

دراسة مقارنة بين العلاج التتابعي والعلاج الثلاثي القياسي في الإنتان بالملتوية البوابية عند الأطفال

ريما أحمد الابراهيم^{1*}

لينا خوري²

^{1*} طالبة ماجستير في قسم الأطفال-كلية الطب البشري-جامعة دمشق.

² رئيس قسم طب الأطفال-كلية الطب البشري-جامعة دمشق.

المخلص:

المقدمة: يبلغ معدل انتشار الإصابة بالملتوية البوابية 50 % من السكان في الدول النامية و35 % في الدول المتقدمة. ونظراً لدورها المهم في حدوث كثير من الأمراض الهضمية، مثل التهاب المعدة المزمن، والقرحات الهضمية، وربما الأدينوكارسينوما المعدية، وما تسببه من أعراض سريرية مهمة؛ فقد تم اعتماد العديد من الأنظمة العلاجية بهدف تحقيق الشفاء من الإصابة. إلا أنه لوحظ أن معدل الشفاء كان منخفضاً عاماً بعد عام. والسبب الأرجح في ذلك هو تطور سلالات من العضوية مقاومة على الصادات. هناك العديد من الدراسات، وفي أكثر من دولة في العالم أوضحت أن نسبة استئصال الإنتان عند تطبيق نظام العلاج التتابعي كانت أعلى بشكل واضح من نتائج تطبيق العلاج الثلاثي القياسي المستخدم بشكل شائع.

الأهداف: يهدف هذا البحث لتقييم فعالية نظام العلاج التتابعي في التغلب على المقاومة تجاه الكلاريترومايسين والميترونيدازول، وبالتالي تحسين نسب الشفاء عند الأطفال المصابين بالتهاب المعدة المزمن بالملتوية البوابية ومقارنتها مع نتائج نظام العلاج الثلاثي التقليدي.

الطرائق: تمت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق، وخلال مدة عام واحد. وقد شملت الدراسة 60 طفلاً بعمر وسطي 8.8 سنة، مشخفاً لهم التهاب معدة بالملتوية البوابية. تم وضع المرضى المقبولين في الدراسة على نظام العلاج التتابعي لمدة 10 أيام، ثم متابعة نتيجة العلاج من حيث التحسن السريري للأعراض، ونتيجة اختبار المستضد في البراز بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج. ثم تمت مقارنة النتائج مع المجموعة شاهد ممثلة بأطفال مشخص لهم إنتان بالملتوية البوابية تم وضعهم سابقاً على نظام العلاج الثلاثي القياسي.

النتائج: كانت نسبة الشفاء التي حققها العلاج التتابعي عند عينة الدراسة والتي بلغت 90 % وهي أعلى بالمقارنة مع نسبة الشفاء التي حققها العلاج الثلاثي عند عينة الشاهد والتي بلغت 74 % فقط.

الاستنتاج: تقترح الدراسة الحالية استخدام نظام العلاج التتابعي على أنه خيار علاجي خط أول عند الأطفال المصابين بالملتوية البوابية، كون نتائجه في تحقيق الشفاء واستئصال الإنتان كانت مرضية. **الكلمات المفتاحية:** الملتوية البوابية، التهاب المعدة، العلاج، الاستئصال، المقاومة على الصادات.

تاريخ القبول: 2022/6/2

تاريخ الإيداع: 2022/4/21

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



A Comparison Study of Sequential Therapy and Standard Triple Therapy in Children with Helicobacter Pylori Infection

Reema Ahmed Al Ebrahim *¹

Lina Khouri²

*¹ Postgraduated Student in Pediatric Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

² Head of the Pediatric Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

Abstract:

Introduction: The prevalence of Helicobacter pylori infection is 50 % of population in developing countries, and 35% in developed countries. Because of its major role in the pathogenesis of several gastrointestinal diseases like: chronic gastritis, ulcer disease, and gastric adenocarcinoma, many therapeutic regimens have been proposed to obtain a good eradication rate. However, it was observed that the eradication rate was low year after year, and the most likely reason for this is development of strains of organic matter resistant to antibiotic. There are several studies around the world, suggested that the sequential therapy was better than the triple therapy in achieving eradication.

Objectives: The present study aims to evaluate the effectiveness of sequential regimen in overcoming CLA and MET resistances and consequently in improving eradication rates in children with H.pylori infection and compare it with the results of the conventional triple regimen.

Methods: The study took a place in Children's University Hospital in Damascus over a period of one year. It included 60 children (median age 8.8 years), with H.pylori gastritis. All the included patients received a 10-day sequential therapy. The eradication was verified by clinical improvement of symptoms and the stool antigen testing after 4 weeks from the end of the treatment. Then it was Compared with historic cohort of pediatric patients with H. pylori infection, who were treated with standard triple therapy.

Results: The eradication rate of sequential therapy was 90 %, which is higher compared to the eradication rate of the triple therapy, which was 74%.

Conclusion: The present study suggests the use of sequential therapy as the first choice for H. pylori infection in children, due to its satisfactory results.

Keywords: Helicobacter Pylori, Gastritis, Treatment, Eradication, Resistance.



Submitted: 21/4/2022

Accepted: 2/6/2022

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة:

اختلاطات الإصابة المزمنة من ضمور، استحالة، أورام ولمفومات [Jensen, P. J., et al., 2021]. يبقى الاستطباب الأولي للاستقصاءات عند الأطفال لتشخيص سبب الأعراض الواضحة وليس فقط لضبط وجود الجرثومة. ويعتبر إجراء الاختبارات غير مفيد حتى يؤثر على التدبير السريري للمريض [Crowley, E., et al., 2016, pp. 309-328]. إن الاستقصاءات التشخيصية إما أن تكون غازية تعتمد على إجراء التنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات من المعدة لإجراء الزرع والتحسس، والفحص النسيجي، واختبار اليوريزا السريع. أو الاختبارات غير الغازية مثل مستضد الملثوية البوابية في البراز، اختبار اليوريا في النفس، والأضداد المصلية. أما بالنسبة للعلاج، فينصح بتقديم العلاج للمصابين بغض النظر عن عمر المريض، وذلك لأنه يشكل وقاية بدئية من تطور سرطان المعدة، وخصوصاً عند الصغار بالسن، وأيضاً من تطور التهاب المعدة الضموري والاستحالة المعوية، والتي تعد تليعة للخبائة [Kobayashi, M., 2015, pp. 10553-10562]. ينبغي أن يقدم علاج الإثنان بالملثوية البوابية في حال توقع وجود اختلاطات مرضية هامة متعلقة بالإثنان بالجرثومة. حيث يعد الاستطباب الأولي للعلاج هو وجود القرحات المعدية أو العفجية مع خزعات تبين التهاب المعدة بالملثوية البوابية. وبالنسبة لهؤلاء الأطفال من المعتقد أن هذه القرحات هي ذات صلة مع الإصابة بالملثوية البوابية وتقديم العلاج لهذا الإثنان سيكون مفيداً لعلاج القرحات [Benjamin, D. G., et al., 2021]. منذ أن تم اكتشاف الملثوية البوابية فقد تم اعتماد العديد من الأنظمة العلاجية واستخدمت عند كل من البالغين والأطفال لتحقيق نسبة استئصال جيدة للإثنان. لكن عند الأطفال هناك محدودية في استخدام الصادات، وبشكل أساسي يتم الاعتماد بشكل متكرر على المشاركات المختلفة بين الصادات: الأموكسيسيلين (AMO)، الكلاريثرومايسين (CLA)، والميترونيدازول (MET). هناك بعض الأدوية الأخرى مثل

