



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي

بحث علمي أُعدّ لنيل درجة الدراسات العليا في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد طالب الدراسات العليا
د. خالد مصطفى سامي

بإشراف
الأستاذ الدكتور
مازن مصري زادة

2025 م – 1447 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصريح بعلمي الكامل وقبولي:

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكاتب أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢. أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

د. خالد مصطفى سامي

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
16	الباب الثاني: القسم النظري
17	الفصل الأول: مقدمة عن الداء المعوي الالتهابي
17	١-١- تعريف
19	١-٢- الوبائيات
21	١-٣- الآلية الإراضية في الداء المعوي الالتهابي
30	الفصل الثاني: التهاب الكولون التقرحي (UC)
30	٢-١- مقدمة
31	٢-٢- التظاهر السريري
32	٢-٣- التشخيص
34	٢-٤- تصنيف المخاطر وفقاً لفعالية المرض
35	٢-٥- العلاج
38	الفصل الثالث: داء كرون (CD)
38	٣-١- مقدمة
39	٣-٢- التظاهر السريري
40	٣-٣- التقييم التشخيصي
43	٣-٤- الإنذار
44	٣-٥- العلاج والتدبير
46	الفصل الرابع: الألبومين و CRP في الداء المعوي الالتهابي
46	٤-١- مقدمة عن الألبومين
49	٤-٢- تركيزات الألبومين في الدوران الدموي
51	٤-٣- العلاقة بين الألبومين والحالة التغذوية

52	٤-٤-الألبومين والالتهاب الحاد
52	٤-٥-الألبومين والداء المعوي الالتهابي
57	٤-٦-البروتين الارتكاسي-C (CRP)
59	٤-٧-نسبة البروتين الارتكاسي-C إلى الألبومين (CAR)
60	الباب الثالث: القسم العملي
61	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
61	١-١-هدف البحث
61	١-٢-خلفية البحث وأهميته
63	١-٣-مناهج البحث وأدواته
68	الفصل الثاني: نتائج البحث
68	٢-١-توزع المرضى وفقاً لتشخيص IBD
69	٢-٢-خصائص المرضى المصابين بداء كرون
73	٢-٣-تحليل الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية و CDAI
74	٢-٤-دور نسبة CRP إلى الألبومين في تمييز داء كرون الفعال
76	٢-٥-خصائص المرضى المصابين بالتهاب الكولون النقرحي
80	٢-٦-تحليل الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية وحرز Mayo
81	٢-٧-دور نسبة CRP إلى الألبومين في تمييز UC الفعال
83	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
90	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
90	٤-١-الخلاصة
90	٤-٢-المحددات
91	٤-٣-التوصيات
93	المراجع
99	الملاحق
102	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
42	مشعر فعالية داء كرون (CDAI)	1
47	الأدوار الفزيولوجية للألبومين	2
68	توزع مرضى IBD وفقاً لفعالية المرض	3
69	مقارنة متوسط عمر مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض	4
69	مقارنة توزع الذكور والإناث وفقاً لفعالية داء كرون	5
70	مقارنة توزع التدخين وفقاً لفعالية داء كرون	6
70	مقارنة متوسط مدة الإصابة بداء كرون وفقاً لفعالية المرض	7
71	مقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم (BMI) وفقاً لفعالية داء كرون	8
71	مقارنة موقع الإصابة وفقاً لفعالية داء كرون	9
72	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لفعالية داء كرون	10
73	الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية وCDAI	11
75	أداء CAR والمشعرات الالتهابية الأخرى في تمييز داء كرون الفعال	12
75	مقارنة AUC بين CAR والمشعرات المخبرية في CD باستخدام Z-statistic	13
76	مقارنة متوسط عمر مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض	14
76	مقارنة توزع الذكور والإناث وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي	15
77	مقارنة توزع التدخين وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي	16
77	مقارنة متوسط مدة الإصابة بالتهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض	17
78	مقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم (BMI) وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي	18
78	مقارنة امتداد الإصابة وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي	19
79	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي	20
80	الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية وحرز Mayo	21
82	أداء CAR والمشعرات الالتهابية في تمييز التهاب الكولون التقرحي الفعال	22
82	مقارنة AUC بين CAR والمشعرات المخبرية في UC باستخدام Z-statistic	23
88	مقارنة بين نتائج CD في دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	24
89	مقارنة بين نتائج UC في دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	25

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
18	درجة الالتهاب في التهاب الكولون التقرحي	1
20	معدل الحدوث العالمي للداء المعوي الالتهابي بين ١٩٩٠-٢٠١٧	2
27	اختلال التوازن المناعي وخلل الحاجز في إمراضية الداء المعوي الالتهابي	3
34	تصنيف شدة فعالية التهاب الكولون التقرحي وفقاً لحرز Mayo	4
35	خوارزميات علاج التهاب الكولون التقرحي وفقاً لشدة المرض	5
40	المظاهر خارج المعوية والاختلالات في داء كرون	6
48	التوازن الداخلي للألبومين	7
49	إعادة تدوير الألبومين بواسطة FcRn	8
57	البنية البلورية للبروتين الارتكاسي-C المعقد مع الفوسفوكولين	9
68	توزع مرضى البحث الداء المعوي الالتهابي وفقاً لفعالية المرض	10
74	منحني ROC لدور CAR و CRP والألبومين في تمييز داء كرون الفعّال	11
81	منحني ROC لدور CAR و CRP والألبومين في تمييز التهاب الكولون التقرحي الفعّال	12
85	منحني ROC لدور CAR في تشخيص CD و UC في دراسة Liu وزملائها	13

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
5-ASA	5-aminosalicylic acid	حمض 5-أمينوساليسيليك
AGA	American Gastroenterology Association	الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي
APCs	antigen-presenting cells	الخلايا العارضة للمستضد
ASUC	acute severe ulcerative colitis	التهاب الكولون النقرحي الحاد الشديد
AUC	area under the curve	المساحة تحت المنحنى
BMI	body mass index	مشعر كتلة الجسم
CAR	CRP to albumin ratio	نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين
CBC	complete blood count	تعداد الدم الكامل
CD	Crohn's Disease	داء كرون
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	مشعر فعالية داء كرون
CRP	C-reaction protein	البروتين الارتكاسي C
DCs	dendritic cells	الخلايا التغصنية
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	مقايضة المُمْتَرِ المناعي المرتبط بالإنزيم
ENS	enteric nervous system	الجهاز العصبي المعوي
ESR	erythrocyte sedimentation rate	سرعة تنفّل كريات الدم الحمراء
FC	fecal calprotectin	كالبروتكتين البرازي
FcRn	neonatal Fc receptor	مُسْتَقْبِلُ Fc الوليدي
GALT	gut-associated lymphoid tissue	النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء
GWAS	genome-wide association studies	دراسات الارتباط على مستوى الجينوم

الداء المعويّ الالتهابيّ	inflammatory bowel disease	IBD
إنترفيرون-غاما	interferon gamma	IFN- γ
الخلايا اللمفاويّة الفطريّة	innate lymphoid cells	ILCs
نسبة اللمفاويّات إلى الوحيدات	lymphocyte to monocyte ratio	LMR
معقّد التّوافق النّسجي الرّئيسي	major histocompatibility complex	MHC
العامل النّوويّ كابا-بيتا	nuclear factor kappa beta	NF κ B
الخلايا القاتلة الطّبيعيّة	natural killer cells	NKs
نسبة العدلات إلى اللمفاويّات	neutrophil to lymphocyte ratio	NLR
البقيّة الكليّة	overall survival	OS
نسبة الصّفيحات إلى اللمفاويّات	platelet to lymphocyte ratio	PLR
مُستقبلات التّعريف على الأنماط	pattern recognition receptors	PRRs
التّصوير المقطعيّ بالإصدار البوزيتروني	positron emission tomography	PSC
عرض توزيع كريات الدّم الحمراء	red blood cell distribution width	RDW
تحليل خصائص التّشغيل للمُستقبل	receiver operating characteristic	ROC
عامل النّمو المحوّل-بيتا	transforming growth factor beta	TGF- β
عامل نخر الورم-ألفا	tumor necrosis factor alpha	TNF- α
الخلايا النّائيّة التّظيميّة	regulatory T cells	Tregs
الخلايا النّائيّة الذاكرة المُقيّمة في الأنسجة	tissue resident CD4 ⁺ memory	TRM
التهاب الكولون التّقريحي	ulcerative colitis	UC

المُلخَص

الخلفية: يُعدُّ الداء المعويُّ الالتهابي (IBD) مرضاً مزمنًا، ولذلك، فإنَّ التَّعرُّفَ المُبكرَ على فعالية المرض أمرٌ بالغ الأهمية لتدبير الاختلاطات والوقاية منها. هناك حاجةٌ إلى واسماتٍ حيويَّةٍ غير غازية لمراقبة فعالية المرض.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسةُ إلى تقييم نسبة البروتين الارتكاسي C (CRP) إلى الألبومين (CAR) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) وارتباطها بفعالية المرض.

المواد والطرائق: أُجريت دراسةً رصديةً مقطعيةً في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، سوريا، خلال الفترة من نيسان ٢٠٢٤ إلى نيسان ٢٠٢٥. شملت الدراسة ١٥٠ مريضاً مُصاباً ب IBD، منهم ٦١ مريضاً مُصاباً بالتهاب الكولون التَّقْرُحي و ٨٩ مريضاً مُصاباً بداء كرون. تمَّ قياسُ مستويات CRP، والألبومين، وسرعةُ تنقُّل كريات الدَّم الحمراء (ESR)، وتعدادُ الدَّم الكامل (CBC). لاستكشاف فعالية المرض، استُخدِمَ حرزُ Mayo مايو ومُشعرُ فعالية داء كرون (CDAI) لتقييم مرضى التهاب الكولون التَّقْرُحي وداء كرون، على التَّوالي.

النتائج: كانت مستويات نسبة CRP إلى الألبومين (CAR)، و CRP، و ESR، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي الفَعَالِ أعلى بشكل ملحوظ من تلك الموجودة لدى المرضى في حالة الهدأة، بينما انخفضت مستويات الألبومين، واللمفاويات، والخضاب بشكل ملحوظ ($P<0.001$). أظهر تحليل خاصية تشغيل المُستقبل (ROC) أن المساحة تحت المنحنى (AUC) لـ CAR كانت الأعلى بين المشعرات المخبرية في الداء المعوي الالتهابي. كانت القيم الحدية المثلى لـ CAR لداء كرون الفَعَالِ ٢,٨ بحساسية ٨٩,٣% ونوعية ٨٧,٩%، ولالتهاب الكولون التَّقْرُحي الفَعَالِ ٢,٥ بحساسية ٨٨,٩% ونوعية ٨٤%. ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً بمشعر فعالية داء كرون (CDAI) ($P<0.001$ ، $r=0.782$)، وحرز Mayo لفعالية التهاب الكولون التَّقْرُحي ($P<0.001$ ، $r=0.768$).

الاستنتاج: تُعدُّ نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) واسماً حيويّاً قوياً ومتوفراً بسهولة لتقييم فعالية الداء المعوي الالتهابي، متفوقاً على الواسمات التقليدية. ويمكنُ أن يُعزَّزَ دمَجُ هذه النسبة في الممارسة السريرية المُراقبة غير الغازية لتطوُّر المرض والاستجابة العلاجية في البيئات محدودة الموارد.

كلمات مفتاحية: نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين، الداء المعويُّ الالتهابي، داء كرون، التهاب الكولون التَّقْرُحي، فعالية المرض، الواسماتُ الحيوية

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

الداء المعوي الالتهابي (inflammatory bowel disease) (IBD) هو مرض التهابي مزمن يُصيب الجهاز الهضمي ناتج عن تفاعل العوامل البيئية والجينية، ويشكل مشكلة صحية عالمية تشهد ارتفاعاً مطرداً في معدلات الحدوث [1]. يتألف الداء المعوي الالتهابي بشكل رئيسي من اضطرابين هما داء كرون (Crohn's Disease) (CD) والتهاب الكولون التقرحي (ulcerative colitis) (UC)، ويتميز مسار IBD بفترات من الهدأة (remission)، يليها نكس المرض (relapse) [2].

يُعد الكشف المبكر عن فعالية الداء المعوي الالتهابي (IBD) ذي أهمية بالغة لعلاج هذا المرض، إذ يُمكنه الوقاية من الاختلاطات بفعالية، وبالتالي تحسين الإنذار وجودة الحياة [3] [4]. تُوفر الواسمات الحيوية للداء المعوي الالتهابي معلومات مفيدة حول فعالية المرض. وعلى الرغم من الجهود المبذولة لاكتشاف واسمات حيوية جديدة [5] [6] [7]، لا يزال التنظير الهضمي يُمثل المعيار الذهبي لتشخيص وتقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي (IBD). ومع ذلك، فإن التنظير الهضمي هو تقنية غازية محدودة بسبب انخفاض التزام المريض. وبالتالي، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لإيجاد واسم حيوي غير غازي وقليل التكلفة للممارسة السريرية.

في الممارسة السريرية الحالية، تُعد الواسمات الحيوية غير الغازية شائعة الاستخدام، مثل البروتين الارتكاسي C (C-reaction protein) (CRP) وسرعة تفاعل كريات الدم الحمراء (erythrocyte sedimentation rate) (ESR)، مهمة لكلٍ من التشخيص المبكر والمراقبة الدقيقة لفعالية المرض في IBD [8]. يتميز كالبروتين البرازي (fecal calprotectin) (FC) بحساسية ونوعية أفضل نسبياً، وهو أفضل مؤشر بيولوجي سريري لتقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي [9].

في السنوات القليلة الماضية، أُبلغ عن بعض الواسمات الالتهابية الجهازية المشتقة من تعداد الدم الكامل (CBC) (complete blood count)، مثل نسبة العدلات إلى اللَمفَوَيَّاتِ (neutrophil to lymphocyte ratio) (NLR)، ونسبة الصُفيحات إلى اللَمفَوَيَّاتِ (platelet to lymphocyte ratio) (PLR)، ونسبة اللَمفَوَيَّاتِ إلى الوحيدات (lymphocyte to monocyte ratio) (LMR)، كمؤشرات تشخيصية وتنبؤية للداء المعوي الالتهابي [5] [10] [11]. فضلاً عن ذلك، أظهرت دراسة أن عرض توزيع كريات الدم الحمراء (red blood cell distribution width) (RDW) يمكن أن يُقيم فعالية داء كرون، ولكنه لا يعمل بشكل جيد بالنسبة لالتهاب الكولون التقرحي [12].

يُعرف ألبومين المصل عموماً بأنه مؤشر على التغذية، وغالباً ما تشير مستوياته المنخفضة إلى سوء التغذية. كما يتأثر معدل اصطناع الألبومين تأثيراً مباشراً بشدة الخمج الحاد، نظراً إلى أن الألبومين هو من بروتينات الطور الحاد [13]. فضلاً عن ذلك، أظهرت دراسة حديثة أن مستوى الألبومين قد يكون له قيمة تشخيصية في تحديد الأطفال المُحتمل إصابتهم بداء كرون [14].

استُخدمت نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CRP to albumin ratio) (CAR)، التي تُحدّد بقسمة مستوى CRP على مستوى ألبومين المصل، في البداية كمؤشر جديد لتحديد المرضى ذوي الحالات الحرجة في جناح الرعاية الطبية الحادة [15]. مؤخراً، أجرى Wu وزملاؤه تحليلاً تلويّاً لاستكشاف العلاقة بين نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ونتائج البقاء على قيد الحياة لدى المرضى المُصابين بأورام صلبة. ووجدوا أن المستويات المرتفعة لـ CAR كانت تنبئ بانخفاض معدل البقاء الكلية (overall survival) (OS) لدى مرضى السرطان [16]. فضلاً عن ذلك، تُعدّ CAR أيضاً مؤشراً حيويّاً مفيداً لتقييم فعالية المرض لدى مرضى التهاب الشرايين تاكاياسو [17]. ومع ذلك، لم تُجر سوى دراسات قليلة سابقة حول نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD).

ثانياً: المشكلة البحثية

على الرغم من التقدم في علاج الداء المعوي الالتهابي (IBD)، لا تزال هناك فجوات كبيرة في تقييم فعالية المرض وضبط العلاج بشكل ديناميكي. تعاني المؤشرات المستخدمة حالياً من قيود مهمة. باعتباره أحد بروتينات الطور الحاد، فإن قياسات CRP متاحة على نطاق واسع وغير مكلفة نسبياً. ومع ذلك، يمكن أن تتأثر مستويات CRP المرتفعة في المصل أيضاً بعوامل بيولوجية أخرى، مثل الأحمال الجرثومية والفروسيّة والحدثيات الالتهابية الأخرى خارج الأمعاء، وهناك تباين في إنتاج CRP لدى الأفراد بسبب الاختلافات الجينية [18]. يُعد اختبار ESR أقل استخداماً من اختبار CRP نظراً إلى بطء الاستجابة لتغيرات فعالية المرض [19]. كالبروتينتين البرازي (FC) هو أفضل مؤشر بيولوجي سريري لتقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي. ومع ذلك، لا يزال استخدامه غير شائع في الممارسة السريرية لأسباب متعددة، منها التكلفة العالية، والزمن الطويل الذي يتطلبه، والحاجة إلى جمع العينات عند الطلب [9]. بالإضافة إلى ذلك، لا تعكس هذه المؤشرات الحالة التغذوية للمريض، والتي تلعب دوراً حاسماً في تطور المرض واستجابته للعلاج.

من هنا تنبع الحاجة إلى تطوير واسمات حيوية مركبة مثل نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR)، التي تجمع بين العوامل الالتهابية والتغذوية، مما قد يجعلها واسماً ممتازاً لتقييم فعالية المرض. انطلاقاً من ذلك، أجري هذا البحث لتقييم العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR) وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي.

ثالثاً: التساؤلات

هل تلعب نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR) دوراً في تقييم فعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي؟

رابعاً: هدف البحث

الهدف الرئيسي: دراسة العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR) وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (داء كرون والتهاب الكولون النقي).
الهدف الثانوي: مقارنة دور CAR في التنبؤ بفعالية المرض في IBD مع الواسمات الحيوية الإنذارية الأخرى.

خامساً: أهمية البحث

تكمن أهمية هذا البحث في كونه يسد فجوة حرجة في تدبير الداء المعوي الالتهابي من خلال تقييم دور نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) كواسم حيوي غير غازٍ وقليل التكلفة. إذا ثبتت فعالية CAR، فسيمكن ذلك الأطباء ممّا يلي:

- **تحسين دقة التشخيص:** التمييز بين المرض النشط والمرض في حالة الهدأة بشكل أكثر موثوقية، خاصة في المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض نموذجية.
- **تخصيص العلاج:** التنبؤ باحتمالية الاستجابة للعلاجات البيولوجية مثل إنفليكسيماب، ممّا قد يقلل من استخدام الجرعات غير الفعالة ويحد من الآثار الجانبية.
- **خفض التكاليف:** تجنب الفحوصات الغازية والمكلفة مثل التنظير الهضمي المتكرر أو قياسات كالبروتكتين البرازي.

بالإضافة إلى ذلك، قد تسهم CAR في فهم أفضل للتفاعل بين الالتهاب والحالة التغذوية، ممّا يفتح آفاقاً لتدخلات علاجية جديدة تستهدف تحسين التغذية كجزء من التدبير الشامل للمرض. في سياقٍ أوسع، قد تساعد نتائج هذا البحث في وضع إرشادات سريرية جديدة توصي باستخدام CAR كجزء من الخوارزميات التشخيصية والعلاجية لـ IBD، ممّا يعزز جودة الرعاية الصحية ويحسن النتائج السريرية للمرضى.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة مقطعية-مستعرضة رصدية (observational cross-sectional study) في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين في دمشق ما بين شهري نيسان ٢٠٢٤ ونيسان ٢٠٢٥. شملت الدراسة مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) (داء كرون والتهاب الكولون التقرحي) المشخصين بناءً على المعايير السريرية والتشخيصية والنسجية القياسية. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- العمر ١٨ عاماً وما فوق.
- مدة تشخيص المرض بين ٢-٢٠ سنة.
- الموافقة على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:

- وجود خمج متزامن (حادٍ أو مزمن).
- الإصابة بالتشمع.
- الإصابة بقصور الكلية الحادٍ أو المزمن.
- الإصابة بأمراض الدم، أو قصور القلب، أو الأورام الخبيثة.
- الإصابة بأمراض المناعة الذاتية، أو نقص المناعة الخلقي أو المكتسب.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقة العمل:

جُمِعت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ تقدُّميٍّ (prospective) وكان جميع المرضى، أو ذويهم عند الضرورة، على درايةٍ تامةٍ بالدراسة وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ **جمع البيانات الديموغرافية والسَّريرية:** وُثِّقَت البيانات التالية من خلال التواصل المباشر مع المريض أو ذويه أو العودة إلى الأضابير: العمر، والجنس، وحالة التدخين، ومشعر كتلة الجسم (body mass index) (BMI)، ونوع الإصابة بـ IBD (داء كرون، التهاب كولون تَقْرُحي)، ومدة الإصابة بالمرض، وموقع الإصابة أو امتداد الإصابة.

❖ **جمع البيانات المخبرية:** وُثِّقَت التحاليل المخبرية التالية عند القبول: CRP، و ESR، وعدد الصفائح الدموية، وألبومين المصل، والخضاب، وعدد العدلات، وعدد اللمفاويات. حُسِبَت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR).

❖ فعالية المرض:

بالنسبة للمرضى المصابين بداء كرون، حُدِّدَت فعالية المرض وفقاً لدرجة مشعر فعالية داء كرون (Crohn's Disease Activity Index) (CDAI). قُسمَ المرضى إلى مجموعتين:

▪ داء كرون في حالة الهدأة ($CDAI > 100$)

▪ داء كرون النشط ($CDAI \leq 100$)

بالنسبة للمرضى المصابين بالتهاب الكولون التَقْرُحي، حُدِّدَت فعالية المرض وفقاً لدرجة حرز Mayo الجزئي (وفق استمارةٍ مدرجة في ملاحق البحث). قُسمَ المرضى إلى مجموعتين:

▪ التهاب الكولون التَقْرُحي في حالة الهدأة: درجة حرز Mayo الجزئي ≥ 2

■ التهاب الكولون التقرحي النشط: درجة حرز Mayo الجزئي < ٢

سابعاً: الدراسات المرجعية

١ - دراسة Chen وزملائه [19]

عنوان الدراسة:

The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease

وهي دراسة راجعة أجراها Yi-Han Chen وزملاؤه في الصين ونشرت عام ٢٠٢٠ في مجلة Gastroenterology Research and Practice. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم نسبة CRP إلى الألبومين (CAR)، والواسمات الالتهابية، ومُشعرات تعداد الدم الكامل (CBC) لدى مرضى الداء المعوي التهابي (IBD) وارتباطاتها بفعالية المرض.

شملت الدراسة ما مجموعه ٨٧٦ مريضاً بتشخيص IBD (٦٠١ داء كرون و ٢٧٥ التهاب كولون تقرحي)، تم قياس المستويات المصلية لكل من CRP، والألبومين، وسرعة تئّل كريات الدم الحمراء (ESR)، ومُشعرات تعداد الدم الكامل (CBC). من أجل استكشاف فعالية المرض، استخدم حرز Mayo لتقييم مرضى التهاب القولون التقرحي ومشعر فعالية داء كرون (CDAI) لتقييم مرضى داء كرون.

في النتائج، كانت مستويات نسبة CRP إلى الألبومين (CAR)، و CRP، و ESR، ونسبة الصفيحات الدموية إلى اللمفاويات (PLR)، وعرض توزيع كريات الدم الحمراء (RDW)، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في مرضى IBD الفعّال أعلى بشكل ملحوظ من تلك الموجودة في مرضى IBD غير الفعّال، في حين كانت مستويات الألبومين ونسبة اللمفاويات إلى الوحيدات (LMR) أخفض بشكل

ملحوظ. أظهر تحليل خصائص التشغيل للمستقبل (ROC) (receiver operating characteristic) أن القيمة الحدية المثلى لنسبة CRP إلى الألبومين لالتهاب الكولون النقرحي الفعال كانت ٠,١٨ مع حساسية ٦٧,٨% ونوعية ٨٦,٧%، ولداء كرون فعال كانت ٠,٤٣ مع حساسية ٧٥,٨% ونوعية ٩٢%. كشف التحليل اللوجستي متعدد المتغيرات أنه بعد التعديل وفقاً لهذه الواسمات الالتهابية (ESR و NLR و PLR و LMR)، كانت نسبة CRP إلى الألبومين واسماً ذي دلالة إحصائية قادراً على تمييز فعالية IBD.

خلصت الدراسة إلى أن نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) كانت مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بفعالية الداء المعوي الالتهابي. وبالمقارنة مع مشعرات تعداد الدم الكامل، فإن نسبة CRP إلى الألبومين كانت ذات قدرة تمييزية أعلى للداء المعوي الالتهابي الفعال.

٢- دراسة Fatma وزملائها [20]

عنوان الدراسة:

CRP/Albumin Ratio as Potential Indicator for Assessment of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients

وهي دراسة مقطعية-مستعرضة تقدمية أجرتها Fatma Mohamed وزملاؤها في مصر ونشرت عام ٢٠٢٤ في مجلة Biomedical and Pharmacology Journal. هدفت الدراسة إلى تقييم الارتباط بين نسبة CRP إلى الألبومين (CAR)، والواسمات الالتهابية، ومشعرات تعداد الدم الكامل في المرضى المصابين بالداء المعوي الالتهابي (IBD) وتأثيرها على فعالية المرض.

شملت الدراسة ١٠٠ مشارك، من بينهم ٨٠ مريضاً مصاباً بـ IBD (٤٠ مع مرضٍ فعّالٍ و ٤٠ في حالة هدأة)، إلى جانب مجموعة من الشّواهد مُكوّنة من ٢٠ بالغاً سليماً. تمّ اختيار المشاركين من العيادات الخارجية لأقسام الطّب الباطني في مستشفى الزّهراء الجامعي ومستشفى جامعة عين شمس.

في النتائج، أظهرت CAR تبايناً كبيراً بين المجموعتين ($P=0.003$). فضلاً عن ذلك، كانت CAR لدى مرضى داء كرون أعلى بشكلٍ ملحوظٍ في المرض الفعّال مقارنةً بالمرض في حالة الهدأة (31.9 ± 6.6 مقابل 18.1 ± 8.2 ، $P<0.05$) وكذلك كانت CAR أعلى لدى مرضى التهاب الكولون التقرّحي في المرض الفعّال مقارنةً بالمرض في حالة الهدأة (29.3 ± 5.6 مقابل 17.7 ± 7.3 ، $P<0.05$).

في مرضى التهاب الكولون التقرّحي، أظهرت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ارتباطاً إيجابياً مع سرعة تنقّل كريات الدّم الحمراء (ESR)، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)، واللمفاويات، والعدلات. أمّا في مرضى داء كرون، فقد ارتبطت CAR إيجابياً مع ESR، وNLR، والصّفيحات الدّمويّة، واللمفاويّات. كما ارتبط حرز Mayo لشدة التهاب الكولون التقرّحي ومُشعر فعالية داء كرون (CDAI) ارتباطاً إيجابياً مع ESR وCAR.

