



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

**دور الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 كمُشعراتٍ تنبؤيّةٍ
للاستجابة السريريّة على العلاج البيولوجي عند مرضى
الداء المعوي الالتهابي**

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنيل شهادة الدّراسات العليا في أمراض الجهاز الهضمي

إعدادُ طالبِ الدّراساتِ العليا

د. باسل محمود داوود

بإشراف

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

2024-2025
العام الدراسي: 1446-1447

تصريح خطي

أنا الموقعُ أدناه أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزمُ بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونيّة وغيرها من وسائل النشر).

2- أنّه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تمّ اقتباسه من عملٍ آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة أو معهدٍ تعليميٍّ داخل أو خارج الجمهورية العربيّة السوريّة.

الاسم والتوقيع: باسل محمود داوود

شكرٌ وتقديرٌ

أُتقدّمُ بخالصِ الشكرِ والامتنانِ إلى الأستاذِ الدكتورِ رائدِ أبو حربٍ، مشرفي الكريم، على توجيهاته القيمةِ ودعمه المستمرِّ وتشجيعه الدائم طيلةَ مرحلةِ إعدادِ هذا البحثِ. لقد كانَ لخبراته وإرشاداته السديدةِ أثرٌ عظيمٌ في إنجازِ هذا العملِ بالصورةِ المناسبةِ والأمثلِ.

وأعبرُ عن عميقِ امتناني لجميعِ أعضاءِ الهيئةِ التدريسيةِ والتعليميةِ في مشافي جامعةِ دمشق على ما بذلوا من علمٍ ومعرفةٍ وخبرةٍ.

ولا أنسى أن أوجهَ أسمى آياتِ الشكرِ والتقديرِ لكلِّ من ساعدني ودعمني طيلةَ هذه المرحلةِ.

فهرسُ المحتويات (Table of Contents)

V	قائمةُ الجداول.
vii	قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيّةِ.
ix	قائمة الاختصارات.
xi	الملخّص.
1	الباب الأوّل: القسم التمهيدِيّ
15	الباب الثاني: القسم النظريّ
16	الفصل الأوّل: الآليّةُ الإِمرَاضِيّةُ للدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
16	1-1- مقدّمةٌ وتعريفٌ.
17	1-2- الوبائيّات.
18	1-3- الفزيولوجيا المرضيّةُ للدّاءِ المعويّ الالتهابيّ.
31	الفصلُ الثّاني: تشخيصُ وعلاجُ الدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
31	1-2- التّشخيصُ.
36	2-2- تقييُمُ المرضِ.
39	3-2- علاجُ الدّاءِ المعويّ الالتهابيّ.
42	الفصلُ الثّالثُ: العلاجُ البيولوجيُّ للدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
42	1-3- مقدّمةٌ.
43	2-3- السيّتوكينات (Cytokines).
45	3-3- مُنبّطاتُ عاملِ نخر الورم-ألفا ($\text{TNF-}\alpha$).
47	4-3- مضادّاتُ الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23
49	5-3- مضادّاتُ الإنتغرينات (Integrins).
51	6-3- مُنبّطاتُ JAK (Janus Kinase).
52	الفصلُ الرّابعُ: التّنبؤُ بالاستجابة للعلاج البيولوجي في IBD
52	1-4- مقدّمةٌ.
53	2-4- المؤشّراتُ التّقليديّةُ.
54	3-4- الواسماتُ الجينيّةُ.
55	4-4- مُراقبةُ الدّواءِ العلاجيّ.
56	5-4- التّنبؤُ الميكروبيّ المعويّ (gut microbiota).
57	6-4- الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8.

60	البابُ الثالثُ: القسمُ العملي
61	الفصلُ الأوّلُ: هدفُ البحثِ وطريقَةُ إجرائِهِ
61	1-1- هدفُ البحثِ.
61	1-2- خلفيّةُ البحثِ وأهميّتهُ.
63	1-3- مناهجُ البحثِ وأدواتُهُ.
69	الفصلُ الثاني: نتائجُ البحثِ
69	1-2- الخصائصُ القاعديةُ لمرضى IBD.
70	2-2- الاستجابةُ السريريّةُ للعلاج.
73	2-3- دورُ الإنترلوكين-6 في التنبؤِ بالاستجابة لدى جميعِ مرضى IBD.
76	2-4- دورُ الإنترلوكين-8 في التنبؤِ بالاستجابة لدى جميعِ مرضى IBD.
79	2-5- دورُ الإنترلوكينات في التنبؤِ باستجابة التهاب القولون التقرحي.
84	2-6- دورُ الإنترلوكينات في التنبؤِ باستجابة داء كرون.
89	2-7- ارتباطُ مستوى الإنترلوكينات مع شدّةِ فعاليةِ المرضِ.
90	2-8- العواملُ المؤثّرةُ في الاستجابة السريريّة.
92	الفصلُ الثالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدّراساتِ العالميّةِ
98	الفصلُ الرَّابِعُ: الخلاصةُ، والمُحدّداتُ، والتّوصياتُ
98	4-1- الخلاصةُ.
98	4-2- المُحدّداتُ.
99	4-3- التّوصياتُ.
100	المراجعُ.
108	الملاحقُ.
I	Abstract

قائمةُ الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	حرزُ Mayo الجزئي لتقييم شدّة التهاب القولون التقرّحي.	37
2	مشعرُ هارفي-برادشو (HBI) لتقييم شدّة داءِ كرون.	38
3	المجموعاتُ الدوائيّةُ المُستخدمةُ لعلاجِ الداءِ المعوي الالتهابي.	41
4	تصنيفُ السيئوكينات.	43
5	الخصائصُ الأساسيّةُ لمرضى الداءِ المعوي الالتهابي.	69
6	مقارنةُ حدوثِ الاستجابةِ بين مرضى داءِ كرونٍ والتهاب القولون التقرّحي.	70
7	مقارنة الخصائصِ المتعلقةِ بالمرضى وفقاً للاستجابة.	71
8	مقارنة الخصائصِ المتعلقةِ بالمرضِ وفقاً للاستجابة.	72
9	مقارنة التّحاليلِ المخبريّةِ القاعديةِ وفقاً للاستجابة.	73
10	مقارنةُ متوسّطِ الإنترلوكين-6 لمرضى الداءِ المعوي الالتهابي IBD بين T0 و T1.	74
11	نسبةُ الأرجحيةِ لقيمِ الإنترلوكين-6 القاعديةِ للتنبؤِ بالاستجابةِ في IBD.	75
12	نسبةُ الأرجحيةِ لانخفاضِ قيمِ الإنترلوكين-6 للتنبؤِ بالاستجابةِ في IBD.	76
13	مقارنةُ متوسّطِ الإنترلوكين-8 لمرضى الداءِ المعوي الالتهابي بين T0 و T1.	77
14	نسبةُ الأرجحيةِ لقيمِ الإنترلوكين-8 القاعديةِ للتنبؤِ بالاستجابةِ في IBD.	78
15	نسبةُ الأرجحيةِ لانخفاضِ قيمِ الإنترلوكين-8 للتنبؤِ بالاستجابةِ في IBD.	79
16	المستوياتُ القاعديةُ للإنترلوكينات لمرضى التهاب القولون التقرّحي المُستجيبين وغيرِ المُستجيبين.	79
17	مقارنةُ متوسّطِ الإنترلوكينات لمرضى التهاب القولون التقرّحي بين T0 و T1.	80
18	نسبةُ الأرجحيةِ لقيمِ الإنترلوكينات القاعديةِ للتنبؤِ بالاستجابةِ في التهاب القولون التقرّحي.	82
19	نسبةُ الأرجحيةِ لانخفاضِ قيمِ الإنترلوكينات للتنبؤِ بالاستجابةِ في التهاب	83

	القولون التقرحي.	
84	المستوياتُ القاعديةُ للإنترلوكينات لمرضى داء كرون المُستجيبين وغير المستجيبين.	20
85	مقارنةً متوسطُ الإنترلوكينات لمرضى داء كرون بين T0 و T1.	21
87	نسبةُ الأرجحية لقيم الإنترلوكينات القاعدية للتنبؤ بالاستجابة في داء كرون.	22
88	نسبةُ الأرجحية لانخفاض قيم الإنترلوكينات للتنبؤ بالاستجابة في داء كرون.	23
89	ارتباطُ spearman بين المستويات القاعدية للإنترلوكينات ومشعراتٍ فعالية المرض.	24
90	تحليلُ الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات لتأثير انخفاض الإنترلوكين-6 على الاستجابة.	25
97	مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية.	26

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	التأثيرات المناعية والوراثية والبيئية والميكروبيّة الأكثر أهميّة في IBD.	19
2	نظرة عامّة على الأحداث الالتهابية الرئيسيّة التي تُسبّب الالتهاب.	23
3	مخطط يُظهر آليتي نقل إشارة الإنترلوكين-6 (التقليدية والعابرة).	27
4	المقارنة التشخيصيّة لالتهاب القولون التقرّحي.	31
5	المقارنة التشخيصيّة لداء كرون.	31
6	حزُر Mayo الكامل لتقييم شدّة التهاب القولون التقرّحي.	36
7	رسم تخطيطي لشلل الإشارة داخل الخلية المُحدث بعامل نخر الورم-ألفا.	46
8	رسم تخطيطي لمسار الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23.	48
9	رسم تخطيطي للالتصاق القوي بين الخلايا الالتهابية بوساطة الإنتغرين وتعزيز الهجرة.	50
10	مخطط يُظهر السمات المختلفة التي تُسهم في الاستجابة لدواء مُعيّن والتي يجب تضمينها في النماذج متعدّدة المعايير للتنبؤ بالاستجابة في الداء المعوي الالتهابي.	53
11	الاستجابة السريريّة لدى كلّ من مرضى داء كرون والتهاب القولون التقرّحي.	71
12	مقارنة مستوى الإنترلوكين-6 لمرضى IBD وفقاً للاستجابة بين T0 و T1.	74
13	منحنيات ROC لدور القيم القاعدية للإنترلوكين-6 ومقدار انخفاضها بين T0 و T1 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى جميع مرضى IBD.	75
14	مقارنة مستوى الإنترلوكين-8 لمرضى IBD وفقاً للاستجابة بين T0 و T1.	77
15	منحنيات ROC لدور القيم القاعدية للإنترلوكين-8 ومقدار انخفاضها بين T0 و T1 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى جميع مرضى IBD.	78
16	مقارنة مستوى الإنترلوكينات لمرضى UC وفقاً للاستجابة بين T0 و T1.	81
17	منحنيات ROC لدور القيم القاعدية لكلّ من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى التهاب القولون التقرّحي.	81
18	منحنيات ROC لدور انخفاض مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ	83

	بالاستجابة السريريّة لدى مرضى التهاب القولون التقرحي.	
86	مقارنة مستوى الإنترلوكينات لمرضى داء كرون وفقاً للاستجابة بين T0 و T1.	19
86	منحنيات ROC لدور القيم القاعدية لكل من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى داء كرون.	20
88	منحنيات ROC لدور انخفاض مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى داء كرون.	21
89	ارتباط spearman بين المستويات القاعدية للإنترلوكينات ومشعرات فعالية المرض.	22

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ADA	adalimumab	أداليموماب
ANCAs	anti-neutrophil cytoplasmic antibodies	الأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات
AUC	area under the curve	المساحة تحت المنحنى
CBC	complete blood count	تعداد الدم الكامل
CD	Crohn's disease	داء كرون
CRP	C-reactive protein	البروتين الارتكاسي-C
CT	computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
CZP	certolizumab pegol	سيرتوليزوماب بيجول
EMA	European Medicines Agency	الوكالة الأوروبية للأدوية
ESR	erythrocyte sedimentation rate	سرعة تنفّل كريات الدم الحمراء
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
FLDA	Fisher linear discriminant analysis	تحليل فيشر التمييزي الخطّي
GALT	gut-associated lymphoid tissue	النسيج اللمفاوي المرتبط بالأعضاء
GWAS	genome-wide association studies	دراسات الارتباط على مستوى الجينوم
HBI	Harvey-Bradshaw index	مُشعر هارفي-برادشو
IBD	inflammatory bowel disease	الداء المعويّ الالتهابي
IBS	irritable bowel syndrome	متلازمة الأمعاء الهيجية
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1	جزيء الالتصاق بين الخلايا-1
IECs	intestinal epithelial cells	الخلايا الظهارية المعوية
IFN-γ	interferon-gamma	الإنترفيرون-غاما
IFX	infliximab	إنفليكسيماب
LPS	lipopolysaccharides	عديدات السكاريد الشحمية
MAdCAM-1	mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1	جزيء التصاق الخلايا الوعائية المخاطية-1
MHC	major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الرئيسي

التّصويرُ بالرّنينِ المغناطيسي	magnetic resonance imaging	MRI
العاملُ النّوويّ كبا-بيتا	nuclear factor kappa beta	NFκB
الخلايا القاتلة الطّبيعيّة	natural killer	NK
نسبة الأرجحية	odds ratio	OR
الأنماطُ الجزيئيّةُ المرتبطةُ بالعواملِ الممرضة	pathogen-associated molecular patterns	PAMPs
خاصيّةُ تشغيلِ المُستقبلِ	receiver operating characteristic	ROC
مُراقبةُ الدّواءِ العلاجي	therapeutic drug monitoring	TDM
عاملُ النّمو المحوّل-بيتا	transforming growth factor beta	TGF-β
عاملُ نخرِ الورم-ألفا	tumor necrosis factor-alpha	TNF-α
التهابُ القولون النّقرحيّ	ulcerative colitis	UC
جزئيّ النّصاقِ الخلايا الوعائيّة-1	vascular cell adhesion molecule-1	VCAM-1
فيدوليزوماب	vedolizumab	VDZ

المُلخَص

الخلفيّة: في حين أنّ ترسانة علاج الداء المعوي الالتهابي (IBD) تتوسّع باستمرارٍ - مع ظهور أدوية جديدة تستهدف مساراتٍ مرضيّة مختلفة - لا تزال هناك نسبة كبيرة من المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج.

الهدف: هدفت هذه الدراسة إلى تقييم ما إذا كان مستوى الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في المصل قادراً على التنبؤ بالاستجابة السريريّة للعلاج البيولوجي بعد 12 شهراً من العلاج لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي.

المواد والطرائق: كانت هذه دراسة حشديّة تقدميّة أجريت في مستشفى المواساة الجامعي، دمشق، سوريا خلال الفترة بين كانون الثاني 2023 وتموز 2025. شملت الدراسة 41 مريضاً مُتتالياً مُصاباً بالداء المعوي الالتهابي (23 مريض التهاب قولون تقرحي، و18 مريض داء كرون)، والذين كانوا مؤهلين للعلاج بالأدوية البيولوجيّة. تمّ تحديد المستويات المصلية للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 قبل بدء العلاج البيولوجي (T0) وبعد 10 أسابيع من العلاج (T1). وُصفت الاستجابة السريريّة للعلاج بعد 12 شهراً من العلاج بانخفاض ≤ 3 نقاط في درجة مُشعر هارفي-برادشو، أو انخفاض $\leq$ نقطتين في حرز Mayo الجزئي، في ظلّ عدم استخدام العلاج بالستيروئيدات القشريّة. استُخدم تحليل منحنى خاصية التشغيل للمستقبل (ROC) لاختبار قدرة الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 على التمييز بين المرضى الذين حقّقوا النّاتج المرجوّ والذين لم يحققوها. تمّ قياس الدقّة التشخيصيّة بقيمة المساحة تحت المنحنى (AUC).

النّاتج: في كامل عيّنة البحث، كان المستوى القاعدي للإنترلوكين-6 الذي يبلغ $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل، وانخفاض مستوى الإنترلوكين-6 بمقدار $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج قادراً على التنبؤ بالاستجابة السريريّة ($AUC = 0.745$ ، الحساسيّة = 66.7%، النوعيّة = 81.8%، $P=0.011$)، ($AUC = 0.821$ ، الحساسيّة = 76.7%، النوعيّة = 81.8%، $P=0.002$)، على التوالي.

على الرّغم من أنّ مستوى الإنترلوكين-8 أظهر انخفاضاً مهماً إحصائياً من مستوى القاعدي (T0) إلى الأسبوع العاشر من العلاج (T1)، إلّا أنّه لم يُلاحظ أيُّ ارتباطٍ بالاستجابة للعلاج. في مرضى التهاب القولون التقرّحي، كان المستوى القاعدي للإنترلوكين-6 الذي يبلغ $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل، وانخفاض مستوى الإنترلوكين-6 بمقدار $0.115 \leq$ بيكوغرام/مل في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج قادراً على التنبؤ بالاستجابة السريريّة ($AUC = 0.816$ ، الحساسيّة = 73.3%، النوعيّة = 81.8%، $P=0.011$)، على التوالي.

النّوعيّة = 87.5%، $P=0.015$ ، $AUC = 0.758$ ، الحساسيّة = 73.3%، النّوعيّة = 75%، $P=0.035$ ، على التّوالي.

في مرضى داء كرون، كان انخفاض مستوى الإنترلوكين-6 بمقدار $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج قادراً على التنبؤ بالاستجابة السريرية ($AUC = 0.933$ ، الحساسيّة = 80%، النّوعيّة = 100%، $P=0.045$)

الاستنتاج: تُسلط هذه الدراسة الضوء على الدور السريري المحتمل لمستويات السيتوكينات في المصل (وخاصةً الإنترلوكين-6) في التنبؤ بالاستجابة السريرية لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يُعالجون بالأدوية البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: داء كرون، الإنترلوكين-8، العلاج البيولوجي، التهاب القولون التقرحي، الإنترلوكين-6، الاستجابة السريرية.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة:

الداء المعويّ الالتهابيّ (inflammatory bowel disease) (IBD) هو اضطرابٌ التهابيٌّ مُزمنٌ في الجهاز الهضمي، يشملُ التهابَ القولون التقرّحيّ (ulcerative colitis) (UC) وداءَ كرون (Crohn's disease) (CD)، وكلاهما يتميّزُ بأمراضيّة متواسطة مناعياً ومسارٍ سريريّ ناكسٍ [1]. السببيّة الكامنة وراء الداء المعوي الالتهابي غير معروفة، ولكن تُعرف الآليّة الإمراضيّة بأنّها مُتعدّدة العوامل، وتتضمّنُ تفاعلاً مُعقّداً بين الاستعداد الوراثي، والعوامل البيئيّة، واختلال التوازن الجرثومي (dysbiosis) في النبيت الميكروبي المعوي. يؤدّي هذا التفاعل إلى خللٍ في المناعة واختلالٍ في توازن الغشاء المخاطي المعوي، ممّا يؤدّي إلى التهابٍ مُزمنٍ وتلفٍ في الأنسجة [2].

الهدف العلاجيّ الرئيسيّ للداء المعوي الالتهابي هو تحقيقُ هدأة عميقة وشفاء الغشاء المخاطي. في حين أنّ العلاجات التقليديّة غير المُوجّهة، مثل حمض 5-أمينوساليسيليك، والقشرانيّات السكرية، ومُنبّطات المناعة، يمكنُ أن تُخفّف الأعراض، إلّا أنّها لا تُوقِفُ التهاب الغشاء المخاطي أو تمنعُ ترقّي المرض [3]. تترافق هذه الأدوية مع ضعف الفعاليّة السريريّة، وسهولة النكس، وارتفاع معدّلات الجراحة، والآثار الجانبية الخطيرة التي تحدّ من استخدامها [4]. ليس هذا فحسب، بل يُعاني مرضى الداء المعوي الالتهابي الشديّد من نتائج سيّئة وعدم امتثالٍ للعلاج بسبب طول مدّة أخذ الدوائ [4].

سمح الفهم الأكثر شمولاً لمسارات السيتوكينات المُشاركة في إمراضيّة الداء المعوي الالتهابي في العقدين الماضيين بتطوير استراتيجيّات علاجيّة جديدة أدّت إلى تقليل استخدام الستيروئيدات القشريّة [5]. فعلى الرُغم من أنّ إمراضيّة IBD غير واضحة، فقد تمّ الكشفُ عن عددٍ من السيتوكينات غير الطّبيعيّة في مجرى المرض، وهي مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بشدّة المرض. بالإضافة إلى الارتفاع غير الطّبيعي في عامل نخر الورم-ألفا (tumor necrosis factor-alpha) (TNF-α)، يُعدُّ ارتفاعُ

التعبير عن الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 والإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23 والإنترغرينات أمراً شائعاً أيضاً خلال المراحل المتقدمة من المرض^[6]. يمنع حصارُ السيُتوكيناتِ المذكورة أعلاه بفعاليّة الاستجابة الالتهابيّة اللاحقة وتلف الغشاء المخاطي المعوي الناتج عن الحركة الكيميائيّة للكربّات البيضاء^[7].