أول ما تم اكتشاف جرثومة الملثوية البوابية كان عام 1982 عن طريق العالمين الأستراليين وارين ومارشال [Crowley, E., et al., 2016, pp. 309-328]. إن الملثوية البوابية هي جرثومة سلبية الغرام، حلزونية الشكل، متحركة بشدة [Blanchard, S., 2020, p-p. 7826-7837]. مع أسواط متعددة مغمدة أحادية القطب [Crowe, S. E., 2020]. تقيم في أعماق طبقة من المخاط المغطي لبطانة المعدة بين الطبقة المخاطية والظهارة المعدية لمنطقة الغار والقطع القريبة من المعدة [7]. بشكل عام، تختلف نسبة الإصابة تبعاً للعمر، المنطقة، العرق، والظروف الاجتماعية والاقتصادية. حيث تبلغ نسبة الانتشار في الدول النامية 50.8% بينما في الدول المتقدمة تبلغ 34.7% [Sabbagh, P., 2018, pp. 55-66]. إن الإثنان بالملثوية البوابية يكتسب عادة في مرحلة الطفولة، غالباً قبل عمر 5 سنوات ويستمر مع العمر بحال غياب العلاج المناسب. طريق الانتقال الأشيع هو الطريق البرازي الفموي، والطريق الفموي الفموي [Crowe, S. E., 2020]. إن الاهتمام الوبائي المتعلق بالملثوية البوابية ناتج عن دورها الأساسي في إمرضية العديد من الأمراض الهضمية، من التهاب المعدة المزمن إلى الأدينوكارسينوما المعدية [Jensen, P., et al., 2021]. الخبائات المعدية تحدث بشكل أساسي عند البالغين، مع أنه قد وصفت بعض الحالات من اللفومات عند الأطفال [Marshall, B., et al., 2008, pp. 895-896]. [Blanchard, S. S., et al., 2020, p-p. 7826-7837]. تعتبر الإصابة بالملثوية البوابية المتشاركة مع قرحات هضمية عفجية (على الرغم من أنها أقل شيوعاً عند الأطفال منها عند البالغين) بدون شك مسؤولة عن الألم البطني والنزف الهضمي العلوي [Kotilea, K., et al., 2018, pp. 337-351]. ترتبط الأعراض السريرية مع عسرة الهضم الوظيفية ومن الممكن أن يأتي المريض باختلاطات الداء القرخي أو

وعلى رأسها مقاومة الجراثيم للصادات الحيوية، وخاصة الكلايريترومايسين. هناك دراسات عديدة أثبتت أن نسبة المقاومة العالية تجاه الكلايريترومايسين وتجاه الميترونيدازول سواءً عند الأطفال أو البالغين عبر العالم . وخصوصاً في السنوات الأخيرة لوحظ ازدياد نسبة المقاومة على الكلايريترومايسين، بينما انخفضت نسبة المقاومة على الميترونيدازول.

وبما أن هناك محدودية في استخدام الصادات عند الأطفال فينبغي التغلب على المقاومة تجاه الكلايريترومايسين والميترونيدازول في علاج الإنتان بالملتوية البوابية. إن تحسين نسبة المقاومة تجاه الصادات لن ينتج عنه تحسين نسبة الشفاء فقط ، ولكن سيساهم في الحد من تطور سلالات أكثر مقاومة من الجرثومة في العالم [Glupczynski, Y., 1998, pp. 321-326].

العديد من الدراسات أظهرت أن نظام العلاج التتبعي حقق نسب شفاء أعلى بشكل واضح من نظام العلاج الثلاثي [Gaiani, F., et al., 2018, pp. 4160-4165]. وعلى الرغم من أن الآلية لم تفهم بشكل محدد، إلا أن الدراسات تقترح أن بدء العلاج بالأموكسيسيلين ينقص من الحمل الجرثومي ويقدم وقاية ضد المقاومة على الكلايريترومايسين [Kotilea, K., et al., 2018, pp. 337-351].

علاوة على ذلك، بعض الدراسات أظهرت أن نظام العلاج التتبعي استطاع التغلب على المقاومة على الكلايريترومايسين والميترونيدازول [Gaiani, F., et al., 2018, pp. 4160-4165]. من الملاحظ، أن معظم الدراسات التي أجريت على هذا الموضوع هي عند البالغين، بينما نسبة قليلة فقط التي استخدمت نظام العلاج التتبعي عند الأطفال.

اشكالية البحث ومبرراته:

استخدم نظام العلاج الثلاثي التقليدي على أنه خط أول لعلاج التهاب المعدة بالملتوية البوابية عند الأطفال في سوريا. إلا أنه لوحظ أن معدلات التحسن السريري واستئصال الإنتان مخبرياً

الفلوروكينولونات والتتراسكلين، والتي تستخدم حديثاً عند البالغين لعلاج الإنتان بالملتوية البوابية، ولكن لا يمكن استخدامها عند الأطفال بسبب خطورة تأثيرها على العظام وأذية غضاريف النمو وتأثيرها الدائم على اصطبغ الأسنان [Gaiani, F., et al., 2018, pp. 4160-4165].

تشير المعلومات أن هناك نسبة مقاومة عالية على الصادات المستخدمة لعلاج الإنتان بالملتوية البوابية عبر العالم [Crow, S. E., 2020]. لذلك يعتمد اختيار النظام العلاجي البدئي لعلاج الإنتان بالملتوية البوابية على وجود عوامل خطورة للمقاومة على الماكروليدات وأيضاً وجود حساسية تجاه البنسلين [Chey, W. D., et al., 2017, pp. 212-239].