خلصت الدراسة إلى أنّ نسبة CRP إلى الألبومين هي واسم حيويّ غير غازٍ واعدٌ للتحديد المبكر لفعالية المرض وشدته في IBD، ممّا يشير إلى التوازن بين الحالة الغذائية والالتهاب.

٣- دراسة Liu وزملائها [21]

عنوان الدراسة:

Accuracy of the Highly Sensitive C-Reactive Protein/Albumin Ratio to Determine Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease

وهي دراسة راجعة أجرتها Ailing Liu وزملاؤها في الصين ونُشرت عام ٢٠٢١ في مجلة Medicine. هدفت هذه الدراسة إلى استكشاف دقة نسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين في تحديد فعالية الداء المعوي الالتهابي (IBD).

تم تحليل البيانات السريرية لـ ٢٣١ مريضاً مصاباً بـ IBD (١٣٧ داء كرون و ٩٤ التهاب القولون تفرحي) والذين عولجوا في مستشفى كلية الطب في بكين يونيون من عام ٢٠١٢ إلى عام ٢٠١٨ بأثر رجعي. صنّف المرضى على أنهم مصابون بمرضٍ فعّالٍ أو في حالة هدأة وفقاً لدرجاتٍ مشعرٍ فعالية داء كرون (CDAI) وحرز Mayo الجزئي للمرضى المصابين بداء كرون والتهاب القولون التفرحي على التوالي.

في النتائج، من بين ٢٣١ مريضاً، كان لدى ١٨٢ مرضٍ فعّالٍ، بينما كان ٤٩ في حالة هدأة. كان عدد الصّفيحات الدّمويّة، وسرعة تنفّل كريات الدّم الحمراء (ESR)، ومستويات CRP عالي الحساسية، ونسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين أعلى بشكلٍ ملحوظٍ لدى المرضى المصابين بمرضٍ فعّالٍ، في حين كانت مستويات الخضاب، والألبومين، ومشعر كتلة الجسم (BMI) أقلّ بشكلٍ ملحوظٍ. ارتبطت مستويات CRP عالي الحساسية، ونسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين، والألبومين ارتباطاً مهماً إحصائياً بفعالية المرض في كلّ من داء كرون والتهاب القولون التفرحي ($P < 0.001$).

كانت المساحة تحت المنحنى (area under the curve) (AUC) لنسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين هي الأعلى بين المشعرات المخبرية مع قيمة بلغت ٠,٨٩٢، وكانت المساحة تحت المنحنى لنسبة CRP إلى الألبومين في مرضى التهاب القولون التفرحي أكبر من تلك الملاحظة لدى مرضى داء كرون. كما أظهرت نسبة CRP إلى الألبومين عند القيمة الحدية ٠,٠٦ أعلى حساسية بين مشعرات فعالية IBD بنسبة ٨٣,٠٥%.

خلصت الدراسة إلى أنّ نسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين هي واسم حيويّ مفيد لتحديد فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي (IBD). تُشير المستويات الأعلى من النسبة إلى زيادة فعالية IBD.

قد تكون نسبة CRP عالي الحساسية إلى الألبومين أكثر قيمة في التهاب القولون التقرحي منها في داء كرون لتقييم درجة فعالية IBD.

٤ - دراسة Nguyen وزملائها [22]

عنوان الدراسة:

Clinical Utility of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease

وهي دراسة راجعة أجرتها Anke L Nguyen وزملائها في أستراليا ونشرت عام ٢٠٢٤ في مجلة JGH Open. هدفت الدراسة إلى تقييم أداء نسبة CRP إلى الألبومين كواسم موضوعي لفعالية المرض والتنبؤ بالمستويات الدنيا (trough levels) لإنفليكسيماب في المرضى المصابين بالداء المعوي الالتهابي (IBD).

أجريت الدراسة على ثلاث مجموعات مختلفة من المرضى المصابين بـ IBD، وهم المرضى الذين توفرت لديهم:

- قياسات كالبروتين البرازي (٢٨٩ مريض)
- حرز Mayo التنبؤي (٦٥ مريض)
- مستويات إنفليكسيماب الدنيا (٢٠٤ مريض).

تمت مقارنة الأداء النسبي لكل من CRP، والألبومين، ونسبة CRP إلى الألبومين في التنبؤ بفعالية المرض (بناءً على كالبروتين البرازي أو حرز Mayo التنبؤي) وكذلك بالمستويات الدنيا لإنفليكسيماب.

في النتائج، في كل من مجموعتي كالبروتكتين البرازي والتتظير، ارتبط الألبومين ونسبة CRP إلى الألبومين بالفعالية الموضوعية للمرض. كانت نسبة CRP إلى الألبومين أفضل بشكل طفيف فقط مقارنةً بـ CRP في اكتشاف المرض الفعال المقاس بواسطة كالبروتكتين البرازي (المساحة تحت المنحنى: ٠,٧ مقابل ٠,٦٨، على التوالي). كانت نسبة CRP إلى الألبومين $< ٠,١٥$ قادرةً على اكتشاف المرض بدرجة Mayo 3 (المساحة تحت المنحنى ٠,٨٣، الحساسية ٨١٪، النوعية ٨٩٪).

ارتبط الألبومين ونسبة CRP إلى الألبومين بالمستويات الدنيا لإنفليكسيماب. كانت القيمة الحديثة المثلى لنسبة CRP إلى الألبومين لاكتشاف المستويات الدنيا لإنفليكسيماب $< ٠,٠٨$ (المساحة تحت المنحنى ٠,٧، الحساسية ٦٦٪، النوعية ٦٤٪). كان كل من الألبومين ونسبة CRP إلى الألبومين عوامل تنبؤية مستقلة للمستويات الدنيا من إنفليكسيماب ولكنها ارتبطت ارتباطاً ضعيفاً بالمستويات الدنيا لإنفليكسيماب طولياً في نفس المريض.

خلصت الدراسة إلى أن نسبة CRP إلى الألبومين كانت عامل تمييز متواضعاً للمستويات الدنيا من إنفليكسيماب ولا تُقدّم زيادةً عن CRP في الكشف عن المرض الفعال. تتمتع نسبة CRP إلى الألبومين بإمكانية الكشف عن المرض الشديد بدرجة Mayo 3 ويمكن حسابها في المرضى الذين يتم إدخالهم إلى المستشفى بسبب التهاب الكولون التقرحي الحاد الشديد المشتبه به.

٥ - دراسة Jiayuan وزملائه [23]

عنوان الدراسة:

The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease

وهي دراسة راجعة أجراها Chen Jiayuan وزملاؤه في الصين ونشرت عام ٢٠٢٢ في مجلة Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. هدفت الدراسة إلى تقييم نسبة CRP إلى الألبومين، والواسمات الالتهابية، ومُشعرات تعداد الدم الكامل لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) وعلاقتها بفعالية المرض.

شملت الدراسة ٥٨٤ مريضاً مُصاباً بـ IBD (٤٠١ داء كرون و ١٨٣ التهاب كولون تَقْرُحي). تم تحليل العلاقة بين مستويات CRP، والألبومين، وسرعة تَنْقُل كريات الدم الحمراء (ESR)، ومُشعرات CBC. استُخدِمَ حُرُز Mayo ومُشعُر فعالية داء كرون (CDAI) لتقييم مرضى التهاب الكولون التَقْرُحي وداء كرون على التوالي.

في النتائج، كانت مستويات نسبة CRP إلى الألبومين، و CRP، و ESR، ونسبة الصفيحات الدموية إلى اللفافيّات (PLR)، وعرض توزيع كريات الدم الحمراء (RDW)، ونسبة العدلات إلى اللفافيّات (NLR) في مرضى IBD الفَعَالِ أعلى بشكل ملحوظ من تلك الموجودة في مرضى IBD غير الفَعَالِ، في حين كانت مستويات الألبومين ونسبة اللفافيّات إلى الوحيدات (LMR) أخفض بشكل ملحوظ. أظهر تحليل خصائص التَشْغِيلِ لِلْمُسْتَقْبَلِ (ROC) أن القيمة الحديّة المُثْلَى لنسبة CRP إلى الألبومين للكشف عن التهاب الكولون التَقْرُحي الفَعَالِ كانت ٠,١٧ مع حساسيّة ٦٧,٩% ونوعيّة ٨٦,٥%، وللكشف عن داء كرون الفَعَالِ كانت ٠,٤٢ مع حساسيّة ٧٥,٧% ونوعيّة ٩٢,١%.

كشَفَ التَّحْلِيلُ اللُّوجِسْتِيّ مُتَعَدِّدُ الْمُتَغَيَّرَاتِ أَنَّهُ بَعْدَ تَعْدِيلِ الْوَاسِمَاتِ الْإِلْتِهَابِيَّةِ، كانت نسبة CRP إلى الألبومين واسماً ذي دلالة إحصائية قادراً على تمييز فعالية IBD.

خلصت الدراسة إلى أن نسبة CRP إلى الألبومين ترتبط ارتباطاً وثيقاً بفعالية الداء المعوي الالتهابي.

ثامناً: مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية

ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

■ الفصل الأول، مقدّمة عن الداء المعوي التهابي: ويقدم تعريفاً للمرض بشكله التهاب الكولون

النقرحي وداء كرون. يستعرض الفصل الوبائيات الحالية للمرض. يشرح الفصل الآلية

الإمراضية (pathogenesis) للداء المعوي التهابي التي تتضمن تفاعلاً معقداً بين الاستعداد

الجيني والعوامل البيئية واختلال التوازن الجرثومي في ميكروبات الأمعاء، حيث يؤدي هذا

التفاعل إلى خلل في المناعة واختلال في توازن الغشاء المخاطي المعوي يقود إلى التهاب

مزمن وتلف في الأنسجة.

■ الفصل الثاني، التهاب الكولون النقرحي (UC): ويتحدّث بشكل خاص عن UC وتظاهراته

السريّة الهضمية وخارج المعوية. ويشرح كيفية تشخيص المرض وتصنيف الخطر وفقاً لفعالية

المرض. يستعرض الفصل علاج التهاب الكولون النقرحي وفقاً لشدة المرض.

■ الفصل الثالث، داء كرون (CD): ويتحدّث بشكل خاص عن CD وتظاهراته السريّة

الهضمية وخارج المعوية. ويشرح التقييم التشخيصي وأدواته وتحديد فعالية المرض وفقاً لمشعر

CDAI. يستعرض الفصل إنذار وعلاج داء كرون وفقاً لشدة المرض.

■ الفصل الرابع، الألبومين وCRP في الداء المعوي التهابي: يتحدّث الفصل بدايةً عن

الألبومين وأدواره الفيزيولوجية في جسم الإنسان وتركيزاته في الدوران الدموي ونقص الألبومين

الدم. يستعرض الفصل العلاقة بين الألبومين والحالة التغذوية ودوره في التهاب الحاد. بعدها

يتحدّث الفصل بإسهاب عن الألبومين في الداء المعوي التهابي ودوره كمشعر لفعالية المرض

وكواسم إنذاري. وأخيراً، يتحدّث الفصل عن البروتين الارتكاسي C (CRP) وعن نسبة CRP

إلى الألبومين ودورها الإنذاري في الداء المعوي الالتهابي.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتُبعت خلال مدّة الدراسة

للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

■ **الفصل الأول، هدفُ البحث وطريقتهُ إجرائه:** ويحوي خلفيّة البحث وأهميّتهُ، وهدفُ البحث،

وموادّ وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعيّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة

العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتّبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت

في البحث).

■ **الفصل الثاني، نتائجُ البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

■ **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ

التوصّل إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

■ **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصةً نتائج البحث والمقترحات المستقبلية

لإجراء دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

- الفصل الأول: مقدمة عن الداء المعوي الالتهابي
- الفصل الثاني: التهاب الكولون التقرحي (UC)
- الفصل الثالث: داء كرون (CD)
- الفصل الرابع: الألبومين و CRP في الداء المعوي الالتهابي

الفصل الأول: مقدمة عن الداء المعوي الالتهابي

١-١- تعريف:

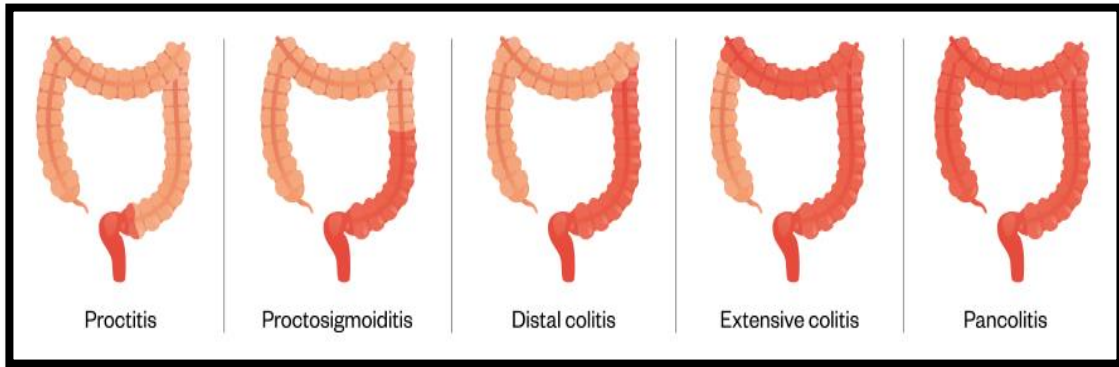
يشمل الداء المعوي الالتهابي (IBD) مجموعة من الأمراض غير المتجانسة التي تنطوي على التهاب مزمن متكرر في الجهاز الهضمي [24]. يُصنّف الداء المعوي الالتهابي سريريًا على أنه داء كرون (CD) أو التهاب الكولون التقرحي (UC) بناءً على الأعراض، وموقع المرض، والخصائص النسيجية المرضية. يؤثر التهاب الكولون التقرحي (UC) على الكولون ويسبب التهاباً مزمنًا تقرحيًا سطحيًا، في حين يتميز داء كرون (CD) بالتهابٍ عابرٍ للجدار (transmural)، وغالبًا ما يترافق بتكوين حبيومات، ويمكن أن يُصيب أيّ مكون من مكونات الجهاز الهضمي من الفم إلى المنطقة حول الشرج [25].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يمتدّ الداء المعوي الالتهابي إلى ما هو أبعد من الجهاز الهضمي ليؤثر على أعضاء أخرى مثل المفاصل، والجلد، والعينين، والكبد، والرئتين، والبنكرياس [26]. يمكن أن يترافق الداء المعوي الالتهابي بحالات تُهدّد الحياة، بما في ذلك التهاب الطرق الصفراوية المُصلَب البدئي، وخرات الدم، وسرطان الكولون [27]. عادةً ما يُشخص الداء المعوي الالتهابي بين سن ٢٠ و ٤٠ عاماً، ولكنه قد يبدأ في أيّ عمر. يُظهر IBD فترات متناوبة من النكس السريري والهدأة [28].

لا يزال السبب الدقيق للداء المعوي الالتهابي غير واضح، ولكن من المسلم به أنّ الآلية المرضية متعدّدة العوامل، تشمل الاستعداد الوراثي، ومجهرات البقعة التي تعرف باسم ميكروبيوتا الأمعاء (microbiota)، والعوامل البيئية، والاضطرابات المناعية [25].

١-١-١ - التهاب الكولون التقرحي:

التهاب الكولون التقرحي هو حالة التهابية مزمنة تتميز بنوبات متكررة من الالتهاب تقتصر على الطبقة المخاطية للكولون. يُصيب هذا الالتهاب المستقيم بشكل دائم تقريباً، وغالباً ما يمتد إلى أجزاء دانية أكثر من الكولون بطريقة مستمرة. استُخدمت مصطلحات مختلفة لوصف درجة الإصابة (يوضحها الشكل ١) [29].



الشكل (١): درجة الالتهاب في التهاب الكولون التقرحي [29]

- التهاب المستقيم التقرحي (ulcerative proctitis): يُشير إلى مرض يقتصر على المستقيم (في غضون ١٨ سم من حافة الشرج، بعيداً عن الوصل المستقيمي السيني).
- التهاب المستقيم والسَّين التقرحي (ulcerative proctosigmoiditis): يُشير إلى مرض يقتصر على المستقيم والكولون السيني ولا يشمل الكولون النازل.
- التهاب الكولون القاصي (distal colitis): يُعرف بأنه مرض يمتد إلى ما بعد المستقيم، من الكولون السيني وحتى الثنية الطحالية تقريباً.
- التهاب الكولون المنتشر (extensive colitis): يُشير إلى مرض يمتد باتجاه أقرب من الثنية الطحالية.

١-٢-١ - داء كرون:

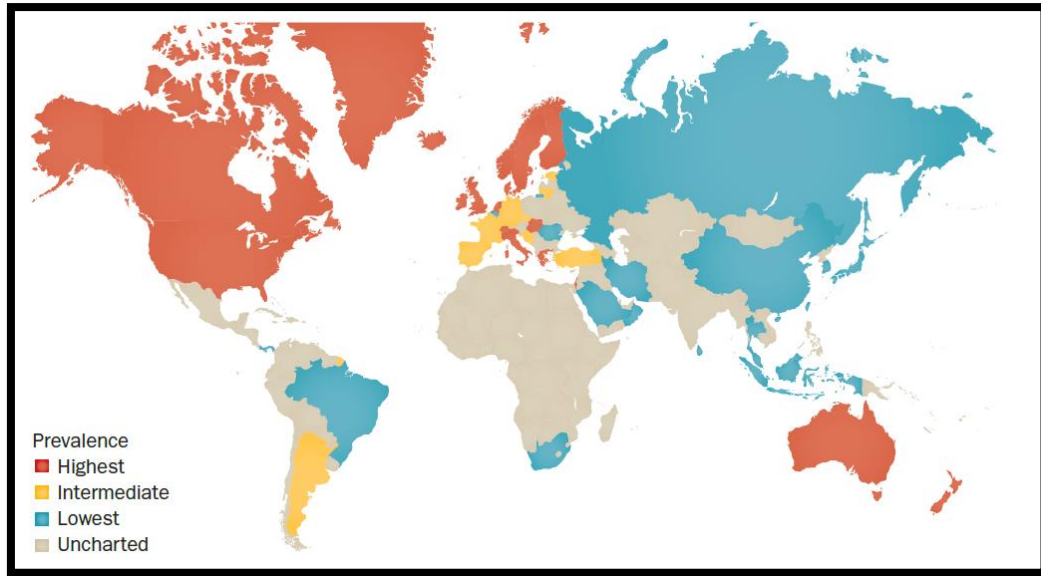
يتميز داء كرون بالتهابٍ عابرٍ للجدار (transmural) ومناطقٍ متقطعةٍ من الإصابة (أي أجزاءً من الأمعاء ذات المظهر الطبيعي تتخللها مناطق من المرض). قد تؤدي الطبيعة الالتهابية العابرة للجدار لداء كرون إلى تليفٍ وتضيقاتٍ وتظاهراتٍ سريريةٍ انسداديةٍ لا تُشاهد عادةً لدى المرضى المصابين بالتهاب الكولون النقرحي. قد يؤدي الالتهاب العابر للجدار أيضاً إلى مساراتٍ جيبيةٍ، ما يؤدي إلى ثقبٍ دقيقةٍ وتكوينٍ ناسورٍ. غالباً ما يُصيب داء كرون الفأفقي والكولون القريب. ومع ذلك، قد يتأثر أي جزءٍ من الجهاز الهضمي [30].

١-٢-١ - الوبائيات:

١-١-٢ - الانتشار:

تزايد انتشار الداء المعوي الالتهابي (IBD) على مستوى العالم مع اختلافاتٍ وفقاً للمنطقة الجغرافية. فقد ارتفع عدد الأفراد المصابين بـ IBD في جميع أنحاء العالم من ٣,٧ مليون في عام ١٩٩٠ إلى ٦,٨ مليون في عام ٢٠١٧. وعلى المستوى الإقليمي، لوحظت أعلى معدلات انتشار لـ IBD في أمريكا الشمالية (٤٢٢ حالة لكل ١٠٠ ألف نسمة)، في حين لوحظت أدنى معدلات الانتشار في منطقة البحر الكاريبي (٦,٧ حالة لكل ١٠٠ ألف نسمة) [31].

يبدو أن معدل حدوث وانتشار داء كرون والتهاب الكولون النقرحي أقل في آسيا والشرق الأوسط. ومع ذلك، في بعض البلدان الصناعية حديثاً في إفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبية، أصبح معدل حدوث IBD آخذاً في الارتفاع. يبدو أن هناك تدرجاً جغرافياً من الشمال إلى الجنوب مع ارتفاع معدلات حدوث كلٍ من داء كرون والتهاب الكولون النقرحي في المواقع الشمالية مقارنةً بخطوط العرض الجنوبية (الشكل ٢). قد يكون هذا الاتجاه مرتبطاً بقلّة التعرض لأشعة الشمس وفيتامين D كعواملٍ خطرٍ للإصابة بالداء المعوي الالتهابي [31].



الشكل (٢): معدّل الحدوث العالمي للداء المعوي الالتهابي بين ١٩٩٠-٢٠١٧ [31]

٢-١-٢ - خصائص التركيبة السكانية (الخصائص الديموغرافية):

العمر: يبدأ ظهور المرض لدى عددٍ من المرضى المُصابين بداء كرون والتهاب الكولون النَّقْرَحِي في سنٍّ تتراوح بين ١٥ و ٣٠ عاماً، على الرغم من أنَّ IBD يمكن أن يظهر في أي عُمر. أشارت بعض الدراسات إلى توزعٍ عُمرٍ ثنائي النمط لكلا الاضطرابين مع ذروة ثانية مُحتملة بين ٥٠ و ٨٠ عاماً من العمر [32]. ليس من الواضح ما إذا كانت هذه الذروة الثانية مرتبطة بزيادة قابلية الإصابة بالمرض مع تقدّم العُمُر، أو التعبير المُتأخّر عن التّعرّض البيئي المُبكر، أو ارتفاع مُعدّلات استخدام الرعاية الصحيّة لدى كبار السن [32].

يبدو أيضاً أنَّ هناك اختلافاتٍ في معدّل حدوث داء كرون وفقاً للعُمُر. في دراسةٍ باستخدام بياناتٍ من Rochester Epidemiology Project، كان لدى الشَّباب (أي الفئة العُمريّة من ٢٠ إلى ٢٩ عاماً) أعلى معدّل للإصابة بداء كرون (١٦,٦ حالة لكل ١٠٠ ألف شخص سنوياً) مقارنةً بالفئات العُمريّة الأخرى [32]. بالإضافة إلى ذلك، أصبح IBD الذي يبدأ في الطفولة أكثر شيوعاً بشكلٍ متزايدٍ

الجنس: أُبلغ عن اختلافاتٍ صغيرةٍ في معدل حدوث IBD وفقاً للجنس. هناك غلبة طفيفة للإناث في داء كرون الذي يصيب البالغين، ممّا يُشير إلى أنّ العوامل الهرمونية قد تلعب دوراً في التعبير عن المرض. في المقابل، قد يكون هناك غلبة طفيفة للذكور في التهاب القولون النقرحي [31].

التباينات الجغرافية والعرقية: يعدّ كلّ من التهاب القولون النقرحي وداء كرون أكثر شيوعاً لدى اليهود مقارنة بالسكان غير اليهود. معدل حدوث IBD أقل لدى السكان من أصل لاتيني والسكان السود مقارنة بالبيض. ومع ذلك، قد تكون الاختلافات العرقية مرتبطة بعوامل بيئية ونمط حياة بالإضافة إلى الاختلافات الجينية الأساسية [31].

٣-١- الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي:

٣-١-١- مقدمة:

تُعدّ الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي (IBD) متعدّدة العوامل، وتتضمّن تفاعلاً معقداً بين الاستعداد الجيني والعوامل البيئية واختلال التوازن الجرثومي (dysbiosis) في ميكروبات الأمعاء. يؤدي هذا التفاعل إلى خللٍ في المناعة واختلالٍ في توازن الغشاء المخاطي المعوي، ممّا يؤدي إلى التهابٍ مزمنٍ وتلفٍ في الأنسجة. ومن العوامل الرئيسية المساهمة في هذا الاضطراب التوازني ضعف وظيفة الحاجز الظهاري، وتغيّر نشاط الخلايا المناعية الفطرية، واختلال استجابات الخلايا للمفاوئية داخل الصفيحة المخصوصة (lamina propria) المعوية (وهي النسيج الضام بين الظهارة والطبقة العضلية المخاطية) والعقد المفاوئية المسارية [33].

٣-١-٢- الحاجز المناعي المخاطي:

خلال امتصاص العناصر الغذائية الأساسية، يجب على الأمعاء البشرية التمييز بين مستضدات الطعام غير الضارة والعوامل الخمجية أو السامة. من أجل حماية الجسم، تعتمد الأمعاء على حاجز معويٍّ فعّالٍ وجهازين مناعيين: فطري (innate) وتكيفي (adaptive) [28].

الحاجز المعوي الفعّال: يعتمد على سلامة الظهارة المعوية، مع إفراز الخلايا الكأسية (goblet cells) للمخاط على سطحها العلوي، والحركة التمعجية الطبيعية للأمعاء، وإفراز عددٍ من العوامل الوقائية (مثل البروتينات المضادة للميكروبات وعوامل النمو). أظهرت الدراسات أنه بالإضافة إلى دورها في إنتاج المخاط، تُشارك الخلايا الكأسية بفعالية في نقل المستضدات من لمعة الأمعاء إلى الخلايا في الصفيحة المخصصة المعوية [34].

الجهاز المناعي الفطري: يتكوّن من خلايا مُشتقة من نقي العظم (العدلات، والوحيدات، والخلايا التغصنية، والبالعات)، والخلايا القاتلة الطبيعية (natural killer cells) (NKs)، وخلايا لمفاوية فطرية (innate lymphoid cells) (ILCs). تُعبّر هذه الخلايا، بالإضافة إلى الخلايا الظهارية، والخلايا البطانية، والخلايا السدوية، عن مُستقبلات التعرف على الأنماط (pattern recognition receptors) (PRRs)، التي ترتبط بالمنتجات الميكروبية النمطية. وتوفّر هذه الخلايا مجتمعةً الاستجابة الأولية للكائنات الدقيقة المُمرضة أو المُتعايشة [34].

الجهاز المناعي التكيفي: يتكوّن بشكلٍ أساسي من اللمفاويات البائية والتائية، والتي تمنح مناعة نوعية. أمّا الجهاز المناعي المكتسب، فهو مُصمّم للاستجابة للمستضدات الغريبة التي تعرضها الخلايا العارضة للمستضد (antigen-presenting cells) (APCs) "المُحترقة" (مثل الخلايا التغصنية والبالعات) بالاشتراك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي (major histocompatibility complex) (MHC). يُشارك في الجهاز المناعي المكتسب كلٌ من الآليات الخلوية والخلوية [34]. تُدار المناعة الخلوية بواسطة اللمفاويات البائية التي تُفرز الأضداد (خاصة IgA). تُدار المناعة الخلوية بواسطة اللمفاويات التائية، والتي تشمل [34].

▪ الخلايا التائية المساعدة $CD4^+$ (Th) (CD4⁺ T helper): التي تستجيب للمستضد

المعالج على الخلايا العارضة للمستضد (APCs) "المُحترفة" بالاشتراك مع جزيئات مُعقد

التوافق النسيجي الكبير (MHC) من النوع II.

