مخطط يبين نسبة ايجابية الفحص النسجي في الحالات المدروسة

خامساً- الفحص المصلي لأضداد الحلزونية البوابية كان ايجابياً عند 77 مريضاً من ال 79 مريضاً (97, 5%) المريضان سلبي الفحص المصلي لديهم قرحة اثني عشرية، ادهم عمره 70 سنة لديه التهاب مفاصل نظير الرثوي يأخذ Prednisolone 5 ملغ / يومياً .



الشكل (10) يوضح نسبة ايجابية كل طريقة من الطرق التشخيصية الثلاث المدروسة اختبار البولة السريع، التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية، تحري أضداد الحلزونية البوابية .

سادساً- كان اختبار البولة السريع + التحري النسجي عن الحلزونية البوابية + الاختبار المصلي إيجابياً عند 37 مريضاً من أصل 79 مريضاً (47%) منهم : 3 مرضى من أصل 5 مرضى لديهم قرحة معدية (60%)، 4 مرضى من أصل 8 مرضى لديهم التهاب معدة تقرحي (50%) ، 27 مريضاً من أصل 57 مريضاً لديهم قرحة اثني عشرية (47%) ، 3 مرضى من أصل 9 مرضى لديهم التهاب بصلة تقرحي (34%) . الشكل ( 11 )



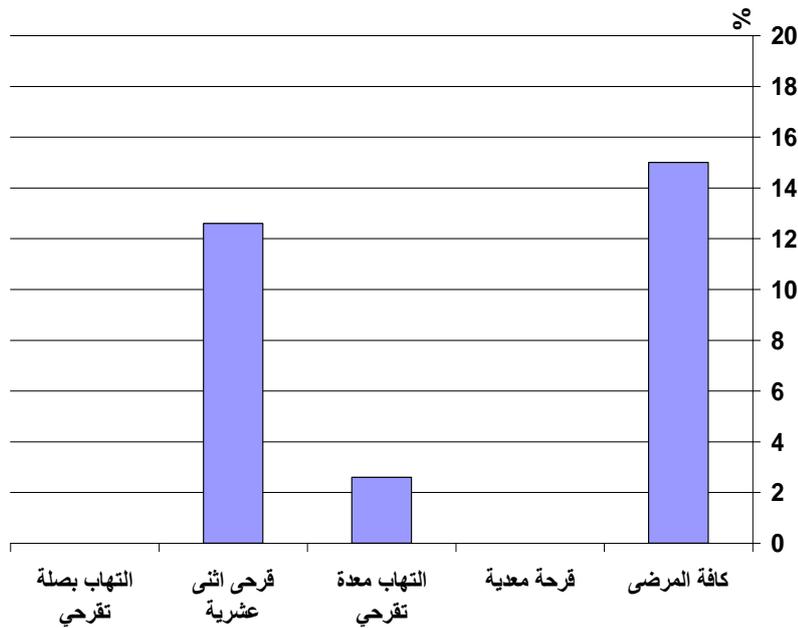
الشكل (11) مخطط يبين نسبة ايجابية جميع الاختبارات (اختبار البولة السريع + التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية + تحري أضداد الحلزونية البوابية في المصل) بالمقارنة مع الآفات التنظيرية

**سابعا-** وجد CLO-test إيجابيا مع سلبية التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية وسلبية تحري أزداد الحلزونية البوابية في المصل عند مريضة واحدة فقط عمرها 70 سنة لديها قرحة اثني عشرية و لديها التهاب مفاصل نظير الرثوي تأخذ Prednisolone 5 مغ يوميا ولديها أيضاً قرحات معدية مشاركة .