التوصيات الحديثة عند الأطفال لا توصي باستخدام النظام العلاجي ذي الصاد الوحيد، ولكن تقترح العديد من المشاركات كعلاج خط أول:

نظام العلاج الثلاثي لمدة 14 يوم المكون من تشارك مثبت مضخة البروتون (PPI) مع صادين من الصادات التالية: (الأموكسيسيلين مع الكلايريترومايسين أو الميترونيدازول) [Kotilea, K., et al., 2018, pp. 337-351].

أونظام العلاج التتبعي المكون من مثبت مضخة البروتون PPI + الأموكسيسيلين AMO لمدة 5 أيام وتتبع بخمسة أيام تالية من CLA + PPI الكلايريترومايسين + الميترونيدازول MET [Crowe, S. E., 2020].

في حالة الإنتان بالملتوية البوابية ينبغي أن يكون هدف العلاج هو تحقيق نسبة شفاء 80 % على الأقل عند تحليل بيانات النظام العلاجي المستخدم كخط أول، بأقل تأثيرات جانبية ويحقق أقل نسبة مقاومة دوائية [Suerbaum, S., et al., 2002, pp. 1175-1186].

معظم الدراسات التي استخدمت العلاج الثلاثي قد أظهرت أن نسبة الشفاء غالباً أقل من 80% [Gaiani, F., et al., 2018, pp. 4160-4165]. وهذه الفعالية المنخفضة تعود لعدة عوامل،

معايير القبول:

الأطفال الذين شُخص لهم التهاب المعدة مزمن بالملتوية البوابية عند إجراء:

- الفحص النسيجي للخزعات المأخوذة من المعدة عند طريق التنظير الهضمي العلوي.

- إيجابية مستضد الملتوية البوابية في البراز.

- مع أخذ الموافقة المستنيرة لأهل أو أوصياء المريض.

أما معايير الاستبعاد فتضمنت:

- رفض أوصياء المريض التسجيل في البحث.

- تلقي المريض علاجاً سابقاً للملتوية البوابية، أو تلقي أحد مثبتات مضخة البروتون أو صادات حيوية خلال 4 أسابيع من إجراء التنظير الهضمي العلوي أو قبل إجراء اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز.

تم تسجيل تاريخ الأعراض والعلامات السريرية والعلاجات السابقة على نماذج تتضمن المعلومات الشخصية للمرضى، الأصل الجغرافي، الشكايات والأعراض السريرية الأساسية، نتائج الفحوص المخبرية، والنظام العلاجي المطبق ونتيجة العلاج.

العينة: بلغ عدد المرضى المحققين لمعايير الإدخال والاستبعاد 60 طفلاً مريضاً، بينما كان عدد أفراد عينة الشاهد 50 مريضاً.

جمع العينات والدراسات المشخصة: تم إجراء تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات من المعدة للفحص النسيجي (على الأقل خزعتان من منطقة الغار وخزعتان من جسم المعدة) عند جميع المرضى. تم إجراء التنظير باستخدام جهاز التنظير Pentax 3500 ، من قبل أطباء الدراسات العليا وتحت إشراف الأساتذة الأخصائيين في وحدة أمراض الهضم في المشفى. وهذه الخزعات تم وضعها في الفورمول، وتثبيتها في البارافين، ثم تقطيعها وتلوينها بملون الهيماتوكسيلين-أيوزين ثم تم فحصها تحت المجهر الضوئي لكشف وجود التهاب المعدة الحاد أو المزمن وللكشف المباشر عن وجود العضيات الجرثومية. وتم

كان منخفضاً عاماً بعد عام. والسبب الأرجح في ذلك هو تطور سلالات من العضوية مقاومة على الصادات وخاصة الكلايترومايسين والميترونيدازول.

ونظراً لدور الملتوية البوابية في حدوث إمراضية العديد من الأمراض الهضمية مثل التهاب المعدة المزمن والقرحات الهضمية ينبغي البحث عن أنظمة علاجية بديلة تحقق نسبة استئصال أعلى للإنتان وتحد أيضاً من انتشار سلالات أخرى أكثر مقاومة.

تم اقتراح نظام العلاج التتبعي لمدة 10 أيام لتطبيقه في بحثنا ودراسة نتائجه عند الأطفال المصابين بالتهاب المعدة بالملتوية البوابية حيث العديد من الدراسات التي أجريت في أكثر من دولة في العالم أوضحت أن نسبة استئصال الإنتان بعد استخدام العلاج التتبعي كانت أعلى بشكل واضح من نتائج نظام العلاج الثلاثي التقليدي.

هدف البحث:

يهدف البحث الحالي لتقييم فعالية نظام العلاج التتبعي في التغلب على المقاومة تجاه الكلايترومايسين والميترونيدازول وبالتالي تحسين نسبة الشفاء عند الأطفال المصابين بالإنتان بالملتوية البوابية، ومقارنتها بنتائج استخدام نظام العلاج الثلاثي، وذلك باستخدام 3 صادات أساسية: الأموكسيسيلين، الكلايترومايسين والميترونيدازول بالإضافة لأحد مثبتات مضخة البروتون.

مناهج البحث وأدواته:

تم إجراء دراسة رقابية حشدية مستقبلية (prospective cohort study) في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق (وحدة أمراض الهضم والتغذية) بالفترة الممتدة من بداية آذار 2020 وحتى بداية آذار 2021.

الجمهرة: 300 طفلاً أجري لهم التنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات معدية للدراسة النسيجية خلال فترة الدراسة.

إجراء الدراسة النسيجية لكافة الخزعات في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال الجامعي.

كما تم أخذ عينات من البراز للكشف عن مستضد جرثومة الملوتية البوابية عند 30 مريضاً بطريقة المقايسة وحيدة النسيلة، تم إجراؤه في مخبر خاص وحيد.

كما تم إجراء خضاب الدم وحجم الكرية الحمراء الوسطي لتحري فقر الدم صغير الكريات.

ثم تم وضع المرضى المقبولين في الدراسة على العلاج التتبعي: (أومبيرازول 2 ملغ /كغ /اليوم + أموكسيسيلين 50 ملغ / كغ / اليوم لمدة 5 أيام ثم متابعة العلاج بالأومبيرازول 2 ملغ/كغ /اليوم + الميترونيدازول 20 ملغ /كغ / باليوم + الكلاريترومايسين 15 ملغ / كغ / اليوم لمدة 5 أيام أخرى) وتمت متابعة المرضى بعد تطبيق العلاج المذكور من حيث التحسن السريري للأعراض، وعن طريق الكشف عن مستضد الملوتية البوابية في البراز بعد 4 أسابيع من إنتهاء العلاج، واعتبر المريض شافياً في حال كان المستضد سلبياً.