▪ الخلايا التائية السامة للخلايا $CD8^+$ (CD8⁺ cytotoxic): التي تستجيب للمستضد المعالج

على جميع أنواع الخلايا بالاشتراك مع جزيئات مُعقد التوافق النسيجي الكبير من النوع I.

▪ الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) (regulatory T cells): التي تثبط الاستجابة المناعية

عبر إفراز الإنترلوكين-١٠ وعامل النمو المحول-بيتا (transforming growth factor)

(TGF-β) (beta).

يمكن تقسيم الخلايا التائية المساعدة $CD4^+$ (Th) وظيفياً إلى مجموعات فرعية مختلفة من الخلايا

التائية، والتي يتم تحديدها جزئياً بواسطة السيتوكينات التي تنتجها [34]:

▪ Th1: تُفرز إنترفيرون-غاما (interferon gamma) ($IFN-\gamma$)، وعامل نخر الورم-ألفا

(tumor necrosis factor alpha) ($TNF-\alpha$)، والإنترلوكين-٢، وتُشغط بواسطة

الإنترلوكين-١٢ (المكون من الوجدتين الفرعيتين p35/p40) وتفرز الخلايا العارضة للمستضد.

▪ Th2: تُفرز الإنترلوكين-٤ والإنترلوكين-٥ والإنترلوكين-١٣، وتُشغط بواسطة الإنترلوكين-٤.

▪ Th17: تلعب دوراً حاسماً في تنظيم الاستجابات على الأسطح المخاطية، وتُفرز الإنترلوكين-

١٧ والإنترلوكين-٢١ والإنترلوكين-٢٢.

▪ الخلايا التائية الذاكرة المقيمة في الأنسجة (tissue resident $CD4^+$ memory)

(TRM): وهي خلايا تائية ذاكرة $CD4^+$ غير دورانية تتوضع في مواقع نسيجية محددة، ولديها

القدرة على التعبير السريع عن السيتوكينات استجابةً للمستضد. في أمعاء الإنسان، تُفرز هذه

الخلايا إنترفيرون-غاما وإنترلوكين-١٧.

عندما تتواجد الخلايا المناعية في الأمعاء، تُعرف مجتمعة باسم النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء (gut-associated lymphoid tissue) (GALT)، الذي يتوزع في الصفيحة المخصوصة وبين الخلايا الظهارية وفي البنى اللمفاوية المنفصلة. تُقرّر الخلايا الظهارية، والخلايا العارضة للمستضد (APC) "المحترفة"، وكريات الدم البيضاء الأخرى داخل GALT أيضاً مجموعة متنوعة من السيتوكينات، والتي تعمل على تنظيم الاستجابات للمستضدات الغريبة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للتغيرات في الدوران الدموي الدقيق المعوي، وجزيئات النقل، والخلايا السدوية، والأوعية اللمفاوية، والخلايا العصبية أن تُغيّر تركيب ووظيفة الخلايا المناعية وغير المناعية داخل GALT [34].

٣-١-٣ مفاهيم رئيسية ناشئة في الجهاز المناعي المخاطي:

يجب أن تكون استجابات الجهاز المناعي متوازنة. إذ يمكن أن يؤدي فرط الاستجابة أو ضعفها تجاه الميكروبات المعوية إلى التهاب الأمعاء. تتعاون الأذرع المختلفة للجهاز المناعي المعوي للدفاع ضد الميكروبات التي تخترق الأنسجة، مع وجود آليات لكبح الاستجابة المفرطة تجاهها. تتميز الخلايا المناعية المعوية بخصائص فريدة، منها [34]:

- قياساً بالجهاز المناعي المحيطي، فإنّ البالعات في الصفيحة المخصوصة لا تُقرّر مستويات عالية من السيتوكينات الالتهابية عند التعرض للمكونات الميكروبية، لكنها فعالة في التخلص من الجراثيم مع تقليل أذية الأنسجة.
- تعبر الخلايا التغصنية المعوية عن مستويات مرتفعة من إنزيمات استقلاب حمض الريتينويك، ممّا يعزّز وظيفة الخلايا التائية التنظيمية (Tregs).
- توجد آليات في الأنسجة المعوية للقضاء على الخلايا التائية التي تتفاعل مع الجراثيم الممّعة وتميّز الخلايا التائية إلى مجموعات فرعية من الخلايا التائية التنظيمية (Tregs).

تُظهر العديد من الخلايا المناعية المعوية مرونةً في وظائفها، مثل تحول الخلايا التائية المساعدة Th17 إلى خلايا تائية تنظيمية (Tregs) مُنتجة للإنترلوكين-١٠، أو تحول الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) إلى خلايا تائية مُمرضة مُنتجة للإنترلوكين-١٧ وإنترفيرون-غاما [34]. لهذا آثارٌ علاجيةٌ في الداء المعوي الالتهابي (IBD)، حيثُ يمكنُ أن تتحول الخلايا المنقولةً علاجياً إلى خلايا ضارةً، أو يُستفاد من هذه المرونة لتحويل الخلايا المُمرضة إلى خلايا تنظيمية.

تؤثرُ العواملُ البيئية (مثل الميكروبيوتا، والغذاء، والالتهاب) على تمايز الخلايا المناعية. كما يلعبُ الجهازُ العصبي المعوي (enteric nervous system) (ENS) دوراً في تنظيم المناعة المخاطية عبر الألياف العصبية الودية ونظيرة الودية، بالإضافة إلى شبكة الخلايا العصبية والدبقية المحلية [34].

٣-١-٤ - الخلل المناعي والداء المعوي الالتهابي (IBD):

تشيرُ العديد من الدراسات إلى أنَّ الداء المعوي الالتهابي (IBD) ناتجٌ عن استجابةٍ مناعيةٍ غير مُنظمةٍ للجهاز المناعي المخاطي تجاه الميكروبات المعوية. يمكنُ أن يكونَ هذا الخللُ ناتجاً عن فرطِ التفاعل المناعي أو ضعفِ الاستجابة المناعية، ممَّا يؤكدُ أهميةَ التوازن المناعي [35].

يُعدُّ الحاجزُ الظهاري خطَّ الدفاعِ الأول ضدَّ الجراثيم المُعدية، ويمكنُ أن تُطلقَ أيُّ خروقاتٍ شللاً من الاستجابات المناعية. وتحديدًا، تُنشطُ الجراثيمُ المُمرضةُ أو أيُّ تلفٍ في الحاجزِ الظهاري الخلايا التغصنية (dendritic cells) (DCs)، التي تهجرُ إلى العقد اللمفاوية المسارية وتُعززُ تمايز الخلايا التائية الساذجة (naïve) إما إلى خلايا تائية تنظيمية (Tregs)، التي تُنتجُ سيتوكيناتٍ مضادةً للالتهاب، أو إلى مجموعاتٍ فرعيةٍ مُختلفةٍ من الخلايا التائية المساعدة (Th) (مثل Th1 و Th2 و Th17)، التي تُفرزُ سيتوكيناتٍ مقويةً للالتهاب [35].

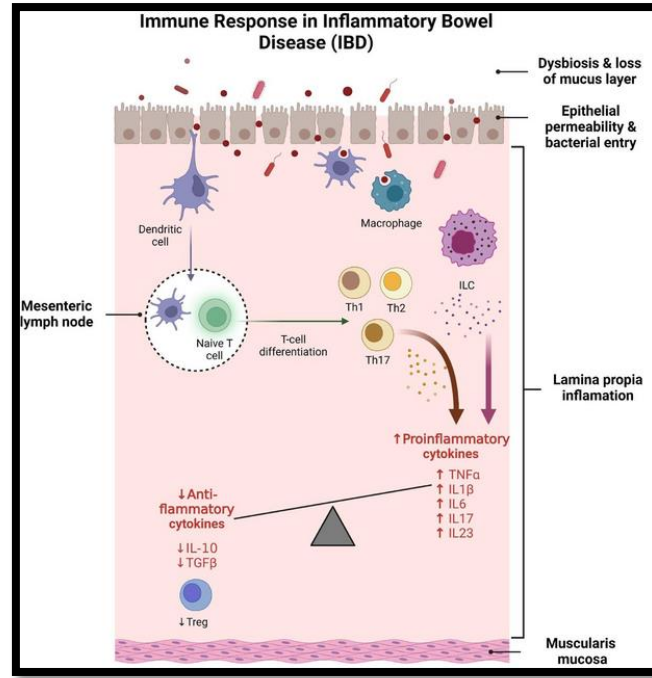
في ظلِّ ظروفِ الحالةِ المستقرة، تُعدُّ الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) ضروريةً لقمعِ الاستجابات المناعية المفرطة والحفاظِ على تحملِ المُستضداتِ الذاتية والجراثيم المُتعايشة. ويُحقَّق ذلك عن طريق

إفراز سيتوكينات مضادة للالتهاب، مثل الإنترلوكين-10 وعامل النمو المحوّل بيتا ($TGF-\beta$)، والتي تُساعد على تهدئة الالتهاب وتعزيز إصلاح الأنسجة. يُعدّ التوازن الدقيق بين الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) والخلايا التائية المساعدة Th17 ضرورياً للدفاع المناعي الفعّال دون التهاب مُفرط. ومع ذلك، يختلّ هذا التوازن في الداء المعوي الالتهابي، لمصلحة الخلايا Th17، ويؤدي إلى الإفراط في إنتاج السيتوكينات المُقوية للالتهاب مثل الإنترلوكين-17 والإنترلوكين-22 وعامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$)، ممّا يُديم الالتهاب المُزمن. يرتبط داء كرون باستجابة منحرفة لـ Th1/Th17، تتميز بمستويات مُرتفعة من السيتوكينات المُرتبطة بـ Th1، بما في ذلك الإنترلوكين-12 وإنترفيرون-غاما ($IFN-\gamma$)، بينما يرتبط التهاب القولون التقرّحي بشكل رئيسي باستجابة Th2، التي تتميز بزيادة التعبير عن السيتوكينات مثل الإنترلوكين-5 والإنترلوكين-13 والإنترلوكين-45 (الشكل ٢) [35].

وقد أبرزت الدّراسات الحديثة دور الخلايا المُفاوية الفطرية (ILCs) في الحفاظ على صحّة الأمعاء ومشاركتها في إِمراضية الداء المعوي الالتهابي [36]. وعلى غرار خلايا Th17، تُنتج بعض الخلايا المُفاوية الفطرية (ILCS) الإنترلوكين-23، الذي يُحفّز إفراز الإنترلوكين-17 ويسهم في الالتهاب [36]. وقد ارتبط اختلال تنظيم نشاط الخلايا المُفاوية الفطرية بكل من بدء الداء المعوي الالتهابي (IBD) واستمراره، ممّا يؤكّد دورها في الدفاع المُبكر ضدّ الميكروبات، وإصلاح الأنسجة، وتنظيم الاستجابة المناعية [35].

تلعب السيتوكينات المُقوية للالتهاب مثل الإنترلوكين-1 β و $TNF-\alpha$ والإنترلوكين-6 والإنترلوكين-17 دوراً رئيسياً في الاستجابة الالتهابية في الداء المعوي الالتهابي [35]: يُسهم الإنترلوكين-1 β في تجنيد الخلايا المناعية، وتعطيل الحاجز، وتمايز Th17. يُعزّز عامل نخر الورم-ألفا ($TNF-\alpha$)، وهو وسيط حاسم في الداء المعوي الالتهابي، عيوب الحاجز المُخاطي ويدعم الالتهاب المُزمن. يسهّل الإنترلوكين-6 تمايز Th17 ويدعم استمرار Th1 في مواقع الالتهاب، ممّا يؤدي إلى تفاقم الطبيعة المزمنة للمرض. يُعدّ الإنترلوكين-17، الذي تُنتجه خلايا Th17 بشكل أساسي، محور شلال الالتهاب،

وتلاحظ مستويات مرتفعة منه في الغشاء المخاطي الملتهب لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي. يظهر عامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$) والإنترلوكين-10، على الرغم من كونهما مضادين للالتهاب عموماً، إشارات غير منظمّة في الداء المعوي الالتهابي، وتشلان في موازنة البيئة المقويّة للالتهاب بشكل كافٍ [35].



الشكل (3): اختلال التوازن المناعي وخلل الحاجز في إمراضية الداء المعوي الالتهابي (IBD) [35]

يُعزى اختلال التوازن المعوي في IBD إلى اختلال التوازن الميكروبي (dysbiosis) في لمعة الأمعاء، وفقدان الطبقة المخاطية، وزيادة نفوذية الظهارة، مما يسمح بانتقال الجراثيم إلى الصفيحة المخصوصة. تُنشّط ثغرات الحاجز الظهاري الخلايا التغصنية، التي تُهاجر إلى العقد اللمفاوية المسارية، وتعرّز تمايز الخلايا التائية الساذجة (naive) إلى مجموعات فرعية من الخلايا التائية المساعدة (Th) المقوية للالتهاب. في ظل الظروف الصحية، تُحافظ الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) على التوازن المناعي عن طريق إفراز السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل الإنترلوكين-10 وعامل النمو المحول-بيتا ($TGF-\beta$). في الداء المعوي الالتهابي، ينتقل هذا التوازن نحو خلايا Th المقوية للالتهاب، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات السيتوكينات، بما في ذلك $TNF-\alpha$ والإنترلوكين-1β والإنترلوكين-6 والإنترلوكين-17 والإنترلوكين-23. بالإضافة إلى ذلك، تُفاقم الخلايا اللمفاوية الفطرية (ILCs) الداء المعوي الالتهابي عن طريق إنتاج الإنترلوكين-23، الذي يُحفّز إفراز الإنترلوكين-17، مما يزيد من الالتهاب [39].

٣-١-٥ - الاستعداد الجيني في IBD:

حدّدت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (genome-wide association studies) (GWAS) أكثر من ٢٤٠ متغيراً جينياً مرتبطاً بالداء المعوي الالتهابي تُؤثّر على الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة [37]. تلعب العوامل الوراثية دوراً أكبر في داء كرون مقارنةً بالتهاب الكولون النّقرحي، مع ارتفاع خطر الإصابة بين التّوائم المتماثلة وأقارب الدرجة الأولى. أهم الجينات المرتبطة بـ IBD:

- جين NOD2 (CARD15): يقع على الصبغي 16q12، ويُشفر مُستقبلاً مناعياً يكتشف الأنماط الجزيئية للميكروبات، ممّا يُحفّز الاستجابة المناعية عبر تنشيط بروتين العامل النووي كابا-بيتا (nuclear factor kappa beta) (NFκB) وإفراز السيّتوكينات المقوية للالتهاب مثل عامل نخر الورم-ألفا (TNF-α). تتراقف طفرات هذا الجين بزيادة خطر الإصابة بداء كرون في اللّفائفي (ثلاثة أضعاف)، وبعمر أصغر عند تشخيص المرض، وحاجة أكبر للجراحة [37].
- موقع IBD3 (جينات HLA): يقع على الصبغي 6p21 ويشمل جينات معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، مثل HLA-DRB1 و HLA-DQA1، والتي ترتبط بقوة بالتهاب الكولون النّقرحي. في المقابل، يرتبط داء كرون بمتغيرات في جينات HLA-G و HLA-B21/Cw8 وتؤدي اختلالات هذه الجينات إلى استجابة مناعية شاذة ضدّ ميكروبيوتا الأمعاء أو مُستضدات ذاتية [37].
- جين مُستقبل الإنترلوكين-٢٣ (IL23R): يقع على الصبغي ١ ويُظهر بعض المتغيرات مثل (Arg381Gin) المرتبطة بانخفاض خطر الإصابة بـ IBD، حيث تُغيّر هذه المتغيرات التعبير عن المُستقبلات ووظيفتها. وبالتالي، لا تُقلّ إشارات إنترلوكين-٢٣ المقوية للالتهاب بفعالية، ما يقود إلى انخفاض الاستجابة الالتهابية، وتعطيل مجموعة واسعة من مسارات الإشارات [37].

٣-١-٦ - تأثير ميكروبيوتا الأمعاء:

تضم ميكروبيوتا الأمعاء تريليونات الميكروبات، بما فيها الجراثيم (مثل Firmicutes و Bacteroidetes) والفطور والفيروسات. تلعب الميكروبيوتا الصحية دوراً حيوياً في تعزيز الحاجز المخاطي المعوي عبر إفراز أحماض دهنية قصيرة السلسلة (مثل البوتيرات) التي تقلل الالتهاب وتحفز الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) وتثبط السيتوكينات الالتهابية [28].

يتميز اختلال الميكروبيوتا في IBD والذي يؤدي إلى تنشيط المناعة والالتهاب المزمن بما يلي [28]:

- انخفاض التنوع الميكروبي (α -diversity).
- نقص الجراثيم المفيدة (مثل Faecalibacterium prausnitzii).
- زيادة الجراثيم الضارة (مثل الإشريكية القولونية الغازية).

٣-١-٧ - العوامل البيئية:

تؤثر العوامل البيئية على خطر IBD عبر التعديلات فوق الجينية (epigenetics) [38]:

- التدخين: يزيد خطر داء كرون لكن قد يكون وقائياً ضد التهاب القولون التقرحي بسبب تأثير النيكوتين المضاد للالتهاب.
- النظام الغذائي: يرتبط النظام الغذائي الغربي (الغني بالدهون والسكريات، والفقير بالألياف) بزيادة الالتهاب. قد تحمي الأغذية الغنية بأوميغا-٣ وفيتامين D من IBD.
- الصادات الحيوانية: تزيد خطر IBD، خاصة في الطفولة، بسبب تقليل تنوع الميكروبيوتا.
- عوامل أخرى: يزيد التوتر النفسي، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، ونقص فيتامين D الخطر. قد تكون الرضاعة الطبيعية والنشاط البدني عوامل وقائية.

الفصل الثاني: التهاب الكولون التقرحي (UC)

١-٢- مقدمة:

يتميز التهاب الكولون التقرحي (UC)، الذي وُصف لأول مرة عام ١٨٥٩، بالتهاب مخاطي يبدأ في المستقيم ويمتد في الاتجاه الداني من الكولون بشكل مستمر. عادة ما يقتصر الالتهاب على الطبقة المخاطية، مسبباً تلفاً سطحياً لجدار الأمعاء. يُعد الإسهال الدموي أكثر أعراض UC شيوعاً، على الرغم من أن التشخيص يعتمد على مزيج من الأعراض والتتنظير الهضمي والفحص النسيجي [39].

حتى بدء استخدام الستيروئيدات القشرية عام ١٩٥٥، كان المسار الطبيعي لالتهاب الكولون التقرحي المنوسبط إلى الشديد مُدمراً، حيث بلغت نسبة الوفيات أكثر من ٥٠%. ومع ذلك، فإن زيادة استخدام الستيروئيدات القشرية، بدورها، يمكن أن تؤدي إلى العديد من الآثار الجانبية. أتاحت الأدوية البيولوجية التي تستهدف السيتوكينات وجزيئات الالتصاق تحسناً كبيراً في النتائج طويلة المدى، بما في ذلك تحقيق هدأة خالية من الستيروئيدات القشرية. ومع ذلك، لا يزال العديد من المرضى بحاجة إلى الجراحة بسبب فشل العلاج أو بسبب تطور خلل التشنج [39].

على غرار داء كرون، يُعد التهاب الكولون التقرحي الآن مرضاً متقدماً نظراً إلى مخاطر تمدده بالاتجاه الداني، والتضيقات، وخلل حركية الأمعاء، وسوء وظيفة الشرج والمستقيم، والحاجة إلى استئصال الكولون، والاستشفاء، وسرطان الكولون والمستقيم، والإعاقة، وتدهور جودة الحياة. ونظراً إلى مساره المرضي المتفاقم والمُنهِك المُحتمل، فقد تغيرت الأهداف العلاجية لالتهاب الكولون التقرحي على مدار العقد الماضي، من علاج الأعراض إلى شفاء الغشاء المخاطي، مع هدف تعديل المسار الطبيعي للمرض وتحسين النتائج طويلة المدى [39].

٢-٢-التظاهرات السريري:

٢-٢-١- الأعراض الهضمية:

تعتمد أعراض التهاب القولون التقرحي على موقع وشدة التهاب القولون. من الأعراض الشائعة لالتهاب القولون التقرحي النزف الشرجي، الذي يبلغ عنه أكثر من ٩٠% من المرضى، ويختلف باختلاف شدة المرض من نزف طفيف إلى نزف صريح. يعاني أكثر من ٩٠% من المرضى من انخفاض في قوام البراز (أي براز رخو إلى مائي) و/أو زيادة في تواتر البراز (أي خروج البراز، و/أو المخاط، و/أو الدم) أكثر من ثلاث مرات يومياً. يحدث الإلحاح البرازي (bowel urgency) لدى ٧٥% إلى ٩٠% من المصابين بالتهاب القولون التقرحي [29].

تشمل الأعراض المعوية الشائعة الأخرى الرحير (tenesmus)، والسلس البرازي، وحركات الأمعاء الليلية، وآلام البطن التشنجية. ١٦،١٧ قد يعاني الأشخاص المصابون بالتهاب شديد في جميع أنحاء القولون أيضاً من أعراض جهازية مثل التعب، والحمى، والتجفاف، وفقدان الوزن [29].

٢-٢-٢- المظاهر خارج المعوية:

قدّر تحليل تلوي لـ ١٤ دراسة (عدد المرضى = ٨٩٢٥ مريضاً مصاباً بالتهاب القولون التقرحي) أن المظاهر خارج المعوية تحدث لدى حوالي ٢٧% من المرضى، مع حدوث ربع هذه المظاهر قبل تشخيص التهاب القولون التقرحي [40]. يجب أن يُثير حدوث تظاهرات خارج معوية أو أمراض مرافقة شكاً سريرياً في وجود تشخيص كامن لـ IBD عندما تتزامن مع أعراض هضمية.

يحدث التهاب المفصل العجزي الحرقفي (sacroiliitis) والتهاب الفقار اللاصق (ankylosing spondylitis) لدى ٤% من مرضى التهاب القولون التقرحي، وهما مُستقلان عن فعالية المرض المعوي [40]. يجب أن يخضع مرضى التهاب القولون التقرحي الذين يعانون من آلام أسفل الظهر المزمّنة لتصوير شعاعي بسيط للعمود الفقري القطني، أو تصوير بالرنين المغناطيسي عندما لا تكون

الصورة البسيطة مشجصة. يحدث التهاب المفاصل المحيطية لدى حوالي ١١% من مرضى التهاب الكولون التقرحي [40]. قد يتظاهر الاعتلال المفصلي بإصابة أقل من ٥ مفاصل كبيرة غير متناظرة (مثل الكاحل والركبة) مرتبطة بفعالية المرض المعوي (التهاب المفاصل من النوع الأول) أو ٥ مفاصل صغيرة ثنائية متناظرة أو أكثر (مثل اليدين) بغض النظر عن فعالية المرض المعوي (التهاب المفاصل من النوع الثاني) [40].

تحدث المظاهر العينية لالتهاب الكولون التقرحي لدى ٢% من المرضى، وقد تسبق التهاب الأمعاء. قد يكون احمرار العين غير المؤلم ناتجاً عن التهاب الصلبة (episcleritis). ومع ذلك، قد يشير الألم وضعف البصر و/أو الصداع إلى التهاب القرنية (uveitis) الأمامي، وهو أكثر شيوعاً لدى النساء (٢,٨%) منه لدى الرجال (١,١%) المصابين بالتهاب الكولون التقرحي [40]. يحدث كل من الحُمى العقدة (erythema nodosum) وتقيح الجلد الغنغريني (pyoderma gangrenosum) لدى حوالي ١% [40]. يجب فحص التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدني (primary sclerosing cholangitis) (PSC) لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي والذين يعانون من ارتفاع في إنزيمات الكبد، حيث يُقدَّر أنَّ حوالي ٢,٥% من المصابين بالتهاب الكولون التقرحي سيتم تشخيصهم بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدني [41]. يجب مسح المرضى المُشخصين حديثاً بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدني (دون تشخيص مسبق بـ UC) لالتهاب الكولون التقرحي غير العرضي بتنظير الكولون، حيث قد يكون الالتهاب المعوي تحت سريري [41].

٣-٢- التشخيص:

يعتمد تشخيص التهاب الكولون التقرحي على مجموعة من الأعراض الهضمية، والعلامات الكيميائية الحيوية، وتنظير الكولون، والتشريح المرضي [29]. قد تكون نتائج فحوصات الدم طبيعية، ولكن مع اشتداد فعالية المرض، يمكن الكشف عن فقر الدم، وزيادة عدد الكريات البيضاء، وزيادة

الصُّفِيحات، وارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي C (CRP). يمكنُ للواسماتِ الحيوية في البراز، مثل الكالبروتكتين البرازي (FC)، وهو بروتينٌ تُفرزُهُ العدلات، أن تُميِّزَ التهابَ الكولونِ التَّقْرُحي عن الاضطراباتِ الوظيفية مثل متلازمة الأمعاء الهيجية. يتمنُّعُ الكالبروتكتين البرازي بحساسية ٨٩% ونوعية ٨١% في تمييزِ الداءِ المعوي الالتهابي عند استخدامِ قيمةٍ حديثةٍ ٥٠ ميكروغرام/غرام [42]. بالنسبة للمرضى الذين يتظاهرونَ بأعراضٍ متلازمة الأمعاء الهيجية ولديهم مستوى الكالبروتكتين البرازي ٤٠ ميكروغرام/غرام أو أقل، فإنَّ أقلَّ من ١% منهم لديه تشخيصُ IBD [42].

يبدأ المظهرُ التَّنظيريُّ لالتهابِ الكولونِ التَّقْرُحي عند الوصلِ الشَّرْجي المُستقيمي بالتهابٍ مُستمرٍّ ومُحيطيٍّ ومُنْتَشِرٍ دونَ انقطاعٍ حتَّى تظهرَ منطقةً انتقاليةً واضحةً بينَ الغشاءِ المخاطي المُلتَهَبِ والغشاءِ المخاطي الدَّاني السَّليم. تُظهرُ خزعةُ الغشاءِ المخاطي المُلتَهَبِ تغيُّراتٍ هيكليةً مُزمنةً مثل تشوُّهاتٍ في الخلايا (crypts) وتمدُّدِ الغدِّ [29]. نظرًا إلى عدمِ وجودِ سماتٍ واصمةٍ للمرض، يتطلَّبُ تشخيصُ التهابِ الكولونِ التَّقْرُحي استبعادَ الأسبابِ البديلة لالتهابِ الكولون، بما في ذلك الخُمُج (مثل السالمونيلا والشيغيلا)، والإقْفار، والإشعاعُ (مثل علاج سرطان البروستات)، والأدوية (مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، ومُثَبِّطاتِ نقاطِ التَّقَشِشِ المناعي). يعاني ما يقربُ من ٣% إلى ٦% من البالغين المُشَخَّصين بالتهابِ القولونِ التَّقْرُحي من وجودِ المطثياتِ الصَّعبة [29]. ولذلك، تُطلَبُ دراساتُ البرازِ الخمجية كجزءٍ من التَّقييمِ التَّشخيصي [29].

يمكنُ لتتنظيرِ الكولون مع فحصِ الجزءِ الانتِهائي من اللِّفائفي، والتَّشريحِ المرضي، وتصويرِ الأمعاء الدقيقة (مثل الأمواج فوق الصَّوتية المعوية) التَّمييزُ بين التهابِ الكولونِ التَّقْرُحي (UC) وداءِ كرون (CD). لا يُنصَحُ بالاختباراتِ المصلية للتَّمييزِ بين UC وCD. عندما لا يمكن التمييز بين التهابِ الكولونِ التَّقْرُحي وداءِ كرون، يكونُ التَّشخيصُ هو داءٌ معويُّ التهابيٌّ غيرُ مصنَّف (IBD-unclassified) [3].