تُمثّل الأدوية البيولوجيّة تجسيدا ملموساً لترجمة نتائج الأبحاث الأساسيّة إلى أدواتٍ علاجيّةٍ سريريّة، تُمارسُ تأثيراتٍ علاجيّةٍ مُستهدفةً على أهدافٍ مختلفةٍ من مناعة الغشاء المخاطي، وقد أثبتت فعاليتها في إحداث الهدأة السريريّة والحفاظ عليها، وتعزيز شفاء الغشاء المخاطي^[7].

ثانياً: المشكلة البحثيّة:

يُمثّل إنفليكسيماب (infliximab) (IFX)، وهو ضدّ أحاديّ السلسلة هجينٌ مُضادٌ لعاملٍ نخر الورم-ألفا، باكورة الأدوية البيولوجيّة التي تستهدفُ سيتوكيناتٍ محدّدة في مسارٍ التهابي. لاحقاً، طُرحت العديدُ من العوامل البيولوجيّة الجديدة في الممارسة السريريّة، بما في ذلك الأضدادُ أحاديّة السلسلة المؤنّسة التي تستهدفُ عاملَ نخر الورم-ألفا مثل أداليموماب (adalimumab) (ADA) وغوليموماب (golimumab)^{[8] [9]}، والعواملُ المضادّة للإنترغرينات مثل فيدوليزوماب (vedolizumab) (VDZ)^[10]، والعواملُ المضادّة للإنترلوكينات مثل أوستيكنوماب (ustekinumab) الذي يستهدف الوحدة p40 المشتركة بين إنترلوكين-12 وإنترلوكين-23^[11]. أثبتت هذه العلاجاتُ فعاليتها في تحريض هدأة المرض، وتحسين نتائج المرضى، ومنع التطوّر إلى تلفٍ معويٍّ غير عكوسٍ^[12].

ومع ذلك، يبدو أنّ بعضَ الفئات الفرعيّة فقط من مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يتلقون العلاجات البيولوجيّة تحقّق آثاراً سريريّة مفيدة. في الواقع، لا يستجيبُ بعضُ المرضى للعلاج التحريضي أو يفقدون الاستجابة أثناء علاج الصيانة بعد تحقيق استجابة تحريضيّة كافية^[13]. لذلك، من الضروريّ تحديدُ الواسمات الحيويّة التي يُمكنها التنبؤُ بنجاح العلاج ومراقبته من أجل تصميم استراتيجيّاتٍ علاجيّةٍ فريقيّة. يُعدُّ كالبرونكتين البرازي الواسم الحيوي الأكثر استخداماً في الممارسة السريريّة في IBD، ولكنّه

يعكسُ فقط استجابةً غيرَ نوعيّةٍ مُضادّةٍ للالتهاب [14]. لهذا السبب، قد يكونُ تحليلُ مُستوياتِ السيتوكيناتِ لدى مرضى الداءِ المعويِ الالتهابي مُفيداً للتنبؤِ بالاستجابةِ الدوائيّةِ للعلاجِ بالأدويةِ البيولوجيّةِ. من هذا المنظور، تُعدُّ السيتوكيناتُ الأكثرُ صلةً بالفيزيولوجيا المرضيّةِ للداءِ المعويِ الالتهابي، والتي تُدرّسُ كواسماتٍ حيويّةٍ مُحتملةٍ للاستجابةِ العلاجيّةِ، هي الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 [15] [16]. انطلاقاً ممّا سبق، كان الهدفُ الرّئيسيُّ من هذه الدّراسةِ هو تقييم ما إذا كان بإمكانِ مُستوياتِ الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في المصلِ التنبؤُ بالاستجابةِ للعلاجِ البيولوجي لدى مرضى الداءِ المعويِ الالتهابي.

ثالثاً: التساؤلاتُ:

هل يمكنُ للمُستوياتِ المصليّةِ القاعديةِ من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 قبلَ بدءِ العلاجِ البيولوجي لدى مرضى الداءِ المعويِ الالتهابي التنبؤُ بالاستجابةِ السريريّةِ للعلاجِ بعدَ 12 شهراً؟
هل يمكنُ للتغيّراتِ في المُستوياتِ المصليّةِ من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 بعدَ 10 أسابيعٍ من بدءِ العلاجِ البيولوجي التنبؤُ بالاستجابةِ السريريّةِ بعدَ 12 شهراً؟

رابعاً: هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرّئيسيُّ: دراسةُ القدرةِ التنبؤيّةِ لكلِّ من المُستوياتِ المصليّةِ القاعديةِ (قبلَ بدءِ العلاجِ البيولوجي) للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 والتغيّرِ في المُستوياتِ المصليّةِ بعدَ 10 أسابيعٍ من بدءِ العلاجِ في التنبؤِ بالاستجابةِ السريريّةِ بعدَ 12 شهراً من بدءِ العلاجِ.
الأهدافُ الثانويّةُ:

- دراسةُ الارتباطِ بين المُستوياتِ المصليّةِ القاعديةِ للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 مع مُشعراتِ شدّةِ المرضِ.
- دراسةُ العواملِ المؤثّرةِ على حدوثِ الاستجابةِ السريريّةِ.

خامساً: أهميّة البحث:

تكمُن الأهميّة السريريّة لهذه الدّراسة في إمكانيّة توفيرِ واسماتٍ حيويّةٍ بسيطةٍ وغيرِ غازيةٍ للتنبؤِ باستجابةِ مرضى الدّاءِ المعويّ الالتهابي للعلاجات البيولوجيّة، ممّا سيُسهمُ في تصميمِ استراتيجيّاتٍ علاجيّةٍ فريديّةٍ في هذا المجال. إذا أثبتت النّتائجُ أنّ مُستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في المصلِ قادرةٌ على التنبؤِ بالاستجابة العلاجيّة، فسيكونُ بالإمكانِ استخدامِ هذه التّحاليلِ في الممارسة الرّوتينيّة لاختيارِ المرضى الذين يُحتملُ أن يستفيدوا من علاجاتٍ بيولوجيّةٍ مُعيّنة، وتجنّبُ إعطاءِ أدويةٍ باهظة الثّمَنِ وغيرِ فعّالةٍ للمرضى الذين من المُرجّحِ ألاّ يستجيبوا. لن يُحسّنَ هذا النهجُ النّتائجَ السريريّةَ للمرضى فحسب، بل سيقَلُّ أيضاً من العبءِ الاقتصادي للعلاجات البيولوجيّة على أنظمة الرّعاية الصحيّة. بالإضافةِ إلى ذلك، يسمحُ تحديدُ المرضى غيرِ المُستجيبين مُسبقاً بالتّحوّلِ المُبكرِ إلى علاجاتٍ بديلةٍ، ممّا قد يمنعُ حدوثَ الاختلاطات.

سادساً: مناهجُ البحثِ وأدواته:

تصميمُ البَحْثِ: دراسةٌ حشديّةٌ مستقبليةٌ prospective cohort study في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق ما بين شهري كانون الثّاني 2023 وتموز 2025. تمّ جمعُ عيناتِ الدّراسة في مستشفى المواساة الجامعي وأجريت التحاليلُ المخبريّةُ في المستشفى الوطني الجامعي. شملتِ الدّراسةُ المرضى البالغين من كلا الجنسين المُشخّصين بالدّاءِ المعويّ الالتهابي بناءً على المعاييرِ السريريّةِ والتّنبؤيّةِ والنّسجيّةِ القياسيّةِ. أُجريت الدّراسةُ وفقَ المعاييرِ التّاليّةِ:

معاييرُ الاشتمال:

- العمر 18 سنةً فما فوق.
- فعاليّةُ المرضِ متوسّطةٌ إلى شديدةٍ.
- مرضٌ معتمدٌ على الستيروئيداتِ مع فشلٍ أو عدمِ تحمّلٍ للثيوبورينات.
- الموافقةُ على الدّخولِ في الدّراسة.

معايير الاستبعاد:

استبعدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التّالية:

- العمر أصغر من 18 سنة.
- الحوامل.
- المرضى المُصابون بالخباثات.
- وصفُ العلاجِ البيولوجي من أجلِ التّظاهراتِ خارجِ المعويّة فقط.
- المرضى غيرُ الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقة العمل:

جُمِعت البياناتُ في هذه الدّراسة بشكلٍ مستقبليّ (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورة) على درايةٍ تامّةٍ بالدّراسة وقد أُخِذَت موافقتُهُم الخطيّة المُستثيرة على المشاركة بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافية (مُدرجةً ضمن ملاحقِ البحث).

❖ جمع البيانات:

تمَّ أخذُ قصّةٍ مرضيّةٍ كاملةٍ من جميعِ المرضى المشمولين في الدّراسة، وسُجّلت بياناتُ تتعلّقُ بالجنس، والعمر، وعادة التّدخين، ونوع IBD، ومُدّة المرض، وفعاليّته الحاليّة، وتصنيفِ مونتريال. حُسِبَت فعاليّةُ المرضِ لداءِ كرون باستخدام مُشعرِ هارفي-برادشو (Harvey-Bradshaw index) (HBI) [17]، ولالتهابِ القولون التّفُرّحي باستخدامِ حُرّ Mayo الجزئي [18].

خضع جميعُ المرضى لفحصٍ سريريّ، ومسحٍ خُمجيّ، واختباراتِ الدّمِ الأوليّة، والكيمياء الحيويّة، بما في ذلك البروتينُ الارتكاسيّ C- (C-reactive protein) (CRP). وتمَّ توثيقُ نوعِ الأدويةِ البيولوجيّة التي تلقّاها المرضى.

❖ قياسُ مستوياتِ الإنترلوكينات:

تمَّ قياسُ مستوياتِ الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 قبلَ بدءِ العلاجِ البيولوجي (الزمن T0)، ثمَّ بعدَ 10 أسابيع (الزمن T1). أُجريَ قياسُ مُستوياتِ هذه الإنترلوكينات في عيّناتِ مصلِ الدّمِ المحفوظة

بدرجة -80° في مُجمّدة المستشفى الوطني الجامعي باستخدام مجموعاتٍ (Human H.S-IL-8 Accquat ELISA Kit, Human H.S-IL-6 Accquat ELISA Kit) المتوافرة تجاريّاً (FineTest®، ووهان، الصين) وفقاً لتعليمات الشركة المُصنّعة. تمّ قياس الامتصاصيّة عند 450 نانومتر باستخدام قارئ صفائح دقيقة (BioTek Instruments، الولايات المتحدة الأمريكية). تُحسب تركيزات السيتوكينات من المنحنيات القياسيّة المُولّدة لكلّ مقاييس، وتُعطى النّتائج بوحدة بيكوغرام/مل. لم يكن لدى العاملين في المختبر معلومات كافية عن جميع خصائص المرضى المشمولين في الدّراسة.

❖ النّتائج (Outcomes):

كانت النتيجة الأولى هي التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي. ووفقاً للمراجع^[19]، تُعرّف الاستجابة السريريّة للعلاج البيولوجي كما يلي:

- في داء كرون: انخفاض في مُشعر هارفي-برادشو (HBI) بمقدار $3 \leq$ نقاط (أو $HBI \geq 4$) في الشهر 12، في غياب العلاج بالستيروئيدات القشريّة.
- في التهاب القولون التقرّحي: انخفاض في حرز Mayo الجزئي بمقدار $2 \leq$ نقاط (أو حرز Mayo الجزئي $1 \geq$) في الشهر 12، في غياب العلاج بالستيروئيدات القشريّة.

سابعاً: الدّراسات المرجعيّة:

1- دراسة Bertani وزملائه^[20]

عنوان الدّراسة:

Serum Interleukin-6 and -8 as Predictors of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Diseases

وهي دراسةً تقديميّة متعدّدة المراكز أجراها Lorenzo Bertani وزملاؤه في إيطاليا ونُشرت عام 2020 في مجلّة Journal of Clinical Medicine. هدفت الدّراسة إلى اختبار فُدرّة الإنترلوكين-6

والإنترلوكين-8 على التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج بفيديوليزوماب (T2) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD).

شملت الدراسة 54 مريضاً (40 مصاباً بالتهاب القولون النقرحي، و14 بداء كرون). تمّ تحليل مستويات السيتوكينات (الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8) قبل العلاج (T0) وبعد 10 أسابيع (T1)، ثمّ تقييم الاستجابة السريريّة والواسمات الحيويّة (CRP وكالبروتكتين) بعد 44 أسبوعاً (T2).

في النتائج، في المجموعة الكلية (54 مريض IBD)، كان انخفاض الإنترلوكين-8 بمقدار < 2.6 بيكوغرام/مل في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج قادراً على التنبؤ بكلّ من الاستجابة السريريّة (المساحة تحت المنحنى 0.70، الحساسية: 66%، النوعيّة: 75%، $p=0.010$)، وسلبية CRP (المساحة تحت المنحنى 0.71، الحساسية: 64%، النوعيّة: 80%، $p=0.009$)، وانخفاض كالبروتكتين (المساحة تحت المنحنى 0.69، الحساسية: 64%، النوعيّة: 78%، $p=0.03$) بعد 44 أسبوعاً من العلاج.

في مرضى التهاب القولون النقرحي (40 مريضاً)، كانت قيم الإنترلوكين-8 القاعدية الأكبر من 8.6 بيكوغرام/مل، وانخفاض قيم الإنترلوكين-6 بمقدار < 0.4 بيكوغرام/مل من T0 إلى T1، مُنبئين مهمّين ومُستقلّين للاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج بفيديوليزوماب (نسبة الأرجحية=6.96، $P=0.026$ ، ونسبة الأرجحية 7.29، $P=0.017$ ، على التوالي).

في مرضى داء كرون (14 مريضاً)، سمحت قيم الإنترلوكين-8 القاعدية الأكبر من 8.6 بيكوغرام/مل، وقيم الإنترلوكين-6 القاعدية الأكبر من 1.6 بيكوغرام/مل بتحديد المرضى الذين حقّقوا سلبية CRP عند T2 (المساحة تحت المنحنى 0.75، الحساسية: 74%، النوعيّة: 76%، $P<0.001$) والمرضى الذين انخفضت لديهم قيم كالبروتكتين عند T2 (المساحة تحت المنحنى 0.71، الحساسية: 78%، النوعيّة: 63%، $P=0.004$).

سلّطت هذه الدّراسة الضّوء على الدّور السّريري المُحتَمَل لمستويات السيتوكينات في المصل في التّنبؤ بالاستجابة السّريريّة والكيميائيّة الحيويّة الخالية من الستيروئيدات لدى مرضى IBD الذين عُولجوا بفيديوليزوماب.

2- دراسة Caviglia وزملائه [21]

عنوان الدّراسة:

On-Treatment Decrease of Serum Interleukin-6 as a Predictor of Clinical Response to Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

وهي دراسةٌ تقدّميّةٌ أجراها Gian Paolo Caviglia وزملاؤه في إيطاليا ونُشرت عام 2020 في مجلّة Journal of Clinical Medicine. كان الهدف من هذه الدّراسة هو تقييم ما إذا كان بإمكان كلّ من زونولين (وهو واسمٌ حيويّ لنفوذنيّة الأمعاء) و CD163 القابل للدّويان (وهو واسمٌ لتنشيط البالعات) ومجموعة من السيتوكينات المصلية التّنبؤ باستجابة المرضى المُصابين بالدّاء المعوي الالتهابي للعلاج البيولوجي.

شملت الدّراسة 101 مريضٍ مصابٍ بالدّاء المعوي الالتهابي و 19 مريضاً مُصاباً بمتلازمة الأمعاء الهيجيّة (irritable bowel syndrome) (IBS) كمجموعة شاهدٍ. خضع 60 مريضاً من أصل 101 مريضٍ للعلاج البيولوجي. تمّ قياس مستويات زونولين، و sCD163، والسيتوكينات في بداية الدّراسة لدى جميع المرضى، وبعد 10 أسابيع من العلاج لدى 60 مريضاً خضعوا للعلاج البيولوجي.

في التّنتائج، كانت مستويات زونولين أعلى لدى مرضى IBD الفعّال مقارنةً بالمرضى في مرحلة الهدأة ($p=0.035$)، وكانت قيم sCD163 أعلى لدى مرضى IBD مقارنةً بالمرضى المُصابين ب IBS ($p=0.042$)، ولكن لم يُلاحظ أيُّ ارتباطٍ باستجابة العلاج لأيٍّ من هذين الواسمين الحيويين.

في المقابل، أظهرت مستويات إنترلوكين-6، وإنترلوكين-8، وإنترلوكين-10، وعامل نخر الورم ألفا انخفاضاً ملحوظاً من بداية العلاج إلى الأسبوع العاشر، وخاصةً لدى المرضى المستجيبين. باستخدام تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات، المصحح للمرض (داء كرون أو التهاب القولون التقرحي)، ونوع الدواء البيولوجي (إنفليكسيماب، أداليموماب، فيدوليزوماب، أوستيكينوماب)، وفعالية المرض، ارتبط انخفاض قيم إنترلوكين-6 باستجابة سريرية بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي (نسبة الأرجحية 4.75، فاصل الثقة 95% = 1.25-18.02، $p=0.022$).

خلصت الدراسة إلى أن قياس مستوى إنترلوكين-6 في مصل مرضى الداء المعوي الالتهابي المعالجين بالأدوية البيولوجية قد يسمح بالتنبؤ بالاستجابة للعلاج بعد 12 شهراً من العلاج، وبالتالي قد يساعد في تصميم استراتيجيات علاجية شخصية.

3- دراسة Sato وزملائه [16]

عنوان الدراسة:

Changes in Cytokine Profile May Predict Therapeutic Efficacy Of Infliximab in Patients with Ulcerative Colitis

وهي دراسة طولية مستقبلية أجراها Shoko Sato وزملاؤه في اليابان ونشرت عام 2015 في مجلة Journal of Gastroenterology and Hepatology. هدفت هذه الدراسة إلى فحص المستويات المصلية لمختلف السيتوكينات وتحديد الواسمات المحتملة التي تنبئ بالفعالية العلاجية لإنفليكسيماب لدى مرضى التهاب القولون التقرحي.

شملت الدراسة 21 مريضاً مصاباً بالتهاب القولون التقرحي متوسط الفعالية. أُعطى المرضى إنفليكسيماب وريدياً (5 مغ/كغ) في الأسابيع 0 و 2 و 6 كعلاج تحريضي. حُدثت مستويات 17 سايتوكيناً في المصل قبل العلاج التحريضي وبعد 8 أسابيع من العلاج. استُخدم مقياس Mayo الجزئي

ومستويات CRP لتحديد الفعالية السريرية في الأسابيع 0 و 8 من العلاج. حُدد التأثير العلاجي الكلي بعد 26 أسبوعاً وفقاً لمقياس Mayo الجزئي.

في النتائج، انخفض متوسط قيمة مقياس Mayo الجزئي انخفاضاً ملحوظاً بعد 8 أسابيع من العلاج (من 6 إلى 1.5، $P < 0.05$). ومع ذلك، لم تتغير مستويات CRP بشكلٍ مهمٍ إحصائياً. انخفضت مستويات الإنترلوكين-8 في المصل انخفاضاً مهماً إحصائياً بعد 8 أسابيع من العلاج التحريضي. ولم تتغير مستويات بقية السيتوكينات (بما في ذلك الإنترلوكين-6) بشكلٍ مهمٍ إحصائياً.

بعد 26 أسبوعاً، كان 13 من أصل 20 مريضاً (65%) مُستجيبين للعلاج، بينما كان 7 مريضاً غير مُستجيبين. كانت مستويات الإنترلوكين-6 في المصل بعد 8 أسابيع أقل بشكلٍ مهمٍ إحصائياً لدى المُستجيبين منها لدى غير المُستجيبين ($P < 0.05$).

خُصت الدراسة إلى أن إنترلوكين-8 في المصل واسم حساسٌ لمرضى التهاب القولون التقرحي الذين عُولجوا بإنفليكسيماب، بينما قد يكون مستوى إنترلوكين-6 بعد 8 أسابيع من العلاج التحريضي مؤشراً على الاستجابة اللاحقة لإنفليكسيماب.

4- دراسة Obratzov وزملائه [22]

عنوان الدراسة:

Multiple Cytokine Profiling: A New Model to Predict Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists in Ulcerative Colitis Patients

وهي دراسة تحليلية مستقبلية أجراها Igor Vladimirovich Obratzov وزملاؤه في الولايات المتحدة ونُشرت عام 2018 في مجلة Inflammatory Bowel Diseases. كان الهدف الرئيسي للبحث هو التنبؤ بما إذا كان قياس مجموعة من 17 سيتوكيناً يمكن أن يتنبأ بما إذا كان المريض المصاب بالتهاب القولون التقرحي الفعال سيستجيب للعلاج المضاد لعامل نخر الورم. تم الحصول على عينات مصل من 49 مريضاً مصاباً بالتهاب القولون التقرحي قبل تسريب إنفليكسيماب، وقيست مستويات 17 سيتوكيناً باستخدام مقاييس متعددة. طبق تحليل فيشر التمييزي

الخَطّيّ (Fisher linear discriminant analysis) (FLDA) على قِيَمِ السيتوكينات للتنبؤ بالمرضى الذين سيستجيبون لإنفليكسيماب. عُرِفَت "الاستجابة" بأنها هدأة سريريّة (مقياس Mayo الجزئي > 3) عندَ الأسبوع 12، و "عدم الاستجابة" بأنه عدم تحقيق هدأة سريريّة (مقياس Mayo الجزئي ≤ 3) عندَ الأسبوع 12.