وبعد الإنتهاء من جمع البيانات وتحليلها تم إجراء مقارنة مع المجموعة شاهد ممثلة بأطفال مشخص لهم إنتان بالملوتية البوابية وتم وضعهم سابقاً على نظام العلاج الثلاثي القياسي (أومبيرازول لمدة شهر مع مشاركة صادين من الصادات التالية: الأموكسيسيلين، الكلاريترومايسين، والميترونيدازول لمدة أسبوعين).

وتم تطبيق نظام العلاج التتبعي لديهم المكون من فترتي علاج متتاليتين كل منها 5 أيام وتتضمن:

(أموكسيسيلين 50 ملغ/كغ/اليوم مرتين يومياً، الجرعة القصوى 2غرام، مع مثبط مضخة البروتون الأومبيرازول 2 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 40 ملغ)، ثم تتبع بالعلاج (بالميترونيدازول 20 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 1غرام مع الكلاريترومايسين 15 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 1غرام بالمشاركة مع مثبط مضخة البروتون المذكور). وتقييم نتيجة العلاج عن طريق التحسن السريري وإجراء مستضد الملوتية البوابية في البراز بعد 4 أسابيع من إنتهاء العلاج.

وتمت مقارنة نتيجة فعالية العلاج التتبعي مع مجموعة الشاهد والتي بلغت 50 طفلاً مصاباً بالتهاب المعدة بالملوتية البوابية وتم تطبيق العلاج الثلاثي التقليدي لديهم في وقت سابق من تاريخ 2019/6 إلى 2020/2 م.

تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج (Statistical SPSS Package for Social Sciences) إصدار رقم (25) بعد أن تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج (Microsoft Excel 2019) وقد شملت الدراسة إحصاءات وصفية للمتغيرات تضمنت حساب التكرار، والنسب المئوية، والمتوسط، والوسيط والانحراف المعياري. كما تم إجراء دراسة تحليلية للعلاقة بين المتغيرات. واستخدم اختبار Pearson

نتائج البحث:

شملت الدراسة النهائية 60 طفلاً مريضاً من المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادة الهضمية في المشفى في الفترة الممتدة من 2020/3/1 وحتى 2021/3/1 لديهم التهاب معدة مزمن فعال بالملوتية البوابية مؤكداً عن طريق التنظير الهضمي العلوي والفحص النسيجي لخزعات المعدة، والذين لم يتلقوا علاجاً سابقاً للمرض، وبعد التأكد من إيقاف مثبطات مضخة البروتون لمدة أسبوعين وإيقاف الصادات لمدة 4 أسابيع قبل إجراء الاستقصاءات المذكورة السابقة.

وتم تطبيق نظام العلاج التتبعي لديهم المكون من فترتي علاج متتاليتين كل منها 5 أيام وتتضمن:

(أموكسيسيلين 50 ملغ/كغ/اليوم + أموكسيسيلين 50 ملغ / كغ / اليوم لمدة 5 أيام ثم متابعة العلاج بالأومبيرازول 2 ملغ/كغ /اليوم + الميترونيدازول 20 ملغ /كغ / باليوم + الكلاريترومايسين 15 ملغ / كغ / اليوم لمدة 5 أيام أخرى) وتمت متابعة المرضى بعد تطبيق العلاج المذكور من حيث التحسن السريري للأعراض، وعن طريق الكشف عن مستضد الملوتية البوابية في البراز بعد 4 أسابيع من إنتهاء العلاج، واعتبر المريض شافياً في حال كان المستضد سلبياً.

وبعد الإنتهاء من جمع البيانات وتحليلها تم إجراء مقارنة مع المجموعة شاهد ممثلة بأطفال مشخص لهم إنتان بالملوتية البوابية وتم وضعهم سابقاً على نظام العلاج الثلاثي القياسي (أومبيرازول لمدة شهر مع مشاركة صادين من الصادات التالية: الأموكسيسيلين، الكلاريترومايسين، والميترونيدازول لمدة أسبوعين).

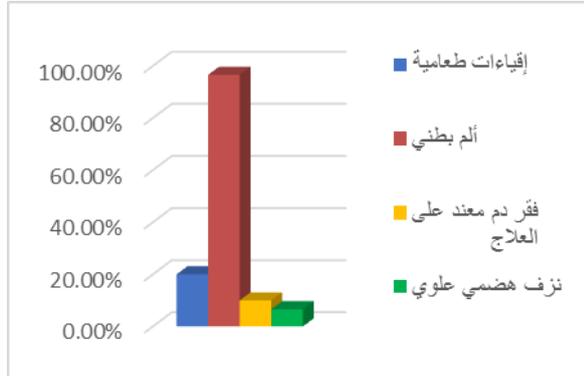
وتم تطبيق نظام العلاج التتبعي لديهم المكون من فترتي علاج متتاليتين كل منها 5 أيام وتتضمن:

(أموكسيسيلين 50 ملغ/كغ/اليوم مرتين يومياً، الجرعة القصوى 2غرام، مع مثبط مضخة البروتون الأومبيرازول 2 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 40 ملغ)، ثم تتبع بالعلاج (بالميترونيدازول 20 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 1غرام مع الكلاريترومايسين 15 ملغ/كغ/اليوم، الجرعة القصوى 1غرام بالمشاركة مع مثبط مضخة البروتون المذكور). وتقييم نتيجة العلاج عن طريق التحسن السريري وإجراء مستضد الملوتية البوابية في البراز بعد 4 أسابيع من إنتهاء العلاج.

وتمت مقارنة نتيجة فعالية العلاج التتبعي مع مجموعة الشاهد والتي بلغت 50 طفلاً مصاباً بالتهاب المعدة بالملوتية البوابية وتم تطبيق العلاج الثلاثي التقليدي لديهم في وقت سابق من تاريخ 2019/6 إلى 2020/2 م.

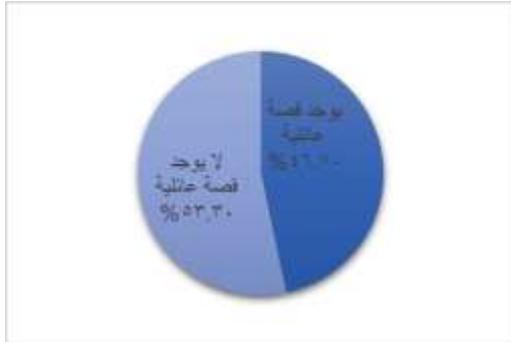
وتمت مقارنة نتيجة فعالية العلاج التتبعي مع مجموعة الشاهد والتي بلغت 50 طفلاً مصاباً بالتهاب المعدة بالملوتية البوابية وتم تطبيق العلاج الثلاثي التقليدي لديهم في وقت سابق من تاريخ 2019/6 إلى 2020/2 م.