٤-٢- تصنيف المخاطر وفقاً لفعالية المرض:

يتبع تصنيف مخاطر التهاب الكولون التقرحي الفعّال تدرجاً من فعالية خفيفة إلى متوسطة إلى شديدة، وذلك بناءً على المظاهر السريرية والتقييم التنظيري، والذي يمكن أن يُرشّد التدبير. وفي حين طوّر عددٌ من مؤشرات فعالية المرض، فإنّ حرز Mayo السريري والتنظيري يُستخدَم بشكلٍ شائعٍ في الممارسة اليومية والتجارب السريرية (الشكل ٤) [29].

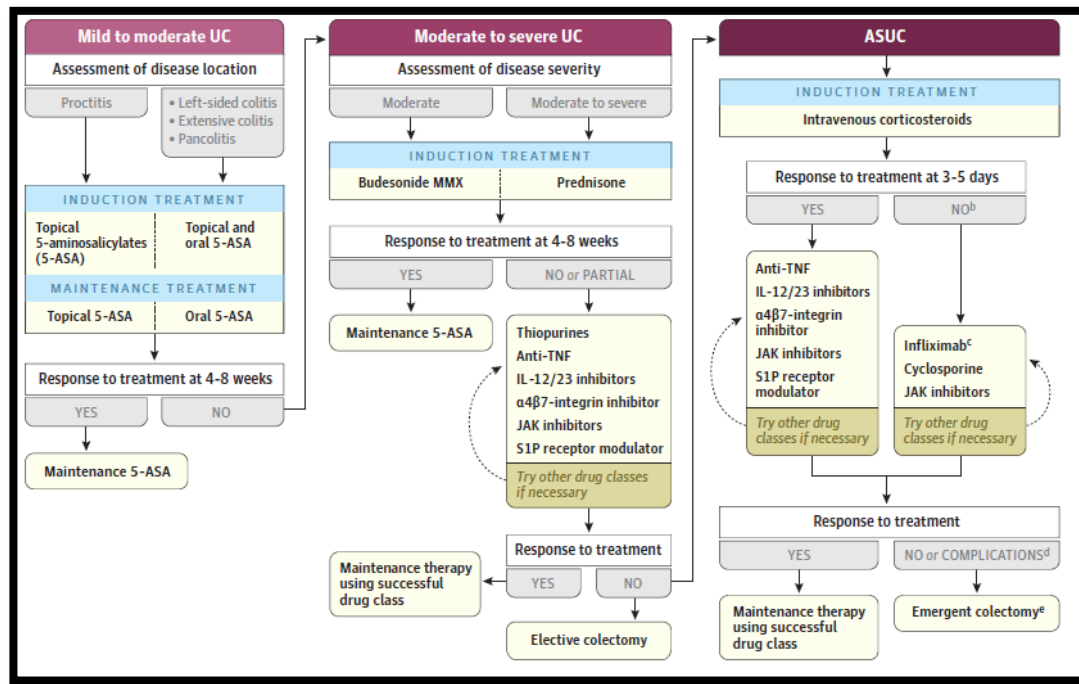
	Mild	Moderate	Severe
Mayo clinical and endoscopic scoring ^{36,3} (higher combined score indicates more severe disease)			
Stool frequency	1-2 stools/day above baseline (1 pt)	3-4 stools/day above baseline (2 pts)	≥5 stools/day above baseline (3 pts)
Rectal bleeding	Streaks of blood with stool < half the time (1 pt)	Obvious blood with stool most of the time (2 pts)	Blood alone passed (3 pts)
Physician global assessment	Mild disease (1 pt)	Moderate disease (2 pts)	Severe disease (3 pts)
Endoscopy appearance	Erythema, decreased vascular pattern (1 pt)	Marked erythema, absent vasculature pattern, friability, erosions (2 pts)	Spontaneous bleeding, ulceration (3 pts)
			

الشكل (٤): تصنيف شدة فعالية التهاب الكولون التقرحي وفقاً لحرز Mayo [29]

يُعد التهاب الكولون التقرحي الحادّ الشّدِيد (ASUC) (acute severe ulcerative colitis) أشدّ أشكال UC، وقد يُهدّد الحياة. في تحليلٍ تلويّ (٦ دراسات سكانية شملت ٧٤١٧٤٣ مريضاً مصاباً بالتهاب الكولون التقرحي)، كانت معدّلات الوفيات خلال ٣ أشهر و١٢ شهراً بعد الإصابة بـ ASUC ٠,٨٤% و ١,٠١% على التوالي [43]. يحتاج المصابون بالتهاب الكولون التقرحي الحادّ الشّدِيد (ASUC) إلى القبول في المستشفى. تشمل اختلاطات ASUC تضخّم الكولون السّام، والتهاب البريتون/الانتقاب، والنزف، والانصمام الخثاري الوريدي، والأحماض الثانوية مثل المطثية الصّعبة أو الفيروس المضخّم للخلايا [29].

٥-٢- العلاج:

يجب مراعاة موقع المرض وشِدَّتِه عند علاج التهاب الكولون التَّقْرُحي. وتتمثل الأهداف الرئيسيَّة للعلاج في الحفاظ على جودة الحياة الصحيَّة والوقاية من الاختلاطات، مثل سرطان الكولون والمستقيم. وتشمل أهداف العلاج إحداث هدأة سريريَّة (العلاج التَّحريضِي) والوقاية من الهجمات المُستقبليَّة للمرض (علاج الصيانة) [39].



الشكل (٥): خوارزميات علاج التهاب الكولون التَّقْرُحي وفقاً لشِدَّة المرض [29]

٥-٢-١- التهاب الكولون التَّقْرُحي الخفيف إلى المتوسط:

يعتمد علاج المرض خفيف إلى متوسط الفعالية على موقع المرض ونشاطه (الشكل ٥). يتم عادةً محاولة تحريض هدأة باستخدام حمض ٥-أمينوساليسيليك (5-aminosalicylic acid) (5-ASA) مثل ميسالامين. يُنصح باستخدام حمض 5-ASA الموضعي (تحاميل أو حقنة شرجية رغوية) لتحريض الهدأة في التهاب المستقيم المعزول. يستفيد الأفراد المصابون بالتهاب المستقيم والكولون السيني أو

أشكال أكثر انتشاراً من التهاب الكولون التقرحي من مشاركة العلاج الفموي والموضعي بحمض 5-ASA لتحريض الهدأة [29].

قد يستفيد مرضى التهاب المستقيم المقاوم للميسالامين الموضعي من الستيروئيدات الموضعية لتحريض الهدأة. يمكن تحريض الهدأة في حالات المرض خفيف إلى متوسط الفعالية غير المستجيب لحمض 5-ASA الفموي بالستيروئيدات القشرية التي تُطلق في الكولون باستخدام بوديزونيد، ٩ مغ، مُتعدّد المصفوفات، مرةً واحدةً يومياً لمدة ٨ أسابيع [29]. نظراً إلى غياب أدلة عالية الجودة، لا توصي المبادئ التوجيهية باستخدام البروبيوتيك أو الكركمين أو الزرع الميكروبي البرازي في علاج التهاب الكولون التقرحي الخفيف إلى المتوسط [44].

٥-٢-٢ - التهاب الكولون التقرحي المتوسط إلى الشديد:

قد يحتاج مرضى التهاب الكولون التقرحي المتوسط إلى الشديد غير المقبولين في المستشفى، أو الذين لا يستجيبون للعلاج بجرعات مناسبة باستخدام 5-ASA و/أو نظام بوديزونيد متعدد المصفوفات (أي $2 \leq$ غرام، $4.8 \geq$ غرام/يوم)، إلى الستيروئيدات القشرية الفموية مثل بريدنيزون (الشكل ٥) [29]. لا تُستخدم الستيروئيدات القشرية الفموية كعلاج صيانة نظراً إلى قلة فعاليتها على المدى الطويل وإلى مجموعة الآثار الجانبية قصيرة وطويلة المدى. يُعدّ المرضى الذين تتفاقم حالتهم عند التخفيض التدريجي لجرعة الستيروئيدات، أو أولئك الذين يحتاجون إلى أكثر من جرعة واحدة من الستيروئيدات الجهازية سنوياً، معتمدين على الستيروئيدات، وينبغي التفكير في استخدام عوامل مثل الثيوبورينات، أو الأدوية البيولوجية، أو الجزيئات الصغيرة الفموية (الشكل ٥) [29].

لا يوصى باستخدام الثيوبورينات (thiopurines) لتحريض هدأة التهاب الكولون التقرحي نظراً إلى بطء بدء مفعولها نسبياً. تشمل المخاوف المتعلقة بالسلامة الخُمج والخبائث، خاصة لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٦٥ عاماً [29].

كانت العوامل المضادة لعامل نخر الورم (TNF) مثل إنفليكسيماب (infliximab)، وأداليموماب (adalimumab)، وغوليموماب (golimumab) أول العلاجات البيولوجية المستخدمة لعلاج التهاب الكولون التقرحي. أظهرت تجربة UC-SUCCESS أن المشاركة بين إنفليكسيماب والأزاثيوبرين (azathioprine) كان أكثر فعالية من استخدام أي منهما بمفرده، حيث حقق ٣٩,٧% من المرضى هدأة خالية من الستيروئيدات مقارنة بـ ٢٢,١% مع إنفليكسيماب وحده و ٢٣,٧% مع الأزاثيوبرين وحده [45]. يمكن استخدام أداليموماب وغوليموماب كعلاج أحادي أو مع معدلات المناعة مثل الثيوبورينات، مما يقلل من خطر تكوين أضداد للعلاج البيولوجي [29].

فيدوليزوماب (vedolizumab) هو ضد أحادي النسيلة يستهدف بشكل انتقائي الأمعاء عبر تثبيط الإنتغرين $\alpha 4\beta 7$ ، مما يمنحه ملف سلامة جيداً. في تجربة GEMINI I حقق ٤٧,١% من المرضى استجابة سريرية مع فيدوليزوماب مقارنة بـ ٣٥,٥% مع السواغ [29].

أوستيكنوماب (ustekinumab) هو ضد أحادي النسيلة يستهدف الوحدة p40 المشتركة بين إنترلوكين-١٢ وإنترلوكين-٢٣. في تجربة UNIFI، حقق ١٥,٦% من المرضى هدأة سريرية مع أوستيكنوماب مقابل ٥,٣% مع السواغ. ميريكيزوماب (mirikizumab) هو ضد أحادي النسيلة يستهدف الوحدة p19 من إنترلوكين-٢٣. في تجربة LUCENT 2، حقق ٤٩,٩% من المرضى هدأة سريرية مع ميريكيزوماب مقابل ٢٥,١% مع السواغ [29].

توفاسيتينيب (tofacitinib)، وهو مثبط غير انتقائي لإنزيم JAK، أظهر فعالية في التجارب السريرية، لكنه يرتبط بآثار جانبية مثل الانصمام الخثاري الوريدي والحلأ النطاقي. يثبط فيلجوتينيب (filgotinib) وأوباداسيتينيب (upadacitinib) بشكل انتقائي إنزيم JAK1. في تجربة U-ACHIEVE، حقق أوباداسيتينيب هدأة سريرية لدى ٥٢% من المرضى مقابل ١٢% مع السواغ [29].

الفصل الثالث: داء كرون (CD)

١-٣- مقدمة:

يتميز داء كرون (CD) بآفات معوية متخطية (skip lesions) (أي مناطق التهابية تتخلل الغشاء المخاطي الطبيعي) في أي مكان في الجهاز الهضمي، ويتضمن التهاباً مزمنًا ناكسًا عابرًا للجدار، يمكن أن يؤدي إلى ألم مزمن في البطن، وإسهال، وانسداد، وآفات حول الشرج. يُعد داء كرون مرضاً متقدماً ومدمراً، يعاني ٢١-٤٧% من المرضى أيضاً من أعراض جهازية خارج معوية، والتي تؤثر بشدة على المرضى بطرائق متعددة، مثل جودة حياتهم والنتائج طويلة المدى، بما في ذلك خطر دخول المستشفى، والاختلاطات، والجراحة [30].

حالياً، يُعد شفاء الغشاء المخاطي الهدف العلاجي المفضل، حيث يُكون للمرضى الذين يُحققون شفاء الغشاء المخاطي نتائج أفضل، بما في ذلك انخفاض خطر الجراحة، وانخفاض معدلات النكس، وتحسن جودة الحياة. خلال العقدين الماضيين، أحدث استخدام العلاجات البيولوجية، مثل مضادات عامل نخر الورم (TNF) (على سبيل المثال، إنفليكسيماب، وأداليموماب، وسيرتوليزوماب)، تحولاً في تدبير داء كرون. تُستخدم هذه الأدوية في مراحل مبكرة من مسار المرض، وتُعتبر الآن العلاج المفضل، خاصةً للمرضى المعرضين لخطر كبير لتطور المرض. على الرغم من أن هذه العلاجات البيولوجية الموجهة تمثل تقدماً ملحوظاً في علاج داء كرون، إلا أن الحاجة إلى إعطائها وريدياً وإمكانية إحداثها تفاعلاً مناعياً تُمثلان عيبين رئيسيين. تشمل العلاجات البيولوجية الأخرى لداء كرون الضد أحادي النسيلة الانتقائي للأمعاء (فيدوليزوماب)، وال ضد أحادي النسيلة لإشارات إنترلوكين-١٢ وإنترلوكين-٢٣ (أوستيكينوماب)، للتحريض الهدأة وصيانتها لدى مرضى داء كرون المتوسط إلى الشديد [30].

٢-٣-التظاهر السريري:

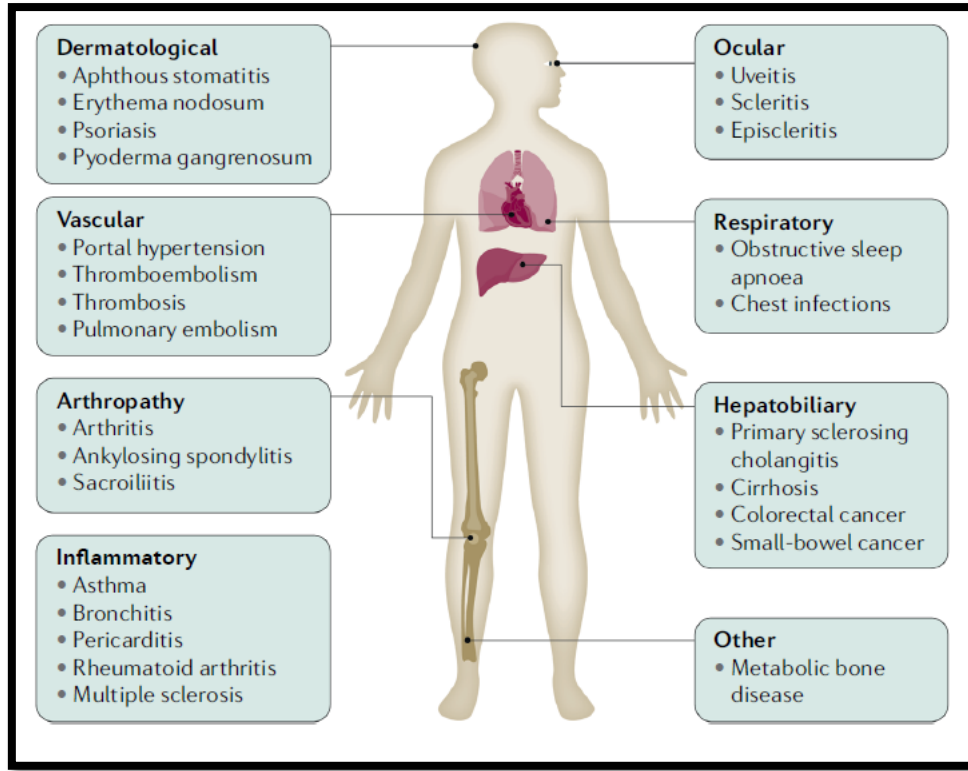
٢-٣-١- الأعراض:

قد تكون الأعراض خفيفة، وغير نوعية، وتعتمد على موقع المرض وشدة، وقد تستمر الأعراض لدى بعض المرضى لسنوات قبل تشخيص داء كرون. يُعدُّ الإسهال وألم البطن من الأعراض الرئيسية التي يُبلغ عنها مرضى داء كرون [46]. تشمل الأعراض الأخرى التعب، وفقدان الوزن، والحمى، وفقر الدم، وتكرار ظهور التواسير أو غيرها من الموجودات حول الشرج (القرحات أو الشقوق). يؤدي انسداد الأمعاء في المرض المضيق (stricturing disease) إلى قلة حركة الأمعاء، مما قد يؤدي إلى أصوات معوية مفرطة النشاط، وغازات، وإقياء [46].

يمكن أن تكون التواسير أو الخزجات من مظاهر المرض الثاقب (penetrating disease). عند وجود خراج، قد يعاني المرضى من أعراض جهازية، مثل الحمى والعرواءات. تعتمد أعراض التواسير على موقعها: الإسهال في التواسير المعوية-المعوية، والأخماج البولية في التواسير المعوية-المثانية أو التواسير المعوية-الإحليلية، وتسرب البراز إلى المهبل في التواسير المعوية-المهبلية، أو تصريف محتويات المعدة أو الأمعاء من الجلد في التواسير المعوية-الجلدية [46].

٢-٣-٢- المظاهر خارج المعوية:

عموماً، توجد المظاهر خارج المعوية لدى ٤٣% من مرضى داء كرون، ويمكن أن تؤثر على أجهزة متعددة في الجسم، بما في ذلك الجهاز العضلي الهيكلي (اعتلال المفاصل المحوري والمحيطي، والتهاب المفاصل، والتهاب الفقار اللاصق)، والفم (التهاب الفم القلاعي)، والعين (التهاب العنبية، والتهاب الصلبة، والتهاب ظاهر الصلبة)، والجلد (تقيح الجلد الغنغريني، والصدف، والحمامي العقدة)، والجهاز الكبد الصفراوي (التهاب الطرق الصفراوية المصلب البديئي) (الشكل ٦) [46].



الشكل (٦): المظاهر خارج المعوية والاختلالات في داء كرون [46]

٣-٣- التقييم التشخيصي:

يهدف التقييم التشخيصي للمريض المشتبه في إصابته بداء كرون إلى استبعاد الأسباب الأخرى للأعراض، وتشخيص داء كرون، وتحديد شدته. قد يُشتبه في تشخيص داء كرون لدى المرضى الذين يعانون من مظاهر سريرية متوافقة، بما في ذلك الأعراض (مثل الألم في الربع السفلي الأيمن من البطن، والإسهال المتقطع المزمن، والإرهاق، وفقدان الوزن) والفحوص المخبرية (مثل فقر الدم، ونقص فيتامين B12، ونقص فيتامين D) [30].

يُشخص داء كرون بناءً على النتائج الشعاعية والتنظيرية والنسجية التي تُظهر التهاباً قطعياً وعابراً للجدار في لمعة الجهاز الهضمي لدى مريض يعاني من أعراض سريرية متوافقة. تُعد الفحوص المخبرية مُكملة لتقييم شدة داء كرون واختلالاته، ولكنها لا تُثبت التشخيص [30].

٣-٣-١ - الفحوص المخبرية:

تشمل فحوص الدم للمرضى المشتبه في إصابتهم بداء كرون ما يلي: تعداد الدم الكامل، والتحاليل الكيميائية للدم بما في ذلك الشوارد ووظائف الكلية ووظائف الكبد وسكر الدم، ومستويات الحديد والفيريتين وفيتامين D وفيتامين B12، وألبومين المصل، والبروتين الارتكاسي C (CRP) [46]. البروتين الارتكاسي C (CRP) في المصل هو أحد مُتفاعلات الطور الحاد، ويرتفع مع الفعالية الالتهابية، ويُلاحظ لدى بعض مرضى الداء المعوي الالتهابي. قد تُساعد المستويات المرتفعة من CRP في التمييز بين مرضى IBD والمرضى الذين يعانون من أعراض ناجمة عن اضطرابات أخرى (مثل متلازمة الأمعاء الهیوجة) [47]. وقد أُفيد بأن مستويات CRP ترتبط بفعالية داء كرون [19] [20].

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الإسهال، تُرسل عينه براز للزرع، والفحص بحثاً عن البويضات والطُفيليات، وسموم المطثية الصعبة. على الرغم من أن اختبارات الكالبروتكتين أو اللاكتوفيرين في البراز لا تُستخدم روتينياً لتشخيص داء كرون، إلا أنها قد تُساعد في التمييز بين مرضى IBD والمرضى المصابين بمتلازمة الأمعاء الهیوجة [42].

٣-٣-٢ - التنظير الهضمي:

يُجرى تنظير الكولون مع تنبيب الجزء الانتهائي من اللفائفي (ileocolonoscopy) (بما في ذلك خزعات من الغشاء المخاطي) لتقييم الاشتباه في الإصابة بداء كرون اللفائفي الكولوني. تشمل المظاهر التنظيرية تقرحات بؤرية مجاورة لمناطق ذات مخاطية سليمة، بالإضافة إلى تغيرات مخاطية عقدية تؤدي إلى مظهر حصيات. أثناء تنظير الكولون، تُؤخذ خزعات من الكولون الأيمن والأيسر والمستقيم، حتى لو كانت نتائج التنظير طبيعية، وذلك لتقييم وجود أدلة نسيجية على الالتهاب. تشمل النتائج النسيجية تقرحات بؤرية والتهاباً حاداً ومزمنًا. عادةً ما تكون هذه النتائج تأكيدية وليست تشخيصية. قد تُلاحظ حبيومات لدى ما يصل إلى ٣٠% من مرضى داء كرون، وهذه النتيجة النسيجية تدعم التشخيص، ولكنها ليست ضرورية لإثباته [48].

يُجرى التنظير الهضمي العلوي مع خزعاتٍ من المعدة والأمعاء الدقيقة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بداء كرون ولديهم أعراض هضمية علوية (عسر الهضم، والشبع المبكر، والغثيان، والإقياء). تشمل الموجودات التنظيرية المتوافقة مع داء كرون تقرحات المري، والتهاب المعدة، والتهاب/تقرحات العفج. يوفر تنظير الكبسولة طريقةً بديلةً لتصوير مخاطية الأمعاء الدقيقة دون التعرض للإشعاع. لا ينبغي إجراء تنظير الكبسولة للمرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بتضييق معوي [48].

٣-٣-٣ - تحديد فعالية المرض:

مشعر فعالية داء كرون (CDAI) هو أداة طوّرت لأول مرة عام ١٩٧٦، وتُستخدم لقياس الأعراض لدى مرضى داء كرون (الجدول ١). يُستخدم هذا المشعر روتينياً في جميع التجارب السريرية التي تُجرى على الأدوية المستخدمة لعلاج داء كرون، وذلك لتحديد الاستجابة أو هدأة المرض [49].

الجدول (١): مشعر فعالية داء كرون (CDAI) [49]

المتغير	الوصف	عامل التضاعف
عدد مرات التبرز السائل	مجموع ٧ أيام	٢ ×
ألم في البطن، مدرّج من ٠ إلى ٣ حسب الشدة	مجموع تقييمات ٧ أيام	٥ ×
الحالة العامة، مدرّجة من ٠ (جيد) إلى ٤ (سيء جداً)	مجموع تقييمات ٧ أيام	٧ ×
اختلاطات خارج الأمعاء	تُضاف نقطة واحدة لكل اختلاط	٢٠ ×
استخدام أدوية الإسهال (٠ = لا؛ ١ = نعم)	الاستخدام خلال الأيام السبعة السابقة	٣٠ ×
كتلة البطن (٠ = لا شيء، ٢ = مشكوك فيه، ٥ = مؤكد)		١٠ ×
الهيماتوكريت (الهيماتوكريت المتوقع - الملاحظ)	الهيماتوكريت المتوقع للذكور هو ٤٧ وللإناث هو ٤٢	٦ ×
وزن الجسم	١ - (المثالي/الملاحظ) × ١٠٠	١ ×

تُعرّف هدأة داء كرون عندما يكون CDAI أقل من ١٥٠. ويُعرّف المرض الشديد عندما يكون CDAI أكبر من ٤٥٠ [49].

٤-٣- الإنداز:

٤-٣-١- مسار المرض:

بالنسبة للعديد من مرضى داء كرون، تكون الأعراض مزمنة ومتقطعة، ولكن مسار المرض قد يختلف. قد يعاني بعض المرضى من مسار مستمر ومتقدم للمرض الفعّال، بينما يختبر قرابة ٢٠% من المرضى هدأة مطولة بعد التشخيص الأولي [49]. يمكن أن يؤدي التهاب الأمعاء المزمن إلى اختلاطات مثل التضيقات، أو التآسور، أو الخراج. أظهرت دراسة حشدية سكانية أن خطر الإصابة باختلاطات معوية بين مرضى داء كرون بلغ ٥٠% بعد ٢٠ عاماً من التشخيص [50].

٤-٣-٢- خطر الجراحة:

يحتاج العديد من مرضى داء كرون في النهاية إلى تدخل جراحي. على الرغم من أن التقدم في العلاج الطبي قد تزامن مع انخفاض معدلات الاستئصال الجراحي لدى مرضى داء كرون، إلا أن الجراحة غالباً ما تكون ضرورية في حالات انسداد الأمعاء، أو الخراجات، أو الانتفاخ، أو الأمراض المقاومة للعلاج. يبلغ خطر الاستئصال الجراحي لداء كرون خلال ١٠ سنوات ما يقرب من ٥٠% [30].

٤-٣-٣- خطر الإصابة بالسرطان:

يُحتمل أن يكون خطر الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم في حالات داء كرون المزمن الذي يصيب الكولون مماثلاً لخطر التهاب الكولون التقرحي. ومع ذلك، لم تتوصل جميع الدراسات إلى هذه الاستنتاجات، وبالتالي لا يزال حجم الخطر لدى مرضى داء كرون غير واضح [51].

أُبلغ عن زيادة في حالات سرطان الخلايا الحشوية في الشرج والجلد، والسرطانة الغدية للأمعاء الدقيقة، وسرطان الثدي عشر، وسرطان الخصية، وابيضاض الدم لدى مرضى داء كرون، على الرغم من أن قوة هذه الارتباطات غير واضحة [51].

٥-٣- العلاج والتدبير:

٥-٣-١- العلاج الدوائي:

يُقسَّم العلاج الدوائي لداء كرون عادةً إلى مرحلتين: تحريض الهدأة وعلاج الصيانة. تهدف المرحلة الأولى إلى السيطرة على الالتهاب في غضون ثلاثة أشهر، بينما تُركّز الثانية على إطالة الفترة الخالية من الأعراض. يعتمد اختيار العلاج على شدة المرض والمخاطر الفردية للمريض.