**ثامنا-** لم تشاهد أي حالة فيها الفحص النسجي إيجابي وبقية الفحوص سلبية.

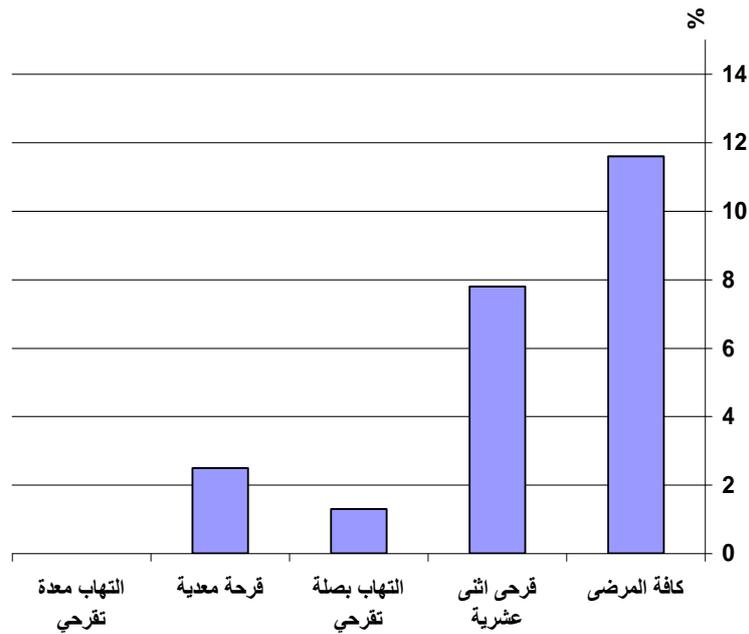
**تاسعا-** المرضى الذين لديهم اختبار البولة السريع CLO-test ايجابيا والتحري النسجي عن الحلزونية البوابية سلبياً 12 مريضاً من أصل 79 مريضاً تمت دراستهم (15%) منهم: مريضان لديهما التهاب معدة تقرحي (6 , 2%)، 10 مرضى لديهم قرحة اثني عشرية (6, 12 % ) ولا عند أي مريض مصاب قرحة معدية أو التهاب بصلة تقرحي .

الشكل ( 12 )



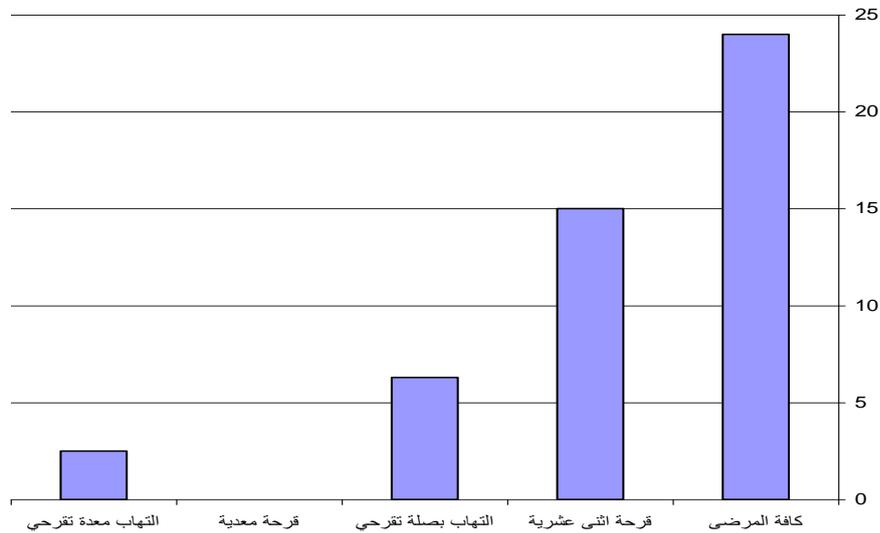
الشكل (12) مخطط يبين نسبة الحالات التي كان فيها CLO-test إيجابي والفحص النسجي سلبى