الهضمي العلوي بنسبة 6,6%. وتراوحت مدة الأعراض من 3 أشهر إلى 3 سنوات، بمتوسط 7.29 ± 11.4 شهراً.

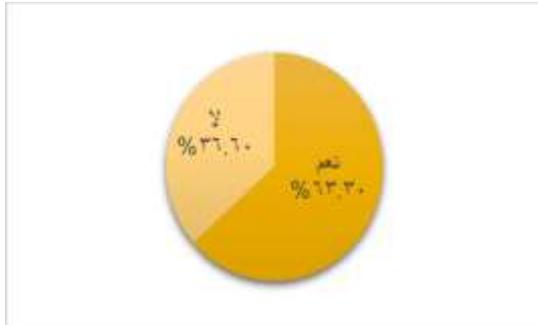


المخطط (3): توزع العينة حسب الشكاية الرئيسية

وكان هناك قصة عائلية إيجابية لالتهاب المعدة بالملتوية البوابية عند 28 مريضاً بنسبة 46.7%. وقصة سوابق استخدام صادات (الأموكسيسيلين والميترونيدازول والكلاريترومايسين) سواء لعلاج الإنتانات التنفسية أو الهضمية أو لأسباب أخرى عند 38 مريضاً بنسبة 63.3%.



المخطط (4): توزع العينة حسب إيجابية القصة العائلية للإنتان



المخطط (5): توزع عينة الدراسة حسب سوابق استخدام الصادات

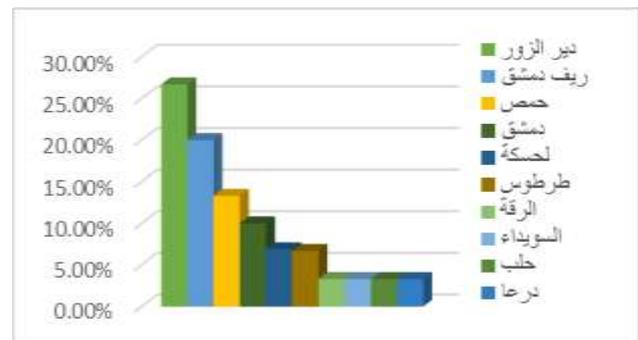
تراوحت الأعمار في عينة الدراسة من 2.5 سنة حتى 12 سنة بعمر وسطي 8 سنوات وثمانية أشهر، ومع انحراف معياري 2.7 سنة. كانت نسبة الإناث 63.3% والذكور 36.7%. وبلغت أكبر نسبة لتوزع الإصابة في المنطقة الشرقية من سوريا (دير الزور والحسكة والرققة) بنسبة 40% وربما يعود ذلك لتدني الأوساط المعيشية ونقص توفر البيئة الصحية السليمة، ثم محافظة ريف دمشق بنسبة 20%، ربما بسبب القرب من مكان إجراء الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي.

الجدول (1): توزع العينة حسب العمر

القيمة الصغرى	القيمة العليا	الانحراف المعياري	المتوسط
2.5	12	2.78	8.08



المخطط (1): توزع العينة حسب الجنس

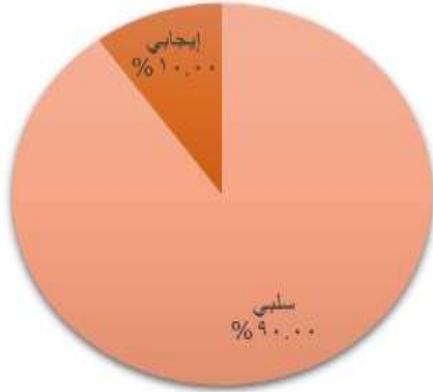


المخطط (2): توزع العينة حسب المنطقة الجغرافية

أما بالنسبة للأعراض السريرية فكان الألم البطني موجوداً عند 96.6%، وفقر الدم غير المستجيب على العلاج بالحديد عند 23.3%، ثم الإقياءات الطعامية بنسبة 20%، والنزف

عند إجراء الدراسة المخبرية تم الكشف عن وجود مستضد الملوتية البوابية في البراز عند 30 مريضاً (50% من عينة الدراسة) وكانت جميعها إيجابية.

كما كان المستضد سلبياً عند 54 حالة بنسبة 90%، وإيجابياً عند 6 مرضى بنسبة 10% وهم نفس المرضى الذين لم يتحسنوا سريريًا.



المخطط (7): نتائج مستضد HP بعد انتهاء العلاج

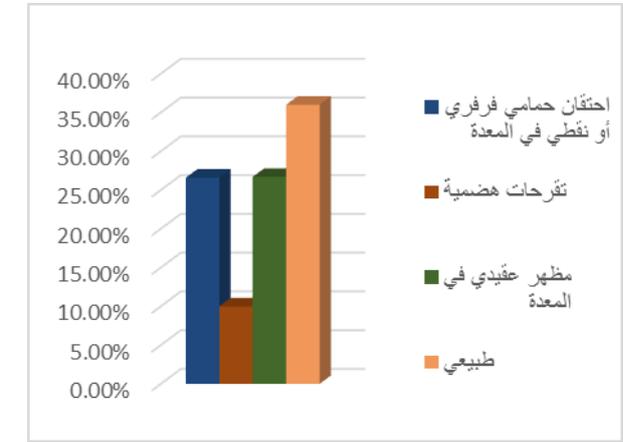
عند تمديد العلاج التتبعي لمدة 10 أيام أخرى عند المرضى الذين تلقوا العلاج للمرة الأولى ولكن لم تتحسن لديهم الأعراض السريرية واستمر مستضد الملوتية البوابية في البراز إيجابياً بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج، وهم 6 مرضى، وتم تقييم الاستجابة على تمديد العلاج بإعادة اختبار الكشف عن مستضد الملوتية البوابية في البراز، وكان سلبياً لدى 4 مرضى بنسبة 66,7%، وإيجابياً عند مريضين بنسبة 33,3%.