في النّتائج، بعد 12 أسبوعاً، كان 30 من أصل 49 مريضاً (61.2%) مُستجيبين للعلاج، بينما كان 19 مريضاً غير مُستجيبين. كانت المُستويات المصلية قبلَ العلاج لكلّ من إنترلوكين-6 وإنترلوكين-8 لدى المُستجيبين أخفضَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائياً مقارنةً بغير المُستجيبين. حدّد نموذجُ FLDA مجموعةً فرعيّةً من سبعة سيتوكينات تنبؤيّة: عاملُ نخرِ الورم ألفا، إنترلوكين-8، إنترلوكين-12، إنترلوكين-2، إنترلوكين-5، إنترلوكين-1β، إنترفيرون غامّا. صَنّف النّمودجُ المرضى إلى مُستجيبين وغير مُستجيبين بحساسية 84.2% ونوعية 93.3%. إجمالاً، بلغت نسبة نجاح نموذج FLDA 89.8% من إجمالي 49 مريضاً.

خلصت الدّراسة إلى أنّ نموذجاً تنبؤياً غير مُتحيّز، مُستمدّاً إحصائياً، قائماً على قياس مستويات السيتوكينات في المصل قبلَ العلاج قد يتنبأ بنتيجة إيجابية أو سلبية لإعطاء مُضادّات عامل نخرِ الورم لمرضى التهاب القولون التقرّحي. ونظراً لإمكانية قياس مستويات السيتوكينات بدقة، فقد يكون هذا النّمودجُ أداةً جديدةً قيّمة تُكمّل المعايير المخبريّة الأخرى المُستخدمة في علاج مرضى الداء المعوي الالتهابي.

5- دراسة Nishida وزملائه [15]

عنوان الدّراسة:

Serum Interleukin-6 Level is Associated with Response to Infliximab in Ulcerative Colitis

وهي دراسةٌ بأثرٍ رجعيٍّ أجراها Yu Nishida وزملاؤه في اليابان ونُشِرت عام 2017 في

مجلة Scandinavian Journal of Gastroenterology. كانَ الهدفُ هو تحليلُ العلاقة بين

الجزيئات المقيوية للالتهاب والفعالية السريرية لدى مرضى التهاب القولون التقرحي، وذلك لتوضيح الآليات المحتملة لعدم الاستجابة لإنفليكسيماب، مما يساعد في اختيار العلاج المناسب.

فُيِّمَ بأثر رجعي مرضى التهاب القولون التقرحي متوسط إلى شديد الفعالية، والذين تلقوا إنفليكسيماب بين عامي 2010 و2016، والذين توفرت لديهم عينات مصل قبل العلاج. حُلَّت العلاقة بين المستويات المصلية لكل من الإنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا، والفعالية السريرية لإنفليكسيماب. كانت نقطة النهاية الأساسية هي الاستجابة السريرية في نهاية فترة التحريض.

في النتائج، شملت هذه الدراسة 41 مريضاً. بعد العلاج التحريضي، أظهر 27 مريضاً (65.9%) استجابة سريرية. كانت مستويات الإنترلوكين-6 في المصل أخفض بشكل ملحوظ لدى المستجيبين مقارنةً بغير المستجيبين ($p=0.012$)، بينما لم تلاحظ أي فروق ذات دلالة إحصائية في عامل نخر الورم ألفا. حدّد التحليل متعدد المتغيرات أنّ مستوى الإنترلوكين-6 في المصل كان مرتبطاً ارتباطاً مستقلاً بالاستجابة لإنفليكسيماب (نسبة الأرجحية 0.72، فاصل الثقة 95%، 0.54-0.96، $P=0.027$).

خلصت الدراسة إلى أنّ مستوى الإنترلوكين-6 في المصل يرتبط بالاستجابة لإنفليكسيماب في مرضى التهاب القولون التقرحي. قد تُقدّم التركيزات المرتفعة من الإنترلوكين-6 فهماً أعمق لآلية عدم الاستجابة لإنفليكسيماب.

ثامناً: مكونات 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، الآليّة الإمراضية للداء المعويّ الالتهابي: يُقدّم الفصلُ تعريفاً للداء المعوي

الالتهابي بما في ذلك التهاب القولون التقرّحي وداء كرون. ويتحدّث عن وبائيات المرض. يشرح الفصلُ بإسهاب الفيزيولوجيا المرضيّة للداء المعويّ الالتهابي والعوامل المتعدّدة التي تسهم في الإمراضيّة مثل المُحدّدات الجينيّة، والخلل المناعي، وتأثير النّبيت الميكروبي المعوي، والعوامل البيئيّة، ودور الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في الفيزيولوجيا المرضية للداء المعوي الالتهابي.

■ الفصل الثاني، تشخيص وعلاج الداء المعويّ الالتهابي: ويتحدّث بشكل مفصّل عن أدوات

التّشخيص مثل القصّة المرضيّة، وموجودات الفحص السريري، والفحوصات المخبريّة، ونتائج التّظهير الهضمي، ودراسات التّصوير الأخرى التّموذجيّة للداء المعويّ الالتهابي. يستعرض الفصلُ بعضاً من أهمّ الأدوات السريّة لتقييم شدّة وفعاليّة المرض مثل حُرّ Mayo السريّ والتّظهيري لتقييم شدّة نشاط التهاب القولون التقرّحي، ومُشعر هارفي-برادشو (HBI) لتقييم شدّة نشاط داء كرون. يعرض الفصلُ الأدوية المُستخدمة في علاج الداء المعويّ الالتهابي في سياق علاج التّحريض وعلاج الصيانة مثل الأمينوساليسيلات، والستيروئيدات القشريّة، والأدوية المُعدّلة للمناعة، والصّادّات الحيويّة. وأخيراً، يعرض الفصلُ جدولاً مفصّلاً للمجموعات الدوائيّة المُستخدمة لعلاج الداء المعويّ الالتهابي.

■ الفصل الثالث، العلاج البيولوجي للداء المعويّ الالتهابي: ويتحدّث بدايةً عن أهميّة العلاج

البيولوجي في تدبير IBD. نظراً إلى أهميّة السيّتوكينات في إمراضيّة الداء المعويّ الالتهابي، وباعتبارها أهدافاً للعلاج البيولوجي، يستعرض الفصلُ أهمّ السيّتوكينات ودورها في IBD. يستعرض الفصلُ الأدوية البيولوجيّة في IBD اعتماداً على طريقة عملها واستهدافها، مثل مثبّطات عامل نخر الورم - ألفا، ومضادّات الإنترلوكين-12/الإنترلوكين-23، ومضادّات الإنترغرينات، ومثبّطات JAK.

- **الفصلُ الرَّابِعُ، التَّنَبُّؤُ بِالاستجابة للعلاج البيولوجي في IBD:** يتحدّثُ الفصلُ في البداية عن أهميّة تطوير أدواتٍ تنبؤيّةٍ جديدةٍ قادرةٍ على التَّنَبُّؤِ باستجابة المرضى لعلاجٍ مُحدّدٍ. يشرحُ الفصلُ السّماتِ المُختلفةَ التي تُسهمُ في الاستجابة لدواءٍ مُعيّنٍ، مثلَ المؤشّراتِ التّقليديّةِ المتعلّقةِ بخصائصِ المريضِ (مثلَ العمرِ، والجنسِ، والوزنِ، والتّدخينِ) وخصائصِ المرضِ (النّمطِ الظّاهري وامتدادِ المرضِ) والواسماتِ المصلّيّةِ الالتهابيّةِ، والواسماتِ الجينيّةِ، وقياسِ المُستوياتِ الدّنيا للدّواءِ في الدّمِ (trough levels) وأضدادِ الدّواءِ، والنّبيّاتِ الميكروبي المعوي. ودور الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة السريرية للعلاج البيولوجي.
- **البابُ الثالثُ: القسمُ العمليّ، وهو الإطارُ العمليّ للدراسة والخططُ التي اتُّبعت خلال مدّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:**
- **الفصلُ الأوّلُ، هدفُ البحثِ وطريقتهُ إجرائه:** ويحوي خلفيّةَ البحثِ وأهميّتهُ، وهدفَ البحثِ، وموادَّ وطرقَ البحثِ (تصميمِ الدراسة، وعيّنةُ البحثِ، ومعاييرِ الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيّة المتّبعة ونموذجُ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث).
- **الفصلُ الثّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائيّة.
- **الفصلُ الثّالثُ، المناقشة والمقارنة مع الدراساتِ العالميّة:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ التوصلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميّة المشابهة.
- **الفصلُ الرَّابِعُ، الاستنتاجاتُ والتوصياتُ:** ويحوي خلاصةً لنتائج البحثِ والمقترحاتِ المستقبليّة لإجراء دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثّاني: القسمُ النظريُّ

يتألّف البابُ الثّاني من أربعة فصولٍ:

- الفصلُ الأوّل: الآليّةُ الإِمرَاضِيّةُ للدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
- الفصلُ الثّاني: تشخيصُ وعلاجُ الدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
- الفصلُ الثّالثُ: العلاجُ البيولوجيّ للدّاءِ المعويّ الالتهابيّ
- الفصلُ الرّابعُ: التنبؤُ بالاستجابة للعلاج البيولوجي في IBD

الفصل الأول: الآلية المرضيّة للداء المعويّ الالتهابيّ

1-1- مقدمة وتعريف:

الداء المعويّ الالتهابيّ (IBD) هو اضطرابٌ التهابيٌّ مُزمنٌ وناكسٌ في الجهاز الهضمي، يشملُ التهابَ القولون النّقْرَحِيّ (UC) وداءَ كرون (CD). يتظاهرُ الداءُ المعويّ الالتهابيّ بألمٍ في البطن، وإسهالٍ، وتغوّطٍ مدمّى، وفقدانِ الوزن، وقد أصبحَ مرضاً عالمياً يحملُ عبئاً كبيراً، ممّا يؤثّرُ سلباً على جودة حياة المرضى ^[1]. بالإضافة إلى ذلك، يمكنُ أن يمتدّ الداءُ المعويّ الالتهابيّ (IBD) إلى ما هو أبعدُ من الجهاز الهضمي ليؤثّرَ على أعضاءٍ أخرى مثلَ المفاصل، والجلد، والعينين، والكبد، والرئتين، والبنكرياس ^[23]. تُعرَفُ الآليّةُ المرضيّةُ في الداءِ المعويّ الالتهابيّ بأنّها مُتعدّدةُ العوامل، تشملُ الاستعدادَ الوراثي، والنّبيتَ الميكروبيّ المعويّ (microbiota)، والعواملَ البيئيّة، والاضطراباتِ المناعيّة ^[2].

1-1-1- التهاب القولون النّقْرَحِيّ:

التهاب القولون النّقْرَحِيّ هو حالة التهابيّة مُزمنةٌ تتميزُ بنوباتٍ مُتكررةٍ من الالتهاب تقتصرُ على الطبقة المُخاطيّة للقولون. يُصيبُ هذا الالتهابُ المُستقيم بشكلٍ دائمٍ تقريباً، وغالباً ما يمتدُّ إلى أجزاءٍ دانيةٍ أكثرَ من القولون بنمطٍ إصابةٍ مستمرة. استُخدِمتُ مُصطلحاتٌ مُختلفةٌ لوصفِ درجةِ الإصابة ^[1]:

- التهابُ المستقيم النّقْرَحِيّ (ulcerative proctitis): يُشيرُ إلى مرضٍ يقتصِرُ على المستقيم (في غضون 18 سم من حافة الشرج، بعيداً عن الوصلِ المُستقيمي السيني).
- التهابُ القولون الأيسر (left-sided colitis): يُعرَفُ بأنّه مرضٌ يمتدُّ إلى ما بعدَ المستقيم، من القولون السيني وحتى الثنية الطحاليّة تقريباً.
- التهابُ القولون الشّامِلُ (pancolitis): يَشيرُ إلى مرضٍ يشملُ كاملَ القولون.

تُصنّفُ شدّةُ التهابِ القولونِ النَّقْرَحي عموماً على أنّها مرضٌ خفيفٌ أو متوسطٌ أو شديدٌ. ومع ذلك، قد تختلفُ تعريفاتُ فعاليّةِ المرضِ باختلافِ المُشعرِ أو الحرزِ المُستخدَم [24]. بالإضافة إلى المعايير السّريريّة، تُصنّفُ المبادئُ التّوجيهيّةُ المَرَضِي إلى فئةٍ مُنخفضةٍ أو عاليةٍ الخطورةٍ من خلال تقييم الحالة الالتهابيّة لتقدير خطر حدوث عواقبٍ طويلة الأمد (على سبيل المثال، استئصال القولون) [1].

1-1-2- داء كرون:

يتميّزُ داءُ كرون بالتهابٍ عابرٍ للجدارِ (transmural) ومناطقٍ إصابةٍ قافزةٍ (أي أجزاءً من الأمعاء ذاتُ مظهرٍ طبيعي تتخلّلها مناطقٌ من المرض). قد تودّي الطّبيعةُ الالتهابيّةُ العابرةُ للجدارِ لداءِ كرون إلى تليّفٍ وتضيّقاتٍ وتظاهراتٍ سريريّةٍ انسداديّةٍ لا تُشاهدُ عادةً لدى المرضى المصابين بالتهاب القولون النَّقْرَحي. قد يؤدي التهاب العابر للجدار أيضاً إلى مساراتٍ جيبيةٍ، ما يؤدي إلى تقوُبٍ دقيقَةٍ وتشكّلِ النَّواسيرِ. غالباً ما يُصيبُ داءُ كرون اللَّفائقي والقولونَ القريبَ. ومع ذلك، قد يتأثّرُ أيُّ جزءٍ من الجهاز الهضمي [25].

1-2- الوبائيّاتُ:

تزايدَ انتشارُ الدّاءِ المعوي الالتهابي (IBD) على مستوى العالم مع اختلافاتٍ وفقاً للمنطقة الجغرافيّة. فقد ارتفعَ عددُ الأفرادِ المُصابين بـ IBD في جميع أنحاء العالم من 3.7 مليون في عام 1990 إلى 6.8 مليون في عام 2017 [26]. تبلغُ مُعدّلاتُ انتشارِ IBD في أمريكا الشماليّة (422 حالة لكل 100 ألف نسمة). ويبدو أنّ معدّلَ حدوثٍ وانتشارٍ داءِ كرون والتهابِ القولونِ النَّقْرَحي أقلُّ في آسيا والشرق الأوسط. ومع ذلك، في بعضِ البلدانِ الصناعيّة حديثاً في إفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبيّة، أصبحَ مُعدّلُ حدوثِ IBD آخذاً في الارتفاع [27].

يبدأُ ظهورُ المرضِ لدى عددٍ من المرضى المُصابين بداءِ كرون والتهابِ القولونِ النَّقْرَحي في سنٍّ تتراوحُ بين 15 و30 عاماً، على الرُّغم من أنّ IBD يمكنُ أن يظهرَ في أي عُمرٍ. أشارت بعضُ الدّراساتِ إلى توجُّعٍ عُمرِيٍّ ثنائي النّمطٍ لكلا الاضطرابين مع ذروةٍ ثانيّةٍ مُحتمَلَةٍ بين 50 و80 عاماً من

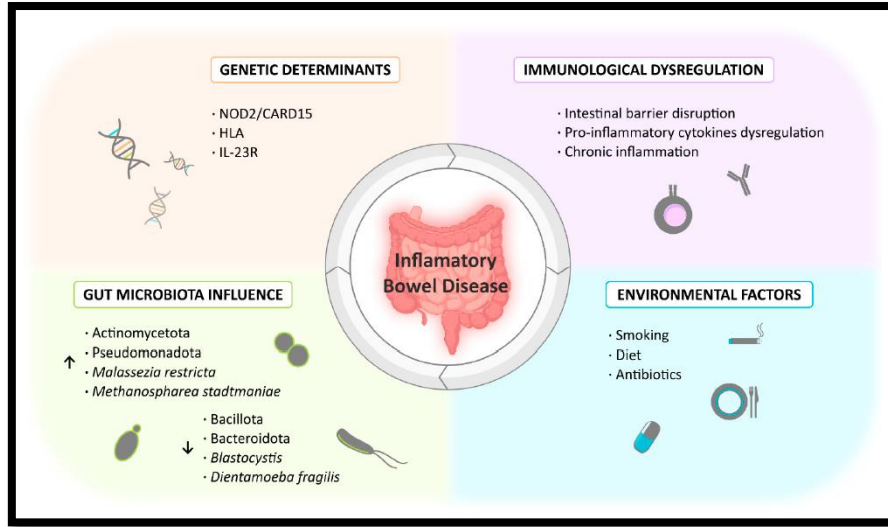
العمر [28]. ليس من الواضح ما إذا كانت هذه الذروة الثانية مرتبطة بزيادة قابليّة الإصابة بالمرض مع تقدّم العمر، أو التعبير المتأخّر عن التّعرض البيئي المبكر، أو ارتفاع مُعدّلات استخدام الرعاية الصحيّة لدى كبار السن. ويبدو أيضاً أنّ هناك اختلافاتٍ في معدّل حدوثٍ داءٍ كرون حسب العمر [29]. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ مُعدّل الإصابة الإجمالي بالداء المعوي الالتهابي لدى الأطفال يزدادُ بمرور الوقت [30]. أبلغ عن اختلافاتٍ صغيرةٍ في معدّل حدوث IBD وفقاً للجنس. هناك غلبة طفيفة للإناث في داء كرون الذي يُصيبُ البالغين، ممّا يُشير إلى أنّ العوامل الهرمونيّة قد تلعبُ دوراً في التعبير عن المرض. في المقابل، قد يكونُ هناك غلبة طفيفة للذكور في التهاب القولون النّقري [29].

1-3- الفزيولوجيا المرضيّة للداء المعوي الالتهابي:

تُشكّل الأمعاء حاجزاً فيزيائياً وكيميائياً حيويّاً يتألّف من مُكوّناتٍ أساسيّة: الخلايا الظّهاريّة المعويّة (intestinal epithelial cells) (IECs) المترابطة بإحكام مع بعضها البعض، والمُخاط السطحيّ الذي تُفرّزه الخلايا الكأسيّة (goblet cells)، والحركة التمعجيّة الطّبيعيّة، والنّبيت الميكروبيّ المعوي، والخلايا المناعيّة، وعددٌ من العوامل الوقائيّة [30]. فضلاً عن ذلك، في الغشاء المخاطي المعوي، يمكن العثور على الخلايا المناعيّة في هياكلٍ لمفاويّة ثانويّة منظمّة، تُعرف باسم النّسيج اللّمفاوي المرتبط بالأمعاء (gut-associated lymphoid tissue) (GALT)، وفي العقد اللّمفاويّة المساريقيّة التي تُصنّف أنسجة الأمعاء، وبين الخلايا الظّهاريّة السطحيّة، وداخل النّسيج الضام الأساسي. لدى الأفراد الأصحّاء، تتعاون هذه المُكوّنات للحفاظ على سلامة الحاجز، ومنع تعطّله وظهور أمراضٍ مثل الداء المعوي الالتهابي [31].

تلعبُ الجوانبُ المذكورة أعلاه للحاجز المعوي دوراً محورياً في إمراضيّة الداء المعوي الالتهابي، حيثُ تؤثرُ بشكلٍ كبيرٍ على قابليّة الإصابة بالالتهاب الموضعي والجهازي. قد يؤدي تعطيلُ هذا الحاجز بفعلِ العوامل البيئيّة لدى الأفراد المُوهّبين وراثيّاً إلى انتقال الجراثيم المُتعايشة إلى الصّفيحة الخاصّة (lamina propria) المعويّة، ممّا قد يُحفّز الاستجابات المناعيّة ويُديمُ شلّال الالتهاب [31].

وبالتّالي، من الضّروري فهم الآليّة الجزيئيّة غير المُنظّمة داخل بيئة الأمعاء التي تُسهم في تطوّر الداء المعوي الالتهابي (IBD). وعلى غرار العوامل التي تُؤثّر على المُسبّبات، يجب أن يتعمّق البحث في التّأثيرات الوراثيّة والمناعيّة والبيئيّة والميكروبيّة (الشكل 1) [31].