المرض الخفيف إلى المتوسط:

- الميسالامين (حمض ٥-أمينوساليسيليك) (5-ASA) وسلفاسالازين: لهما تأثير مضاد للالتهاب، لكن فعاليتيهما في داء كرون أقل تأكيداً مقارنةً بالتهاب الكولون النُّحْري. تُستخدم في الأشكال الخفيفة للمرض الكولوني، لكنّها غير فعّالة في إصابة الأمعاء الدقيقة [48].
- الستيرويدات: تُستخدم لتحريض الهدأة خلال النوبات الحادة، خاصة في الأشكال المتوسطة إلى الشديدة، لكن يجب تجنب استخدامها طويل الأمد بسبب آثارها الجانبية [48].
- المعدّلات المناعية (مثل أزاثيوبرين ١,٥-٢,٥ مغ/كغ/يوم، ميثوتريكسات ١٥-٢٥ مغ أسبوعياً): تُستخدم لعلاج الصيانة، لكنّها بطيئة المفعول (٨-١٢ أسبوعاً)، لذا تُدمج أحياناً مع الستيرويدات [48].

المرض المتوسط إلى الشديد (بما في ذلك النواسير):

- الستيرويدات: تُستخدم بحذر لتحريض الهدأة.
- المعدّلات المناعية: تُقلّل المناعة ضدّ العلاجات البيولوجية، وتعدّ مشاركتها مع مضادات TNF أكثر فعالية من العلاج الأحادي [48].

- مضادات TNF (إنفليكسيماب، أداليموماب): تُثبِّط السيتوكينات الالتهابية، وتظهرُ فعاليتها خلال أسبوعين. تُستخدَم في الحالات المُقاومة للاستيروئيدات أو للمعدلات المناعية، ولعلاج النواسير. يجبُ الحذرُ في المرضى المُصابين بأمراض إزالة النخاعين أو قصور القلب [48].
- مُثبِّطات هجرة الكريات البيضاء (مثبِّطات الإنتغرين $\alpha 4\beta 7$) (فيدوليزوماب): تمنع ارتباط الخلايا التائية بالغشاء المخاطي المعوي، وتأثيرها بطيء (١٠ أسابيع) لكنها آمنة [48].
- مُثبِّطات إنترلوكين ٢٣/١٢ (أوستيكنوماب، ريسانكيزوماب) فعالة في حالات فشل العلاجات السابقة، وملف سلامتها جيّد [48].
- مُثبِّطات JAK (أوباداسيتينيب): تظهرُ فعاليتها خلال أسبوعين، لكنها تزيدُ خطرَ الحلا النطاقي [48].

في ٢٠٢١، أوصت الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (American Gastroenterology Association) (AGA) باستخدام إنفليكسيماب كخطٍ أوّل لعلاج النواسير [52].

٥-٣-٢- التّدير الجراحي:

يُوصى بالجراحة عند حدوث اختلاطات داء كرون، مثل انسداد الأمعاء بسبب التضيّقات الليفية، أو النواسير رغم العلاج الدوائي المناسب، أو الخزّاجات المتكرّرة، أو انتقَاب الأمعاء، أو وجود خلل التّشج أو السرطان، أو المرض المُقاوم للعلاج. تشملُ الخيارات الجراحية استئصال الأمعاء أو رَأب التّضيّق لعلاج التّضيّقات الليفية، وهو الاستطباب الجراحي الأكثر شيوعاً [48].

توصي الجمعية الأمريكية لجراحي الكولون والمستقيم باستئصال الكولون الكلي مع مفاغرة شرجية مُستقيمية أو استئصال الكولون والمستقيم الكلي لمرضى كرون الكولوني المُصابين بخلل تشج غير قابلٍ للاستئصال بالمنظار، أو خلل التّشج مُتعدّد البؤر، أو سرطان الكولون، نظراً إلى ارتفاع خطر السرطان المُترامن (١٤-٤٠%) ومعدلات خلل التّشج المُتعدّد [53].

الفصل الرابع: الألبومين و CRP في الداء المعوي التهابي

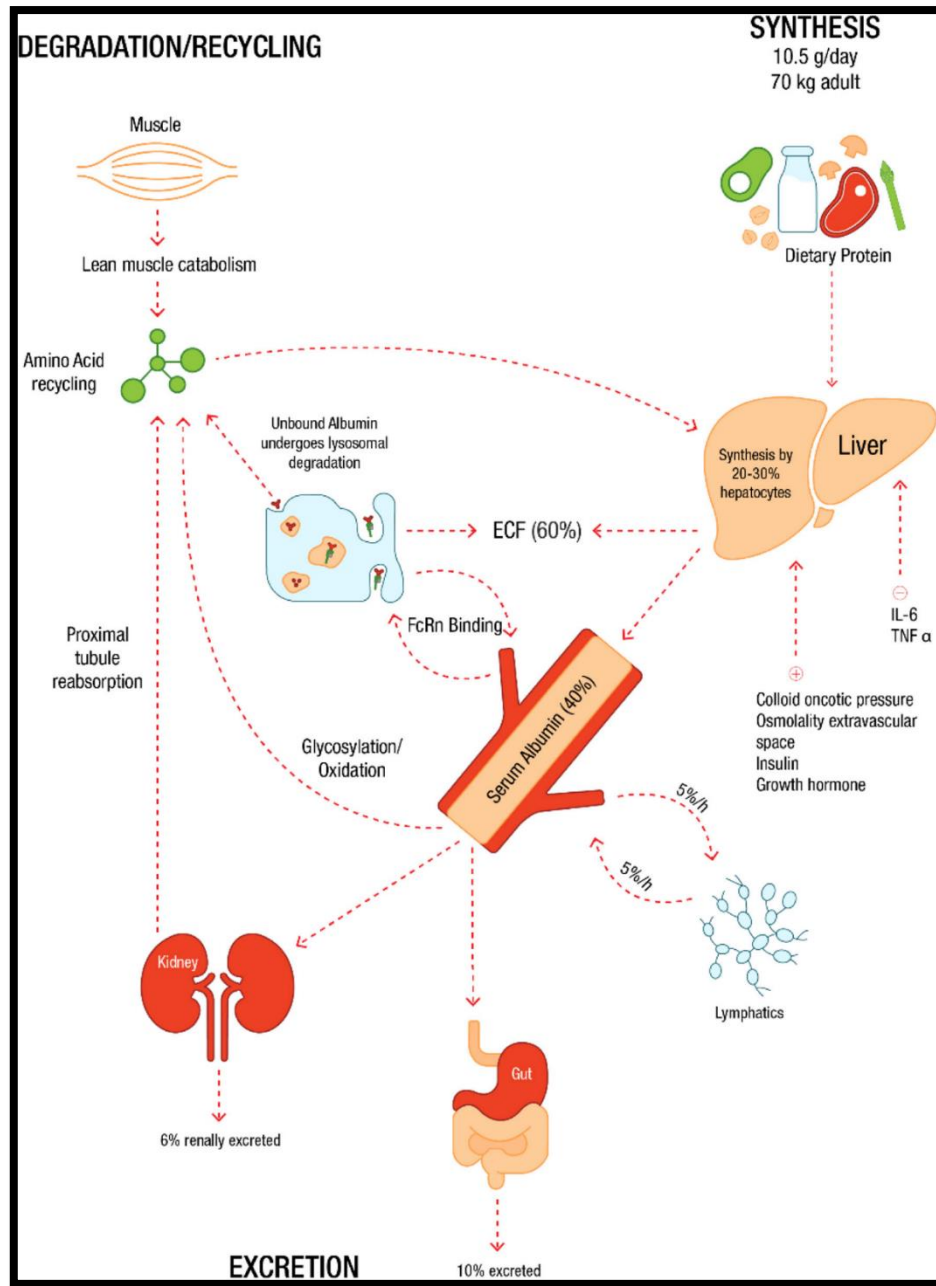
١-٤- مقدمة عن الألبومين:

الألبومين هو البروتين السائد في كل من البلازما والحيز خارج الأوعية الدموية، حيث توجد غالبية (٦٠%) . يتكوّن الألبومين من ٥٨٥ حمضاً أمينياً ببنية ثلاثية على شكل قلب [54]. في الفرد السليم القياسي الذي يبلغ وزنه ٧٠ كغ، يتراوح إجمالي الألبومين الجسم من ٢٥٠ إلى ٣٠٠ غرام، أو ٣% من إجمالي بروتين الجسم [13].

نظراً إلى أهمية الأدوار الفيزيولوجية للألبومين، الموضحة في (الجدول ٢)، وقيمة تركيزه في الدوران الدموي في الطب السريري، فإن فهم توازن الألبومين له قيمة أساسية، كما هو موضح في (الشكل ٧). يحدث اصطناع الألبومين فقط في الكبد، حيث تنتج الخلايا الكبدية حوالي ١٥٠ مغ/كغ/يوم لدى البالغين الأصحاء [54]. يمكن زيادة هذا المعدل إلى ٢,٧ مرة من المعدل الطبيعي [13]. يتم الحفاظ على معدلات الاصطناع حتى المرض الكبدي في المرحلة الأخيرة حيث تكون ٢٠-٣٠% فقط من خلايا الكبد مسؤولة عن الاصطناع في أي وقت. العوامل الأساسية التي تدفع إلى الاصطناع هي تغير الضغط الجرمي الغرواني في البلازما وأوزمونية الحيز خارج الأوعية الدموية [54]. في حالة الصحة، يحدث فقدان الألبومين بشكل أساسي عن طريق استقلابه (٨٤%)، في حين أن الإطراح عن طريق الكلية (٦%) والجهاز الهضمي (١٠%) يكون طفيفاً نسبياً [13]. يتم حماية الألبومين من الاستقلاب عن طريق الارتباط بمستقبل Fc الوليدي (neonatal Fc receptor) (FcRn)، والمعروف أيضاً باسم مستقبل Brambell [55]، الموجود على أنواع متعددة من الخلايا، مما يتيح إعادة تدوير حوالي نصف الألبومين (الشكل ٨). وبالتالي، فإن للألبومين عمر نصف طويل (١٧-١٩ يوماً)، على عكس غالبية البروتينات في الدوران الدموي [13] [54].

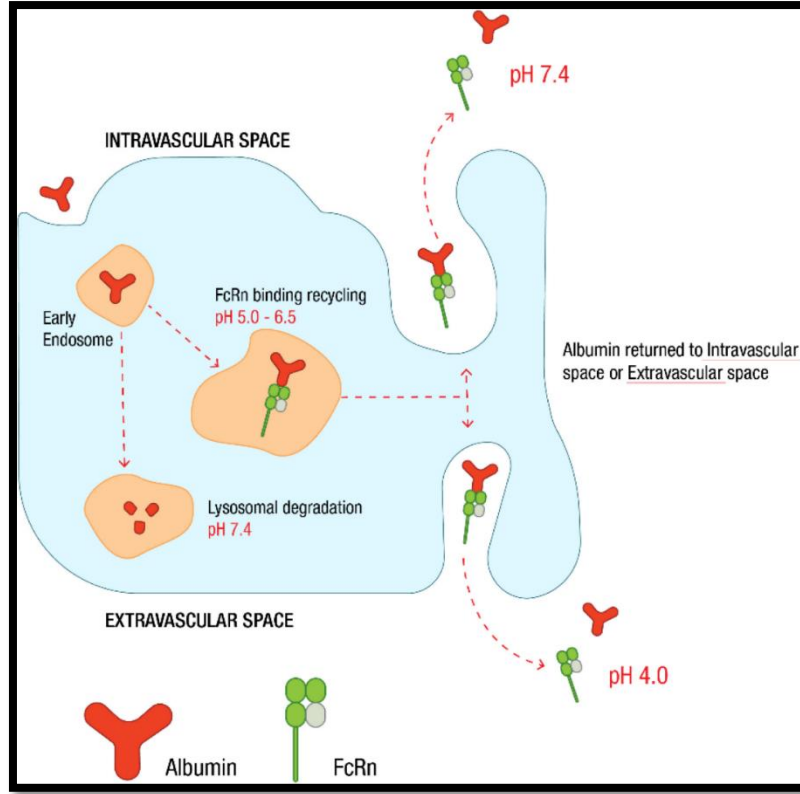
الجدول (٢): الأدوار الفيزيولوجية للألبومين [13]

الآلية	الدور الفيزيولوجي
الألبومين هو البروتين السائد في الحيز داخل الأوعية الدموية، ويشكل ٧٥-٨٠% من الضغط الجرمي داخل الأوعية الدموية	الضغط الجرمي داخل الأوعية الدموية
لألبومين شحنة جزيئية سالبة قوية مما يؤدي إلى الارتباط بمجموعة واسعة من الكاتيونات (الشوارد الموجبة)	التوازن الحمضي القاعدي
يرتبط الألبومين بعدد من الشوارد المعدنية ما يمنعها من تحفيز التفاعلات التي من شأنها أن تنتج الجذور الحرة	مضاد للأكسدة
تثبط تراكُم الصفائح الدموية لتكوين سُدادة الصفائح الدموية وتحييد العامل Xa بواسطة مضاد الثرومبين III من شلال التخثر	مضاد للتخثر
التوسط في الاستجابات الالتهابية وتقليل الضرر التأكسدي، على الرغم من عدم فهم الآلية الدقيقة جيداً	تثبيت الطبقة البطانية والحفاظ على نفوذية الشعيرات الدموية الطبيعية
يرتبط الألبومين بمجموعة واسعة من الجزيئات، بما في ذلك الشوارد المعدنية، والغازات، والجزيئات الداخلية (الكوليسترول والأحماض الدهنية والبيروبين والثيروكسين)، والمواد الخارجية (السُموم والأدوية)، وذلك بسبب مواقع الارتباط المتعددة لجزيء الألبومين. وهذا الارتباط له آثار على قابلية ذوبان هذه المواد ونقلها واستقلابها وإزالة السُموم منها، وبالنسبة للأدوية، قد يكون هذا بمثابة وسيلة لتعزيز تأثيراتها العلاجية	الارتباط والنقل



الشكل (٧): التوازن الداخلي للألبومين [13]

يُصنَّع الألبومين بواسطة الكبد، ويتأثر معدّل تصنيعه إيجاباً بتوافر الركيزة وسلباً بالضغط الأسموزي الغرواني والعوامل القابلة للدوبان الدورانية. يتوزّع الألبومين المُصنَّع بين الحيز داخل الأوعية الدّمويّة وخارجها. يدور الألبومين داخل الأوعية الدّمويّة عبر الجهاز اللمفاوي، مع الحفاظ على تركيزٍ مصليّ ثابتٍ نسبياً في حالة الصّحّة، بدعمٍ من الارتباط بمُستقبل FcRn الذي يُقلّل من تدركه. تحدث مُعظم دورة الحياة من خلال آليات إعادة التدوير، مع إطراح نسبةٍ صغيرةٍ عبر الكلية والجهاز الهضمي [13].



الشكل (٨): إعادة تدوير الألبومين بواسطة FcRn [13]. ينتج عمر النصف الممتد للألبومين عن إعادة التدوير التي تحدث من خلال التفاعل مع مستقبل FcRn الموجود داخل الخلايا البطانية والظهارية. يعمل ارتباط FcRn على إنقاذ الألبومين من التحلل الليزوزومي مع العودة في النهاية إلى الحيز داخل الأوعية الدموية أو خارج الأوعية الدموية [13].

٢-٤- تركيزات الألبومين في الدوران الدموي:

يُعد تركيز الألبومين في المصل أحد أكثر الفحوص المخبرية شيوعاً. لا تُلاحظ المستويات المصلية المرتفعة إلا في حالات الجفاف الشديد. لم يبلغ في الأدبيات الطبية عن ارتفاع تركيزات الألبومين بشكل مزمن (فرط ألبومين الدم) في غياب إعطاء الألبومين من مصادر خارجية. وبالتالي، فإن تفسير مستويات الألبومين يتطلب فهم القيم الطبيعية والمنخفضة [13].

٢-٤-١ - المجال الطبيعي:

المجال الفزيولوجي الطبيعي للألبومين واسع نسبياً ويتراوح ما بين ٣٥-٤٥ غ/لتر. وفي الفرد السليم، يعكس التركيز، على الأقل جزئياً، كفاءة مسارات إنقاذ FcRn ويظل مستقرًا نسبياً بمرور الوقت، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى استقرار التوزيع ومعدلات الاصطناع والتحلل على الرغم من الشيخوخة [13]. وعلى الرغم من أن تركيزات ألبومين المصل قد تنخفض بنحو ٠,٢-٠,٨ غ/لتر لكل عقد بعد سن ٧٠ عاماً [56]، فقد كانت مثل هذه الدراسات محدودة بسبب عدم القدرة على استبعاد المراضة المتزامنة التي قد تسبب هذا التأثير. وقد أبلغ عن مستويات ألبومين متوسطة تبلغ ٤١ غ/لتر لدى الرجال والنساء الأصحاء الذين تتراوح أعمارهم بين ٧٠ و ٩٠ عاماً [56]. لذلك، لا ينبغي أن يُعزى انخفاض ألبومين المصل إلى الشيخوخة في حد ذاتها. الاستثناء من استقرار تركيزات الألبومين طوال العمر المرتبط بالصحة الجيدة هو التركيزات المنخفضة أثناء الحمل الصحي غير المختلط، مع انخفاض المستويات تدريجياً بما يصل إلى ١٠ غ/لتر مع تقدم الحمل [57]. من المفهوم عموماً أن هذا يحدث نتيجة للتأثير المخفف لتوسع حجم البلازما أثناء الحمل.

يبدو أن مستوى الألبومين الفعلي للأفراد ضمن مجموعة سكانية صحية له أهمية. ففي دراسات سكانية كبيرة جداً، كان معدل الوفيات لجميع الأسباب بعد متابعة طويلة أقل بشكل ثابت لدى الأشخاص الذين كانت مستويات الألبومين في مصلهم ضمن المجال الطبيعي المرتفع [13]. ووجدت إحدى هذه الدراسات أن مستوى الألبومين البالغ ٤٣ غ/لتر أدى إلى زيادة معدل الوفيات بنسبة ١٨% مقارنةً بمستوى الألبومين البالغ ٤٥ غ/لتر، وهو حجم تأثير زاد مع انخفاض مستويات الألبومين [58]. وعلى نحو مماثل، في دراسة أمريكية، كان معدل الوفيات أعلى بنسبة ١٥٠% على مدى فترة متابعة متوسطة تبلغ ١٢ عاماً لدى الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن ٧٠ عاماً بمستوى ألبومين أقل من ٣٨ غ/لتر أو لدى الذكور الذين تتراوح أعمارهم بين ٢٠ و ٦٩ عاماً بمستوى ألبومين أقل من ٤١ غ/لتر [59]. وكانت هذه الارتباطات مستقلة عن النتائج الكيميائية الحيوية الأخرى.

الآثار السريرية للمناقشة المذكورة أعلاه مزدوجة. أولاً، ينبغي أن يكون الألبومين الذي يقل عن المستوى الصحي للفرد، حتى في كبار السن، إشارة إلى وجود أو تطور مرض مزمن يؤثر على توازن الألبومين، وينبغي التحقيق فيه بشكل مناسب. ثانياً، ينبغي أن يتطلب تركيز الألبومين قبل المرض (أي أثناء الصحة الجيدة) المزيد من الاهتمام كواسم يُوقر نظراً ثاقبة للإنذار العام، وأن تعكس كفاءة مسارات إنقاذ FcRn (ذات الصلة بالعلاج بالأضداد وحيدة النسيلة)، وتُمكن من تفسير المستويات المنخفضة في الفرد بشكل أفضل، بدلاً من الاعتماد على "القيم الطبيعية" [13].

٢-٤-٢ - نقص ألبومين الدم:

ينطوي نقص ألبومين الدم على أربع آليات مُحتملة: إعادة توزيع الألبومين من الحيز داخل الأوعية الدموية، وزيادة الهدم (catabolism)، وزيادة الفقد عبر الجهاز الهضمي و/أو الجهاز الكلوي، ومعدل غير كافٍ من الاصطناع لتلبية الطلب، وهو نادراً ما يكون السبب الوحيد لنقص ألبومين الدم، على الرغم من أنه من المرجح أن يُشارك في معظم السيناريوهات السريرية [13] [60].

٣-٤-٣ - العلاقة بين الألبومين والحالة التغذوية:

أدى الارتباط الشائع بين نقص ألبومين الدم وسوء التغذية إلى فكرة استخدام ألبومين المصل كعلامة على سوء التغذية. ومع ذلك، يتم الحفاظ على مستويات ألبومين المصل الطبيعية عادةً في حالات المجاعة بسبب انهيار مخازن البروتين في العضلات والأنسجة الأخرى التي تمكن اصطناع الألبومين من الاستمرار [13]. هذا جنباً إلى جنب مع إعادة توزيع مخازن الألبومين وانخفاض الهدم التي تحافظ على تركيزات طبيعية من الألبومين داخل الدوران الدموي حتى يحدث سوء التغذية الشديد. ومع ذلك، عندما يُوقر تناول النظام الغذائي كمية كافية من السعرات الحرارية ولكنه ناقص البروتين، فقد يتطور نقص ألبومين الدم بشكل أسرع حيث لا يتم تعبئة مخازن البروتين بشكل كافٍ في هذا الموقف للحفاظ على اصطناع البروتين [61].

وبالتالي، فإنَّ علاقة ألبومين المصل بالحالة التغذوية معقدة. لا يُعدُّ ألبومين المصل مؤشراً حيوياً مباشراً لحالة البروتين الغذائي، والأهمُّ من ذلك، أنَّ القيم الطبيعية لا تستبعد سوء التغذية البروتينية. تُشير المستويات المنخفضة والمستويات الطبيعية في حدِّها الأدنى إلى تعبئة مخازن البروتين مع التسوية اللاحقة لكتلة الجسم الخالية من الدهون وأنَّ زيادة الوارد من البروتين يجب أن تؤخذ في الاعتبار بجدية في محاولة لمنع و/أو تصحيح فقدان كتلة الجسم الخالية من الدهون [13].

٤-٤- الألبومين والالتهاب الحاد:

يُعدُّ الألبومين "متفاعلاً سلبي الطور" حيث يضطرب توازنه الداخلي غالباً في ظل وجود التهاب حاد. وقد اعتُبر هذا خطأً أنه يحدث نتيجة لضعف اصطناع الألبومين. ومع ذلك، لا يمكن أن يكون الانخفاض الحاد في مستويات ألبومين المصل نتيجة أساسية لانخفاض اصطناع الألبومين نظراً إلى عمر النصف الطويل. بدلاً من ذلك، يجب فقدان الألبومين من الحيز داخل الأوعية الدموية من خلال ارتفاع معدل الهروب عبر الشعيرات الدموية و/أو زيادة الهدم [13]. يمكن لمعدل اصطناع الألبومين أن ينخفض أو يزداد أو لا يتغيّر استجابةً لمحفز التهابي. ومن المفترض أنَّ الدافع إلى زيادة اصطناع الألبومين في وجود نقص ألبومين الدم غالباً ما يكون أكبر من التأثيرات المثبطة للسيتوكينات [13].

تُشير معظم الدراسات إلى التأثير الأقصى للأذية والالتهاب على تركيز الألبومين في غضون ساعات إلى أيام [62]، ممَّا يؤكِّد أنَّ الآلية الرئيسية المحتملة هي من خلال فقدان وزيادة الهدم وليس من خلال انخفاض الاصطناع. ومع ذلك، يبدو أنَّ مدة التأثير على الألبومين متنوعة للغاية ومرتبطة بالمرض الأساسي وفترة الالتهاب [13].

٤-٥- الألبومين والداء المعوي الالتهابي:

إنَّ مفتاح اتخاذ القرار المناسب فيما يتعلق بمستويات الألبومين الدورانية لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي هو فهم معدل تقلب (turnover) وأهمية المستويات المقاسة [13].

٥-٤-١ - مُعدّل تقلّب الألبومين في الداء المعوي التهابي:

إنّ زيادة خسارة الألبومين هي المُحرّك الأساسي لتطوّر نقص ألبومين الدّم لدى مرضى الداء المعوي التهابي. تُعدّ قدرته معدّلات اصطناع الألبومين على المعاوضة محدودة، بسبب التأثيرات المُنبطة للسيتوكينات الالتهابية على الخلايا الكبدية، والإمدادات المحدودة المُحتَمَلة من الأحماض الأمينية بسبب التعب غير الكافية للبروتينات المُحيطة، ومن سوء الوارد الغذائي [13].

كانت هناك دراسات محدودة حول خسائر الألبومين في الجهاز الهضمي لدى مرضى الداء المعوي التهابي. وينبُع هذا إلى حدّ كبير من التحدّيات الفنية المُرتبطة بقياسه. ترتبط عملية تصفية الألبومين الموسوم بالكروم ٥١، إمّا عن طريق تسريب لألبومين الموسوم مُسبقاً في المُختبر أو ببساطة عبر إعطاء كلور الكروم ٥١ عن طريق الوريد (حيث يرتبط الجزء الأكبر منه بالألبومين)، بعدد من المُشكلات المُرتبطة بها وقد استُبدلت بتصفية بروتين بديل، هو ألفا-١-أنتيتريبسين [13]. هذا البروتين وفير في المصل، بحجم جزيئي مُماثل للألبومين، ولا يتم امتصاصه أو إفرازه في لمعة الأمعاء، ومقاوم للتحلل البروتيني اللّمعني. ومع ذلك، فإنّه يتحلّل بسهولة في ظلّ الظروف الحمضية وبالتالي فهو غير مفيد لتقييم الخسائر المعدية [13]. يتطلّب قياس تصفيته جمع براز لمدة ٣ أو ٤ أيّام ومعرفة المستويات المصالية. توفّر الطرائق المُبسّطة باستخدام، مسحة براز واحدة، على سبيل المثال، في أفضل الأحوال بيانات نوعية فقط (وليس بيانات كمية) [63]. وبالمثل، خضعت تقنيات مقايسة المُمتز المناعي المرتبط بالإنزيم (enzyme linked immunosorbent assay) (ELISA) لقياس الألبومين داخل عينة براز واحدة لتقييم محدود في الأفراد الأصحاء ولم تُدرَس بعد في السكّان المُصابين بأمراض الجهاز الهضمي [64]. في المرضى المُصابين بالداء المعوي التهابي، يرتفع مُعدّل تصفية ألفا-١-أنتيتريبسين لدى أولئك الذين لديهم أدلّة على وجود مرض التهابي فعّال، ولكن لم يُبلّغ عن العلاقة الكمية بين مُعدّل تصفية ألفا-١-أنتيتريبسين وفعالية الداء المعوي التهابي إلّا في دراسة مستقبلية أُجريت على ٢٦ مريضاً مُصاباً بداء كرون اللّفانفي [65]. في هذه الدراسة، لم يعد مُعدّل تصفية ألفا-١-أنتيتريبسين إلى

الطبيعي مع الزوال السريري للهجمة، مما يُشير إلى ارتفاع خسائر الألبومين في الجهاز الهضمي في غياب المرض المصحوب بأعراض. من وجهة نظر نظرية، فإن العلاقة بين ارتفاع ألفا-1-أنتيتريبسين في البراز والداء المعوي الالتهابي الفعال منطقية، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من التحقيق في هذا الأمر لتعزيز الفهم الأساسي الحالي [13].

يبدو أن هناك حجماً أكبر من الأدبيات التي تُقيم خسائر الألبومين في البول لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي. يرتفع الألبومين في البول، سواء تم التعبير عنه بنسبة الألبومين إلى الكرياتينين أو بقيمته المطلقة، عموماً بالتزامن مع المرض الفعال [66]. ومع ذلك، فإن حجم خسائر الألبومين في البول صغير جداً (بيلة ألبومين مجهريّة) (microalbuminuria) وبالتالي من غير المرجح أن يسهم بشكل كبير في تطور نقص ألبومين الدم لدى هؤلاء المرضى. تكمن قيمة تحديد إخراج الألبومين في البول لدى مرضى نقص ألبومين الدم في تقييم الأسباب الأخرى لأمراض الكلية أو تفاعلات الأدوية، على الرغم من اقتراح نسبة الألبومين إلى الكرياتينين كعلامة على فعالية المرض [13].