**عاشرا-** المرضى الذين لديهم التحري النسجي عن الحلزونية البوابية إيجابي والـ CLO-test سلبى 9 مرضى من أصل 79 مريضاً تمت دراستهم (6, 11 % ) منهم: مريضان لديهما قرحة معدية (5 , 2%)، 6 مرضى لديهم قرحة بصلية (8 , 7 %). مريض واحد لديه التهاب بصلة تقرحي (3 , 1%)، ولا مريض مصاب بالتهاب معدة تقرحي. الشكل (13)



الشكل ( 13 ) مخطط يبين نسبة الحالات التي كان فيها الفحص النسجي إيجابياً والـ CLO-test سلبي

حادي عشر- المرضى الذين لديهم أزداد الحلزونية البوابية هي فقط الإيجابية 19 مريضاً من أصل 79 مريضاً تمت دراستهم ( 24 % ) منهم؛ مريضان لديهما التهاب معدة تقرحي ( 5 , 2 % ) . 12 مريضاً لديهم قرحة اثني عشرية ( 15 % ) . 5 مرضى لديهم التهاب بصلة تقرحي ( 3 ، 6 % ) ، ولا مريض مصاب بقرحة معدية. الشكل ( 14 )



الشكل ( 14 ) مخطط يبين نسبة الحالات التي كان فيها الفحص المصلي فقط إيجابياً

الحالات التي كانت فيها كل الاختبارات سلبية هذه الحالة لم تشاهد عند أي من المرضى.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

من الشروط الأساسية قبل تطبيق معالجة الإصابة بالحلزونية البوابية التأكد من الإصابة بها . الفحوص المتبعة لإثبات الإصابة بالحلزونية البوابية في أغلب المراكز هي إجراء اختبار البولة السريع CLO-test لبساطة إجرائه، وكلفته المعقولة للمريض، وسرعة حصولنا على النتائج والتحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية . ولكن نسبة الإيجابية لاختبار البولة السريع CLO0test في بحثنا لم تتعد 63%، هي أكبر 68.5% عندما يتعلق الأمر بالإصابة بقرحة اثني عشرية ، حساسية اختبار البولة السريع CLO-test في الدراسات الأخرى تتراوح- بفرق شاسع -بين دراسة و أخرى من 56% في ( 21 ) إلى 98% في ( 11 ) ، أما التحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية فنسبة إيجابيته في دراستنا 62% ، في الدراسات الأخرى تتراوح حساسيته بين 60- 80% . التحري المصلي عن أضرار الحلزونية البوابية كان إيجابيا" في دراستنا في 5، 97% من الحالات ، حساسية هذا الفحص في دراستنا تتجاوز ما هو في الدراسات الأخرى حيث تتراوح بين 85 - 95% لكن للأسف قد لا تدل ايجابية هذا الفحص على الوجود الآني للحلزونية البوبية في مخاطية المعدة لذلك يعتمد تشخيص الإصابة الآنية بالحلزونية البوابية على فحوص أخرى أهمها عمليا" ما تمت دراسته في بحثنا (اختبار البوابية السريع CLO-test والتحري النسجي المباشر للحلزونية البوبية ) . ولكن كلنا يدرك أن تشارك الإصابة بالحلزونية البوابية مع القرحة الاثني عشرية هي بنسبة 90-100% ، النسبة الكبيرة من السلبية الكاذبة لهذين الفحصين في دراستنا وفي الدراسات الأخرى المشابهة تدعونا للسؤال كيف نتصرف أمام هذه النسبة العالية من السلبية الكاذبة في الاختبارات المطبقة عمليا في تشخيص الإصابة بالحلزونية البوابية ؟ حتى لو اعتمدنا على ايجابية كلا الفحصين النسجي واختبار البولة السريع تصبح النسبة 79% .