الشكل (1): التّأثيرات المناعيّة والوراثيّة والبيئيّة والميكروبيّة الأكثر أهميّة في IBD [31]

1-3-1- المُحدّدات الجينيّة:

تُعدّ دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (genome-wide association studies) (GWAS) الأداة الأكثر شيوعاً لإثبات العلاقة السببيّة بين المتغيّرات الجينيّة وعوامل خطر الإصابة بالداء المعوي الالتهابي، حيث حدّدت أكثر من 240 متغيّراً أليّياً مُرتبطاً بالمرض في جينات تتحكّم في الاستجابات المناعيّة الفطريّة والمكتسبة [32]. وتُشير الدّراسات إلى أنّ العوامل الوراثيّة تلعب دوراً أكبر في داء كرون مقارنةً بالتهاب القولون التقرّحي، مع ارتفاع خطر الإصابة بين أقارب الدرجة الأولى والتّوائم مُتماثلة الزيجوت. ومع ذلك، فإنّ مُعظم حالات المرض ذات أصل مُتعدّد الجينات [33].

الجينات الرئيسيّة المُرتبطة بـ IBD:

- جين NOD2 ويُعرف أيضاً بـ CARD15: يقع على الصّبغي 16q12 (موقع IBD1)، ويُفسّر مُستقبلاً مناعياً يكتشف الأنماط الجزيئيّة للميكروبات، ممّا يُحفّز الاستجابة المناعيّة عبر تنشيط بروتين العامل النّووي كابا-بيتا (nuclear factor kappa beta) (NFκB) وإفراز

السيتوكيناتِ المقويّةِ للالتهابِ (pro-inflammatory) مثل عاملِ نخرِ الورمِ-ألفا (TNF- α) [34]. تترافقُ طفراتُ هذا الجينِ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بداءِ كرون في اللّفائفي (ثلاثة أضعافٍ)، وبعمُرٍ أصغرَ عندَ تشخيصِ المرضِ، وحاجةٍ أكبرَ للجراحة [35]. كما يرتبطُ بمظاهرٍ خارجٍ معويّةٍ مثلَ التهابِ المفصلِ العجزي الحُرقي والتهابِ القزحيّة [31].

■ موقعُ IBD3 (جيناتُ HLA): يقعُ على الصبغي 6p21 ويشملُ جيناتٍ معقّدِ التوافقِ النسيجي الرئيسي (major histocompatibility complex) (MHC)، مثلَ HLA-DRB1 و HLA-DQA1، والتي ترتبطُ بقوةٍ بالتهابِ القولون النُحْري [31]. في المُقابل، يرتبطُ داءُ كرون بمتغيّراتٍ في جيناتِ HLA-G و HLA-B21/Cw8 وتؤدي اختلالاتُ هذه الجيناتِ إلى استجابةٍ مناعيّةٍ شاذّةٍ ضدّ النّبيتِ الميكروبي المعوي أو مُستضداتٍ ذاتيّةٍ [31].

■ جينُ مُستقبلِ الإنترلوكين-23 (IL23R): يقعُ على الصبغي 1 ويُظهرُ بعضَ المتغيّراتِ مثلَ (Arg381Gin) المرتبطةً بانخفاضِ خطرِ الإصابةِ بالداءِ المعوي الالتهابي، حيثُ تُغيّرُ هذه المتغيّراتُ التّعبيرَ عن المُستقبلاتِ ووظيفتها. وبالتالي، لا تُقلّلُ إشاراتُ إنترلوكين-23 المقويّة للالتهابِ بفعاليّةٍ، ممّا يؤدي إلى انخفاضِ الاستجابةِ الالتهابيّة، وتعطيلِ مجموعةٍ واسعةٍ من مساراتِ الإشارات [31].

■ بالإضافة إلى الجيناتِ المرتبطةٍ بالمناعة، تمّ تحديدُ جيناتٍ مُعيّنة تُشفرُ بروتيناتِ المتقدّراتِ كجيناتٍ مؤهّبةٍ للإصابةِ بالداءِ المعوي الالتهابي. ترتبطُ جيناتُ PARK7 و LRRK2 في المتقدّراتِ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بالداءِ المعوي الالتهابي، حيثُ تؤثرُ على تنظيمِ الجهازِ المناعي، والابتلاعِ الدّاتي للمتقدّراتِ (mitophagy)، والحفاظِ على توازنِ المتقدّراتِ، ممّا يجعلُ اختلالَ تنظيمِها عاملَ خطرٍ للإصابةِ بـ IBD وغيره من اضطراباتِ المناعةِ الدّائيّة [36].

1-3-2- الخلُ المناعي:

الجهازُ المناعيُّ مسؤولٌ عن حمايةِ الكائنِ الحي من العواملِ المُمرضةِ (الجراثيم، والفُطُور، والفيروساتِ، والطُفيلياتِ)، والموادِّ الضارّةِ من البيئة، والنّغيّراتِ الخلويّةِ التي قد تؤدي إلى السّرطان [31].

ينقسم هذا الجهازُ المُعقدُ إلى المناعةِ الفطريّةِ والمناعةِ التّكيّفيّةِ. تشملُ المناعةُ الفطريّةُ (الخلقيّةُ)، وهي خطُّ الدّفاعِ الأوّلُ غيرُ النّوعي، الحواجزَ الفيزيائيّةَ (مثلَ الجلدِ والأغشيةِ المُخاطيّةِ)، والحواجزَ الفيزيولوجيّةِ (مثلَ درجةِ الحموضةِ المُنخفضةِ ودرجةِ الحرارة)، والجزيئاتِ الصّغيرةِ (مثلَ نظامِ المُتممّةِ)، والخلايا المناعيّةِ الفطريّةِ (مثلَ العدلاتِ، والوحيداتِ، والخلايا التّغصنيّةِ، والبالعاتِ، والخلايا القاتلةِ الطّبيعيّةِ). من جهةٍ أخرى، فإنّ المناعةَ التّكيّفيّةَ هي استجابةٌ نوعيّةٌ ضدّ مُستضداتٍ مُحدّدةٍ، وتتضمّنُ الخلايا اللّمفاويّةَ التّائيّةَ (T cells) والبائيّةَ (B cells). تنقسمُ المناعةُ التّكيّفيّةُ إلى مجموعتين: المناعةُ الخلطيّةُ، بواسطةِ الأضدادِ (مثل IgA في الأمعاء)، والمناعةُ الخلويّةُ، بواسطةِ الخلايا التّائيّةِ المُساعدةِ $CD4^+$ ، والخلايا التّائيّةِ السّامّةِ للخلايا $CD8^+$ ، والخلايا التّائيّةِ المُنظّمةِ (T_{reg}) [37].

وفضلاً عن ذلك، يلعبُ النّبيتُ الميكروبيّ المعويُّ دوراً حيويّاً في تحفيزِ وتدريبِ وتنظيمِ الجهازِ المناعيِّ للمضيفِ، حيثُ يحميه من العواملِ المُمرضةِ الدّقيقةِ ويحافظُ على التّوازنِ الدّاخلي معاً. وبالتالي، يُطوّرُ الجهازُ المناعيُّ تحمّلاً لهذا النّبيتِ الميكروبيّ، ممّا يُنشئُ علاقةً تكافليّةً مُفيدةً [38]. في الواقع، يُمكنُ اعتبارُ النّبيتِ الميكروبيّ المعويّ حاجزاً بيولوجيّاً للجهازِ المناعيِّ الفطري، مُكمّلاًً للحواجزَ الفيزيائيّةِ والفيزيولوجيّةِ المذكورةِ أعلاه [31].

يُعتَقَدُ أنّ الدّاءَ المعويّ الالتهابيّ ينشأُ لدى الأفرادِ ذوي الاستعدادِ الجيني بسببِ عواملٍ بيئيّةٍ تُضعِفُ الحاجزَ المعويّ وتُحدِثُ خللاً في النّبيتِ الميكروبيّ المعوي، ممّا يودّي إلى تنشيطِ الاستجابةِ الالتهابيّةِ. تشملُ العواملُ الرّئيسيّةُ ما يلي:

اختلالُ الحاجزِ الظّهاري المعوي:

- تزدادُ النّفوذيّةُ بسببِ نقصِ إنتاجِ المُخاطِ واختلالِ الوصلاتِ الضّيقةِ بين الخلايا الظّهاريّةِ المعويّةِ

(IECs) [31].

- تؤدي طفرات جينية (مثل NOD2) إلى اختلال التوازن الميكروبي (dysbiosis)، مما يقلل من أكسدة البوتيرات (butyrate)، ويسبب حرمان الظهارة من الطاقة وتحلل المخاط، ويعرض مزيداً من الخلايا الظهارية المعوية للعوامل الموجودة في لُمة الأمعاء. وبالتالي، يزيد من تعرضها للإشارات الميكروبية، مما يزيد من إفراز السيُتوكينات الالتهابية [31].
- ومن المثير للاهتمام أن هذا الانخفاض في أكسدة البوتيرات يرفع أيضاً مستويات الأكسجين، مما يعزز بيئة هوائية أكثر، مما يفضي إلى اختلال التوازن الميكروبي لصالح الجراثيم الهوائية [31].

تنشيط الاستجابة الالتهابية:

- عند تعطّل الحاجز المعوي واختلال تنظيم الجهاز المناعي، يمكن للكائنات الدقيقة اختراق الحاجز الظهاري والارتشاح إلى الصفيحة الخاصة المعوية. بعد ذلك، تنجذب الخلايا التغصنية إلى موقع الالتهاب عبر إشارات كيميائية (مثل CCL20) [31].
- في الصفيحة الخاصة، تتعرف الخلايا التغصنية والبالعات على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة (pathogen-associated molecular patterns) (PAMPs) من أجل بلعمتها. بعد ذلك، تُطلق الخلايا التغصنية والبالعات السيُتوكينات المقوية للالتهاب، مثل عامل نخر الورم وعدد من الإنترلوكينات [31].
- يتنشّط الجسيم الالتهابي (inflammasome) بشكلٍ مزمنٍ في IBD، ويُنتج إنترلوكين-1 β وإنترلوكين-18، مما يؤدي إلى تفاقم الالتهاب وتلف الأنسجة [31].

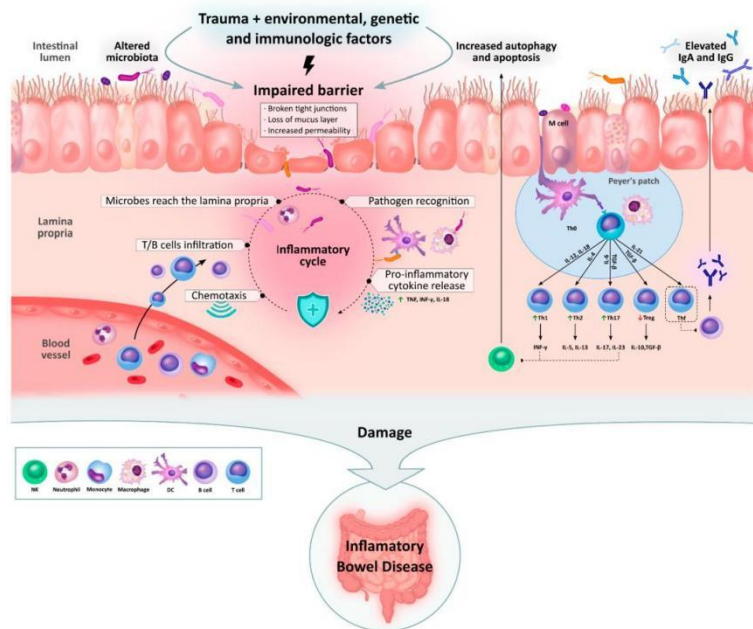
دور المناعة التكيفية في IBD:

- في IBD، يمتد خلل تنظيم الجهاز المناعي، الذي ينشأ في الاستجابة الفطرية، إلى الاستجابة التكيفية. ويوجّه هذا التفاعل الأخير ضدّ المستضدات الذاتية، مسبباً التهاباً مزمنًا. تبدأ الاستجابة المناعية التكيفية بمجرد اكتشاف الخلايا التغصنية لمستضدٍ وتقديمه إلى الخلايا التائية المساعدة Th0 أو الخلايا الساذجة (naive) في النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء (GALT) [31]. في داء كرون، تحدث استجابة مُقاومة للخلايا التائية المساعدة Th1 و Th17، حيث تؤدي هذه الأخيرة إلى تنشيط

الخلايا التائيّة السامّة للخلايا والإفراز المفرط للإنترفيرون-غاما (IFN- γ) وإنترلوكين-17 [31]. على العكس من ذلك، في التهاب القولون التقرّحي، تتوسّط الخلايا التائيّة المساعدة Th2 بشكلٍ رئيسي الاستجابة المُستحثّة، والتي تتميّز بإطلاق إنترلوكين-4 وإنترلوكين-5 وإنترلوكين-13 وإنترلوكين-23، إلى جانب استجابة Th17، التي تتضمّن إطلاق إنترلوكين-17 وإنترلوكين-22. وبالمثل، ترتبط استجابة Th9 أيضاً بالتهاب القولون التقرّحي، لأنها مسؤولة عن تنظيم الالتهاب والاستجابة المضادّة للأورام، وإفراز إنترلوكين-3 وإنترلوكين-9 وإنترلوكين-10 وإنترلوكين-21 [31].

دور الأضداد في IBD:

تُشارك الاستجابة الخلطيّة أيضاً في إِمراضِيّة IBD. تزداد مستويات IgA و IgG ضدّ الميكروبات المُمرضة في مرضى IBD. تُسهم الأضداد IgG في التهاب الأمعاء، خاصّة في التهاب القولون التقرّحي، حيث ترتبط بمستقبلات Fc γ R على الخلايا المناعيّة. يُلاحظ وجود أضداد ذاتيّة مثل الأضداد السيتوبلازميّة المضادّة للعدلات (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) (ANCA) في التهاب القولون التقرّحي [31].



الشكل (2): نظرة عامّة على الأحداث الالتهابيّة الرئيسيّة التي تُسبّب التهاب [31].

بدايةً، تُعطّل العواملُ البيئيّةُ والجينيّةُ والمناعيّةُ الحاجزَ الظّهاريّ المعويّ، ممّا يسمَحُ بدخولِ الميكروباتِ إلى الصّفِيحةِ الخاصّةِ، مُحفّزةً شلّالاً من الالتهاب. تتعرّفُ الخلاياُ التغصنيّةُ والبالعاتُ على العواملِ الممرضةِ، مُقدّمةً مُستضداتٍ إلى الخلاياِ التائيّةِ والبائيّةِ، ممّا يُؤدّي إلى إطلاقِ السيّتوكيناتِ. في لويحةِ باير (Peyer's patch)، وهي نسيجٌ لمفاويٌّ مُرتبطٌ بالأمعاءِ (GALT)، تُحقّقُ الخلاياُ التغصنيّةُ تمايزَ خلايا Th0 إلى أنواعٍ فرعيّةٍ مُحدّدةٍ من الخلاياِ التائيّةِ بناءً على السيّتوكيناتِ البيئيّةِ. تُنتجُ الخلاياُ البائيّةُ مستوياتٍ مُرتفعةً من IgG و IgA في لمعةٍ لأمعاءٍ، بينما تُعزّزُ الخلاياُ القاتلةُ الطّبيعيّةُ البلعمةَ الذاتيّةَ وموتِ الخلاياِ المُبرمج [31]

1-3-3- تأثيرُ النّبيتِ الميكروبيّ المعويّ (gut microbiota):

يتكوّنُ النّبيتُ الميكروبيّ المعويّ عندَ البشرِ من حوالي 10^{13} إلى 10^{14} كائناً دقيقاً، وهو عددٌ يفوقُ الخلاياَ البشريّةَ، ممّا يجعلُها عنصراً محورياً في نشوءِ الدّاءِ المعويّ الالتهابي. يشملُ هذه النّبيتُ الميكروبيّ الفيروسات، والجراثيم، والفطور، والعنائق (archaea)، والأوليات (protozoa)، لكنّ مُعظمَ الأبحاثِ تُركّزُ على الجراثيم، خاصّةً من أنواعِ العصويّات Bacillota (مثل المطثيّات، والعصيّات اللّبنيّة)، و Bacteroidota (مثل بكتيرويديس، بريفوتيل)، و Actinobacteria (مثل بيفيدوباكتيريوم)، و Proteobacteria (مثل الإشريكيّة القولونيّة) [39].

يلعبُ النّبيتُ الميكروبيّ المعويّ الصحيّ دوراً حيويّاً في تعزيزِ الحاجزِ المُخاطيّ المعويّ عبرَ إفرازِ جُزيئاتٍ مثلَ الأحماضِ الدّهنيّةِ قصيرةِ السّلسلة (مثل البوتيرات، الأسيتات) التي تُقلّلُ الالتهابَ وتدعمُ الخلاياَ الظّهاريّةَ. يُسهمُ النّبيتُ الميكروبيّ المعويّ الصحيّ في تنظيمِ الاستجابةِ المناعيّةِ عبرَ تحفيزِ الخلاياِ التائيّةِ التّنظيميّةِ وتثبيطِ السيّتوكيناتِ الالتهابيّةِ (مثل عاملِ نخرِ الورم وإنترلوكين-6). وتمنَعُ استعمارَ الميكروباتِ الضّارةِ عبرَ تخفيضِ درجةِ الحموضةِ وإنتاجِ البكتيريوسينات (bacteriocins) وبيروكسيد الهيدروجين [31]. يترافقُ الدّاءُ المعويّ الالتهابيّ بانخفاضِ العددِ الإجماليّ والتّنوُّعِ وثرءِ الأنواعِ الميكروبيّةِ في النّبيتِ الميكروبيّ المعويّ، وهي ظاهرةٌ تُعرّفُ باسمِ انخفاضِ التّنوُّعِ

ألفا (α -diversity). يُظهر مرضى IBD نقصاً في الجراثيم المفيدة (مثل *Faecalibacterium prausnitzii* المنتجة للبوتيرات)، وزيادة في الجراثيم الضارة (مثل الإشريكية القولونية الغازية والمطثية الصّعبة)، وتغيّرات في الفطور (زيادة المبيضات البيض، ونقص *Saccharomyces cerevisiae*)، واضطرابات في الفيروسات مثل العاثيات (phages) التي تُعدّل النّبيت الميكروبي المعوي، أو فيروسات إيشتاين-بار والفيروس المضخم للخلايا المرتبطة بالالتهاب [31].

يؤدي اختلال النّبيت الميكروبي المعوي إلى تلف الحاجز المعوي، ممّا يسمح بدخول ميكروبات ضارة إلى الصّفحة الخاصة وتنشيط الخلايا المناعيّة (مثل الخلايا النّغصنيّة والبالعات)، ممّا يُحفّز إفراز السيتوكينات الالتهابيّة (مثل إنترفيرون-غاما وإنترلوكين-33). وبالتالي تحدث استجابة مناعيّة غير مُنضبطة، تقود إلى التهابٍ مُزمن وتلف الأنسجة [31].

1-3-4 - عوامل بيئية:

يُعرّف بالبيئة كعامل رئيسي في إحداث تغيّرات فوق جينيّة (epigenetic) تُؤثّر على التعبير الجيني دون تعديل تسلسل الحمض النووي. وتظهر هذه التأثيرات جلياً في المناطق الصناعيّة، حيث ترتفع مُعدّلات انتشار وحدوث الداء المعوي الالتهابي [40].

من بين العوامل البيئية المدروسة، يُعدّ التدخين عامل خطر للإصابة بداء كرون، لكنّه قد يكون عاملاً وقائياً ضدّ التهاب القولون التقرّحي. يرتبط التدخين بزيادة وفرة جراثيم المطثية ونقص الجراثيم من مجموعة *Bacillota*، كما يؤثّر على الاستجابة المناعيّة وتنوع النّبيت الميكروبي المعوي. أمّا بالنسبة لدوره الوقائي في التهاب القولون التقرّحي، فيُعتقد أنّ النيكوتين يُحفّز استجابةً مُضادّةً للالتهاب، بينما يُنبطّ أول أكسيد الكربون تقديم المستضدّ من الخلايا النّغصنيّة وتكاثر الخلايا التائية ويقلّل السيتوكينات الالتهابيّة [41].

يلعب النظام الغذائي دوراً محورياً في تطوّر IBD، حيث يرتبط النمط الغربي (الغني بالدهون الحيوانيّة والسكريّات والموادّ المُضافة، والفقير بالألياف والفيتامينات) بزيادة الالتهاب، بينما قد تُوفّر

الأغذية الغنيّة بأوميغا-3 والفيتامينات D و B9 تأثيراً وقائياً. كما تؤثرُ المُضافاتُ الغذائية والمُبيداتُ والمعادنُ الثقيلة سلباً على النَّبيتِ الميكروبي المعوي [31].