يعد تفسير مستويات الألبومين أثناء الحمل لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي مُعقداً بسبب انخفاضها التدريجي على مدار فترة الحمل في حد ذاته مع عدم وجود فرق واضح بين النساء السليمات والنساء المصابات بالداء المعوي الالتهابي [67]. لقد قامت دراسة راجعة صغيرة واحدة فقط بتقييم مستويات الألبومين كعلامة على المرض الفعال في الحمل ولم تجد أي ارتباط [67].

في مثل هذا الوضع، قد يُعتبر ألبومين المصل غير مُفيد خاصّة في تحديد فعالية المرض ولكن انخفاضه بمقدار أكثر من ١٠ غ/لتر من مستويات ما قبل الحمل أو في الثلث الأول من الحمل قد يُعد علامة إنذارية لوجود مرض فعال أو مشاكل غير ذات صلة مثل ما قبل الإرجاج. قد تُقدّم الأبحاث الإضافية في هذا المجال مزيداً من التوضيح لدور الألبومين، إن وُجد، في مراقبة فعالية المرض لدى النساء الحوامل المصابات بالداء المعوي الالتهابي [13].

٥-٤-٢- ألبومين المصل كمؤشر لفعالية داء كرون وكواسم إنذاري:

في داء كرون، حدّدت غالبية الأوراق البحثية التي راجعت الألبومين في سياق فعالية المرض ارتباطاً سلبياً بالمُشعرات السريرية لفعالية المرض، وبالواسمات الكيميائية الحيوية لفعالية المرض بما في ذلك البروتين التفاعلي-C (CRP) والبروتينات البرازي، وشفاء المخاطية بالتنظير الهضمي [68] [69] [70]. على الرغم من الأهمية الإحصائية للعلاقة المذكورة في هذه الدراسات، إلا أن الارتباط كان ضعيفاً عموماً. فضلاً عن ذلك، أفادت تلك الدراسات أن مستويات القطع للألبومين التي تعكس فعالية المرض تتراوح بين ٣٤ إلى ٣٨ غ/لتر، وهي في الأساس مستويات ضمن المجال "الطبيعي"، مما يجعل تفسير مستوى الألبومين المعزول في الفرد أمراً صعباً. لذلك، فإن تطبيق تركيز الألبومين المعزول كواسم حيوي لفعالية المرض في داء كرون محدود [13].

تمّ التوصل إلى محاولات لتحسين تقييم فعالية المرض باستخدام الألبومين من خلال الجمع بين الألبومين وواسمات كيميائية حيوية أخرى بما في ذلك الكالبروتين البرازي والبروتين التفاعلي-C [68] [69] [70]. وعلى الرغم من أن هذه الأحرار المركبة تمنح تحسناً إضافياً في التنبؤ بفعالية المرض في داء كرون، فإن زيادة الفائدة في مثل هذا التقييم لا تحل محل الحاجة إلى طرائق تقييم موضوعية أخرى مثل التنظير الهضمي، أو التصوير الصدوي المعوي، أو تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي.

٥-٤-٣- ألبومين المصل كمؤشر لفعالية التهاب الكولون التقرحي وكواسم إنذاري:

في التهاب الكولون التقرحي، تعكس قيمة ألبومين المصل في تقييم فعالية المرض تلك التي لوحظت في داء كرون، وإن كان ذلك مع ارتباط أقوى قليلاً بجميع النتائج [19] [71] [72]. كانت القيم الحديثة للألبومين للتنبؤ بشفاء المخاطية في هذه الدراسات ضمن مجال الألبومين الطبيعي وتراوح بين ٤٢ إلى ٤٤ غ/لتر، مما يجعل استخدامها تحدياً سريرياً. وكواسم إنذاري، تنبأ ألبومين المصل بفشل الاستجابة للعلاج الدوائي والحاجة إلى استئصال الكولون [73] [74]، لكن عدم التجانس في مجموعات

الدراسات والاختلاف الكبير في المستويات الحديثة المبلغ عنها يجعل من الصعب جداً تطبيق هذه النتائج سريرياً. ومع ذلك، من الواضح أنه كلما انخفض الألبومين في وقت هجمة المرض، زاد خطر إصابة المريض بمرضٍ مقاومٍ للستيرويدات [13]. يمكن تعزيز قدرة الألبومين الإنذارية من خلال الجمع مع متغيرات أخرى، بما في ذلك البروتين التفاعلي-C والبروتين البرازي [75]. ومع ذلك، خضعت هذه الأحرار لتقييم محدود، وبالتالي، يتطلب تطبيقها السريري مزيداً من التحق من الصحة في مجموعات أخرى قبل أن يوصى بها [13].

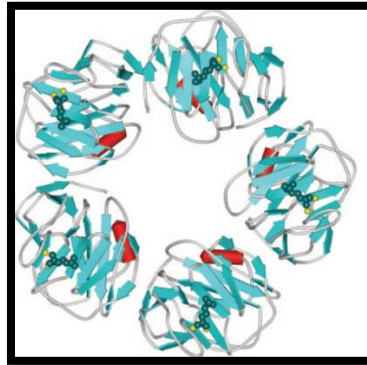
٥-٤-٤ - التهاب الكولون التقرحي الحاد الشديد:

قد يكون الألبومين أكثر فائدة من الناحية السريرية في التمييز بين التهاب الكولون التقرحي المتوسط والحاد الشديد. تنبأ تركيز ألبومين المصل الذي يقل عن ٣٦ غ/لتر في عددٍ من الدراسات بفعالية المرض الشديدة، وباستجابة منخفضة للستيرويدات، وبالحاجة إلى العلاج الإنقاذي، وبالنتائج الأسوأ بعد استئصال الكولون [76] [77]. وقد ثبت أن القياسات في الأيام ٠-٣ من القبول قادرة على التنبؤ بنتائج المرض [78]. يكون مرضى التهاب الكولون التقرحي الحاد الشديد الذين لديهم مستويات ألبومين تقل عن ٣٠ غ/لتر في الأيام الثلاثة الأولى من القبول معرضين لخطر كبير للإصابة بمرضٍ مقاومٍ للستيرويدات، وأولئك مع مستويات ألبومين تقل عن ٢٥ غ/لتر معرضين لخطر كبير للإصابة بمرضٍ مقاومٍ للأدوية يتطلب استئصال الكولون [13]. يستطع تصعيد العلاج العدواني وفي الوقت المناسب لهؤلاء المرضى في محاولة لإنقاذ الكولون من الاستئصال. في ظل وجود علامات إضافية لشدة المرض، مثل التوسع الكولوني في التصوير، أو شدة المرض Mayo 3 في تنظير الكولون السيني المرن، أو زيادة ملحوظة في معدل التبرز لا تستجيب لـ ٢٤-٤٨ ساعة من الستيرويدات الوريدية، أو التعرض للستيرويدات أو الثيوبورين أو مضاد عامل نخر الورم قبل القبول في المستشفى، فإن هذه العلاقة تتعزز، ويصبح استئصال الكولون نتيجة محتملة بشكل متزايد [77].

٦-٤- البروتين الارتكاسي C- (CRP):

٦-٤-١- مقدمة عن CRP:

البروتين الارتكاسي C- (CRP) هو أحد متفاعلات الطور الحاد، ويتكوّن من خمسة مونومرات متطابقة غير مرتبطة تساهمياً (الشكل ٩) [79]. وُصِفَ CRP لأول مرة عام ١٩٣٠ في معهد Rockefeller من قِبل Tillet و Francis. لاحظَ هذان الباحثان أنّ مصلَ المرضى المُشخَّصين بذاتِ الرئة يترسّب عندَ مُلامسَتِهِ لمُستخلصٍ قابلٍ للدُّوبان (عديدُ السّكاريد-C) من العقديّات الرئويّة. وبناءً على هذه الملاحظة، أطلقَ على هذه المادّة اسمَ "الكَسِر-C"، وهو اسمٌ تغيّر لاحقاً إلى CRP. ومن المُثير للاهتمام أنّ تفاعلَ التّرسيبِ اختفى عندَ شفاءِ ذاتِ الرئة، ولكنّه ظلَّ إيجابياً لدى المرضى الذين كانت نتائجهم مُميّنة. لاحقاً، اتّضح أنّ ترسيبَ المصلِ لا يقتصرُ على مُستخلصاتِ العقديّات الرئويّة فحسب، بل يشملُ أيضاً جراثيمَ وفطوريّ أخرى. مع ذلك، لم يُلاحظ أيُّ ترسيبٍ مع الفيروساتِ [79]. يُنتجُ CRP بواسطة الخلايا الكبدية استجابةً لتحفيز السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين-١، والإنترلوكين- 1β ، وعاملِ نخر الورم-ألفا ($TNF-\alpha$) وله عمرُ نصفٍ قصيرٍ نسبياً يبلغُ حوالي ١٩ ساعة. في ظلِّ الظروفِ الطبيعيّة، يكونُ مستوى المصلِ مُنخفضاً (> ١ مغ/ل) ولكنّه يزدادُ بسرعةٍ أكثرَ من ١٠٠٠ ضعفٍ أثناء الالتهابِ الحادِ [18].



الشكل (٩): البنية البلورية للبروتين الارتكاسي C- المُعَدِّ مع الفوسفوكولين [79]

٦-٤-٢- دور CRP في الداء المعوي الالتهابي:

يُعدُّ CRP المؤشِّر المصلِّي الأكثر استخداماً للالتهاب في الداء المعوي الالتهابي. تُساعد المستويات المتزايدة من CRP في التمييز بين المرض المُخاطي الفعَّال والدَّاء المعوي الالتهابي الخامل. يُشير مستوى CRP الذي يقلُّ عن ١٠ مغ/ل إلى مرحلة الهدأة في الداء المعوي الالتهابي. ترتبطُ فعالية المرض المقدَّرة بالتَّنظير الهضمي ارتباطاً جيِّداً بمستوى CRP في المصل [8].

تتوافق الأعراض السريريَّة لداء كرون وارتفاع مستوى CRP مع نكس المرض [80]. ومع ذلك، فإنَّ CRP ليس نوعياً للمرض، وتحدث مستويات مرتفعة في التهاب الأمعاء غير الدَّاء المعوي الالتهابي، والاضطرابات الالتهابيَّة غير المرتبطة بالجهاز الهضمي، وتلف الأنسجة، والدَّاء السكري، والأورام الخبيثة، والأمراض القلبية الوعائيَّة [8]. حساسيَّة قياس CRP محدودة أيضاً فيما يتعلَّق بالدَّاء المعوي الالتهابي، حيثُ يُمكن ملاحظة مستويات طبيعيَّة من CRP لدى مرضى الدَّاء المعوي الالتهابي الفعَّال [81]. قد تكون مستويات CRP طبيعيَّة أيضاً لدى المرضى غير العرضيين والذين يعانون من آفات مخاطيَّة خفيفة، وخاصَّة الإصابة المعزولة في اللِّفائفي. لوحظت مستويات طبيعيَّة من CRP لدى ما يصل إلى ٢٨% من الأطفال المُصابين بداء كرون و٤٢% من الأطفال المُصابين بالتهاب الكولون النَّقْرَحي [82].

وَجَدَ Suk وزملاؤه أنَّ مستوى CRP يختلف بين الأفراد الذين يعانون من نفس الحالات الالتهابيَّة بسبب العوامل الوراثيَّة [83]. يؤثِّر العُمُر والجنس ومشعر كتلة الجسم أيضاً على مستويات CRP في المصل [84]. وعلى الرُّغم من أنَّ مستويات CRP ترتبط ارتباطاً جيِّداً بداء كرون وأنَّ المرضى يتظاهرون بمستويات أعلى من أولئك الذين يعانون من التهاب الكولون النَّقْرَحي، إلَّا أنَّه لا يُمكن استخدامها للتمييز بين داء كرون والتهاب الكولون النَّقْرَحي [85]. في الدَّاء المعوي الالتهابي عند الأطفال، لا يُمكن لمستويات CRP المصليَّة التمييز بين المرض الفعَّال والمرض الخامل ولا يُمكن استخدامها لتقييم فعالية المرض لدى المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات القشريَّة الجهازية [86].

٧-٤- نسبة البروتين الارتكاسي -C إلى الألبومين (CAR):

تم إثبات نسبة البروتين الارتكاسي-C إلى الألبومين (CAR) لأول مرة كمؤشر لشدة المرض في المرضى المصابين بالسرطان والإنتان^[16]. في المرضى المصابين بالداء المعوي الالتهابي، أظهرت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ارتباطاً أقوى بفعالية المرض مقارنةً بالألبومين أو CRP وحدهما على الرغم من أن زيادة الفائدة كانت هامشية^{[22] [68] [87]}. تماماً مثل الألبومين و CRP وحدهما، فإن التطبيق السريري لنسبة CRP إلى الألبومين (CAR) يعوقه التباين الملحوظ في القيم الحدية المبلغ عنها للتنبؤ بفعالية المرض، والتي تتراوح بين ٠,١٩٥ إلى ٠,٦٩ في داء كرون الفعال وبين ٠,٠٦ إلى ٠,٦ لالتهاب القولون التقرحي الفعال^[13].

مرة أخرى، يبدو أن الفائدة الرئيسية لنسبة CRP إلى الألبومين (CAR) تتمثل في مجموعة التهاب القولون التقرحي الحاد الشديد حيث أبلغ في عدد من الدراسات، وإن كانت بأثر رجعي، أن نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) < ٠,٦ تتنبأ بشدة المرض والنتائج السريرية مع مساحة تحت المنحنى (AUC) تتراوح بين ٠,٩٤ و ٠,٩٩ في تحليل منحنى خصائص المستقبل-المشغل (ROC) وتوقفت على الألبومين وحده^{[76] [88]}. قد يكون التباين المنخفض داخل مجموعة التهاب القولون التقرحي الحاد الشديد مسؤولاً عن النتائج الأقوى والأكثر اتساقاً في هذه المجموعة، ولكن هناك حاجة إلى دراسات أكبر مع معايير احتمال محددة بشكل أفضل لمعالجة هذا الاحتمال^[13].

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المحدثات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

١-١- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: دراسة العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR) وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (داء كرون والتهاب الكولون النقيحي).

الهدف الثانوي: مقارنة دور CAR في التنبؤ بفعالية المرض في IBD مع الواسمات الحيوية الإنذارية الأخرى.

١-٢- خلفية البحث وأهميته

يُعدُّ الكشفُ المبكرُ عن فعالية الداء المعوي الالتهابي (IBD) مهماً جداً لعلاج هذا المرض، إذ يُمكنه الوقاية من الاختلاطات بفعالية، وبالتالي تحسين الإنذار وجودة الحياة [3] [4]. تُوفّر الواسمات الحيوية للداء المعوي الالتهابي معلومات مفيدة حول فعالية المرض. وعلى الرغم من الجهود المبذولة لاكتشاف واسمات حيوية جديدة [5] [6] [7]، لا يزال التنظير الهضمي يُمثّل المعيار الذهبي لتشخيص وتقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي. ومع ذلك، فإنّ التنظير الهضمي هو تقنية غازية محدودة بسبب انخفاض التزام المريض. وبالتالي، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لإيجاد واسم حيوي غير غازٍ وقليل التكلفة. في الممارسة السريرية الحالية، تُعدّ الواسمات الحيوية غير الغازية شائعة الاستخدام، مثل البروتين الارتكاسي C (CRP) وسرعة تثقل كريات الدم الحمراء (ESR)، وكالبروتين البرازي (FC) مهمة لكلٍ من التشخيص المبكر والمراقبة الدقيقة لفعالية المرض في IBD [8] [9]. ومع ذلك، لا تزال هناك فجوات كبيرة في تقييم فعالية IBD وضبط العلاج بشكل ديناميكي. تعاني المؤشرات المستخدمة حالياً من قيود مهمة: باعتباره أحد بروتينات الطور الحاد، فإنّ قياسات CRP متاحة على نطاق واسع وغير مكلفة نسبياً. ومع ذلك، يمكن أن تتأثر مستويات CRP المرتفعة في المصل أيضاً

بعض عوامل بيولوجية أخرى، مثل الأحمال الجرثومية والفروسيّة والحدثات الالتهابية الأخرى خارج الأمعاء، وهناك تباين في إنتاج CRP لدى الأفراد بسبب الاختلافات الجينية [18]. يُعدّ اختبار ESR أقلّ استخداماً من اختبار CRP نظراً إلى بطء الاستجابة لتغيرات فعالية المرض [19]. كالبروتين البرازي (FC) هو أفضل مؤشر بيولوجي سريري لتقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي. ومع ذلك، لا يزال استخدامه غير شائع في الممارسة السريرية لأسباب متعدّدة، منها التكلفة العالية، والزمّن الطويل الذي يتطلبه، والحاجة إلى جمع العينات عند الطلب [9]. بالإضافة إلى ذلك، لا تعكس هذه المؤشرات الحالة التغذوية للمريض، والتي تلعب دوراً حاسماً في تطوّر المرض واستجابته للعلاج. يُعرّف ألبومين المصل عموماً بأنه مؤشر على التغذية، وغالباً ما تشير مستوياته المنخفضة إلى سوء التغذية. كما يتأثر معدّل اصطناع الألبومين تأثراً مباشراً بشدّة الخمج الحادّ، نظراً إلى أنّ الألبومين هو من بروتينات الطور الحادّ [13].

استُخدمت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) في البداية كمؤشر جديد لتحديد المرضى ذوي الحالات الحرجة في جناح الرعاية الطبية الحادّة [15]. مؤخراً، أجرى Wu وزملاؤه تحليلاً تلويّاً لاستكشاف العلاقة بين نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ونتائج البقاء على قيد الحياة لدى المرضى المصابين بأورام صلبة. ووجدوا أنّ المستويات المرتفعة لـ CAR أنبأت بانخفاض معدّل البقاء الكلية لدى مرضى السرطان [16]. فضلاً عن ذلك، تُعدّ CAR أيضاً مؤشراً حيويّاً مفيداً لتقييم فعالية المرض لدى مرضى التهاب الشرايين تاكاياسو [17]. ومع ذلك، لم تُجر سوى دراسات قليلة سابقة حول نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي. انطلاقاً ممّا سبق، أُجري هذا البحث لتحديد العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين، التي تجمع بين العوامل الالتهابية والتغذوية، وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي.

١-٣-٣-٣ مناهج البحث وأدواته:

١-٣-٣-١ مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق.

الزمن: في الفترة ما بين شهري نيسان ٢٠٢٤ ونيسان ٢٠٢٥.

١-٣-٣-٢ تصميم البحث:

دراسة مقطعية-مستعرضة رصدية (observational cross-sectional study).

١-٣-٣-٣ معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى المصابين بالداء المعوي الالتهابي (IBD) (داء كرون والتهاب الكولون النقرحي)

المُشخصين بناءً على المعايير السريرية والتتظيرية والنسجية القياسية، وحققوا الشروط التالية:

- العمر ١٨ عاماً وما فوق.
- مدة تشخيص المرض بين ٢-٢٠ سنة.
- الموافقة على الدخول في الدراسة.
- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
 - وجود خمج متزامن (حادٍ أو مزمن).
 - الإصابة بالتشمع.
 - الإصابة بقصور الكلية الحادٍ أو المزمن.
 - الإصابة بأمراض الدم، أو قصور القلب، أو الأورام الخبيثة.

- الإصابة بأمراض المناعة الذاتية، أو نقص المناعة الخلقي أو المكتسب.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

١-٣-٤ - حجم العينة:

حُسِبَ حجم العينة باستخدام حاسبة الكترونية موجودة على الموقع:

www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجم الجمهرة الكلي ١٧٦ مريض، وحجم العينة

المطلوبة ١٥٠ مريضاً بفاصل ثقة ٩٥% (طُبِّقَتْ علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	176
Sample size needed	150

١-٣-٥ - طريقة الدراسة:

جُمِعَت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ تقدُّميٍّ (prospective) وكان جميع المرضى، أو ذويهم عند الضرورة، على دراية تامة بالدراسة وقد أُخِذَتْ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ جمع البيانات الديموغرافية والسريية:

وُثِّقَت البيانات التالية من خلال التواصل المباشر مع المريض أو ذويه أو العودة إلى الأضابير:

❖ العمر

❖ الجنس

❖ حالة التدخين

❖ مشعر كتلة الجسم (BMI)

❖ نوع الإصابة بـ IBD (داء كرون، التهاب كولون تَقْرُحي)

❖ مدّة الإصابة بالمرض.

❖ موقع الإصابة أو امتداد الإصابة.

❖ جمع البيانات المخبرية:

وُثِّقَت التحاليل المخبرية التالية عند القبول:

- البروتين الارتكاسي C (CRP)
- سرعة تنقّل كريات الدّم الحمراء (ESR)
- عدد الصّفيحات الدّمويّة
- ألبومين المصل
- الخضاب
- العدلات
- اللمفاويات
- حُسِبَت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)

❖ فعالية المرض:

بالنسبة للمرضى المصابين بداء كرون، حُدِّدَت فعالية المرض وفقاً لدرجة مشعر فعالية داء كرون

(CDAI). فُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين:

▪ داء كرون في حالة الهدأة (CDAI > ١٥٠)

▪ داء كرون النشط (CDAI ≤ ١٥٠)

بالنسبة للمرضى المصابين بالتهاب الكولون التَقْرُحي، حُدِّدَت فعالية المرض وفقاً لدرجة حرز Mayo

الجزئي (وفق استمارة مدرجة في ملاحق البحث). فُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين:

- التهاب الكولون التقرحي في حالة الهدأة: درجة حرز Mayo الجزئي ≥ 2
- التهاب الكولون التقرحي النشط: درجة حرز Mayo الجزئي < 2

١-٣-٦ - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

١-٣-٧ - المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

١-٣-٨ - تحليل البيانات:

جمعت البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وأدخلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثم صُدرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج IBM SPSS النسخة ٢٦. اعتبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن ٠,٠٥ ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين

الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

❖ اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين

المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).

❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

❖ اختبار ارتباط سبيرمان (spearman correlation) لتحليل العلاقة الخطية بين المشعرات

المخبرية ومشعرات فعالية المرض.

❖ درست حساسية ونوعية نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) والواسمات الالتهابية الأخرى للتنبؤ

بفعالية المرض باستخدام منحنيات خاصية تشغيل المستقبل (ROC). وحددت القيم الحديثة

الحرجة لهذه المتغيرات بناءً على حاصل جداء الحساسية والنوعية الأعلى.

١-٣-٩ - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

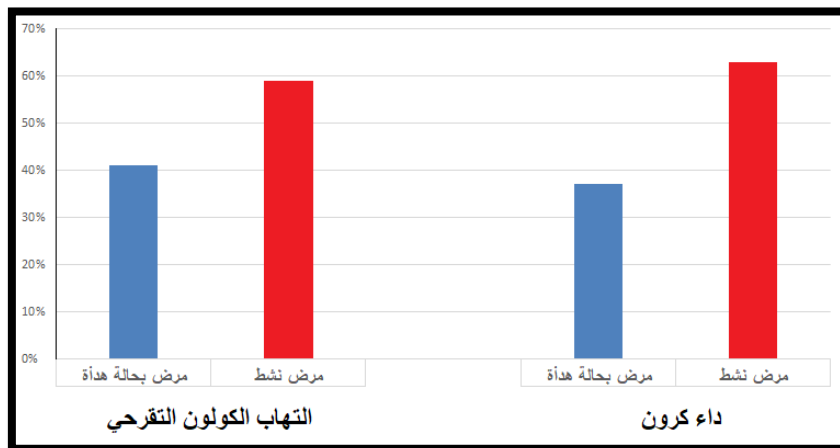
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

٢-١- توزع المرضى وفقاً لتشخيص IBD:

شملت الدراسة ١٥٠ مريضاً بتشخيص الداء المعوي الالتهابي (IBD)، منهم ٨٩ مريضاً مصاباً بداء كرون و ٦١ مريضاً مصاباً بالتهاب الكولون التقرحي. بلغ عدد مرضى داء كرون الذين هم في حالة فعالية ٥٦ مريضاً (٦٢,٩%)، وبلغ عدد مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط ٣٦ مريضاً (٥٩%). يوضح الجدول (٣) والشكل (١٠) توزع مرضى IBD وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٣): توزع مرضى IBD وفقاً لفعالية المرض

الداء المعوي الالتهابي	العدد	المرض النشط	المرض في حالة الهدأة
داء كرون (CD)	٨٩	٥٦ (٦٢,٩%)	٣٣ (٣٧,١%)
التهاب الكولون التقرحي (UC)	٦١	٣٦ (٥٩%)	٢٥ (٤١%)
المجموع	١٥٠ مريض	٩٢ مريض	٥٨ مريض



الشكل (١٠): توزع مرضى البحث الداء المعوي الالتهابي وفقاً لفعالية المرض

٢-٢- خصائص المرضى المصابين بداء كرون:

٢-٢-١- العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى داء كرون النشط $35,4 \pm 10,2$ سنة، والمرضى مع داء كرون في حالة الهدأة $36,1 \pm 9,8$ سنة. يوضح الجدول (٤) مقارنة لمتوسط عمر مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٤): مقارنة متوسط عمر مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض

المتغير	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	$35,4 \pm 10,2$	$36,1 \pm 9,8$	0.317	0.751

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض (P=0.751).

٢-٢-٢- الجنس:

شكل الذكور نسبة $57,1\%$ من مرضى داء كرون النشط، ونسبة $54,5\%$ من مرضى داء كرون بحالة الهدأة، دون فرق مهم إحصائياً (P=0.811) كما هو موضح في الجدول (٥).

الجدول (٥): مقارنة توزيع الذكور والإناث وفقاً لفعالية داء كرون

الجنس	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	٣٢ ($57,1\%$)	١٨ ($54,5\%$)	0.057	0.811
إناث	٢٤ ($42,9\%$)	١٥ ($45,5\%$)		

٢-٢-٣ - التدخين:

شكّل المدخنون نسبة ١٧,٨% من مرضى داء كرون النشط، ونسبة ١٥,٢% من مرضى داء كرون بحالة الهدأة. يوضّح الجدول (٦) مقارنة لتوزّع حالة التدخين وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٦): مقارنة توزّع التدخين وفقاً لفعالية داء كرون

التدخين	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	X ² -test	P-value
مدخن	١٠ (١٧,٨%)	٥ (١٥,٢%)	0.108	0.742
غير مدخن	٤٦ (٨٢,٢%)	٢٨ (٨٤,٨%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في حالة التدخين بين مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض (P=0.742).

٢-٢-٤ - مدّة المرض:

بلغ متوسط مدّة الإصابة بالمرض لدى مرضى داء كرون النشط ٧,٨ ± ٤,٩ سنة، ولدى مرضى داء كرون في حالة الهدأة ٨,٥ ± ٥,٢ سنة. يوضّح الجدول (٧) مقارنة لمتوسط مدّة الإصابة بداء كرون وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٧): مقارنة متوسط مدّة الإصابة بداء كرون وفقاً لفعالية المرض

المتغير	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	t-test	P-value
مدّة الإصابة بالمرض (سنة)	٧,٨ ± ٤,٩	٨,٥ ± ٥,٢	0.636	0.526

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مدّة الإصابة بداء كرون وفقاً لفعالية المرض (P=0.526).