الجدول (2): نتائج مستضد HP بعد تمديد العلاج التتبعي

النسبة المئوية	العدد	المستضد بعد تمديد العلاج
66.7%	4	سلبى
33.3%	2	إيجابي
100%	6	المجموع

وعند دراسة علاقة الشفاء من الإثنتان بالملوتية البوابية مع سوابق استخدام الصادات، كانت نسبة الشفاء عند المرضى الذين ليس لديهم سوابق استخدام للصادات 100%، وبالمقابل كانت نسبة الشفاء عند من لديهم سوابق استخدام للصادات 84.2%.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجموعتين تم إجراء اختبار Pearson Chi-Squar وكانت $P\text{-Value} = 0.049 < 0.05$ وبالتالي يوجد ارتباط عكسي وهام إحصائياً بين



المخطط (6): توزع العينة حسب موجودات التنظير الهضمي العلوي

أما الفحص النسيجي لحزعات المعدة كانت تتماشى مع التهاب غار معدة مزمن بالملوتية البوابية لدى كل المرضى. وخزعات العفج التي أخذت لدى 52 مريضاً فقط من العينة، كانت تتماشى مع الداء الزلاقي لدى 10%، والتهاب امعاء مزمن لا نوعي عند 6.7%، وباقي الحالات كانت ضمن الحدود الطبيعية بنسبة 70%.

دراسة نتائج تطبيق العلاج التتبعي:

تم تقييم نتائج تطبيق العلاج التتبعي من حيث التحسن السريري للأعراض ومخبرياً بإجراء مستضد الملوتية البوابية في البراز بعد 4 أسابيع من انتهاء التطبيق لدى كل المرضى. وبلغ عدد حالات التحسن السريري للأعراض 54 حالة بنسبة 90% وحالات عدم التحسن السريري 6 حالات بنسبة 10%.

وبالمقارنة بين فعالية العلاج التتبعي والعلاج الثلاثي في الشفاء من الإنتان بالملتوية البوابية عند استخدامهما كخط علاجي أول، كانت نسبة استئصال الإنتان بعد العلاج التتبعي 90%، أما بعد استخدام العلاج الثلاثي التقليدي كانت نسبة استئصال الإنتان 74%. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين نتائج العلاجين تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square وكانت $P\text{-Value}=0.027 < 0.05$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين فعالية العلاجين، حيث تكون فرصة الشفاء أكبر عند استخدام نظام العلاج التتبعي مقارنة بالعلاج الثلاثي التقليدي عند علاج التهاب المعدة المزمن الفعال بالملتوية البوابية عند الأطفال لأول مرة.

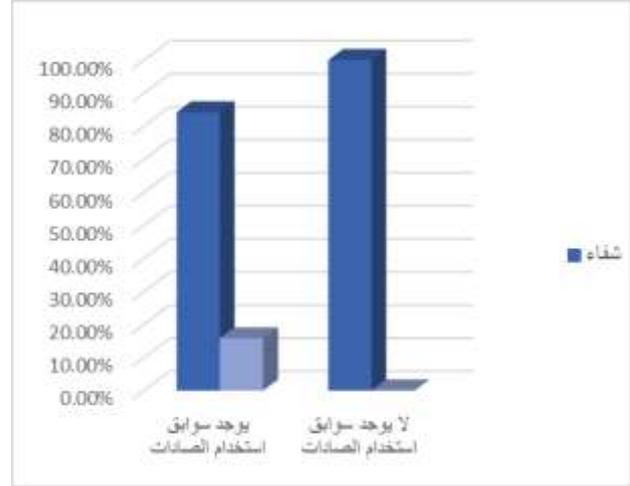


المخطط (10): مقارنة بين نتائج العلاج التتبعي والعلاج الثلاثي في الإنتان بالملتوية البوابية عند الأطفال

الاستنتاجات:

1. يحقق نظام العلاج التتبعي في حالة التهاب المعدة المزمن بالملتوية البوابية عند الأطفال نتائج أفضل في حدوث الشفاء أو ما يسمى معدل استئصال الإنتان والذي بلغ 90% وهو أعلى بالمقارنة مع نتائج نظام العلاج الثلاثي التقليدي حيث بلغ معدل الاستئصال 74% فقط، وذلك عند استخدامهما كعلاج خط أول.
2. هناك فائدة من تمديد فترة العلاج التتبعي عند المرضى الذين لم يستجيبوا لتطبيقه لأول مرة حيث تحقق الشفاء عند 66.7% منهم عند تمديد العلاج.

سوابق استخدام الصادات وحدث الشفاء من الإنتان بالملتوية البوابية، حيث إن الاستخدام السابق للصادات ترافق مع إنقاص فرص الشفاء.



المخطط (8): دراسة علاقة الشفاء مع سوابق استخدام الصادات

وأما فعالية العلاج الثلاثي التقليدي فتم دراستها عند مجموعة الشاهد والتي بلغت 50 طفلاً مؤكداً لديهم التهاب المعدة الفعال بالملتوية البوابية عن طريق إجراء التنظير الهضمي العلوي والفحص النسيجي على خزعات المعدة وقد تلقوا العلاج الثلاثي التقليدي فور إثبات التشخيص في وقت سابق من تاريخ الشفاء عند 37 طفلاً مريضاً بعد تطبيق العلاج الثلاثي التقليدي وبنسبة 74%، أما الباقي لم يحدث لديهم الشفاء وكان عددهم 13 طفلاً مريضاً بنسبة 26% استمرت أعراض السريرية وكان مستضد الملتوية البوابية في البراز إيجابياً.



المخطط (9): دراسة نتائج العلاج الثلاثي عند عينة الشاهد

3. إن معدل الشفاء عند مرضى التهاب المعدة بالملتوية البوابية عند استخدام العلاج التتبعي يرتبط عكساً مع سوابق استخدام الصادات المذكورة في العلاج، حيث كان معدل الاستئصال بدون وجود استخدام سابق للصادات 100 %، أما عند وجود سوابق استخدام الصادات بلغ معدل الاستئصال 84.2 % . والسبب الأرجح لذلك هو تطور سلالات مقاومة من الجرثومة عند الاستخدام العشوائي للمضادات الحيوية مما يؤدي إلى التعنيد على العلاجات المتوفرة.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

هناك سبع دراسات عالمية منشورة حول هذا الموضوع، وقد تراوحت سنوات نشرها من 2013-2018 م تم إجراؤها في دول مختلفة: بولندا والهند والصين وكينيا وإيطاليا وبلجيكا وفرنسا وإيران. تراوح حجم العينة في دراسات المقارنة بين 18-360 مريضاً، وفي دراستنا 60 مريضاً مشخصاً بالتهاب المعدة المزمن بالملتوية البوابية.

كان الهدف من إجراء هذه الدراسات هو تقييم فعالية العلاج التتبعي في علاج التهاب المعدة بالملتوية البوابية ومقارنتها بفعالية العلاج الثلاثي التقليدي المستخدم بشكل شائع، وتقييم فعالية العلاج التتبعي أيضاً في التغلب على السلالات المقاومة للصادات الحيوية. وتمت دراسة نتائج العلاج في هذه الدراسات مخبرياً عن طريق اختبار مستضد الملتوية البوابية في البراز أو عن طريق اختبار اليوريا في النفس بعد انتهاء العلاج.