يُعدُّ التَّعرُّضُ للصادات الحيويّة، خاصّةً في الطُفولة، عاملَ خطرٍ رئيسيٍّ لداءِ كرون، حيثُ يُقلَّلُ من تنوُّع النَّبيتِ الميكروبي المعوي. كما ترتبطُ عواملٌ أخرى مثلُ التَّوتُّرِ النَّفسي، والأدوية (مُصاداتُ الالتهاب غيرِ الستيروئيدية)، والولادة القيصرية، ونقصِ فيتامين D بزيادةِ خطرِ الإصابة. في المقابل، تُظهرُ عواملٌ مثلُ النَّشاط البدني، والرضاعة الطَّبيعيّة، والعيش في الرِّيف تأثيراً وقائياً [31].

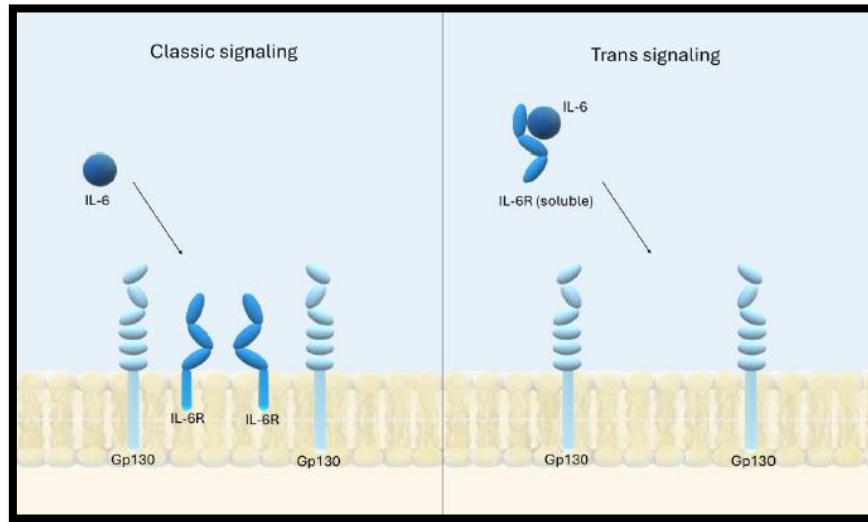
1-3-5- دورُ الإنترلوكين-6 في إِمراضِيّة IBD:

الإنترلوكين-6 هو بروتينٌ إشارةٍ طويلُ السَّلسلة ذو بنيةٍ حلزونيّةٍ رباعيّة، يعملُ عبرَ مُستقبلاتِهِ الخاصّةِ بالسَّيتوكيناتِ ومُستقبلِ Gp130 العابرِ للغشاءِ (المعروفُ أيضاً بـ CD130) المنتشرِ على أغشيةِ الخلايا، لنقلِ إشارةٍ أحاديّةِ المسارِ (الشكل 3). تمَّ تحديدهُ لأوَّلِ مرّةٍ عام 1986 كمُنظِّمٍ لتميُّزِ الخلايا البائيّة. يلعبُ الإنترلوكين-6 دوراً محورياً في تطوُّرِ الدَّاءِ المعوي الالتهابي (IBD) عبرَ تأثيرِهِ على الخلايا المناعيّة، حيثُ تُلاحظُ مستوياتٌ مرتفعةٌ منه لدى المرضى [97].

المصادرُ الرَّئيسيّةُ للإنترلوكين-6 في IBD هي: الخلايا الظَّهاريّة المعويّة، والبالعاتُ وحيدةُ النُّوى في الصَّفيحة الخاصّة، والخلايا الميزانشيميّة (mesenchymal cells)، والخلايا اللَّمفاويّة النَّاتية [55]. يُسهمُ الإنترلوكين-6 في أذيةِ الحاجزِ المعوي في الدَّاءِ المعوي الالتهابي أثناء الالتهاب من خلال زيادةِ نفوذِيّةِ الحاجزِ الظَّهاري عبرَ زيادةِ التَّعبيرِ عن كلودين-2 (Claudin-2)، وهو بروتينٌ يتحكَّمُ في نفوذِيّةِ الشَّواردِ المُوجبةِ الصَّغيرة، وتقليلِ مستوياتِ أوكلودين (Occludin) وكلودين-1 (Claudin-1)، ممَّا يُفاقِمُ فقدانَ سلامةِ الحاجزِ [98]. فضلاً عن ذلك، ينظِّمُ الإنترلوكين-6 الاستجابة المناعيّة في الأمعاء عبرَ تنشيطِ مسارِ العاملِ النووي كابا-B (NFkB)، والذي يزيّدُ التَّعبيرَ عن جُزيءِ الالتصاقِ بين الخلايا -1 (ICAM-1) (intercellular adhesion molecule-1)، ممَّا يُعزِّزُ تفاعلَ العدلاتِ مع الظَّهارة أثناء الالتهاب [97].

يحدث نقل إشارة الإنترلوكين-6 عبر آليتين: التقليدية والعبارة. تتم الإشارة التقليدية (classic signaling) عبر مستقبل الإنترلوكين-6 (IL-6R) المرتبط بالغشاء، وتؤثر فقط على الخلايا التي تُعبّر عن هذا المستقبل وبروتين Gp130. تتم الإشارة العبارة (trans-signaling) عبر مستقبل الإنترلوكين-6 (IL-6R) القابل للذوبان، وتؤثر على أيّ خلية تُعبّر عن Gp130 حتى لو لم تكن تمتلك مستقبلاً غشائياً للإنترلوكين-6 (IL-6R)، وهي بذلك تُمثّل تأثيراً شاملاً. وتعد الإشارة العبارة المسؤول الرئيسي عن التأثير الالتهابي المزمن للإنترلوكين-6 (الشكل 3) [97].

على الرغم من الدور المؤكّد للإنترلوكين-6 في تطوّر الداء المعوي الالتهابي (IBD)، فقد تبين أنّ الحصار الشامل للإنترلوكين-6 يتسبّب في آثار جانبية غير مقبولة (مثل الانتفاخ المعوي) [99].



الشكل (3): مخطط يظهر آليتي نقل إشارة الإنترلوكين-6 (التقليدية والعبارة) [97]

تصف الأبحاث الحديثة محاولات لحصار الإنترلوكين-6 وتحديد وظيفته كواسم لترقي المرض. قد يُوفّر التثبيط الانتقائي للإشارات العبارة للإنترلوكين-6 فوائد سريرية مع آثار جانبية أقل مقارنة بالحصار الشامل للإنترلوكين-6. قام Gesiorowski وزملاؤه حديثاً بتطوير مُثَبِّطاتٍ ثنائية النوعية للسيتوكينات تجمع بين خصائص تثبيط الإشارات العبارة للإنترلوكين-6 وتثبيط إشارات عامل نخر الورم أو الإنترلوكين-12/إنترلوكين-23. قام أحد هذه المُثَبِّطات، cs130-TNFVHHFc، بتثبيط موت الخلايا المُبرمج المُحدّث بـ TNF- α ، ممّا يُشير إلى أنّه قد يعمل بشكلٍ مشابهٍ للأدوية المضادة لعامل

نخر الورم المُستخدَمة حالياً، مع إضافة فائدة تثبيط الإنترلوكين-6. كما كانت هذه المُنبطّات فعّالة أيضاً في تثبيط فسفرة STAT3، ممّا يدلُّ على قُدّرتها على تثبيط المسارات الالتهابيّة الرئيسيّة في IBD [100]. فضلاً عن ذلك، وُجِدَت مستويات أعلى بشكل ملحوظٍ من الإنترلوكين-6 لدى المرضى الذين يعانون من نقص أو زيادة دُهون الجسم مقارنةً بالأشخاص ذوي المستويات الطبيعيّة. وأظهرت دراسة Godala وزملاؤه أنّ قياس مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين- $\beta 1$ يُمكن أن يُوفّر معلوماتٍ إضافيّةً عن الحالة الغذائيّة لمرضى IBD، خاصّةً في سياق دُهون الجسم وكتلة العضلات [101].

1-3-6- دور الإنترلوكين-8 في إِمراضِيّة IBD:

يُعدُّ الإنترلوكين-8، المعروف أيضاً باسم CXCL8، أحدَ الوسطاء الرئيسيّين للاستجابة الالتهابيّة. تُنتجُه أنواعٌ مُختلفةٌ من الخلايا في حالات التهاب. ويُعبّر عنه في البالعات وبعض أنواع الخلايا الأخرى (مثل الخلايا البطانيّة، وكريّات الدّم البيضاء، وخلايا العضلات الملساء) استجابةً للالتهاب. يُحقّرُ اصطناعُ الإنترلوكين-8 بقوةً بواسطة الإنترلوكين-1، و $\text{TNF-}\alpha$ ، وعديدات السكاريد السّحميّة (lipopolysaccharides) (LPS) الجرثوميّة. ويُشاركُ الإنترلوكين-8، باعتباره مادّةً كيميائيّةً جاذبةً (chemoattractant) فعّالةً، في تنشيط العدلات [97]. يوجدُ مُستقبلان للإنترلوكين-8، وهما CXCR1 و CXCR2، ويُنشّطان شلّالاً من الفسفرة لتحفيز التّجاذب الكيميائي وتنشيط العدلات كجزءٍ من الاستجابة الالتهابيّة [97].

تُشير الأدلّة إلى أنّ الإنترلوكين-8 يقودُ الاستجابة الالتهابيّة في الداء المعوي الالتهابي. قد يكونُ اضطرابُ الإشارات على محور (الإنترلوكين-8/CXCR2/CXCR1) سبباً مُحتملاً لحدوث هذه المناعة المرضيّة المؤدّيّة إلى تطوّر الداء المعوي الالتهابي. يتغيّرُ التّعبيرُ عن الإنترلوكين-8 في عيّات الأنسجة والخزعات المُخاطيّة لدى مرضى التهاب القولون التّقريحي وداء كرون، وتختلفُ مستوياته ليس فقط بين الأفراد المُصابين وغير المُصابين بـ IBD، بل أيضاً بين مراحل المرض

المُختلفة. على سبيل المثال، أظهرت دراسة Brandt وزملاؤه زيادة إنتاج الإنترلوكين-8 في الآفات اللفائفية المزمنة لداء كرون، ولكن ليس في الآفات المبكرة [103].

استكشفت الدراساتُ تغييرَ وأهمية الإنترلوكين-8 والإنترلوكين-4 والإنترلوكين-10 في إِمراضية التهاب اللّفافِي النهائي. يمكنُ أن يُحفّزَ الإنترلوكين-8 التّفاعلَ الالتهابيّ في التهاب اللّفافِي النهائي وتجمّع الكيموكينات، ويتوسّط التّفاعلَ الالتهابيّ عن طريقِ التّوسّطِ في عواملِ التهابيّة أخرى. باعتباره سيتوكيناً مقوياً للالتهاب، يمكنُ للإنترلوكين-8 تثبيطُ الإنترلوكين-10 (وهو سيتوكينٌ مضادٌ للالتهاب)، بينما يعملُ كلٌّ من الإنترلوكين-4 والإنترلوكين-10 على تثبيطِ الالتهاب في اللّفافِي [104].

أظهرت الدراساتُ الوظيفةُ أنّ السيتوكينات المؤثرة للخلايا التائية المساعدة-17 (Th17) تُحفّزُ استجاباتٍ مقويّة للالتهاب، ممّا يُسهمُ في الآلياتِ الإِمراضية لداء كرون. تشملُ هذه الاستجاباتُ تجنيدَ العدلات عبرَ تحريضِ الإنترلوكين-8، وزيادة إنتاج الوسائط الالتهابية مثل $TNF-\alpha$ والإنترلوكين- 1β والإنترلوكين-6، وإفرازَ ميتالوبروتيناز (Metalloproteinases) بواسطة الأرومات الليفية المعوية [104].

يقتصرُ التعبيرُ عن جينِ الإنترلوكين-8 وإنتاج mRNA الخاصّ به في الداء المعوي الالتهابي على المناطق التي تُظهرُ علاماتٍ نسيجيةً للنشاط الالتهابي وتلف الغشاء المخاطي. كما لوحظت زيادة كبيرة في التعبير عن الإنترلوكين-8 في أنسجة القولون لدى مرضى داء كرون، مع ارتفاع ملحوظ في بعض الأنماط الجينية والأليلات مثل rs103284 و rs105432 [104].

من الجدير بالذكر أنّه في الداء المعوي الالتهابي وسرطان القولون، توجدُ الإشريكية القولونية المُلتصقة بالغشاء المخاطي (mucosal adherent E. coli)، والتي تُطلقُ الفلاجيلين (flagellin) المُحفّز لإطلاق الإنترلوكين-8 من الخلايا الظهارية، والذي قد لا يكون ذا أهمية إلا عند ضعف الحاجز المخاطي. كما تُحفّزُ بعضُ سلالات الإشريكية القولونية المُلتصقة والغازية في IBD وسرطان القولون استجابة إنترلوكين-8 مستقلةً عن الفلاجيلين، والتي قد تكون ذات أهمية حتّى عندما يكون

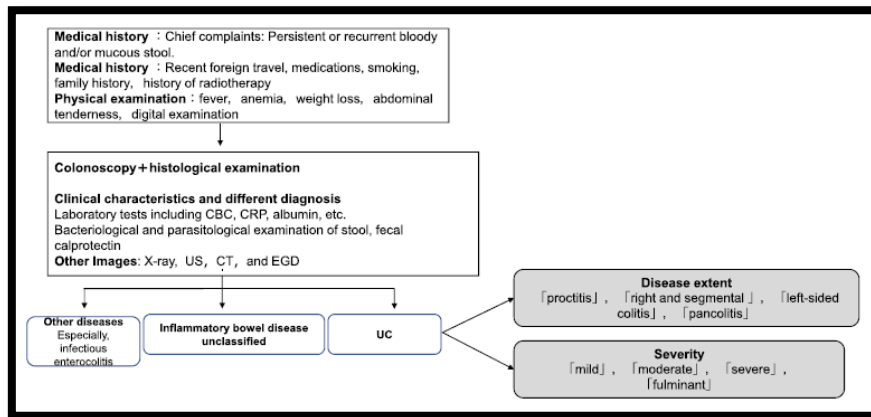
الحاجزُ المخاطيُّ سليماً. يعتمدُ إطلاقُ الإنترلوكين-8 على مسارِ MAPK ويُثبّطهُ دواءُ ميسالامين (mesalamine) [104].

في التهابِ القولونِ النّقْرحي، ترتشُحُ البالعاتُ أحاديّةُ النّوى $CD14^+$ والخلايا التّائيّةُ في أنسجةِ القولون. أثبتَ عددٌ من النّتائِجِ وجودَ صلةٍ بين البالعاتِ أحاديّةِ النّوى $CD163^-$ الشّبيهةِ بالوحيداتِ، والإنترلوكين-12، والإنترلوكين- 1β ، واكتشافِ خلايا تائيّةٍ ذاكرةٍ $CD4^+$ مُنتجةٍ للإنترلوكين-8 في القولون، وكلّها قد تُسهمُ في إمراضيّةِ التهابِ القولونِ النّقْرحي [104].

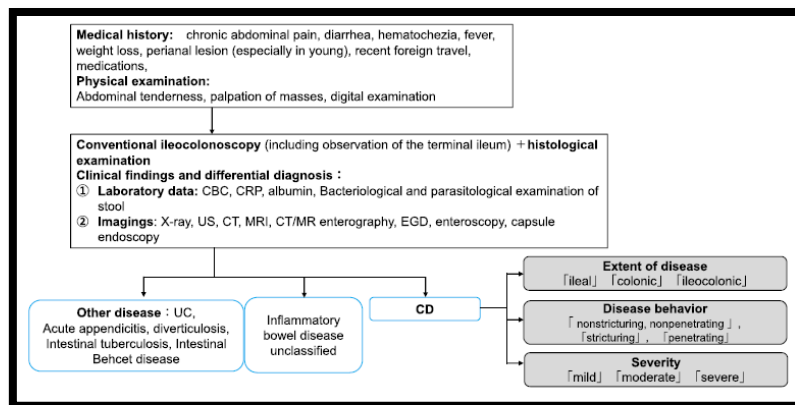
الفصل الثاني: تشخيص وعلاج الداء المعويّ الالتهابيّ

2-1- التّشخيص:

يُشخّصُ الداءُ المعويّ الالتهابيّ عن طريق الاشتباه بناءً على المعلومات التي تمّ الحصولُ عليها في المُقابلة الطّبيّة مع المريض، وموجوداتِ الفحص السريري، والفحوصات المخبريّة، ونتائج التّظهير الهضمي، ودراساتِ التّصوير الأخرى النّمونجيّة للداء المعوي الالتهابي (الشكل 5 و4) [1].



الشكل (4): المقاربة التّشخيصيّة لالتهاب القولون التّقرّحي [1]



الشكل (5): المقاربة التّشخيصيّة لداء كرون [1]

2-1-1- النّظَاهِرُ السّريريّ والقِصّةُ المرضيّة:

تُعتمدُ أعراضُ IBD عموماً على المنطقة المُصابة من الأنبوب الهضمي. تشملُ الأعراضُ الشائعةُ لداءِ كرون آلامَ البطنِ المُتكررةَ والإسهالَ. قد يُعاني المريضُ من أعراضٍ متلازمةِ الأمعاءِ الهيجيّةِ، مع تقلّصاتٍ، واضطرابٍ في حركةِ الأمعاءِ، وخروجِ مخاطٍ بدونِ دمٍ أو قيحٍ. يُعدُّ البرازُ الدّمويُّ الشّدِيدُ، المصحوبُ أحياناً بزحيرٍ، على الرّغم من أنّه من سماتِ التهابِ القولونِ التّقْرحي، أقلَّ شيوعاً في داءِ كرون. قد يُعاني 50% من مرضى داءِ كرون من اختلاطاتٍ حولَ الشّرجِ (مثل التّواسيرِ والخزّاجاتِ) [42].

تُعَدُّ الأعراضُ الجهازيّةُ شائعةً في الدّاءِ المعويّ الالتهابي، وتشملُ فَقْدانَ الوزنِ (أكثرُ شيوعاً في داءِ كرون منه في التهابِ القولونِ التّقْرحي بسببِ سوءِ الامتصاصِ وتنشيطِ الشّهيةِ المُصاحبِ لمرضِ الأمعاءِ الدّقيقةِ)، والحمّى، والتّعرقُ، والتّوعكُ، وآلامُ المفاصلِ. في 10-20% من الحالات، يُعاني المريضُ من أعراضٍ خارجِ الأمعاءِ، بما في ذلك التهابُ المفاصلِ، والتهابُ القرنيّةِ، أو أمراضُ الكبدِ. قد يحدثُ نكسُ المريضِ مع الشدّةِ العاطفيّةِ، أو الخمجِ، أو الأمراضِ الحادّةِ الأخرى، أو الحملِ، أو مشاكلِ التّغذيةِ، أو استخدامِ المُسهّلاتِ أو الصّادّاتِ الحيويّةِ، أو عدم الالتزامِ بالعلاجِ [42].

قد يُعاني مريضُ IBD من الحمّى، وتسرعِ القلبِ، والجفافِ، والانسمامِ (toxicity). كما قد يُلاحظُ شحوبٌ في الجلدِ، ممّا يعكسُ فقرَ الدّمِ. ويرتبطُ انتشارُ هذهِ العواملِ ارتباطاً مباشراً بشدّةِ النّوبةِ. يُعدُّ تضخُّمُ القولونِ السّمي (toxic megacolon) حالةً طبيّةً إسعافيّةً. قد يتظاهرُ مريضُ داءِ كرون بكتلةٍ في الرّبعِ السّفلي الأيمن من البطنِ. وقد تُلاحظُ اختلاطاتٌ حولَ الشّرجِ (مثل الشّقوقِ الشّرجيّةِ أو التّواسيرِ، والخزّاجاتِ، وهبوطِ المستقيم) [42].

2-1-2- الفحوصُ المخبريّةُ:

▪ تعدادُ الدّمِ الكاملِ (complete blood count) (CBC): قد يكونُ مفيداً لتحديدِ نشاطِ

المرضِ وعوزِ الحديدِ أو الفيتاميناتِ. يُعدُّ ارتفاعُ تعدادِ كرياتِ الدّمِ البيضاءِ شائعاً لدى مريضِ

IBD الفعّال، ولا يشير بالضرورة إلى وجود خمج. فقر الدّم شائع، وقد يكون ناتجاً عن المرض المزمن أو عن عوز الحديد. عموماً، يكون عدد الصّفيحات الدّمويّة طبيعيّاً، أو قد يرتفع في حالات التهاب النّشيط [42].

■ **التّقيّم الغذائيّ:** تقيّم فيتامين B12، ودراسات الحديد، وحمض الفوليك في كريات الدّم الحمراء، والمؤشّرات الغذائيّة [42].