٢-٥-٢ - مشعر كتلة الجسم (BMI):

بلغ متوسط BMI لدى مرضى داء كرون النشط 20.4 ± 3.8 كغ/م^٢، ولدى مرضى داء كرون في حالة الهدأة 22.1 ± 3.2 سنة. يوضح الجدول (٨) مقارنة لمتوسط BMI وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٨): مقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم (BMI) وفقاً لفعالية داء كرون

المتغير	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	t-test	P-value
BMI (كغ/م ^٢)	20.4 ± 3.8	22.1 ± 3.2	2.157	0.033

كان متوسط BMI لمرضى داء كرون النشط أخفض بفرق مهم إحصائياً مقارنة بمرضى داء كرون في حالة الهدأة ($P=0.033$).

٢-٦-٢ - موقع الإصابة:

يوضح الجدول (٩) مقارنة لتوزع موقع الإصابة بين مرضى داء كرون النشط ومرضى داء كرون في حالة الهدأة.

الجدول (٩): مقارنة موقع الإصابة وفقاً لفعالية داء كرون

موقع الإصابة	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	X ² -test	P-value
التهاب اللفائفي والكولون	٢٨ (٥٠%)	١٨ (٥٤,٥%)	0.172	0.917
التهاب اللفائفي الانتهائي	١٥ (٢٦,٨%)	٨ (٢٤,٣%)		
التهاب الكولون	١٣ (٢٣,٢%)	٧ (٢١,٢%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع موقع الإصابة بداء كرون وفقاً لفعالية المرض ($P=0.917$).

٢-٢-٧- التحاليل المخبرية عند القبول:

يوضح الجدول (١٠) مقارنة لمتوسط التحاليل المخبرية عند القبول بين مرضى داء كرون وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (١٠): مقارنة متوسط التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لفعالية داء كرون

التحاليل المخبرية عند القبول	داء كرون نشط (٥٦ مريض)	داء كرون بحالة هدأة (٣٣ مريض)	t-test	P-value
CRP (مغ/لتر)	١٥,٤ ± ٢٨,٧	٣,١ ± ٥,٢	8.644	0.0001 >
الألبومين (غ/دل)	٠,٦ ± ٣,١	٠,٥ ± ٣,٨	5.642	0.0001 >
CAR	٥,٨ ± ٩,٣	٠,٩ ± ١,٤	7.752	0.0001 >
ESR (مم/ساعة)	٢٢,٧ ± ٤٥,٢	١٢,٣ ± ١٨,٥	6.229	0.0001 >
الصفائح (X ١٠ ^٩ /لتر)	١١٢ ± ٣٥٦	٧٨ ± ٢٥٨	4.428	0.0001 >
الخصاب (غ/لتر)	١,٨ ± ١٠,٩	١,٥ ± ١٢,٨	5.104	0.0001 >
العدلات (X ١٠ ^٩ /لتر)	٣,٢ ± ٧,٨	١,٥ ± ٤,٢	6.07	0.0001 >
اللمفاويات (X ١٠ ^٩ /لتر)	٠,٦ ± ١,٦	٠,٧ ± ١,٩	2.14	0.035
NLR	٢,٥ ± ٤,٨	١ ± ٢,١	5.92	0.0001 >

كان لدى مرضى داء كرون النشط متوسط أعلى للمؤشرات الالتهابية مثل CRP و ESR وعدد الصفائح وعدد العدلات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)، ومتوسط أخفض للألبومين والخصاب وعدد اللمفاويات. كانت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) أعلى لدى مرضى داء كرون النشط مقارنة بالمرضى في حالة الهدأة بفرق مهم إحصائياً ($P < 0.0001$).

٢-٣- تحليل الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية و CDAI:

يعرض الجدول (١١) علاقة الارتباط الخطي (spearman correlation) بين المشعرات المخبرية ومشرع فعالية داء كرون (CDAI).

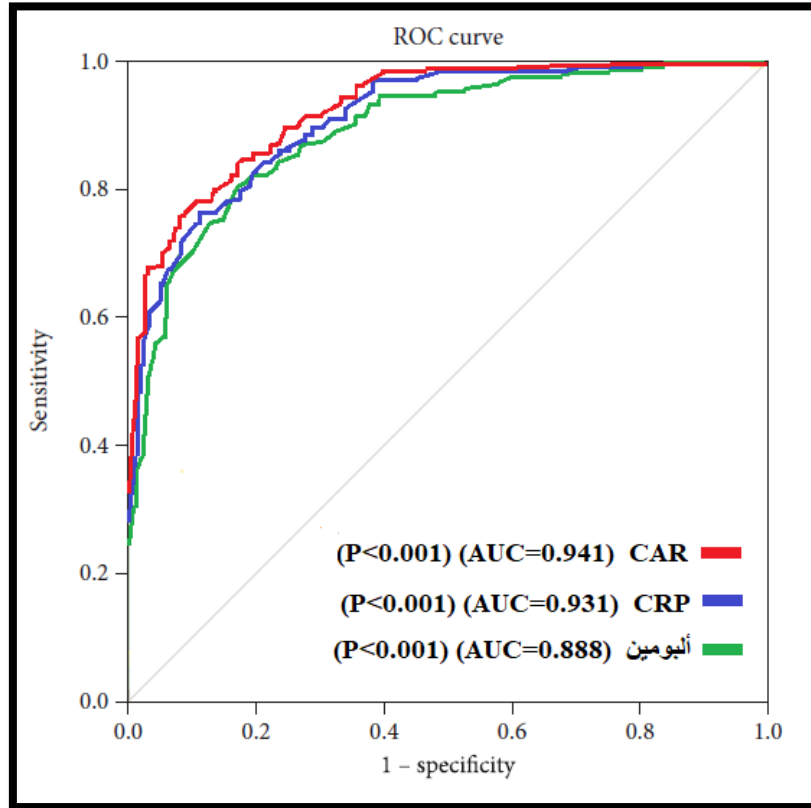
الجدول (١١): الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية و CDAI

المُشعر المخبري	الارتباط (r)	P-value
CRP	0.782	0.001 >
الألبومين	-0.698	0.001 >
CAR	0.765	0.001 >
ESR	0.712	0.001 >
الصفائح	0.532	0.001 >
الخصاب	-0.587	0.001 >
NLR	0.684	0.001 >

أشار تحليل ارتباط سبيرمان لدى مرضى داء كرون إلى ارتباطات إيجابية مهمة إحصائياً لفعالية داء كرون مع CRP ($P<0.001$, $r=0.782$)، و ESR ($P<0.001$, $r=0.712$)، ونسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ($P<0.001$, $r=0.765$)، وعدد الصفائح ($P<0.001$, $r=0.532$)، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ($P<0.001$, $r=0.684$). وارتباطات سلبية مهمة إحصائياً مع الألبومين ($P<0.001$, $r=-0.698$) والخصاب ($P<0.001$, $r=-0.587$).

٢-٤ دور نسبة CRP إلى الألبومين في تمييز داء كرون الفعّال:

يعرض الشكل (١١) منحنى ROC لأداء نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) و CRP والألبومين في تمييز داء كرون الفعّال.



الشكل (١١): منحنى ROC لدور CAR و CRP والألبومين في تمييز داء كرون الفعّال

بلغت المساحة تحت منحنى ROC (AUC) لأداء نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) في تمييز داء كرون الفعّال 0.942 ($P<0.001$). كانت أفضل قيمة قطعية (cut-off point) لمستوى CAR هي ٢,٨، حيث ترافقت بحساسية ٨٩,٣% ونوعية ٨٧,٩%. يعرض الجدول (١٢) أداء CAR والمُشعرات الالتهابية الأخرى في تمييز داء كرون الفعّال.

الجدول (١٢): أداء CAR والمشعرات الالتهابية الأخرى في تمييز داء كرون الفعّال

المشعر الحيوي	المساحة تحت المنحنى (AUC)	قيمة القطع المثلى	الحساسية	النوعية	P-value
CAR	٠,٩٤١	٢,٨	%٨٩,٣	%٨٧,٩	0.001 >
CRP	٠,٩٣١	١٠,٥	%٨٥,٧	%٨٤,٨	0.001 >
الألبومين	٠,٨٨٨	٣,٤	%٨٢,١	%٨١,٨	0.001 >
ESR	٠,٨٨٣	٢٨	%٨٠,٤	%٧٨,٨	0.001 >
NLR	٠,٨٦٢	٣,١	%٧٨,٦	%٧٥,٨	0.001 >

كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لنسبة CRP إلى الألبومين (CAR) (٠,٩٤١) أعلى من تلك الخاصة بـ CRP (٠,٩٣١) والألبومين (٠,٨٨٨) لدى مرضى داء كرون. تجدر الإشارة إلى أنه وفقاً لإحصاء Z، كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لـ CAR متفوقة بشكلٍ مهمٍ إحصائياً على جميع المُشعرات الأخرى (CRP، الألبومين، ESR، NLR) مع $p < 0.05$ (الجدول ١٣).

الجدول (١٣): مقارنة AUC بين CAR والمشعرات المخبرية في داء كرون باستخدام Z-statistic

المقارنة	Z-statistic	P-value	الاستنتاج
CAR مع CRP	2.14	0.032	أداء CAR أفضل من CRP
CAR مع الألبومين	3.57	0.001 >	أداء CAR أفضل من الألبومين
CAR مع ESR	3.02	0.003	أداء CAR أفضل من ESR
CAR مع NLR	4.21	0.001 >	أداء CAR أفضل من NLR

٢-٥- خصائص المرضى المصابين بالتهاب الكولون التقرحي:

٢-٥-١ العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط 39.8 ± 14.5 سنة، والمرض مع التهاب الكولون التقرحي في حالة الهدأة 42.3 ± 13.7 سنة. يوضح الجدول (١٤) مقارنة لمتوسط عمر مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (١٤): مقارنة متوسط عمر مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض

المتغير	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	14.5 ± 39.8	13.7 ± 42.3	0.677	0.5

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض ($P=0.5$).

٢-٥-٢ الجنس:

شكل الذكور نسبة ٥٥,٦% من مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط، ونسبة ٥٦% من مرضى التهاب الكولون التقرحي بحالة الهدأة، دون فرق مهم إحصائياً ($P=0.974$) كما هو موضح في الجدول (١٥).

الجدول (١٥): مقارنة توزع الذكور والإناث وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي

الجنس	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	٢٠ (٥٥,٦%)	١٤ (٥٦%)	0.001	0.974
إناث	١٦ (٤٤,٤%)	١١ (٤٤%)		

٢-٥-٣-التدخين:

شكّل المدخنون نسبة ١٩,٤% من مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط، ونسبة ١٦% من المرضى في حالة الهدأة، كما هو موضح في الجدول (١٦).

الجدول (١٦): مقارنة توزع التدخين وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي

التدخين	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	X ² -test	P-value
مدخن	٧ (١٩,٤%)	٤ (١٦%)	0.118	0.731
غير مدخن	٢٩ (٨٠,٦%)	٢١ (٨٤%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في حالة التدخين بين مرضى UC وفقاً لفعالية المرض (P=0.731).

٢-٥-٤-مدة المرض:

بلغ متوسط مدة الإصابة بالمرض لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط $6,5 \pm 4,1$ سنة، ولدى المرضى في حالة الهدأة $7,2 \pm 4,8$ سنة. يوضح الجدول (١٧) مقارنة لمتوسط مدة الإصابة بالتهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (١٧): مقارنة متوسط مدة الإصابة بالتهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض

المتغير	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	t-test	P-value
مدة الإصابة بالمرض (سنة)	$6,5 \pm 4,1$	$7,2 \pm 4,8$	0.539	0.591

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مدة الإصابة بالتهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض (P=0.591).

٢-٥-٥- مشعر كتلة الجسم (BMI):

بلغ متوسط BMI لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط 21.8 ± 3.9 كغ/م^٢، ولدى المرضى في حالة الهدأة 23.4 ± 3.5 سنة. يوضح الجدول (١٨) مقارنة لمتوسط BMI وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (١٨): مقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم (BMI) وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي

المتغير	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	t-test	P-value
BMI (كغ/م ^٢)	21.8 ± 3.9	23.4 ± 3.5	1.642	0.105

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط BMI بين مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض ($P=0.105$).

٢-٥-٦- امتداد الإصابة:

يوضح الجدول (١٩) مقارنة لتوزيع امتداد الإصابة بين مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط والمرضى في حالة الهدأة.

الجدول (١٩): مقارنة امتداد الإصابة وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي

امتداد الإصابة	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	X ² -test	P-value
التهاب كولون أيسر	١٦ (٤٤,٤%)	١٠ (٤٠%)	0.164	0.921
التهاب كولون منتشر	١٤ (٣٨,٩%)	١٠ (٤٠%)		
التهاب مستقيم	٦ (١٦,٧%)	٥ (٢٠%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزيع امتداد إصابة UC وفقاً لفعالية المرض ($P=0.921$).

٢-٥-٧- التحاليل المخبرية عند القبول:

يوضح الجدول (٢٠) مقارنةً لمتوسط التحاليل المخبرية عند القبول بين مرضى التهاب الكولون التقرحي وفقاً لفعالية المرض.

الجدول (٢٠): مقارنةً متوسط التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لفعالية التهاب الكولون التقرحي

التحاليل المخبرية عند القبول	UC نشط (٣٦ مريض)	UC بحالة هدأة (٢٥ مريض)	t-test	P-value
CRP (مغ/لتر)	١٢,٧ ± ٢٢,٥	٢,٩ ± ٤,٨	6.829	0.0001 >
الألبومين (غ/دل)	٠,٥ ± ٣	٠,٤ ± ٣,٩	7.483	0.0001 >
CAR	٤,٣ ± ٧,٥	٠,٨ ± ١,٢	7.221	0.0001 >
ESR (مم/ساعة)	٢٠,٨ ± ٤٢,٣	١١,٥ ± ١٦,٨	5.559	0.0001 >
الصفائح (X ١٠ ^٩ /لتر)	١٠٥ ± ٣٤٢	٧٢ ± ٢٤٥	4	0.0002
الخصاب (غ/لتر)	١,٧ ± ١١,٢	١,٤ ± ١٣,١	4.605	0.0001 >
العدلات (X ١٠ ^٩ /لتر)	٣,٦ ± ٨,٢	١,٨ ± ٤,٥	4.735	0.0001 >
اللمفاويات (X ١٠ ^٩ /لتر)	٠,٧ ± ١,٨	٠,٨ ± ٢,٢	2.069	0.042
NLR	٢,٣ ± ٤,٥	٠,٩ ± ٢	5.156	0.0001 >

كان لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط متوسط أعلى للمؤشرات الالتهابية مثل CRP و ESR وعدد الصفائح وعدد العدلات ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)، ومتوسط أخفض للألبومين والخصاب وعدد اللمفاويات. كانت نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) أعلى لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط مقارنةً بالمرضى في حالة الهدأة بفرقٍ مهمٍ إحصائياً ($P < 0.0001$).

٢-٦- تحليل الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية وحرز Mayo:

يعرض الجدول (٢١) علاقة الارتباط الخطي (spearman correlation) بين المشعرات المخبرية وحرز Mayo.

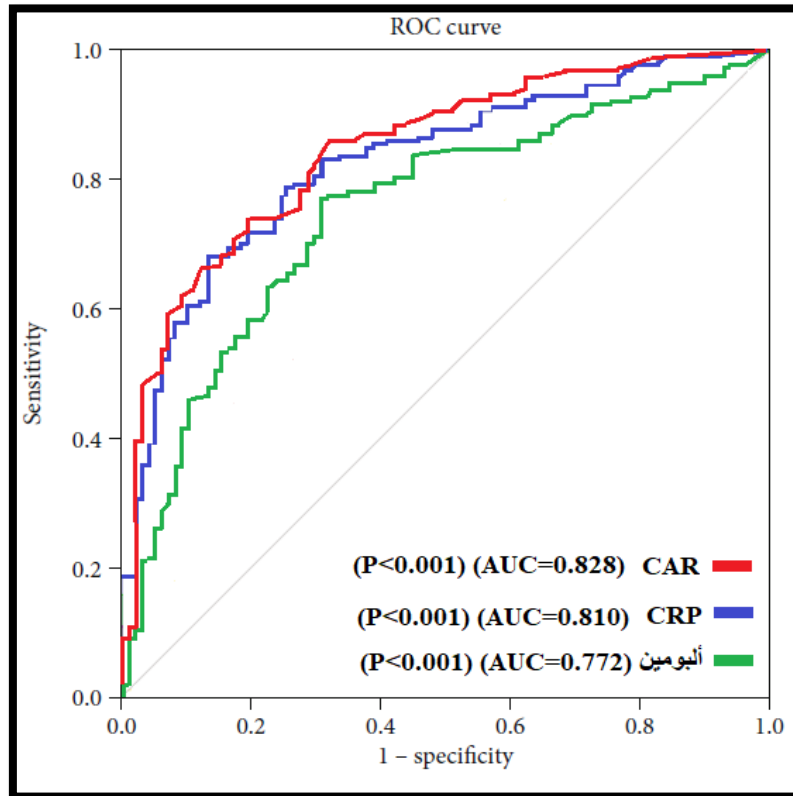
الجدول (٢١): الارتباط الخطي بين المشعرات المخبرية وحرز Mayo

المُشعر المخبري	الارتباط (r)	P-value
CRP	0.752	0.001 >
الألبومين	-0.687	0.001 >
CAR	0.768	0.001 >
ESR	0.703	0.001 >
الصفائح	0.518	0.001 >
الخصاب	-0.573	0.001 >
NLR	0.672	0.001 >

أشار تحليل ارتباط سبيرمان لدى مرضى التهاب الكولون النقرحي إلى ارتباطات إيجابية مهمة إحصائياً لفعالية المرض مع CRP ($P<0.001$, $r=0.752$)، و ESR ($P<0.001$, $r=0.703$)، ونسبة CRP إلى الألبومين (CAR) ($P<0.001$, $r=0.76$)، وعدد الصفائح ($P<0.001$, $r=0.518$)، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) ($P<0.001$, $r=0.672$). وارتباطات سلبية مهمة إحصائياً مع الألبومين ($P<0.001$, $r=-0.687$) والخصاب ($P<0.001$, $r=-0.573$).

٢-٧- دور نسبة CRP إلى الألبومين في تمييز UC الفعّال:

يعرض الشكل (١٢) منحنى ROC لأداء نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) و CRP والألبومين في تمييز التهاب القولون التقرّحي الفعّال.



الشكل (١٢): منحنى ROC لدور CAR و CRP والألبومين في تمييز التهاب القولون التقرّحي الفعّال بلغت المساحة تحت منحنى ROC (AUC) لأداء نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) في تمييز التهاب القولون التقرّحي الفعّال 0.828 (P<0.001). كانت أفضل قيمة قطعية (cut-off point) لمستوى CAR هي ٢,٥، حيث ترافقت بحساسية ٨٨,٩% ونوعية ٨٤%. يعرض الجدول (٢٢) أداء CAR والمشعرات الالتهابية الأخرى في تمييز التهاب القولون التقرّحي الفعّال.

الجدول (٢٢): أداء CAR والمشعرات الالتهابية الأخرى في تمييز التهاب الكولون التقرحي الفعّال

المشعر الحيوي	المساحة تحت المنحنى (AUC)	قيمة القطع المثلى	الحساسية	النوعية	P-value
CAR	٠,٨٢٨	٢,٥	%٨٨,٩	%٨٤	0.001 >
CRP	٠,٨١٠	٩,٨	%٨٣	%٨٠	0.001 >
الألبومين	٠,٧٧٢	٣,٥	%٨٠,٦	%٧٦	0.001 >
ESR	٠,٧٦٥	٢٦	%٧٧,٨	%٧٢	0.001 >
NLR	٠,٧٤٢	٢,٩	%٧٥	%٧٢	0.001 >

كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لنسبة CRP إلى الألبومين (CAR) (٠,٨٢٨) أعلى من تلك الخاصة بـ CRP (٠,٨١٠) والألبومين (٠,٧٧٢) لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي. تجدر الإشارة إلى أنه وفقاً لإحصاء Z، كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لـ CAR مماثلة لـ CRP ومتفوقة بشكلٍ مهمٍ إحصائياً على المشعرات الأخرى (الألبومين، ESR، NLR) مع $p < 0.05$ (الجدول ٢٣).

الجدول (٢٣): مقارنة AUC بين CAR والمشعرات المخبرية في UC باستخدام Z-statistic

المقارنة	Z-statistic	P-value	الاستنتاج
CAR مع CRP	1.92	0.055	أداء CAR مماثل تقريباً لـ CRP
CAR مع الألبومين	3.31	0.001 >	أداء CAR أفضل من الألبومين
CAR مع ESR	2.95	0.003	أداء CAR أفضل من ESR
CAR مع NLR	3.98	0.001 >	أداء CAR أفضل من NLR

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

الداء المعويّ التهابي (IBD) هو حالة مرضية يعاني فيها المرضى من سلسلة من نوبات النكس والهدأة. هناك حاجة ملحة للأطباء السريريين لمراقبة وتقييم فعالية المرض وشدة بدقه. أشارت دراسات سابقة إلى أن الكشف المبكر عن فعالية المرض يمكن أن يقلل بشكل كبير من معدل الوفيات في داء كرون (CD) والتهاب القولون القرحي (UC) [3] [4]. كان الهدف من هذه الدراسة الرصدية المقطعية هو استكشاف استخدام نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) كواسم حيوي غير غاز جديدة لتقييم فعالية الداء المعوي الالتهابي. كان قد أُبلغ لأول مرة عن فائدة CAR في تحديد المرضى الحرجين في جناح الرعاية الطبية الحادة [15]. لاحقاً، أظهر Kim وزملاؤه أن CAR كانت مؤشراً مستقلاً للتنبؤ بالوفيات لدى مرضى الإنتان الشديد أو الصدمة الإنتانية [89]. كما أُبلغ أيضاً عن أن CAR يمكن أن تكون عاملاً تنبؤياً فعالاً للبقاء في الأورام الصلبة [16]. ومع ذلك، نادراً ما درست الأبحاث العلاقة بين CAR وفعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي. وجدنا في دراستنا هذه أنه يمكن استخدام نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) لتحديد فعالية المرض في كل من داء كرون والتهاب القولون القرحي.

في داء كرون، كان متوسط CAR أعلى في المرضى النشط مقارنة بالمرضى في حالة الهدأة (9,3 ± 0,8 مقابل 1,4 ± 0,9، P<0.0001). وُجد أن CAR يرتبط ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً بمشعر فعالية داء كرون (CDAI) (r=0.765، P<0.001). كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لـ CAR أكبر بشكل مهم إحصائياً من جميع المشعرات الأخرى (CRP، الألبومين، ESR، NLR). كانت أفضل قيمة قطعية (cut-off point) لمستوى CAR هي 2,8، حيث ترافقت بحساسية 89,3% ونوعية 87,9%.

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Liu وزملائها، حيث كانت المساحة تحت المنحني لـ CAR هي الأعلى من بين المشعرات المخبرية المدروسة ($AUC = 0.766$). ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع مشعر CDAI ($r=0.543$, $P<0.001$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية ٢,١ قادرة على تمييز داء كرون النشط بحساسية ٦١,٥% ونوعية ٨٥,٢% (الشكل ١٣) [21].

كذلك تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة Chen وزملائه، حيث كانت المساحة تحت المنحني لـ CAR هي الأعلى من بين المشعرات المخبرية المدروسة ($AUC = 0.925$). ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع مشعر CDAI ($r=0.731$, $P<0.001$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية ٤,٣ قادرة على تمييز داء كرون النشط بحساسية ٧٥,٨% ونوعية ٩٢% [19].

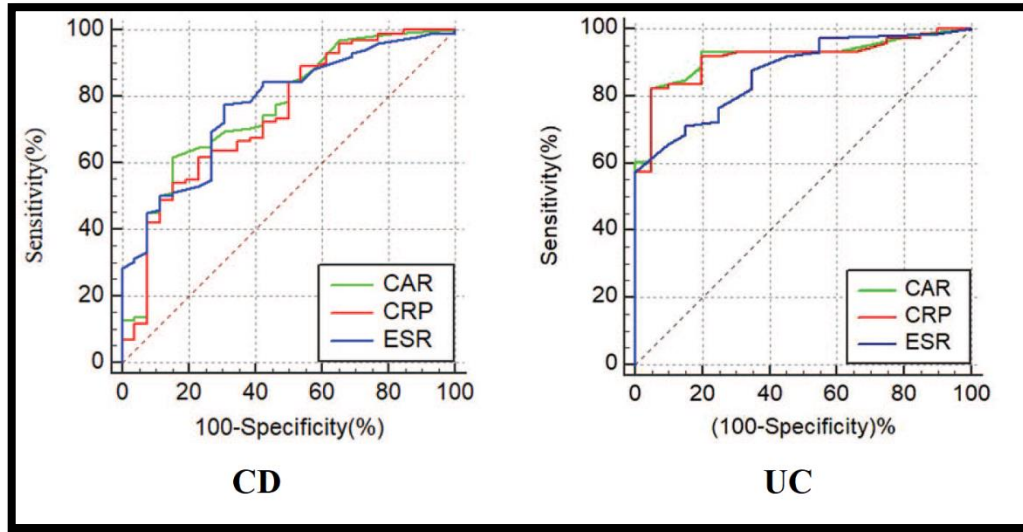
في دراسة Fatma Mohamed وزملائها، كانت CAR لدى مرضى داء كرون النشط أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بالمرضى في حالة الهدأة (31.9 ± 6.6 مقابل 18.1 ± 8.2 , $P<0.05$). ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع مشعر CDAI ($r=0.680$, $P<0.001$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية ٢٥,٧ قادرة على تمييز داء كرون النشط بحساسية ٩٤,٧% ونوعية ٩٠,٩% [20].

في المقابل، في دراسة Qin وزملائه، كان الألبومين متفوقاً على CAR في تمييز داء كرون النشط (المساحة تحت المنحني 0.790). ومع ذلك، كانت CAR عند القيمة القطعية ٦,٩ قادرة على تمييز داء كرون النشط بحساسية ٦٧,٧% ونوعية ٨١,٦% (المساحة تحت المنحني 0.750) [68].

أظهرت دراستنا أنه في التهاب الكولون النقرحي، كان متوسط CAR أعلى في المرضى النشط مقارنة بالمرضى في حالة الهدأة (7.5 ± 4.3 مقابل 1.2 ± 0.8 , $P<0.0001$). وجد أن CAR يرتبط ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً بحرر Mayo ($r=0.768$, $P<0.001$). كانت المساحة تحت المنحني (AUC) لـ CAR مماثلة تقريباً لـ CRP وأكبر بشكل مهم إحصائياً من المشعرات الأخرى (الألبومين،

(ESR، NLR). كانت أفضل قيمة قطعية (cut-off point) لمستوى CAR هي ٢,٥، حيث ترافقت بحساسية ٨٨,٩% ونوعية ٨٤%.