### التوصيات:

الاقتراح الذي آل إليه ما سبقني بالدراسات ( 17- 18 - 19 - 20 ) وهو ما أريد أن أنوه إليه بأن يعالج مرضى القرحة الاثني عشرية -وهم الأغلبية الذين يحتاجون إلى تنظير هضمي علوي - بالأدوية المضادة للحلزونية البوابية حسب هذا البرنامج أو غيره (PPI + Clarithromycine + Amoxicilline) بغض النظر عن إجراء أو عن نتائج اختبار البولة السريع الـ CLO-test أو التحري النسجي عن الإصابات بالحلزونية البوابية مع الأخذ في الاعتبار أن لا يكون المريض متناولاً لمضادات الالتهاب غير القشرية أو أدوية أخرى مؤذية لمخاطية المعدة والاثني عشرية . أما بالنسبة لمرضى القرحة المعدية فالخزعات ضرورية للدراسة الخلوية وفي نفس الوقت يتم التحري النسجي المباشر عن الإصابة بالحلزونية البوابية وأخذ خزعة معدية لإجراء اختبار البولة السريع . أما بالنسبة للمرضى الذين يشكون من أعراض عسر الهضم فلا بد هنا من التأكد من الإصابة بالحلزونية البوابية قبل المعالجة.

البحث عن الإصابة بالحلزونية البوابية ضرورية في حالة القرحة الناكسة للبحث عن سبب هذا النكس هل هو استمرار الإصابة بالحلزونية البوابية نتيجة أما المعالجة الناقصة أو التعنيد على المعالجات المتبعة أو عودة الإصابة بالحلزونية البوابية ، قبل البحث عن أسباب أخرى لنكس القرحة كالتدخين وتناول مضادات الالتهابات غير القشرية أو فرط غاسترين الدم (تتأذر Zollinger-Ellison).

- أحببت أن أنه إلى دور العامل الشخصي والكفاءة الشخصية في التشخيص النسجي للإصابة بالحلزونية البوابية، فعندما يكون المشرح المرضي كفؤاً يمكن أن يكشف إصابات أكبر.

- التحري المصلي عند وجود أعداد الحلزونية البوابية أعطى في بحثنا نسبة إيجابية كبيرة جداً قاربت الـ(97,5%) مع العلم أن أحد الاختبارات كان سلبياً بسبب تناول المركبات القشرية بينما التحري النسجي للحلزونية البوابية والـ CLO-test كانا إيجابيين. نسبة هذه الإيجابية الكبيرة تدل على إصابة سابقة بالحلزونية البوابية التي لم تعد موجودة في فترة التنظير الهضمي وأخذ الخزع للتحري النسجي المباشر للحلزونية البوابية وإجراء اختبار البولة السريع عند قسم كبير من المرضى.

### المراجع:

- 1) BARRY J. MARSHAL ,M.D. *Helicobacter Pylori* .The American Journal of Gastroenterology Vol.89 ,No.8, 1994. S116-128.
- 2) M. MANGANARO, V. CASALE,A. ACETI, R. ATTANASIO, F.CITARDA. *Campylobacter Pylori et Gastrite : Etude Biologique, Immunologique , Histologique, et Endoscopique* . Acta Endoscopica . Volume 18 –No,2.1988.91-97.
- 3) NORIO MATSUKURA,M.D . MASAHIKO ONDA, M.D. *Tissue IgA Antibody Against Helicobacter Pylori in Patients with Gastroduodenal Diseases : Comparison with Bacterial Culture ,Serum IgG Antibody ,and C13 Urea Breath Test*. J Clin Gastroenterol 1995. 21(Suppl .1)146- 150.
- 4) ANTONIO RLLAN , M.D. ROSSANA GIANCASPERO, MARCO ARRESE, M.D. *Accuracy of Invasive and Noninvasive Tests to Diagnose Helicobacter Pylori Infection after Antibiotic Treatment* .The American Journal of Gastroenterology .Vol,92,No,8. 1997.1268-1274.
- 5) HAZEL M, MITCHELL,Ph,D.,STUART L,HARZELL,Ph ,D. *Serological Response to Specific Helicobacter Pylori Antigens :Antibody Against CagA Antigen Is Not Predictive of Gastric Cancer In Developing Country*. The American Journal of Gastroenterlogy Vol,91,No,9.1996. 1785-1788.
- 6) WEN – MING WANG ,M.D. CHANG – YI CHEN ,M.D. *Long- term Follow-up Serological Study after Triple Therapy of Helicobacter Pylori –associated Duodenal ulcer* .The American Journal of Gastroenterology .Vol,89,No,10.1994.1793-1796.
- 7) KENNETH E.L McColl, EMAD EL-OMER, and DEREK GILLEN . *Helicobacter Pylori Gastritis and Gastric Physiology*. Gastroenterology Clinics Of North America Volume ,29.Number,3.2000. 687-705.
- 8) J. ROBIN WARREN , *Gastric Pathology Associated with Helicobacter Pylori*. Gastroenterology Clinics of North America . Volume 29. Number 3.2000.705-753.
- 9) ANDREA MORGNER EKKEHARD BAYERDORFFER , ANDREAS NEUBAUER, and MANFRED STOLTE. *Malignant Tumors of the Stomach : Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma and Helicobacter Pylori* , Gastroenterology Clinics of North America Volume 29 .Number,3, 2000. 593-609.
- 10) HALA M. T. EL-ZIMAITY, MD. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori with Biopsy*. Gastroenterology Clinics of North America Volume 29, Number ,4. 2000. 863-902.