■ **سرعة تفتّل كريات الدّم الحمراء (erythrocyte sedimentation rate) (ESR) والبروتين الارتكاسي-C (CRP):** غالباً ما تُستخدم ESR و CRP كواسماتٍ مصليةٍ للالتهاب، ولكنّها ليست نوعيّةً للداء المعوي الالتهابي. ومع ذلك، فإنّ قياس هذه الواسمات الالتهابيّة يُساعد أيضاً في مراقبة نشاط المرض والاستجابة للعلاج [42].

■ **كالبروتكتين البرازي (fecal calprotectin):** اقترح كعلامةٍ بديلةٍ غير غازيةٍ للالتهاب المعوي في IBD. ونظراً إلى أن الأورام القولونيّة والمستقيميّة وأخماج الجهاز الهضمي تزيد أيضاً من مستويات كالبروتكتين البرازي، فإنّ هذا المؤشّر غير واسع الاستخدام [42].

2-1-3- تقنيّات التّصوير:

■ **التّصوير الشّعاعيّ للصدر والبطن في وضع الوقوف:** يُمكن أن يُظهر تصوير البطن الشّعاعيّ البسيط الكليتين والحالبين والمثانة لتقييم الحصىّات الكلويّة، أو الفقرات لتقييم تخلخل العظام أو التهاب المفصل العجزي الحرقفي. في حالات التهاب القولون الحادّ الشّديد، قد يُظهر التّصوير تورّم القولون مع علامة "بصمة الإبهام" (thumb printing)، أو وجود هواءٍ في جدار القولون (pneumatosis coli). يُعدّ وجود هواءٍ حرّاً أو تضخّم القولون السُمي (قطر < 6 سم) حالةً إسعافيّةً تستدعي التّدخل الجراحيّ الفوريّ، حيث يُشكّل خطراً على الحياة ويحدث غالباً في القولون المُستعرض (تمدد < 8 سم). يُجرى استئصال القولون إذا لم يحدث تحسّن في غضون 24-48 ساعة، مع متابعة التّصوير كل 12-24 ساعة [42].

- **دراساتُ التّباينِ المزدوجِ بحقنةِ الباريوم:** تُستخدَمُ حقنةُ الباريوم عندَ عدمِ توقُّرِ المنظارِ أو لفشلِ التَّنظيرِ أو لقياسِ طُولِ التَّضَيُّقاتِ. تُظهِرُ الصُّورُ الشعاعيَّةُ مظهرَ "الأنبوبِ الصَّلْبِ" (lead-pipe) في التهابِ القولونِ النَّقْرُحي المزمن، وآفاتٍ قافزةً (skip lesions) أو علامةَ الخيطِ (string sign) في داءِ كرون. يقترحُ عدمُ ظهورِ العلامةِ في المُستقيمِ (rectal sparing) وجودَ داءِ كرون. يُمنَعُ استخدامُ الباريوم في الحالاتِ المُتوسِّطةِ إلى الشَّديدةِ من التهابِ القولونِ لأنَّها تزيدُ خطرَ الانتقَابِ أو تحرُّضُ تصخُّمَ القولونِ السَّميِّ [42].
- **الأمواجُ فوقُ الصَّوتيَّة:** حساسيَّتها 84% ونوعيَّتها 92% لتشخيصِ داءِ كرون، لكنَّ دقَّتَها تقلُّ في الأمعاءِ الدَّقيقةِ البعيدةِ [42].
- **التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ (CT) (computed tomography) والتَّصويرُ بالرنينِ المغناطيسي (MRI) (magnetic resonance imaging):** يُظهِرُ التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَّبُ تثخُّنَ جدارِ الأمعاءِ معَ تغيُّراتٍ التهابيَّةٍ (مثلَ علامةِ المشط comb sign). يُعدُّ CT الفحصَ الأمثلَ لتحديدِ ما إذا كانَ المريضُ يعاني من التهابِ المساريقا، والنَّواسيرِ، والخُرَّاجاتِ ويمكنُ استخدامهُ لتوجيهِ تصريفِ هذهِ الخُرَّاجاتِ عبرَ الجلدِ. أمَّا MRI فيُقيِّمُ نشاطَ المرضِ عبرَ سماكةِ الجدارِ ووزمتهِ، ولهُ حساسيَّةٌ أعلى لاختلاطاتٍ ما حولَ الشَّرجِ في داءِ كرون [42].
- **تصويرُ الأمعاءِ المقطعيُّ المحوسبُ (CT enterography):** تقنيَّةٌ مُتطوِّرةٌ تُعطي تفاصيلَ أدقَّ للأمعاءِ الدَّقيقةِ مقارنةً بالتَّصويرِ التَّقليدي، وتتفوقُ في كشفِ الآفاتِ خارجِ الأمعاءِ. يمكنُ التَّفكيرُ في إجراءِ تصويرِ الأمعاءِ بالرنينِ المغناطيسي (MR enterography) لتجنُّبِ التَّعرُّضِ الزَّائدِ للإشعاعِ [42].

2-1-4- التنظير الهضمي:

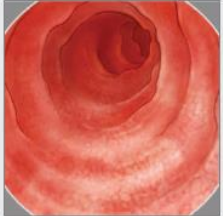
- **تنظير القولون (colonoscopy):** هو أداة تشخيصية وعلاجية مهمة في الداء المعوي الالتهابي (IBD)، مع ضرورة استبعاد الأسباب الأخرى للالتهاب مثل الخمج أو الإقفار، خاصة لدى كبار السن. يُساعدُ تنظير القولون في تحديد امتداد وشدة الالتهاب، والحصول على عينات نسجية، وتقييم اللّفائفي الانتهائي للتمييز بين داء كرون والتهاب القولون التقرّحي، حيث يُلاحظُ في الأخير التهاب خفيف غير مُتفرّج في اللّفائفي (Backwash ileitis). تصلُ حساسيةُ تنظير القولون مع تنظير اللّفائفي (ileoscopy) في تشخيص داء كرون إلى 74%، ونوعية 100%. كما يُستخدمُ تنظير القولون علاجياً في توسيع التضيّقات القولونية والمعوية، رغم زيادة مخاطر النّزف أو الانتقاب في مرضى IBD. يُلعبُ تنظير القولون أيضاً دوراً مهماً في ترصّد سرطان القولون [43].
- **تنظير القولون السيني المرن (flexible sigmoidoscopy):** يُفيدُ في تشخيص التهاب القولون التقرّحي البعيد أو المستقيمي، لكنّه محدودٌ بسبب طول المنظار (60 سم). قد يُخطئُ في تمييز التهاب الرتوج أو الإقفار عن IBD لدى كبار السن [43].
- **التنظير الهضمي العلوي:** يُستخدمُ لتقويم أعراض الجهاز الهضمي العلوي، خاصة في داء كرون، حيث تُظهرُ قرحات قلاعية في المعدة أو العفج بنسبة 5-10% [43].
- **تنظير الأمعاء بالكبسولة:** يُستخدمُ عند فشل التنظير التقليدي في كشف داء كرون أو النّزف المعوي، مع حساسية 70.5% لأمراض الأمعاء الدقيقة. هنالك خطرُ لانحسار الكبسولة عند التضيّقات، ممّا يستدعي استبعادها مسبقاً [43].
- **تنظير الأمعاء بالبالون المزدوج:** تقنيةٌ متقدّمة لتقويم الأمعاء الدقيقة بكفاءة تصلُ إلى 86%، لكنّها تحملُ خطرَ الانتقاب، خاصةً بعد الجراحات السابقة [43].

2-2- تقييم المرض:

2-2-1- التهاب القولون التقرّحي:

هناك مرحلتانٍ لالتهاب القولون التقرّحي وهما المرحلة النشطة، حيث تظهر الأعراض، ومرحلة الهدأة، حيث تختفي الأعراض. يمكن تقسيم التهاب القولون التقرّحي إلى ثلاثة أنواعٍ وفقاً لامتداد الإصابة: التهاب المستقيم، والتهاب القولون الأيسر (حتى ثنية الطحال)، والتهاب القولون الشامل. بناءً على المسار السريري لالتهاب القولون التقرّحي، يُصنّف المرض إلى أنواع: ناكس-هاجع، أو مُزمنٍ مُستمرّ، أو حادّ خاطف، أو التوبة الأولى^[1].

وفي حين طوّر عددٌ من مؤشرات فعالية المرض، فإنّ حررّ Mayo السريري والتنظيري يُستخدم بشكلٍ شائعٍ في الممارسة اليومية والتجارب السريريّة. يعرض الشكل (6) حررّ Mayo الكامل، ويعرض الجدول (1) حررّ Mayo الجزئي^[18].

	Mild	Moderate	Severe
Mayo clinical and endoscopic scoring ^{36,a} (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 (6): حررّ Mayo الكامل لتقييم شدة التهاب القولون التقرّحي^[18]

الجدول (1): حرزُ Mayo الجزئي لتقييم شدة التهاب القولون التقرّحي [18]

المعيارُ	التّقييمُ	النقاط
تواتر التّغوّط اليومي	طبيعي (عددُ مرّاتِ التّغوّطِ المُعتادة للمريض)	0
	زيادة 1-2 مرّة عن المُعتاد	1
	زيادة 3-4 مرّات عن المُعتاد	2
	زيادة ≤ 5 مرّات عن المُعتاد	3
النزفُ الشّرْجيّ	لا يوجدُ دَمٌ في البراز	0
	دَمٌ مُختلَطٌ بالبرازِ في $> 50\%$ من المرّاتِ	1
	دَمٌ واضحٌ في البرازِ في $\leq 50\%$ من المرّاتِ	2
	نزفٌ شديدٌ (دَمٌ فقط دونَ براز)	3
الحالة العامّة للمريض	لا أعراض (طبيعي)	0
	أعراضٌ خفيفةٌ (إعياء بسيط)	1
	أعراضٌ متوسطةٌ (حمّى، فقدان وزن $> 5\%$)	2
	أعراضٌ شديدةٌ (حمّى مرتفعة، تسرّع القلب، فقدان وزن $< 10\%$)	3
إجماليّ درجة حرزِ Mayo الجزئي:		
الهدأة = 0-2		
المرض الخفيف = 3-4		
المرض المتوسط = 5-6		
المرض الشديد = 7-9		

2-2-2- داءُ كرون:

أكثرُ مواقع الإصابة بداءِ كرون شيوعاً هي الأمعاء الدّقيقة والغليظة (وخاصّةً في اللّفائفي) والمنطقة المحيطة بالشّرج، ويُصنّف إلى مرضٍ لفائفي، أو قولوني، أو لفائفي وقولوني. اقترح تصنيفُ نمطِ داءِ كرون إلى: "نمطٍ غير مُضيقٍ غير ثاقب"، و"نمطٍ ثاقب"، و"نمطٍ مضيقٍ" [1].

يُستخدَمُ مُشعَرُ هارفي-برادشو (HBI) لتقييم شدة نشاطِ داءِ كرون. يعتمدُ هذا المُشعَرُ على معاييرٍ سريريّةٍ بسيطةٍ يُمكنُ تقييمُها خلالَ الفحصِ السريريّ أو عبرَ استجوابِ المريض، ممّا يجعلُه أداةً عمليّةً وسهلةً التّطبيق في العيادات والمستشفيات (الجدول 2) [17].

الجدول (2): مشعر هارفي-برادشو (HBI) لتقييم شدة داء كرون^[17]

المعيارُ	التقييمُ	النقاط
الأعراضُ العامّةُ	لا توجدُ أعراضُ	0
	خفيفةٌ (إعياءٌ بسيطٌ، فقدانُ وزنٍ > 5%)	1
	متوسطةٌ (حمى خفيفةٌ، إعياءٌ واضحٌ، فقدانُ وزنٍ 5-10%)	2
	شديدةٌ (حمى مُرتفعةٌ، إرهاقٌ شديدٌ، فقدانُ وزنٍ < 10%)	3
آلامُ البطنِ	لا يوجدُ ألمٌ	0
	خفيفةٌ (ألمٌ مُتقطعٌ لا يُعيقُ النشاطَ اليوميَّ)	1
	متوسطةٌ (ألمٌ مُتكرّرٌ يُؤثّرُ على النشاطِ)	2
	شديدةٌ (ألمٌ مُستمرٌّ يُعيقُ الحركةَ)	3
عددُ مرّاتِ الإسهالِ اليومي	لا يوجدُ إسهالٌ	0
	1-3 مرّاتٍ يوميّاً	1
	4-6 مرّاتٍ يوميّاً	2
	أكثرُ من 6 مرّاتٍ يوميّاً أو إسهالٌ دمويّ	3
كتلةٌ بطنيّةٌ	لا يوجدُ كتلةٌ	0
	كتلةٌ غيرُ مؤلمةٍ مع حركةٍ	1
	كتلةٌ مؤلمةٌ أو ثابتةٌ	2
	كتلةٌ مؤلمةٌ مع حمى أو خراجٍ	3
اختلاطاتٌ أخرى (لكل واحدة)	لا يوجدُ اختلاطاتٌ	0
	التهابُ مفاصلٍ، التهابُ عنبةٍ، تقرحات جلدية، نواسير، شقوق شرجية، خراج	1+ لكل اختلاطٍ
إجماليُّ درجةِ مُشعرِ HBI:		
الهدأة > 5 نقاط		
المرض الخفيف = 5-7		
المرض المتوسط = 8-16		
المرض الشديد < 16		

2-3- علاج الداء المعوي الالتهابي:

يُعالجُ الداءُ المعويُّ الالتهابيُّ على مرحلتين، العلاجُ التّحريضِيّ (induction therapy) والذي يهدفُ للسيطرةِ الأولى على التهابٍ وتّحريضِ الهدأة، بينما يُحافظُ علاجُ الصيانة (maintenance therapy) على استمراريّة الهدأة والتّحكّم بالالتهاب على المدى البعيد.

2-3-1- الأمينوساليسيلات:

تُعدُّ هذه الأدويةُ الحجزُ الأساسُ في العلاجِ الدوائي التقليدي في التهابِ القولونِ التقرحي غير المختلط، حيثُ يمكنُ علاجُ العديدِ من المرضى بها بنجاحٍ على المدى الطويل. يعتمدُ الشكلُ الأمثلُ للاستخدام على نمطِ الإصابة. وعلى عكسِ التهابِ القولونِ التقرحي، لم تثبتُ 5-ASA أي فائدةٍ في علاجِ مرضى داء كرون حيث لا ينصحُ باستخدامها كعلاجٍ تحريضِيٍّ أو للحفاظ على الهدأة [44].

2-3-2- الستيروئيدات القشريّة:

تم استخدام الستيروئيدات القشريّة لعلاج الداء المعوي الالتهابي منذ خمسينيات القرن الماضي، قد تكونُ الستيروئيدات القشرية من الخيارات العلاجية لمرضى التهاب القولون التقرحي الذين لم يستجيبوا للميسالازين في غضون 2-4 أسابيع، ومرضى داء كرون الذين يعانون من مرضٍ خفيفٍ إلى متوسط، وخاصة مع الآفات واسعة الانتشار. لم تثبت فعالية الستيروئيدات القشرية في الحفاظ على الهدأة في الداء المعوي الالتهابي، ولا ينبغي استخدامها لهذا الغرض. قد تؤدي إلى العديد من الآثار الجانبية، مثل الانتانات الانتهازية، وداء السكري، وارتفاع ضغط الدم، والآثار العينية. قد يُطوّر بعضُ المرضى اعتماداً على الستيروئيدات (steroid dependency) يتمثلُ بعدم القدرة على تخفيض جرعة البريدنيزولون تحت 10 مغ دون مُعاودة الأعراض السّريريّة، أو عودة لها خلال 3 أشهرٍ من إيقاف العلاج الستيروئيدي. ويعاني البعضُ من تعنيدٍ على الستيروئيدات (steroid refractory) حيثُ يَفشلُ العلاجُ الستيروئيدي في تحسين الأعراض السّريريّة. تُستخدَمُ أنواعُ أخرى من الستيروئيدات القشريّة والتي

تكون ذات تأثير موضعيّ مثل Budesonide MMX و Beclomethasone وقد تتمتع بمستوى أمان وتحمل أفضل من الستيروئيدات القشرية التقليدية. [45]

2-3-3- مُعدّلات المناعة (immunomodulators):

تُستخدمُ معدّلات المناعة التقليدية مثل الأزاثيوبرين (azathioprine) والميركابتوبورين (mercaptopurine) للحفاظ على الهدأة لدى مرضى الداء المعويّ الالتهابي غير المستجيبين للعلاج ب 5-ASA أو المرضى المعتمدين أو المعندين على الستيروئيدات [47]. تُستقلب هذه المركّبات إلى 6-thioguanine والذي يقوم بالتثبيط المناعي عبر ارتباطه وتنشيطه لإنزيم Rac1 GTPase الضروريّ لتنشيط الخلايا التائية في الأمعاء وبالتالي يُحرّض الموت الخلويّ المبرمج لهذه الخلايا [46]. من مُعدّلات المناعة الأخرى المُستخدمة في الداء المعويّ الالتهابي مُثبّطات الكالسينيورين (calcineurin) مثل السيكلوسبورين (cyclosporine) والتاكروليموس (tacrolimus) [45].

2-3-4- الصّادّات الحيويّة:

يقتصر استخدام الصّادّات الحيويّة في داء كرون على المضاعفات الانتانيّة، والأعراض المنسوبة لفرط التكاثر الجرثوميّ أو المرض حول الشرج [45]. من المتوقع أن تكون الصّادّات الحيويّة خياراً علاجياً مستقبلياً لمرضى الداء المعويّ الالتهابي، نظراً لتأثيرها المحتمل على تركيب النبيت الميكروبي المعوي [45].

يشرح الفصلان التّاليان دور العلاج البيولوجي في الداء المعويّ الالتهابي. يُلخّص الجدول (3)

المجموعات الدوائيّة المُستخدمة لعلاج IBD.

الجدول (3): المجموعات الدوائيّة المُستخدمة لعلاج الدّاء المعوي الالتهابي [48]

المجموعة الدوائية	الاسم العلمي	آلية التأثير	طور العلاج	المرض	طريق الإعطاء
الأمينوساليسيلات	Sulfasalazine	تنشيط مسارات سيكلوأكسجيناز وليبوأكسجيناز والتنشيط اللاحق للوكوترينات والبروستاغلاندينات	تخريض + صيانة	UC (CD)	فموي
	Mesalazine				
	Olsalazine				
	Balsalazide				
الستيروئيدات القشرية	Prednisone	تنشيط إنزيم فوسفوليپاز A2 والعديد من عوامل النسخ مثل NF-kappa B	تخريض	UC + CD	فموي
	Hydrocortisole				وريدي
	Budesonide mmx				فموي
	Beclomethasone				فموي
مُعدلات المناعة	Azathioprine	مُضادُ المُستَقَلَّب للبورينات	صيانة	UC + CD	فموي
	6-Mercaptopurine				
	Methotrexate	تنشيط إنزيم ديهيدروفولات ريذوكتاز	تخريض + صيانة	CD	فموي/ وريدي
	Tacrolimus	تنشيط الكالسينيورين	تخريض	UC	فموي
	Cyclosporine				وريدي
	Infliximab	أضداد TNF-α	تخريض + صيانة	UC + CD	وريدي
	Adalimumab				
	Golimumab				
	Certolizumab peg				
	Ustekinumab	ضدُ الإنترلوكين-12/23		UC + CD	تحت الجلد
Mirikizumab	ضدُ الإنترلوكين-23				
Risankizumab					
Vedolizumab	أضداد جزيئات الالتصاق	UC + CD			
Natalizumab	UC	وريدي			
Carotegrast methyl				فموي	
الأدوية منخفضة الوزن الجزيئي	Tofacitinib	تنشيط JAK	تخريض + صيانة	UC	فموي
	Upadacitinib				
	Filgotinib				
	Ozanimod	تنشيط السفينغوزين-1-فوسفات			
	Etrasimod				

الفصل الثالث: العلاج البيولوجي للداء المعوي الالتهابي

3-1- مقدمة:

الهدفُ العلاجيُّ الرَّئيسيُّ للداءِ المعويِّ الالتهابي (IBD) هو تحقيقُ هدأةٍ عميقةٍ وشفاءٍ الغشاءِ المخاطي. في حين أنَّ العلاجاتِ التقليديةً غيرُ الموجهة، مثلَ حمض 5-أمينوساليسيليك، والقشرانيّاتِ السكرية، ومُنبّطاتِ المناعة، يمكنُ أن تُخفّفَ الأعراضَ، إلّا أنَّها لا تُوقِفُ التهابَ الغشاءِ المخاطي أو تمنعُ ترقّي المرض [3]. تترافقُ هذه الأدويةُ مع ضعفِ الفعاليّةِ السّريريّة، وسهولةِ النّكس، وارتفاعِ معدّلاتِ الجراحة، والآثارِ الجانبيةِ الخطيرة التي تحدُّ من استخدامها [4]. ليس هذا فحسب، بل يُعاني مرضى IBD الشّديد من نتائجٍ سيئةٍ وعدمِ امتثالٍ للعلاجِ بسببِ طولِ مدّةِ أخذِ الدّواء. في السّنّواتِ الأخيرة، ومع التّطوّرِ المتزايدِ لفهمِ الداءِ المعويِّ الالتهابي، انتقلتِ استراتيجيّةُ العلاجِ تدريجيّاً من السيطرةِ على الأعراضِ إلى العلاجِ المُوجّه [49].