في معظم الدراسات حقق العلاج التتبعي معدلات شفاء عالية تراوحت بين 82.5 % في الدراسة الإيرانية إلى 91.3 % في الدراسة البولندية، وكانت أعلى من معدلات الشفاء بعد استخدام العلاج الثلاثي التقليدي لمدة 7 أو 10 أيام التي تراوحت من 48.8 % في الدراسة الكينية إلى 87.7 % في الدراسة الإيطالية.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج هذه الدراسات بأن العلاج التتبعي يحقق نسبة شفاء أعلى منه عند استخدام العلاج الثلاثي لعلاج التهاب المعدة بالملتوية البوابية حيث كان معدل الشفاء بعد تطبيق العلاج التتبعي 90 % بينما بعد العلاج الثلاثي 74 %.

إن كلاً من الدراسة الصينية عام 2013 والدراسة الإيطالية عام 2018 اختبرت فعالية العلاج التتبعي والثلاثي عند مرضى لديهم سلالات جرثومية مقاومة على الكلازيترومايسين، وكانت معدل الشفاء بعد العلاج التتبعي 81.4 % وهو أعلى مقارنة مع معدل الشفاء بعد العلاج الثلاثي لمدة 7 أيام أو 10 أيام (61.9 % و 67.7 % على التوالي) في الدراسة الصينية، وكانت النتائج متوافقة أيضاً مع الدراسة الإيطالية 2018 حيث كان معدل الشفاء بعد العلاج التتبعي 84.6 % بينما كان بعد العلاج الثلاثي 79.2 %. وبالمقابل في دراستنا، وبسبب عدم وجود الإمكانيات لإجراء الزرع الجرثومي واختبارات الحساسية للصادات، تم تقييم فعالية العلاج التتبعي عند مرضى لديهم سوابق استخدام للصادات حيث يكون هناك شك عال بوجود المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية وكانت نسبة الشفاء لديهم بعد العلاج التتبعي هي 84.2 % وبدون سوابق استخدام الصادات كانت نسبة الشفاء 100 %.

الجدول (3): لمحة عن نتائج دراسات المقارنة

نتائج الدراسة	معدلات الشفاء	الدراسة
للسلالات الحساسة على الكلاريترومايسين: العلاج الثلاثي المعتمد على الكلاريترومايسين أكثر فعالية. في المناطق حيث المقاومة عالية على الكلاريترومايسين يستخدم العلاج الرباعي أو العلاج حسب نتيجة الحساسية.	مجموعة 1-علاج ثلاثي (كلاريترومايسين): 78.2% مجموعة 2-علاج ثلاثي (مترونيدازول): 78.2% مجموعة 3-علاج تتابعي: 91.3%	Iwańczak et al 2016 - بولندا [Iwanczak, B., et al., 2016, pp. 701-708]
لا يوجد فرق واضح بين نتيجة العلاجين في تحقيق الشفاء من الإنتان بالملتوية البوابية، ولا فرق بتحسين قيم الفريين	مجموعة 1-علاج ثلاثي: 55.6% مجموعة 2-علاج تتابعي: 57.1%	Ali Habib et al 2013 - الهند [Murad, H. S., et al., 2013, p. 470]
نظام العلاج التتبعي أكثر فعالية من نظام العلاج الثلاثي في تحقيق الشفاء. كما أن التأثيرات الجانبية للأدوية كانت متشابهة في المجموعات لثلاثة.	مرضى بدون مقاومة للكلاريترومايسين: مجموعة 1-علاج تتابعي: 89.7% مجموعة 2-علاج ثلاثي (7 أيام): 70.8% مجموعة 3-علاج ثلاثي (10 أيام): 77.8% مرضى مع مقاومة للكلاريترومايسين: مجموعة 1-علاج تتابعي: 81.4% مجموعة 2-علاج ثلاثي (7 أيام): 61.9% مجموعة 3-علاج ثلاثي (10 أيام): 67.7%	Huang et al 2013 - الصين [Huang, J., et al., 2013, pp. 1230-1235]
نظام العلاج التتبعي حقق نسب شفاء أعلى من العلاج التقليدي	مجموعة العلاج التقليدي: 48.8% مجموعة العلاج التتبعي: 84.6%	Laving et al 2013 - كينيا [Laving, A., et al., 2013, pp. 921-924]
للعلاج التتبعي فعالية أعلى في تحقيق الشفاء باستثناء السلالات المقاومة على الكلاريترومايسين. يمكن استخدامه كعلاج خط أول، لكن فقط في المناطق ذات المقاومة المنخفضة على الكلاريترومايسين.	مجموعة العلاج التتبعي: 88.3% مجموعة العلاج الثلاثي: 80.8%	Bontems et al 2011 - بلجيكا وفرنسا وإيطاليا [Bontems, P., et al., 2011, pp. 646-650]
يستخدم العلاج التتبعي كخط أول لعلاج عند الأطفال نظراً لنسب الHP الإنتان ب الشفاء العالية التي حققها، حتى بحالات وجود المقاومة تجاه الصادات. وأثبت تفوقه على العلاج الثلاثي في ذلك.	كل المرضى: مجموعة العلاج التتبعي: 88.7% مجموعة العلاج الثلاثي: 87.7% عند وجود مقاومة على الكلاريترومايسين: مجموعة العلاج التتبعي: 84.6% مجموعة العلاج الثلاثي: 79.2%	Federica Gaian et al 2018 - إيطاليا [Gaiani, F., et al., 2018, pp. 4160-4165]
يستخدم العلاج التتبعي كعلاج خط أول لعلاج الإنتان بالملتوية البوابية	العلاج التتبعي: 82.5%	Seyed Mohsen Dehghani et al 2018 - إيران [Dehghani, S. M., et al., 2018, pp. 128-130]
يستخدم العلاج التتبعي كخط أول في الإنتان بالملتوية البوابية، لاسيما عند الشك بوجود مقاومة تجاه الصادات. حيث كانت فعاليته أعلى من نظام العلاج الثلاثي.	مجموعة العلاج التتبعي: 90% مجموعة الشاهد العلاج الثلاثي: 74% سوابق استخدام صادات: العلاج التتبعي: 84.2% لاستخدام للصادات سابقا: العلاج التتبعي: 100%	دراستنا الحالية 2021 - سوريا

محددات الدراسة ومعوقاتها:

1. تم إجراء البحث في مركز وحيد هو مشفى الأطفال الجامعي، مما يجعلنا ننصح بإجراء دراسات وأبحاث أخرى تشمل مراكز صحية أكثر في المستقبل.
2. عدم توافر اختبار كشف مستضد الملثوية البوابية في البراز ضمن مشفى الأطفال الجامعي، وصعوبة إجرائه لدى بعض المرضى بسبب الوضع الاقتصادي، وهو وسيلة مهمة في التشخيص ومتابعة نتيجة العلاج.
3. عدم توفر العديد من الوسائل التشخيصية الهامة في بلدنا مثل اختبار اليوريا في النفس واختبار اليوريا السريع وإجراء الزرع والتحسس على خزعات المعدة وللأخير دور مهم جداً في معرفة الحساسية للصادات وتمييز السلالات المقاومة واختيار نظام العلاج البدئي الأنسب وبالتالي تحسين نتائج العلاج.