في دراسة Liu وزملائها، كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) لـ CAR هي الأعلى بين الواسمات الحيوية (٠,٩١٨) لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي. ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع حُرْز Mayo ($P<0.001$, $r=0.767$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية ٠,٦ قادرة على تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط بحساسية ٨٢,٢% ونوعية ٩٥% (الشكل ١٣) [21].



الشكل (١٣): منحنى ROC لدور CAR في تشخيص CD و UC في دراسة Liu وزملائها [21]

في دراسة Chen وزملائه، كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) للألبومين ($AUC = 0.845$) لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي هي الأعلى. ومع ذلك، تفوقت CAR على CRP ($AUC = 0.827$) وعلى بقية المشعرات الالتهابية (ESR، وNLR، وPLR، وLMR). ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع حُرْز Mayo ($P<0.001$, $r=0.595$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية ١,٨ قادرة على تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط بحساسية ٦٧,٨% ونوعية ٨٦,٧% [19].

في دراسة Fatma Mohamed وزملائها، كانت CAR لدى مرضى التهاب الكولون التقرحي النشط أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بالمرضى في حالة الهدأة ($29,3 \pm 5,3$ مقابل $17,7 \pm 7,3$ ، $P < 0.05$). ارتبطت CAR ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع حُرْز Mayo ($P < 0.001$ ، $r = 0.681$)، وكانت CAR عند القيمة القطعية 23,5 قادرة على تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط بحساسية 90,5% ونوعية 83,3% [20].

البروتين الارتكاسي C (CRP) هو من بروتينات الطور الحاد الإيجابية وتتجه بشكل رئيسي الخلايا الكبدية، ويُحفَّز إفرازه بواسطة عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$)، والإنترلوكين-6، والإنترلوكين- β [18]. يُعدُّ CRP أحد أهم العوامل لتقييم فعالية الداء المعوي الالتهابي. وجدنا أنَّ تركيز CRP كان أعلى بشكل ملحوظ في مرضى IBD الفعَّال، مع ارتباط قوي بفعالية المرض (في داء كرون: $P < 0.001$ ، $r = 0.782$)، (في التهاب الكولون التقرحي: $P < 0.001$ ، $r = 0.752$). بالإضافة إلى ذلك، حقَّق CRP بقيمة قطعية 10,5 مغ/لتر حساسية 85,7% ونوعية 84,8% للكشف عن داء كرون النشط. وحقَّق CRP بقيمة قطعية 9,8 مغ/لتر حساسية 83% ونوعية 80% للكشف عن التهاب الكولون التقرحي النشط. ومع ذلك، فإنَّ CRP ليس نوعياً للمرض، وتحدث مستويات مرتفعة في التهاب الأمعاء غير IBD، والاضطرابات الالتهابية غير المرتبطة بالجهاز الهضمي، وتلف الأنسجة، والداء السكري، والأورام الخبيثة، والأمراض القلبية الوعائية [8]. حساسية قياس CRP محدودة أيضاً فيما يتعلق بـ IBD، حيث يُمكن ملاحظة مستويات طبيعية من CRP لدى مرضى IBD الفعَّال [81]. قد تكون مستويات CRP طبيعية أيضاً لدى المرضى غير العرضيين والذين يعانون من آفات مخاطية خفيفة، وخاصَّة الإصابة المعزولة في اللِّفائفي. لوحظت مستويات طبيعية من CRP لدى ما يصل إلى 28% من الأطفال المُصابين بداء كرون و 42% من الأطفال المُصابين بالتهاب الكولون التقرحي [82]. من ناحية أخرى، الألبومين هو من بروتينات الطور الحاد السلبية وتتنخفض مستوياته في حالات الالتهاب المزمن بسبب تثبيط التصنيع الكبدي وزيادة فقدانه عبر الأمعاء الملتهبة [13]. أظهرت دراستنا أنَّ

مستويات الألبومين كانت أقل بشكل ملحوظ في مرضى IBD النشط، وارتبطت ارتباطاً مهماً إحصائياً بفعالية المرض في كلٍّ من داء كرون والتهاب القولون التقرحي. حدّدت غالبية الدراسات ارتباطاً سلبياً بين الألبومين والمُشعرات السريرية لفعالية المرض في كلٍّ من داء كرون والتهاب القولون التقرحي [19] [20] [21]. على الرغم من الأهمية الإحصائية للعلاقة المذكورة في هذه الدراسات، إلا أنّ مستويات القطع للألبومين التي تعكس فعالية المرض تتراوح بين ٣,٥ إلى ٣,٩٥ غ/دل (الجدول ٢٤ والجدول ٢٥) [19] [20] [21]، وهي في الأساس مستويات ضمن المجال "الطبيعي"، ممّا يجعل تفسير مستوى الألبومين المعزول في الفرد أمراً صعباً. لذلك، فإنّ تطبيق تركيز الألبومين المعزول كواسم حيوي لفعالية المرض في IBD محدود.

تكمُن القيمة المُضافة لنسبة CRP إلى الألبومين (CAR) في أنّها تجمع بين علامتين متعاكستين في الاستجابة الالتهابية، ممّا يُوفّر مقياساً أكثر توازناً للحالة الالتهابية مقارنةً باستخدام CRP أو الألبومين بشكلٍ منفصل.

الجدول (٢٤): مقارنة بين نتائج داء كرون في دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	الدراسة الحالية	Liu وزملائها [21]	Chen وزملائه [19]	Fatma وزملائها [20]
سوريا	الصين	الصين	الصين	مصر
٢٠٢٥	٢٠٢١	٢٠٢٠	٢٠٢٤	
٨٩ مريض CD	١٣٧ مريض	٦٠١ مريض	٤١ مريض	
رصدية مقطعية	راجعة	راجعة	رصدية مقطعية	
ارتباط CRP مع CDAI	$r=0.782$ $P<0.001$	$r=0.391$ $P<0.001$	$r=0.731$ $P<0.001$	$r=0.175$ $P=0.274$
ارتباط الألبومين مع CDAI	$r=-0.698$ $P<0.001$	$r=-0.539$ $P<0.001$	$r=-0.748$ $P<0.001$	$r=-0.758$ $P<0.001$
ارتباط CAR مع CDAI	$r=0.765$ $P<0.001$	$r=0.453$ $P<0.001$	$r=0.762$ $P<0.001$	$r=0.980$ $P<0.001$
دور CAR في تمييز داء كرون النشط				
AUC	0.941	0.766	0.925	-
قيمة القطع المثلى	2.8	2.1	4.3	25.7
الحساسية	%89.3	%61.5	%75.8	%94.7
النوعية	%87.9	%85.2	%92	%90.9
دور CRP في تمييز داء كرون النشط				
AUC	0.931	0.734	0.910	-
قيمة القطع المثلى	10.5	8.92	14.7	-
الحساسية	%85.7	%53.7	%76.2	-
النوعية	%84.8	%85.2	%88.6	-
دور الألبومين في تمييز داء كرون النشط				
AUC	0.888	0.728	0.893	-
قيمة القطع المثلى	3.4	3.65	3.68	3.5
الحساسية	%82.1	%48.6	%80.1	%94.7
النوعية	%81.8	%89.3	%83.3	%100

الجدول (٢٥): مقارنة بين نتائج التهاب الكولون التقرحي في دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	الدراسة الحالية	Liu وزملائها [21]	Chen وزملائه [19]	Fatma وزملائها [20]
سوريا	الصين	الصين	الصين	مصر
٢٠٢٥	٢٠٢١	٢٠٢٠	٢٠٢٤	
٦١ مريض	٩٤ مريض	٢٧٥ مريض	٣٩ مريض	
رصدية مقطعية	راجعة	راجعة	رصدية مقطعية	
ارتباط CRP مع حرز Mayo	$r=0.752$ $P<0.001$	$r=0.77$ $P<0.001$	$r=0.595$ $P<0.001$	$r=-0.003$ $P=0.985$
ارتباط الألبومين مع حرز Mayo	$r=-0.687$ $P<0.001$	$r=-0.577$ $P<0.001$	$r=-0.692$ $P<0.001$	$r=-0.737$ $P<0.001$
ارتباط CAR مع حرز Mayo	$r=0.768$ $P<0.001$	$r=0.767$ $P<0.001$	$r=0.637$ $P<0.001$	$r=0.681$ $P<0.001$
دور CAR في تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط				
AUC	0.828	0.918	0.827	-
قيمة القطع المثلى	2.5	0.6	1.8	23.5
الحساسية	%88.9	%82.2	%67.8	%90.5
النوعية	%84	%95	%86.7	%83.3
دور CRP في تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط				
AUC	0.810	0.912	0.806	-
قيمة القطع المثلى	9.8	2.14	5.38	-
الحساسية	%83	%82.2	%80.6	-
النوعية	%80	%95.24	%70.1	-
دور الألبومين في تمييز التهاب الكولون التقرحي النشط				
AUC	0.772	0.876	0.845	-
قيمة القطع المثلى	3.5	3.95	3.82	3.6
الحساسية	%80.6	%68.5	%73.5	%95.2
النوعية	%76	%90	%80.6	%100

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

٤-١- الخلاصة:

أظهرت النتائج أن نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين (CAR) كانت أعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي النشط مقارنةً بالمرضى في حالة الهدأة، مما يشير إلى أن هذه النسبة قد تكون واسماً حيوياً فعالاً لتقييم شدة المرض.

كشفت تحليلات منحنيات ROC أن CAR تمتلك قدرة تمييزية أعلى ($AUC = 0.941$) لداء كرون و ($AUC = 0.828$) لالتهاب القولون التقرحي مقارنةً بقياس CRP أو الألبومين بشكل منفصل، مما يجعلها أداة أكثر دقة في تشخيص فعالية المرض.

نظراً إلى ارتباط CAR القوي مع مشعرات فعالية المرض ($r = 0.765$ مع CDAI، و $r = 0.768$ مع حزر Mayo)، يمكن استخدام هذه النسبة كواسم مخبري بسيط وسريع لمراقبة استجابة المرضى للعلاج وتعديل الخطط العلاجية عند الحاجة.

نظراً إلى كون CAR سهلة القياس وغير مكلفة، فإنها قد تصبح أداة مفيدة في العيادات والمستشفيات لتحسين تدبير IBD.

٤-٢- المحددات:

لهذه الدراسة عدد من القيود.

أولاً، تصميم الدراسة المقطعي (cross-sectional design): لا تسمح هذه الدراسة بتحديد العلاقة السببية بين CAR وفعالية المرض، حيث جُمعت البيانات في نقطة زمنية واحدة. يُفضل إجراء دراسات طولية (longitudinal) لمتابعة التغيرات في CAR مع تطور المرض أو الاستجابة للعلاج.

ثانياً، حجم العينة المحدود والتركيز الجغرافي: شملت الدراسة ١٥٠ مريضاً فقط من مستشفيات في دمشق، مما قد يحد من قابلية تعميم النتائج على مرضى الداء المعوي الالتهابي في مناطق أخرى. قد تكون هناك اختلافات في الممارسات التشخيصية والعلاجية بين المراكز الطبية، مما يؤثر على النتائج.

ثالثاً، عدم ضبط جميع العوامل المؤثرة: كان بعض المرضى يتلقون علاجات مختلفة، والتي قد تؤثر على الواسمات الحيوية المدروسة.

رابعاً، الاعتماد على المقاييس السريرية (CDAI وحرز Mayo) دون التأكيد بالتنظير أو الواسمات الحيوية المتقدمة: قد يعاني بعض مرضى IBD من التهاب تحت سريري لا يظهر في المقاييس السريرية التقليدية. لم تُستخدم واسمات أكثر تطوراً مثل كالبروتكتين البرازي (FC)، مما كان سيُعزّز الدقة.

٤-٣- التوصيات:

أولاً، التوصيات السريرية:

- يمكن اعتبار نسبة CRP إلى الألبومين (CAR) كأداة مساعدة في تقييم فعالية المرض في الداء المعوي الالتهابي، خاصة في المراكز التي تقتصر إلى فحوصات متقدمة، نظراً إلى كونها سهلة القياس ومنخفضة التكلفة.
- مراقبة CAR روتينياً لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي، حيث قد تساعد في توجيه القرارات العلاجية، مثل تعديل جرعات الأدوية أو تبديل العلاج.

- دمجُ CAR مع المُشعراتِ السَّريريَّة والمخبريَّة الأخرى (مثلَ ESR وNLR) لتحسينِ دَقَّةِ تقييمِ نشاطِ المرضِ.

ثانياً، التَّوصياتُ البحثيَّة:

- إجراء دراساتٍ طوليَّة (longitudinal) لمُتابعةِ تغيُّراتِ CAR مع تطوُّرِ المرضِ والعلاجِ، لتحديدِ ما إذا كانت هذه النِّسبةُ يمكنُ أن تكونَ علامةً تنبؤيَّةً للنَّكسِ أو الاستجابةِ العلاجيَّة.
- إدراجُ فحوصاتٍ أكثرَ تطوُّراً مثلَ كالبروتكتين البرازي (FC) والتَّنظيرِ الهضمي، لمُقارنةِ دَقَّةِ CAR مع المعاييرِ الذهبيَّةِ الحاليَّة.
- استكشافُ دورِ CAR في التَّنَبُّؤِ باختلاطاتِ IBD، مثلَ التَّضَيُّقاتِ أو التَّواسيرِ في داءِ كرون، أو خطرِ استئصالِ الكولونِ في التهابِ الكولونِ النَّقْرَحي.

ثالثاً، التَّوصياتُ التَّقنيَّة والمخبريَّة:

- توحيدُ طريقةِ قياسِ الألبومين بين المُختبراتِ المُشاركة في الدِّراساتِ المُستقبليَّة، لتجنُّبِ التَّباينِ في النَّتائجِ بسببِ اختلافِ التقنيَّات.
- استخدامُ معاييرِ قطعٍ (Cut-off) مُحدَّدةٍ لـ CAR لكلِّ من داءِ كرون و التهابِ الكولونِ النَّقْرَحي، بناءً على دراساتٍ أكبرَ، لتسهيلِ تفسيرِ النَّتائجِ سريريَّاً.

المراجع:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1): 46-54.
2. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021; 56(6): 489-526.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(6): 649-670.
4. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011; 141(4): 1194-1201.
5. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(8): 1769-1775.
6. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116(4): 213-217.
7. Suárez Ferrer C, Abadía Barno M, Martín Arranz E, Jochems A, García Ramírez L, Poza Cordón J, et al. The use of serum calprotectin as a biomarker for inflammatory activity in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019; 111(10): 744-749.
8. Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M, et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med*. 2020; 7: 123.
9. Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L. Fecal Calprotectin for the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023; 14(9): e00617.
10. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, Gao Q, Peng YN, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 3526460.
11. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, Ates I, Kalkan IH, Kilic ZMY, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem*. 2018; 37(2): 155-162.
12. Yeşil A, Senateş E, Bayoğlu IV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2011; 5(4): 460-467.
13. Cameron K, Nguyen AL, Gibson DJ, Ward MG, Sparrow MP, Gibson PR. Review Article: Albumin and Its Role in Inflammatory Bowel Disease: The Old, the New, and the Future. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025; 0: 1-13.
14. Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, Lotowska JM, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and

- albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease. *Adv Med Sci*. 2019; 64(1): 9-14.
15. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med*. 2009; 9(1): 30-33.
16. Wu J, Tan W, Chen L, Huang Z, Mai S. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9(17): 13934-13947.
17. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 1401-1409.
18. Scharnhorst V, Noordzij PG, Lutz A, Graser U, Püntener D, Alquézar-Arbé A. A multicenter evaluation of a point of care CRP Test. *Clin Biochem*. 2019; 71: 38-45.
19. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020; 2020: 3467419.
20. Mohamed F, Youness ER, Hassan MM, Ashour NH. CRP/Albumin Ratio as Potential Indicator for Assessment of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Biomed Pharmacol J*. 2024; 17(4): 2683-2692.
21. Liu A, Lv H, Tan B, Shu H, Yang H, Li J, et al. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease. *Medicine*. 2021; 100(14): e25200.
22. Nguyen AL, Brick C, Liu D, Gibson DJ, Gibson PR, Sparrow MP. Clinical utility of C-reactive protein-to-albumin ratio in the management of patients with inflammatory bowel disease. *JGH Open*. 2024; 8(4): e13059.
23. Jiayuan C, Yi C, Chengwei C, Yiguang Z, Bingqu Y, Qianru L. et al. The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*. 2022; 30(2): 102-107.
24. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1): 39-49.
25. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 7247238.
26. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1118-1132.
27. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4): 205-217.
28. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 1526.
29. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*. 2023; 330(10): 951-965.

30. Pasternak G, Chrzanowski G, Aebisher D, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Bartusik-Aebisher D, et al. Crohn's Disease: Basic Characteristics of the Disease, Diagnostic Methods, the Role of Biomarkers, and Analysis of Metalloproteinases: A Review. *Life*. 2023; 13(10): 2062.
31. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1): 17-30.
32. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis*. 2024; 18(2): 315.
33. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2023; 10: 1103713.
34. Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2024; 24(8): 559-576.
35. Clua-Ferré L, Suau R, Vañó-Segarra I, Ginés I, Serena C, Manyé J. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A focus on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Med*. 2024; 14(11): e70075.
36. Zheng M, Zhu J. Innate Lymphoid Cells and Intestinal Inflammatory Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1856.
37. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther*. 2024; 28(1): 27-35.
38. Carreras-Torres R, Ibáñez-Sanz G, Obón-Santacana M, Duell EJ, Moreno V. Identifying environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 19273.
39. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 74.
40. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024; 30(2): 230-239.
41. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021; 161(6): 1865-1877.
42. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(3): 444-454.
43. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(1): 8-33.
44. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1450-1461.
45. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): 392-400.

46. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 22.
47. Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 8(4): 393-408.
48. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517.
49. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018; 64(2): 20-57.
50. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): 1147-1155.
51. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. 2009; 20(3): 574-580.
52. Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021; 160(7): 2512-2556.
53. Lightner AL, Vogel JD, Carmichael JC, Keller DS, Shah SA, Mahadevan U, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63(8): 1028-1052.
54. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 229-255.
55. Chaudhury C, Mehnaz S, Robinson JM, Hayton WL, Pearl DK, Roopenian DC, et al. The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan. *J Exp Med*. 2003; 197(3): 315-322.
56. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Phillips CL, Guralnik JM, Cohen HJ, Ostfeld AM, et al. Serum albumin in older persons: relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(3): 213-221.
57. Kare PK, Varyani A, Saxena T, Rathore A, Wadhwani R. Electrophoretic Pattern of Serum Proteins in Pregnancy: A Cross-sectional Study. *J Clin of Diagn Res*. 2024; 18(10): 1-6.
58. Lind L, Zanetti D, Högman M, Sundman L, Ingelsson E. Commonly used clinical chemistry tests as mortality predictors: Results from two large cohort studies. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241558.
59. Fulks M, Stout RL, Dolan VF. Albumin and all-cause mortality risk in insurance applicants. *J Insur Med*. 2010; 42(1): 11-17.
60. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(2): 181-193.
61. Motokawa K, Shirobe M, Iwasaki M, Wada Y, Tabata F, Shigemoto K, et al. Serum albumin redox state as an indicator of dietary protein intake among community-dwelling older adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2024; 63: 157-161.
62. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990; 12(5): 1179-1186.

63. Choudhary S, Gibson PR, Deacon MC, Young GP. Measurement of faecal alpha 1-antitrypsin: methodologies and clinical application. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 11(4): 311-318.
64. Erickson JA, Jensen RA, Grenache DG. Performance Evaluation of an ELISA for the Quantitative Measurement of α 1-Antitrypsin in Stool. *J Appl Lab Med*. 2016; 1(1): 60-66.
65. Murray FR, Morell B, Biedermann L, Schreiner P. Protein-losing enteropathy as precursor of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(1): e238802.
66. Wu H, Liu P, Gong S, Liu X, Hill MA, Liu Z, et al. Inflammatory bowel disease increases the levels of albuminuria and the risk of urolithiasis: a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1): 167.
67. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Gradel KO, Friedman S, et al. Fecal Calprotectin During Pregnancy in Women With Moderate-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(4): 839-848.
68. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 4393-4400.
69. Noh SM, Oh EH, Park SH, Lee JB, Kim JY, Park JC, et al. Association of Faecal Calprotectin Level and Combined Endoscopic and Radiological Healing in Patients With Crohn's Disease Receiving Anti-tumour Necrosis Factor Therapy. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(9): 1231-1240.
70. Zhou FS, Gao N, Sun X, Jiang XY, Chen JJ, Mao QQ, et al. C-reactive protein/albumin ratio is a useful biomarker for predicting the mucosal healing in the Crohn disease: A retrospective study. *Medicine*. 2021; 100(10): e24925.
71. Yagi S, Furukawa S, Shiraishi K, Hashimoto Y, Tange K, Mori K, et al. Effect of disease duration on the association between serum albumin and mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021; 8(1): e000662.
72. Uchihara M, Kato J, Tsuda S, Yoshida T, Maekita T, Iguchi M, et al. Blood biomarkers reflect integration of severity and extent of endoscopic inflammation in ulcerative colitis. *JGH Open*. 2017; 1(3): 98-104.
73. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang YX. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(45): 8008-8016.
74. Tanaka M, Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Hotta Y, Toyokawa Y, et al. Low Serum Albumin at Admission Is a Predictor of Early Colectomy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *JGH Open*. 2021; 5(3): 377-381.
75. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(3): 531-538.
76. Gibson DJ, Harter K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, et al. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52(6): 48-52.
77. Grant RK, Jones GR, Plevris N, Lynch RW, Jenkinson PW, Lees CW, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 27(4): 451-457.

78. Mokhele NN, Thomson SR, Watermeyer GA. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. *S Afr J Surg*. 2017; 55(3): 20-26.
79. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10(5): 661-665.
80. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1817-1826.
81. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982; 12(4): 351-359.
82. Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(2): 25-27.
83. Suk DJ, Chasman DI, Cannon CP, Miller DT, Zee RY, Kozlowski P, et al. Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia. *Ann Hum Genet*. 2006; 70(6): 705-716.
84. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 368.
85. Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Dis Markers*. 2014; 2014: 710915.
86. Rieder F, Schleider S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, et al. Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(2): 263-274.
87. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, Miyake T, Tange K, Hashimoto Y, et al. Effect of disease duration on the association between C-reactive protein-albumin ratio and endoscopic activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1): 39.
88. Smith RL, Taylor KM, Friedman AB, Swaine AP, Gibson DJ, Gibson PR. Early Assessment With Gastrointestinal Ultrasound in Patients Hospitalised for a Flare of Ulcerative Colitis and Predicting the Need for Salvage Therapy: A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol*. 2021; 47(4): 1108-1114.
89. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132109.

الملاحق

الملحق رقم (١): الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ بعنوان "العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي"، ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولكم مُطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مُقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور مازن مصري زادة
التوقيع:

اسم الباحث: د. خالد مصطفى سامي
التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:
توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

الملحق رقم (٢): حرز Mayo الجزئي:

تقييم مشعر حرز Mayo الجزئي لفعالية التهاب الكولون التقرحي

المريض، قبل البدء: اسم المريض:
يرجى كتابة عدد مرّات التبرز اليومية في حالة هدأة المرض
أو قبل تشخيص إصابتك بالتهاب الكولون التقرحي أو
ظهور أعراضه. ____ هذا هو المعدل الطبيعي لديك.
التاريخ: العمر: رقم الإضبارة:

النتيجة	يرجى من المريض الآن إكمال السؤالين ١ و ٢. ١. معدّل التبرز (بناءً على الأيام الثلاثة الماضية) ▪ العدد الطبيعي للتبرز = ٠ ▪ ١-٢ مرات أكثر من المعتاد = ١ ▪ ٣-٤ مرات أكثر من المعتاد = ٢ ▪ ٥ مرات على الأقل أكثر من المعتاد = ٣
النتيجة	٢. نزيّف شرّجي (بناءً على الأيام الثلاثة الماضية) ▪ عدم رؤية دم = ٠ ▪ خطوط دم مع البراز أقل من نصف المرات = ١ ▪ وجود دم واضح مع البراز في معظم الأحيان = ٢ ▪ خروج دم منفرد = ٣
النتيجة	يرجى من الطبيب إكمال السؤال ٣ ٣. التقييم الشامل للطبيب: ▪ طبيعي = ٠ ▪ مرض خفيف = ١ ▪ مرض متوسط = ٢ ▪ مرض شديد = ٣
مجموع النتائج أعلاه	إجمالي درجة مشعر حرز Mayo الجزئي: ▪ الهدأة = ٠-٢ ▪ المرض الخفيف = ٣-٤ ▪ المرض المتوسط = ٥-٦ ▪ المرض الشديد = ٧-٩

الملحق رقم (٣): استمارة البحث:

العلاقة بين نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين وفعالية المرض عند مرضى الداء المعوي الالتهابي

د. خالد سامي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضابة:	رقم الهاتف:
التشخيص: ▪ داء كرون: ▪ التهاب كولون قرحي:		
التدخين:		
BMI:		
مدة تشخيص المرض:		
موقع/امتداد الإصابة:		
التحاليل المخبرية عند القبول		
CRP: الألبومين: CAR: ESR: العدلات: اللمفاويات: NLR: الخضاب: الصفائح:		
فعالية المرض		
▪ حرز Mayo ▪ CDAI:		

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) is a life-long illness; accordingly, the early recognition of the illness activity is significant for the management and prevention of complications. Non-invasive biomarkers for monitoring disease activity are needed.

Aim: This study aims to evaluate the C-reactive protein/albumin ratio (CAR) in patients with inflammatory bowel disease and their associations with disease activity.

Materials and methods: A cross-sectional observational study, conducted at Al-Mouassat and National University Hospitals, Damascus, Syria during the period between April 2024 and April 2025. A total of 150 IBD patients, composed of 61 patients with ulcerative colitis and 89 patients with Crohn's disease, were included. Serum C-reactive protein (CRP), albumin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and complete blood count (CBC) parameters were measured. To explore the disease activity, the Mayo score and Crohn's Disease Activity Index (CDAI) were used to assess ulcerative colitis and Crohn's disease patients, respectively.

Results: The CRP to albumin ratio (CAR), CRP, ESR, and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) levels in active IBD patients were significantly higher than those in inactive IBD patients, whereas albumin, lymphocyte count, and hemoglobin levels were significantly decreased ($P < 0.001$).

The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) of CAR was highest among the laboratory indexes in IBD. The optimum cut-off values of the CAR for active Crohn's disease was 2.8 with sensitivity of 89.3% and specificity of 87.9% and for active ulcerative colitis was 2.5 with sensitivity of 88.9% and specificity of 84%. The CAR positively correlated with Crohn's disease activity index (CDAI) ($r = 0.782$, $P < 0.001$) and ulcerative colitis-Mayo score ($r = 0.768$, $P < 0.001$).

Conclusion: C-reactive protein/albumin ratio (CAR) is a robust, readily available biomarker for assessing IBD activity, outperforming conventional markers. Its integration into clinical practice could enhance non-invasive monitoring of disease progression and therapeutic response in resource-limited settings.

Keywords: C-reactive protein-to-albumin ratio, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, disease activity, biomarkers

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



The Relationship between C–Reactive protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Scientific research prepared to obtain a post–graduate certificate
subspecialized in Gastroenterology

Graduate student preparation

Khaled Mustapha Sami

Supervisor

Prof. Dr. Mazen Masri Zadah

2025– 1447