تُمثّلُ الأدويةُ البيولوجيّةُ تجسيداَ ملموساً لترجمة نتائج الأبحاثِ الأساسيّةِ إلى أدواتٍ علاجيةٍ سريريّة، تُمارِسُ تأثيراتٍ علاجيةً مُستهدفةً على أهدافٍ مُختلفةٍ من مناعةِ الغشاءِ المخاطي، وقد أثبتتِ فعاليتها في إحداثِ الهدأةِ السّريريّة والحفاظِ عليها، وتعزيزِ شفاءِ الغشاءِ المخاطي. على الرّغم من أنَّ إِمراضيّة IBD غيرُ واضحة، فقد تمَّ الكشفُ عن عددٍ من السيّتوكينات غير الطّبيعيّة في مجرى المرض، وهي مرتبطةٌ ارتباطاً وثيقاً بشدّةِ المرض. بالإضافة إلى الارتفاعِ غير الطّبيعي في عاملِ نخر الورم-ألفا ($\text{TNF-}\alpha$)، يُعدُّ ارتفاعُ التّعبيرِ عن الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23 والإنترغرينات أمراً شائعاً أيضاً خلال المراحلِ المتقدّمة من المرض [6]. يمنعُ حصارُ السيّتوكيناتِ المذكورة أعلاه بفعاليّة الاستجابة الالتهابيّة اللاحقة وتلفَ الغشاءِ المخاطي المعوي الناتج عن الحركة الكيميائية للكربّات البيضاء [7].

3-2- السيتوكينات (Cytokines):

السيتوكينات هي مجموعة واسعة من البروتينات الصغيرة المفززة، يقل وزنها عن 30 كيلو دالتون، وتُطلقها أنواع مختلفة من الخلايا بشكلٍ فعّالٍ، وهي قادرة على إحداث تأثيراتٍ محدّدة على الخلايا المُستهدفة [50]. تتميز السيتوكينات بنشاطها المُتعدّد (أي قدرة السيتوكين الواحد على إحداث استجاباتٍ خلويّةٍ مختلفةٍ)، وقدرتها على الازدواجيّة الوظيفيّة (redundancy) (أي قدرة المزيد من السيتوكينات على إحداث تأثيراتٍ مُماثلةٍ)، والتي يمكن أن تتآزر أو تتضادّ مع بعضها البعض. وفضلاً عن ذلك، يمكن لهذه البروتينات إحداث تأثيراتٍ مُتسلسلة، ممّا يُحفّز إنتاج سيتوكيناتٍ أخرى [50]. بناءً على ارتباطها بمُستقبلاتٍ مُختلفةٍ، يمكن تصنيف السيتوكينات عموماً إلى ستّ عائلاتٍ (الجدول 4) [51].

الجدول (4): تصنيف السيتوكينات [51]

عائلة السيتوكينات	أمثلة
عائلة الإنترلوكين-1	الإنترلوكين-1 α ، والإنترلوكين-1 β ، والإنترلوكين-18، والإنترلوكين-33
سيتوكينات الفئة 1 (hematopoietins)	الإنترلوكين-2، والإنترلوكين-4، والإنترلوكين-6، والإنترلوكين-12، والإنترلوكين-23
سيتوكينات الفئة 2، (الإنترفيرونات) (IFN) (interferons)	الإنترفيرون- α ، والإنترفيرون- β ، والإنترفيرون- γ ، والإنترلوكين-10، والإنترلوكين-22
عائلة عامل نخر الورم (TNF)	α -TNF، و β -TNF، وFas.
عائلة الإنترلوكين-17	الإنترلوكين-A17، والإنترلوكين-B17، والإنترلوكين-C17، والإنترلوكين-D17، والإنترلوكين-F17
الكيموكينات (chemokines)	الإنترلوكين-8، والكيموكينات من نوع C-C motif ligand.

يُمثّل اختلال شبكة السيتوكينات المسؤولة عن الحفاظ على التوازن الداخلي بين الخلايا الظهارية للحاجز المعوي وخلايا الجهاز المناعي الفطري والتكيفي، الحدث المُبكر الذي يؤدي إلى بدء الالتهاب المزمن وتطوّره في الداء المعوي الالتهابي (IBD) [52].

من بين السيّتوكيناتِ المقيّوة للالتهاب، يُعدُّ عاملُ نخر الورم-ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) سيّتوكيناً مُتعدّد التأثيراتِ تُنتجُه خلايا مناعيّة وخلايا سدويّة مُختلفة، ويلعبُ دوراً رئيسيّاً في إِمراضيّة الداءِ المعوي الالتهابي (IBD). يُحفّزُ هذا السيّتوكينُ تكوينَ الأوعية الدّمويّة (angiogenesis) وفرطِ التّوعية (hypervascularization)، ويُحدِثُ تأثيراً متسلسلاً على البالعات، ممّا يؤدي إلى اصطناع سيّتوكيناتٍ إضافيّة مقيّوة للالتهاب (مثلَ الإنترلوكين-1، والإنترلوكين-6، و TNF)، ويُعزّزُ تلفَ الأنسجة وفقدانَ سلامة الحاجز المعوي [33]. يشاركُ مسارُ الإنترلوكين-12/الإنترلوكين-23 في إِمراضيّة الداءِ المعوي الالتهابي (IBD) من خلالِ تعزيزِ الاستجابة المرضيّة للخلايا التائيّة المُساعدة (Th1 و Th17) [54]، ما يقودُ إلى اصطناع سيّتوكيناتٍ إضافيّة مقيّوة للالتهاب تُسهمُ في كلّ من البيئة المقيّوة للالتهاب وتجنيد العدلات [34]. الإنترلوكين-6 هو سيّتوكينٌ آخر مقو للالتهاب مُتعدّد التأثيرات، تُنتجُه بشكلٍ رئيسيّ البالعات والخلايا التغصنيّة، وهو ضروريٌّ لتمايز الخلايا التائيّة المُساعدة-17 (Th17) عن الخلايا التائيّة CD^{4+} السّاذجة [55]. يُحفّزُ التّأثيرُ التآزريُّ مع الإنترلوكين-1 الخلايا التائيّة المُقاومة للموتِ الخلوي المُبرمج ويعزّزُ تجنيدَ العدلات [55].

من بين السيّتوكيناتِ المضادّة للالتهاب (anti-inflammatory)، تُنتجُ جميعُ كرياتِ الدّم البيضاء تقريباً الإنترلوكين-10، ويلعبُ دوراً حاسماً في الحفاظِ على التّوازنِ المعوي، ويعاكسُ بشكلٍ رئيسيّ الإنترلوكين-6 و TNF [56].

نظراً إلى أهميّة السيّتوكيناتِ في إِمراضيّة الداءِ المعوي الالتهابي (IBD)، طُوّرت عدّةُ مناهجٍ علاجيّةٍ لتعديلِ إشاراتِ السيّتوكيناتِ، بما في ذلكَ التّثبيطُ المُباشرُ للسيّتوكيناتِ أو مُستقبلاتها. في هذا الصّدد، طُوّرت تدريجيّاً، مُنذُ عام 1990 وحتى الوقتِ الحاضر، تركيباتٌ مُختلفة من الأضدادِ وحيدة النّسيلة المُوجّهة نحو السيّتوكيناتِ المقيّوة للالتهاب، وكان إنفليكسيماب (IFX) (مضادٌ لعاملِ نخر الورم-ألفا) أوّلَ ضدٍّ وحيدٍ النّسيلة هجينٍ مُعتمَدٍ لعلاجِ الداءِ المعوي الالتهابي (1998 في الولاياتِ المُتّحدة الأمريكيّة و1999 في أوروبا) [57]. لاحقاً، طُوّرت عدّة من الأدوية البيولوجيّة الجديدة والمبنيّة

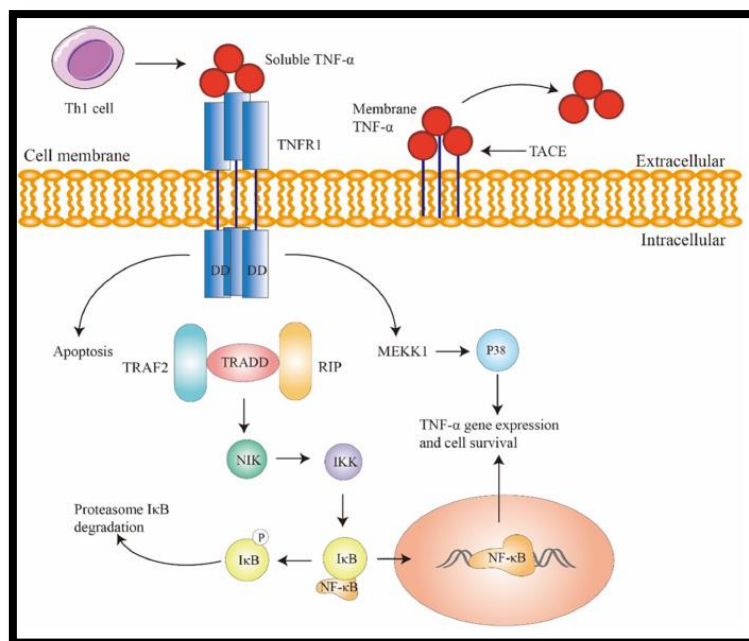
على أصدادٍ وحيدة النّسيلة مُؤنسنة (humanized) بالكامل، واستُخدِمت في علاج IBD، بما في ذلك أداليموماب (ADA) (مضادّ لعاملٍ نخر الورم-ألفا)، وأوستكينوماب (مضادّ للإنترلوكين-23/12). على الرّغم من أنّ الأدوية المضادّة لعاملٍ نخر الورم (TNF) أظهرت فعاليّةً عاليّةً في علاج مرضى الدّاء المعوي الالتهابي، إلّا أنّ أكثر من 40% من مرضى الحالات المتوسطة إلى الشّديدة من IBD لا يستجيبون للأدوية المضادّة لـ TNF، بينما يفقد 20% منهم الاستجابة الأولى في غضون عام [58]. من المرجّح أن يؤدي حصار سيتوكين واحدٍ إلى إنشاء مساراتٍ تعويضيّة، ممّا يؤدي في النهاية إلى فقدان الاستجابة للعلاج الموجه [51].

3-3-3- مُنبطّات عاملٍ نخر الورم-ألفا (TNF-α):

يُوجد تركيزٌ مرتفعٌ من عاملٍ نخر الورم-ألفا (TNF-α)، وهو سيتوكينٌ مُقوٌّ للالتهاب يُقرّره البالعات المُنشّطة، في مصلٍ مرضى الدّاء المعوي الالتهابي الفعّال. يرتبط كلا الشّكلين الدّائب والمُرتبط بالغشاء من TNF-α بمُستقبلي TNFR1 و TNFR2، ممّا يُحفّز مساراتٍ إشاراتٍ داخل الخلية تُعزّز موت الخلايا المُبرمج، وتُنظّم تكاثرها، وتُحفّز إفراز السيتوكينات، ممّا يُسهم في تلف الغشاء المخاطي المعوي [59]. ترتبط العوامل المضادّة لـ TNF-α بهذا السيتوكين وتُنبط الاستجابة المناعيّة التي يُحدّثها عبر آلياتٍ مثل تحييده أو تحفيز موت الخلايا المُبرمج للخلايا الالتهابيّة، وتكوين بالعاتٍ تنظيميّةٍ لتحريض الهدأة والحفاظ عليها (الشكل 7) [29].

3-3-1- أداليموماب (ADA):

هو ضدّ أحادي النّسيلة (IgG1) مُؤنسّن بالكامل، يتميّز بقدرةٍ مولّدةٍ للمناعةٍ ضعيفةٍ ومعدّلٍ مُنخفضٍ لردود الفعل التّحسّسيّة وتفاعلات التّسريب. يُحقّق أداليموماب (ADA) فعاليّةً جيّدةً في تحريض الهدأة وشفاء الغشاء المخاطي لالتهاب القولون النّقرحي متوسّط الفعاليّة، دون زيادة خطر الخمج، مع آثارٍ جانبيّةٍ أقلّ مقارنةً بغيره [60]. كما أظهرت دراسةٌ حديثةٌ تأثيره الإيجابي على ميكروبات الأمعاء أثناء علاج IBD [61].



الشكل (7): رسمٌ تخطيطيٌّ لشلالِ الإشارةِ داخلِ الخليّةِ المُحدَثُ بعاملِ نخرِ الورمِ-ألفا (TNF-α) [7]

3-3-2- إنفليكسيماب (IFX):

إنفليكسيماب (IFX) هو ضدُّ أحاديّ النّسيلة (IgG1) هجينٌ يُحسّنُ فعاليّةَ المرضِ ويُقلّلُ الحاجةَ إلى الجراحة، خاصّةً في داءِ كرون المُترافِقِ بالنّواسيرِ أو المظاهرِ خارجِ المعويّةِ [62]. أظهرت دراساتٌ عدمَ وجودِ فروقٍ مهمّةٍ في النّتائجِ بينه وبين أداليموماب (ADA)، إلّا أنّ التّوقّفَ عن إنفليكسيماب (IFX) يكون عادةً بسببِ الآثارِ الجانبيّةِ، بينما يُوقَفُ أداليموماب (ADA) لفشلِ العلاجِ [63]. يُعدُّ إنفليكسيماب وأداليموماب الأكثرَ استخداماً سريريّاً [8].

3-3-3- غوليموماب (golimumab):

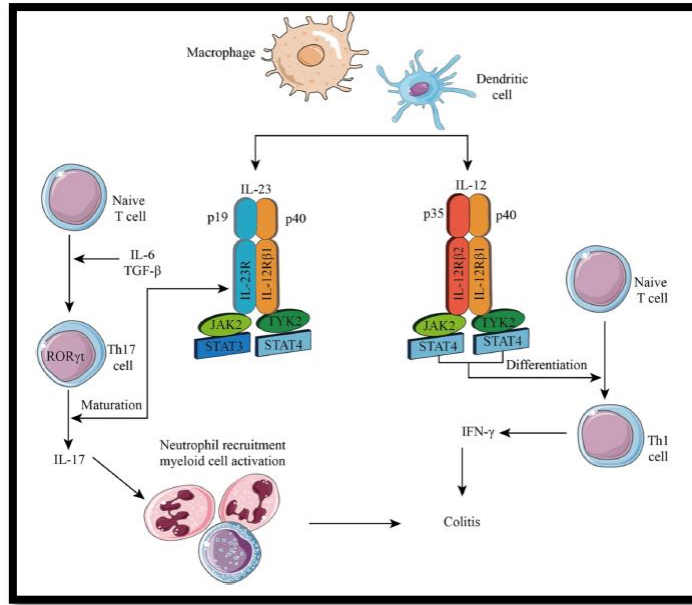
هو ضدُّ أحاديّ النّسيلة (IgG1) مُنَسَنٌ بالكامل، مُعتمدٌ من قبلِ إدارةِ الغذاءِ والدّواءِ الأمريكيّةِ (FDA) والوكالةِ الأوروبيّةِ للأدوية (EMA) (European Medicines Agency) لعلاجِ التهابِ القولونِ التّفُرّحي المُقاومِ للستيروئيدات والأزاثيوبرين [7]. يُعطى تحت الجلد، وأثبتَ فعاليّةً في تحسينِ الاستجابةِ والهدأةِ السّريّةِ وشفاءِ الغشاءِ المُخاطي، مع آثارٍ جانبيّةٍ خطيرةٍ أقلّ [9]. أظهرت دراسةٌ حديثةٌ أنّ تحسينَ جرّعه مُبكراً يُعزّزُ الاستجابةَ طويلةَ المدى في التهابِ القولونِ التّفُرّحي [64].

3-3-4- سيرتوليزوماب بيغول (Certolizumab pegol) (CZP):

هو ضدُّ أحاديّ النّسيلة غليكوّل مُتعدّد الإثيلين مؤنسنٌ، ذو عمرٍ نصفٍ أطول. يُستخدَمُ لداءِ كرون المتوسطِ إلى الشّدِيدِ المُقاوِمِ للعلاجِ التّقليدي. تُظهِرُ الدّراساتُ أنّ إنفليكسيماب وغوليموماب يتشابهان في إحداثِ الهدأة السّريريّة والحفاظِ عليها، في حين أنّ سيرتوليزوماب بيغول (CZP) أكثرُ فعاليّةً في حالاتِ فشلِ العلاجِ المناعي لداءِ كرون [7].

3-4- مضادّاتُ الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23:

تتميّزُ الخلايا النّائيّةُ المُساعدةُ (Th) إلى مجموعاتٍ صُغرى مثلَ Th1 و Th2 و Th17 استجابةً للسّيُتوكيناتِ المُختلفة. ترتبطُ Th1 بشكلٍ خاصٍ بداءِ كرون، حيثُ يرتفعُ التّعبيرُ عن الإنترلوكين-12 (المكوّن من وحدتي p40 و p35) في الصّفِيحةِ الخاصّةِ المعويّةِ لمرضى داءِ كرون [65]. في نماذجِ التهابِ القولونِ الحيوانيّةِ، ارتبطَ الإنترلوكين-23 (المكوّن من وحدتي p40 و p19) بالالتهابِ أكثرَ من إنترلوكين-12 [66]. يشتركُ كلا السّيُتوكينين في الوحدةِ p40، ويحفّزُ الإنترلوكين-23 إفرازَ الإنترلوكين-17 والإنترفيرون-غاما (IFN- γ)، ويدعمُ تمايُزَ خلايا Th17 بالتّعاونِ مع الإنترلوكين-6 وعاملِ النّمو المحوّل-بيتا (transforming growth factor beta) (TGF- β) [67]. يُعتَقَدُ أنّ الإنترلوكين-12 يُسبّبُ التهاباً معوياً حتّى دونَ الإنترلوكين-23، لكنّ تأثيره يتعزّزُ بوجوده، ممّا يجعلُهُما محورِيّين في تنظيمِ الالتهابِ المزمنِ عبرَ تنشيطِ الخلايا القاتلة الطّبيعيّةِ (NK) (natural killer) والخلايا النّائيّةِ CD4⁺. ينبّطُ استهدافُ الوحدةِ p40 كلا السّيُتوكينين، ممّا يفتحُ آفاقاً علاجيّةً لأمراضٍ مثلَ الصّدافِ والتهابِ المفاصلِ الصّدفي وداءِ كرون [7]. يُعدُّ الإنترلوكين-17 ناتجاً رئيسيّاً لمسارِ الإنترلوكين-23، وترتفعُ مستوياتها في مرضى داءِ كرون الفعّالِ، ممّا يُؤكّدُ دورَ هذا المسارِ في IBD. لذا، تُدرَسُ مُضادّاتُ الإنترلوكين-17 كعلاجٍ مُحتمَلٍ [68].



الشكل (8): رسمٌ تخطيطيٌّ لمسارِ الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23^[7]

3-4-1- أوستيكنوماب (Ustekinumab):

هو أولٌ ضدٌّ أحادي النسيطة (IgG1) يستهدف الوحدة p40 المشتركة بين الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23، حاصراً للاستجابة الالتهابية. وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام 2016 لعلاج داء كرون، ويستخدم كخط أول لمرضى داء كرون المتوسط إلى الشديد، خاصةً عند فشل العلاجات السابقة^[11].

3-4-2- ريسانكيزوماب (Risankizumab):

هو ضدٌّ أحادي النسيطة مؤنسّن يستهدف الوحدة p19 في الإنترلوكين-23 دون التأثير على الإنترلوكين-12، ممّا يحافظ على بعض الاستجابات المناعية. أظهر معدلات تحسّن مقارنة لمضادات TNF-α^[69].

3-4-3- برازيكوماب (Brazikumab):

هو ضدٌّ أحادي النسيطة (IgG2) يستهدف الوحدة p19 في الإنترلوكين-23، مع تحسّن طفيف في معدلات الهدأة لدى مرضى داء كرون الفعّال^[70].