- 11) PETER MIDOLO and BARRY J .MARSHALL. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori : Urease Tests* . Gastroenterology Clinics of North America Volume 29, Number 4. 2000. 871- 878.
- 12) BOW HO and BARRY J . MARSHALL. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori :Serologic Testing*. Gastroenterology Clinics of North America Volume,29. Number 4. 2000. 853-862.
- 13) GUILLERMO I. PEREZ-PEREZ .*Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori : Culture Including Transport*. Gastroenterology Clinics of North America ,Volume 29, Number,4. 2000. 879-884.
- 14) DAVID Y. GRAHAM and PETER D, KLIEN. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori :C13 Urea Breath Test*. Gastroenterology Clinics of North America .Volume 29 , Number 4.2000. 885 – 894.
- 15) GRACE Y. HO. And HELEN M. WINDSOR. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori :Polymerase Chain Reaction Tests* . Gastroenterology Clinics of North America. Volume 29. Number 4 .2000. 903 -916.
- 16) DINO VIARA ,MARCELLO MENEGATTI ,CHIARA RICCI , LUIGI GATTA, SONIA BERARDI, and MARIO MIGLIOLI. *Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori :Stool Tests*. Gastroenterology Clinics of North America. Volume 29 ,Number 4. 2000. 917- 924.
- 17) A .MARK FENDRICK. *The Role of Economic Evaluation in the Diagnosis and Treatment of Helicobacter Pylori*. Gastroenterology Clinics of North America .Volume 29 Number 4.2000. 837-852.
- 18) HERVE LAMOULIATTE . REMY CAYLA ,FRANCIS MEGRAUD. *Traitement de l'Infection a Helicobacter Pylori* . La Revue de Praticien No.13,2000.1442-1445.
- 19) HARLEY COHEN ,MD. *Peptic Ulcer and Helicobacter Pylori* . Gastroenterology Clinics of North America ,Volume 29. Number 4. 2000.775- 790.
- 20) ANONYMOUS .*Helicobacter Pylori in Peptic Ulcer Disease*. NIH Consensus Conference J. AM . Med. Assoc. 1994, 272. 65-69.

21) عبد الرحمن محمد - محمد القرعاوي - روجر هايم ايمبولاسويا - ذهل غندور - محمد اسماعيل - محمد غالي - اسعد القريشي . مقارنة اختبار المصل المضاد (Ig G) للبكتيريا الحلزونية مع اختبار ( CLO-test ) في تشخيص التهاب بواب المعدة بالبكتيريا الحلزونية في المرضى السعوديين . المجلة الطبية السعودية 1997م، المجلد (18) العدد 1 74 - 77 .