المقترحات والتوصيات:

1. يوصى باستخدام نظام العلاج التتبعي على أنه خط علاجي أول عند الأطفال المصابين بالتهاب المعدة المزمن الفعال بالملثوية البوابية. وخاصة عند وجود الشك بالسلالات المقاومة على الصادات.
2. إجراء بحوث ودراسات أخرى في المستقبل تشمل مراكز صحية أكثر، بسبب الانتشار الواسع للملثوية البوابية وعلاقتها مع الأعراض الهضمية، لدراسة متغيرات أخرى وربما اختبار انظمة علاجية أخرى وخاصة تلك المعتمدة على إضافة البزموت.
3. الاعتماد على اختبار المستضد في البراز في تشخيص الإصابة ومتابعة نتيجة العلاج لسهولة إجرائه وموثوقيته العالية في ذلك، وبسبب عدم توفر الوسائل التشخيصية غير الغازية الأخرى.
4. توعية المجتمع للحد من الاستخدام العشوائي للصادات، وخاصة الكلاريترومايسين والميترونيدازول. وزيادة الرقابة الطبية على صرف أدوية المضادات الحيوية من الصيدليات بدون وصفة طبية.
5. العمل على توفير اختبارات الزرع والتحسس لجرثومة الملثوية البوابية، للتمكن من دراسة المقاومة على الصادات، وتحسين نتائج العلاج. حيث يعد هذا الاختبار مهماً كركيزة أولية لتقديم أو استبعاد صادات معينة عند اختيار النظام العلاجي البدئي.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Benjamin, D. G., & Nicola, L. J. (2021, March 16). **Helicobacter pylori: Diagnosis and Management in the pediatric patient**. UpToDate [Website].
2. Blanchard, S. S., & Czinn, S. J. (2020). Peptic Ulcer Disease In Children. In Kliegman, Geme, Blum, Shah, Tasker, & Wilson. **Nelson Textbook of Pediatrics** (21st ed., p- p: 7826- 7837). Philadelphia, PA: Elsevier.
3. Bontems, P., Kalach, N., Oderda, G., Salame, A., Muysont, L., Miendje D. Y., *et al.*(2011). Sequential therapy versus tailored triple therapies for Helicobacter pylori infection in children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. (53). P- p: 646-650.
4. Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., & Moss, S. F. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. **American Journal of Gastroenterology** 112(2). P- P: 212- 239.
5. Crowe, S. E. (2020, March). **Bacteriology and epidemiology of Helicobacter Pylori infection**. UpToDate [Website].
6. Crowley, E., & Hussey, S. (2016). Helicobacter pylori in Childhood. In R. Wyllie, J. S. Hyams, & M. Kay (Eds.), **Pediatric gastrointestinal and Liver disease** (5th ed., pp. 309-328). Philadelphia: USA. Elsevier.
7. Dehghani, S. M., Nazari, A., & Javaherizadeh, H. (2018 Apr-Jun). Effect of sequential therapy on treatment of Helicobacter pylori infection in children. **Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru**. 38(2). P- p: 128- 130.
8. Gaiani, F., Manfredi, M., Iuliano, S., Media, C., Bizzarri, B., Fornaroli, F., *et al.* (2018, 19, May). Can Sequential Therapy Overcome Antimicrobial Resistance in Children with Helicobacter pylori Infection?. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**. 4(5). P- p: 4160- 4165.
9. Huang, J., Zhou, L., Geng, L., Yang, M., Xu, X.-W., Ding, Z.-L., Mao, M., Wang, Z.-L., Li, Z.-L., Li, D.-Y., & Gong, S.-T. (2013). Randomized controlled trial: Sequential vs. standard triple therapy for helicobacter pylori infection in Chinese children-a multi center, open-labelled study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. 38(10).p- p: 1230- 1235.
10. Iwańczak, B., Borys-Iwanicka, A., Biernat, M., & Gościński, G. (2016). Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of helicobacter pylori infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. 25(4).p- p: 701-708.
11. Jensen, P. J., & Feldman, M. (2021, February). **Acute and chronic gastritis due to Helicobacter pylori**. UpToDate [Website].
12. Kobayashi, M., Sato, Y., & Terai, S. (2015). Endoscopic surveillance of gastric cancers after Helicobacter pylori eradication. **World journal of gastroenterology**. 21(37). P- p: 10553- 10562.
13. Kotilea, K., Kalach, N., Homan, M., & Bontems, P. (2018, 22, May). Helicobacter pylori infection in pediatric patients: Update on diagnosis and eradication strategies. **Pediatric Drugs**. 20(4). p- p: 337- 351.
14. Laving, A., Kamenwa, R., Sayed, S., Kimang'a, A. N., & Revathi, G. (2013). Effectiveness of sequential V. Standard Triple Therapy for treatment of helicobacter pylori infection in children in Nairobi, Kenya. **South African Medical Journal**. 103(12). P- p: 921-924.
15. Marshall, B., & Adams, P. C.(2008, 31, Jul). Helicobacter pylori: A nobel pursuit?. **Canadian Journal of Gastroenterology**. 22(11). p-p: 895-896.
16. Murad, H. S., Halawa, T. F., Amir, E. M., & Habib, H. S. A. (2013). Effect of sequential versus standard helicobacter pylori eradication therapy on the associated iron deficiency anemia in children. **Indian Journal of Pharmacology**. 45(5). p: 470.

17. Rowland M, Kumar D, Daly L., O'Connor, P., Vaughan, D., & Drumm, B. (1999, April, 20). Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. **Gastroenterology**. 117(2). p-p: 336– 341.
18. Sabbagh, P.(2018,Nov). Diagnostic methods for Helicobacter pylori infections: ideals, options, and limitations. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**.(38), 55-66. Germany.
19. Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002, 11, October). Helicobacter pylori infection. **The New England Journal of Medicine**. 347(15). P- p: 1175- 1186.