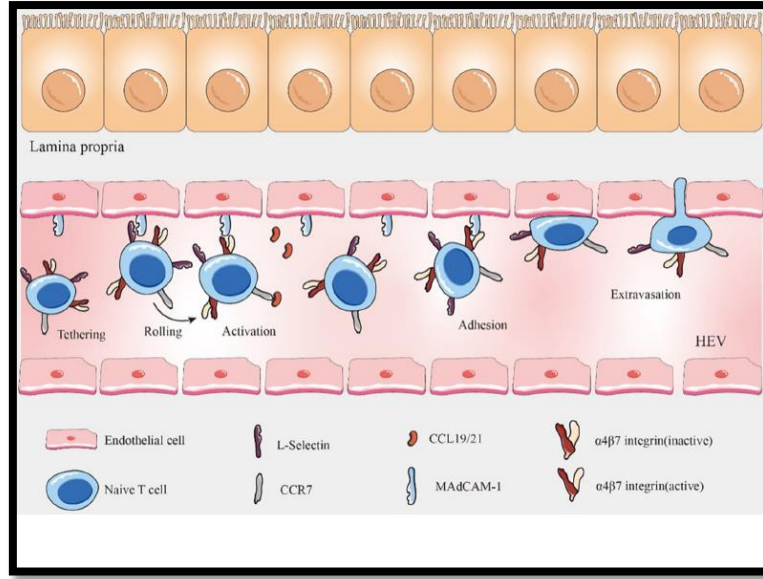
3-4-4- ميريكيزوماب (Mirikizumab):

هو ضدُّ أحاديّ النّسيلة (IgG4) مؤنّسنٌ يستهدفُ الوحدةَ p19 في الإنترلوكين-23. تمت الموافقةُ عليه من إدارة الغذاء و الدواء الأمريكيّة كعلاجٍ فعالٍ ذو تحسن سريري مستدام [71].

3-5- مضادّاتُ الإنتغرينات (Integrins):

إلى جانبِ استهدافِ العواملِ الالتهابيّة، يُعدُّ تثبيطُ انتقالِ الخلايا الالتهابيّة إلى الأمعاء هدفاً آخرَ للعلاجِ البيولوجي. تلعبُ الإنتغريناتُ الموجودةُ على سطحِ الخلايا المناعيّة دوراً محورياً في التصاقِ الخلايا الالتهابيّة بالخلايا البطانيّة الوعائيّة والظهاريّة المُخاطيّة، ممّا يُسهّلُ هجرتها إلى الغشاء المُخاطي المعوي [7]. تُعبّرُ الخلايا المناعيّة عن ثلاثة أنواعٍ من الإنتغرينات: $\alpha4\beta1$ و $\alpha4\beta7$ و $\alpha E\beta7$ ، والتي ترتبطُ بجُزيئاتِ الالتصاقِ الخلوي مثلَ جزيءِ التصاقِ الخلايا الوعائيّة-1 (vascular cell adhesion molecule-1) (VCAM-1) وجزيءِ التصاقِ الخلايا الوعائيّة المُخاطيّة-1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1) (MAdCAM-1) والكالمودولين (calmodulin) الظهاري، لتوجيهِ الخلايا الالتهابيّة إلى مَواقِعِها المُستهدفة (الشكل 9) [7].

يُعدُّ $\alpha4\beta7$ إنتغريناً خاصّاً بالخلايا اللّمفاويّة المعوية، ويتفاعلُ مع MAdCAM-1 لتسهيلِ هجرةِ الخلايا إلى الغشاء المُخاطي المعوي. تُعدُّ هجرةُ الكريّات البيضاء إلى الأنسجة المعويّة المُلتهبة عنصراً أساسيّاً في IBD، حيث تُعزّزُ السيتوكيناتُ المقويّة للالتهاب (مثل $TNF-\alpha$ والإنترلوكين-1 β) تنشيطَ الإنتغريناتِ وزيادة التّعبيرِ عن جُزيئاتِ الالتصاق، ممّا يودّي إلى تفاقمِ الالتهاب وتلفِ الأنسجة. لذلك، يُعدُّ استهدافُ مُستقبلاتِ الإنتغرين على الخلايا الالتهابيّة وسيلةً واعدةً لمنعِ هجرةِ الكريّات البيضاء إلى مَواقِعِ الالتهاب [7].



الشكل (9): رسمٌ تخطيطيٌّ للالتصاقِ القوي بين الخلايا الالتهابيةِ بواسطةِ الإنتغرين وتعزيزِ الهجرة^[7]

▪ **ناتاليزوماب (Natalizumab):** هو ضدُّ أحاديِّ النسيلة يُنبطُ الوحدةَ الفرعيةَ $\alpha 4$

لإنتغرينات، ممّا يؤثّر على كلّ من $\alpha 4\beta 1$ (في الجهازِ العصبي المركزي) و $\alpha 4\beta 7$ (في الأمعاء)^[72].

▪ **فيدوليزوماب (Vedolizumab):** هو ضدُّ أحاديِّ النسيلة (IgG1) انتقائيٌّ لـ $\alpha 4\beta 7$ ، يُنبطُ

الهجرةَ المعويّة دونَ تأثيرٍ جهازيّ، ويُظهرُ فعاليّةً عاليةً في تحسينِ أعراضِ الداءِ المعوي الالتهابي، خاصّةً في التهابِ القولون التقرّحي^[10].

▪ **إتروليزوماب (Etrolizumab):** يستهدفُ الوحدةَ الفرعيةَ $\beta 7$ ، ممّا يُنبطُ كلّاً من $\alpha 4\beta 7$

و $\alpha \beta 7$ ، ويقلّل من هجرةِ الخلايا المفاويّة إلى الأمعاء^[7].

▪ **أونتاماليماب (Ontamalimab):** يُنبطُ ارتباطَ MAdCAM-1 بـ $\alpha 4\beta 7$ ، ممّا يُقلّل من

الالتهاب، ويُظهرُ معدّلاتِ أمانٍ وهدأةٍ مرتفعةً^[7].

3-6- مُثبّطاتُ JAK (Janus Kinase):

توفاسيتينيب (Tofacitinib) هو شكلٌ فمويٌّ ينتمي لفئةِ الأدويةِ الجُزيئيّةِ الصّغيرةِ التي تُثبّطُ إنزيماتِ JAK1 و JAK3، مع قدرةٍ أضعفَ على تثبيطِ JAK2. يعملُ توفاسيتينيب على تثبيطِ الإشاراتِ داخلَ الخلايا في مُعظمِ الخلايا الالتهابيّةِ، بما في ذلك تثبيطُ إفرازِ الإنترلوكيناتِ بالإضافة إلى الإنترفيرون غاما (γ -IFN) [73]. على الرُّغم من أنّ هذه الفئة من الأدويةِ يُمكنُها كبحُ الوظيفةِ المناعيّةِ للجسمِ بقرّةٍ، إلّا أنّها أظهرت تحملاً جيّداً في التّجاربِ السريريّةِ لمرضى IBD [7].

أوباداسيتينيب (Upadacitinib) هو مُثبّطٌ انتقائيٌّ لإنزيم JAK1. وقد تمَّ إثباتُ فعاليّتهِ العلاجيّةِ وسلامةُ جرعاته في مرضى داءِ كرون المتوسط إلى الشّدِيد [7].

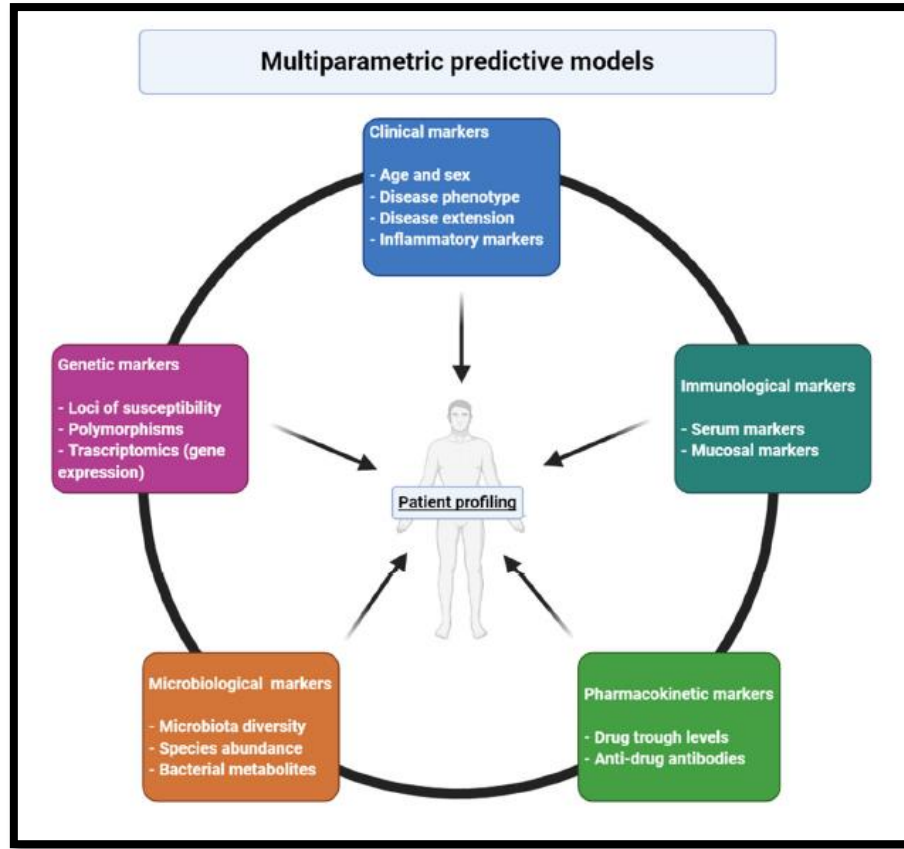
فيلجوتينيب (Filgotinib) هو مُثبّطٌ انتقائيٌّ لإنزيم JAK1. لوحِظَ أنّ المرضى المُعالَجينَ به كانوا أكثرَ عُرضَةً للإصابةِ بالأخماجِ الخطيرةِ، لكنّ ملفَّ السّلامةِ ظلَّ ضمنَ الحُدودِ المقبولةِ [74]. لا يزالُ الاستخدامُ السريريُّ لمُثبّطاتِ JAK محدوداً نسبياً، كما أنّ سلامةَ استخدامها في علاجِ مرضى IBD تتطلّبُ مراقبةً طويلةً المدى [7].

الفصل الرابع: التنبؤ بالاستجابة للعلاج البيولوجي في IBD

4-1 - مقدمة:

أظهرت الدراسات أنّ مساراتٍ مرضيّةٍ مختلفةً يمكنُ أن تُسهمَ في إحداثِ الضررِ المعوي في الداءِ المعوي الالتهابي [75]، بحيث يمكنُ لاثنتين من المرضى ذوي الأنماطِ الظاهرية السريرية المتشابهة أن يكون ليهما مساراتُ التهابيّةٍ مختلفةٌ فعّالةٌ، وبالتالي يستجيبونَ لعلاجاتٍ موجّهةٍ مختلفةٍ. وهناك أيضاً أدلّةٌ على أنّ الجهازَ المناعيّ لدى نفسِ المريضِ يمكنُ أن يُظهرَ مرونةً كبيرةً ويُغيّرَ المساراتِ الالتهابيّةِ التي تنشطُ خلالَ مسارِ المرضِ [76]. يمكنُ لهذا التعقيدِ أن يُفسّرَ بسهولةٍ سببَ محدوديّةِ فعاليّةِ العلاجاتِ الحاليّةِ. بينما تتوسّعُ ترسانةُ علاجاتِ IBD باستمرارٍ مع أدويةٍ جديدةٍ تستهدفُ مساراتِ مرضيّةٍ مختلفةً لا يزالُ هناكَ نسبةٌ كبيرةٌ من المرضى الذين لا يستجيبونَ للعلاج: تُشيرُ البياناتُ من التجاربِ السريريّةِ والواقعِ العمليّ إلى أنّ فعاليّةَ دواءٍ واحدٍ تصلُ إلى 60% من المرضى [77] [78]. ولا يمكنُ التنبؤُ بما إذا كان هؤلاء المرضى سوفَ يستجيبونَ لعاملٍ علاجيٍّ آخر، ولكن هناكَ أدلّةٌ قويّةٌ على أنّ عواملَ الخطّ الثاني والثالثِ يمكنُ أن تكونَ فعّالةً حتّى في حالاتِ الفشلِ الأولي، وإن كانَ ذلكَ بدرجةٍ أقلّ [79].

مجتمعةً، تُشيرُ هذه الاعتباراتُ إلى ضرورةِ تطويرِ أدواتٍ تنبؤيّةٍ جديدةٍ قادرةٍ على تحديدِ المرضى الذين سوفَ يستفيدونَ من إدخالِ العلاجاتِ المتقدّمةِ مُبكراً، والتنبؤُ باستجابتهم لعلاجٍ مُحدّدٍ، وتقييمِ الاستجابة في مرحلةٍ مُبكّرةٍ من العلاج. لقد تمَّ تحديدُ بعضِ السّماتِ السريريّةِ حتّى الآن، لكنّها تُحدّدُ بشكلٍ رئيسيّ المرضى الذين سوفَ يستفيدونَ أكثرَ من العلاجاتِ المُنبّطة للمناعة و/أو المرضى الأكثرَ احتمالاً للاستجابة للعلاج الدوائي، بينما لا توفّرُ الكثيرُ من المعلوماتِ حولَ استجابة المريضِ لدواءٍ مُعيّنٍ [80].



الشكل (10): مخطط يُظهر السّماتِ المختلفة التي تُسهم في الاستجابة لدواءٍ مُعيّن والتي يجبُ

تضمينها في النّماذج مُتعدّدة المعايير للتنبؤ بالاستجابة في الدّاء المعوي الالتهابي [80]

4-2- المؤشّرات التّقليديّة:

لم تُثبت الدّراساتُ ارتباطاً واضحاً بينَ خصائصِ المرضى (مثلَ العمر، أو الجنس، أو الوزن، أو التدخين) واستجابتهم للعلاجات البيولوجيّة مثلَ مُضادّاتِ $TNF-\alpha$ أو غيرها [80]. أشار تحليلٌ حديثٌ إلى أنّ العلاج المُبكّر لداءِ كرون يرتبطُ باستجابةٍ أفضلَ، مع ملاحظة ارتفاعِ معدّلاتِ شفاءِ الغشاءِ المُخاطي، لكن دونَ تفوُّقٍ دواءٍ على آخر [81].

في مرضى داءِ كرون، لم يُلاحظ ارتباطٌ موقعِ المرضِ (مثلَ الأمعاءِ مقابلَ القولون) بنتائجِ العلاجِ بمضادّاتِ $TNF-\alpha$ أو أوستيكنوماب، بينما ربطت دراسةٌ واحدةٌ بين إصابة القولون واستجابة

أفضلَ لفيدوليزوماب [82]. أشارت بعضُ الدّراساتِ إلى وجودِ علاقةٍ بين النّمطِ الالتهابي ومعدّلاتِ الاستجابةِ الأفضلِ لدى مرضى داءِ كرون لمضادّاتِ $TNF-\alpha$ ، مقارنةً بالأمراضِ المُضَيِّقةِ أو الثّاقِبةِ، لكن هذا لم يُؤكّد مع فيدوليزوماب أو أوستيكنوماب [80].

ارتبطَ ارتفاعُ نسبةِ ثلاثي يودوثيرونين (T3) إلى الثيروكسين (T4) في المصلِ بشفاءِ الغشاءِ المُخاطي لدى كبار السن، بغضِّ النّظرِ عن نوعِ العلاجِ البيولوجي [83]. كانت نتائجُ ارتباطِ البروتينِ الارتكاسي-C (CRP) بالاستجابةِ غيرِ مُشَقّةٍ: في داءِ كرون، ارتبطتُ مستوياتُ CRP المُرتفعةُ باستجابةٍ أفضلَ لمضادّاتِ TNF [84]، بينما ارتبطت في التهابِ القولونِ التّفُرّحي بانخفاضِ الاستجابةِ [85]. لم تُظهرِ دراساتٌ أخرى هذه العلاقةَ بشكلٍ ثابتٍ [80]. يُساعدُ CRP في تمييزِ الفعاليّةِ الالتهابيّةِ، لكنّه قد يعكسُ أيضاً حملاً التهابيّاً أعلى يرتبطُ باستجابةٍ أضعفَ. فشلَ كالبرونكتين البرازي في التنبؤِ بالاستجابةِ، لكن تنبأتُ مُستوياتُهُ المُنخفضةُ بعدَ العلاجِ بالاستجابةِ المُستدامةِ وشفاءِ الغشاءِ المُخاطي [86].

ارتبطَ الفشلُ العلاجيّ الأوّلُ (خاصّةً مع مضادّاتِ $TNF-\alpha$) بانخفاضِ استجابةِ الخطوطِ العلاجيّةِ اللاحقةِ مقارنةً بالفقدِ الثّانوي للاستجابةِ [80]. أظهرتِ دراساتٌ أنّ التّحوّلَ إلى فئةٍ علاجيّةٍ مُختلفةٍ (مثلَ فيدوليزوماب بعدَ مُضادِّ $TNF-\alpha$) قد يكونُ أفضلَ من الاستبدالِ ضمنَ الفئةِ نفسها [87]، لكنّ هذه النّتائجُ تحتاجُ مزيداً من التّأكيدِ.

4-3- الواسماتُ الجينيّةُ:

تمّ تحديدُ أكثرَ من 240 موقعاً جينيّاً مُرتبطاً بالاستعدادِ للإصابةِ بالدّاءِ المعوي الالتهابي حتّى الآن. وقد ساهمت هذه الجيناتُ بشكلٍ كبيرٍ في فهمِ آليّاتِ المرضِ وتحديدِ أهدافٍ علاجيّةٍ جديدةٍ. ومع ذلك، فإنّ الأداءَ التنبؤيّ للواسماتِ الجينيّةِ للاستجابةِ للعلاجِ الدوائيّ يظلُّ محدوداً [80].

أظهرتِ دراساتُ الارتباطِ على مستوى الجينوم (GWAS) أنّ مواقعَ الاستعدادِ للمرضِ لا تُؤثّرُ تأثيراً كبيراً على عدمِ الاستجابةِ للعلاجِ المُضادِّ لـ $TNF-\alpha$. فعلى سبيلِ المثال، ارتبطَ تعدّدُ الأشكالِ في

الجينات المُشفّرة لـ $TNF-\alpha$ أو الجزيئات المشاركة في مسار مُستقبل $TNF-\alpha$ بشكلٍ غير مُنسقٍ بالاستجابة للعلاج. ارتبطَ تعدُّد الأشكال في مسار $NF\kappa B$ ومسار $TNF-\alpha$ ومسار سيتوكيناتٍ أخرى (مستقبل الإنترلوكين-23) بالاستجابة للعلاج لدى مرضى IBD الذين عولجوا بمضادات $TNF-\alpha$ [80].

من ناحيةٍ أخرى، ارتبطت أليالٌ وتعدُّد الأشكال في $HLA-DQA1*05$ و $HLA-DRB1$ و $FCGR3A$ بزيادةٍ خطرٍ تكوينٍ أضدادٍ للدواء [88]، ممّا قد يُقلِّل من فعالية العلاج، خاصّةً مع الأضداد الهجينة مثل إنفليكسيماب. وقد ثبتَ أنّ العلاجات المُنبطة للمناعة المرافقة (مثل الثيوبورينات والميثوتريكسات) تُقلِّل من خطرٍ تكوينٍ أضدادٍ للدواء [89].

ارتبطت مُتغيّراتُ جين $NOD2$ بمسارٍ مرضٍ أكثرَ عدوانيّةً واستجابةً أسوأ للعلاج بمضادات $TNF-\alpha$ ، في حين ارتبطت تعدّدتُ أشكال $ATG16L1$ باستجابةٍ أفضل [80]. تمّ تطويرُ مُشعرٍ دوائيّ جينيٍّ يعتمدُ على جيناتٍ موتِ الخلايا المُبرمج (Fas, Fas-ligand, caspase-9) للتنبؤٍ باستجابةٍ مرضى داءِ كرون للعلاج [80]. أظهرت النماذجُ التنبؤيّةُ التي تجمعُ بين هذا المُشعرِ والسّماتِ السريريّةِ دقّةً أعلى في التنبؤِ بعدمِ الاستجابة للعلاج في الداءِ المعوي الالتهابي [90].

تطلُّ البياناتُ عن الواسماتِ الجينيّةِ المُرتبطةِ بمضاداتِ الإنترلوكين (مثل إتروليزوماب) محدودةً، حيثُ ارتبطَ التّعبيرُ عن جين αE وعن Granzyme A (الذي يعبّرُ عنه بشدّةٍ في الخلايا إيجابية αE) بتحسُّنِ الاستجابة. بينما لم تحدّد واسماتٌ جينيّةٌ مُرتبطةٌ بمضاداتِ الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23 حتّى الآن [80].

4-4- المراقبةُ العلاجيةُ لتركيزِ الدّواءِ في الدم:

تتضمَّنُ المراقبةُ العلاجيةُ لتركيزِ الدّواءِ في الدم (therapeutic drug monitoring) (TDM) قياسَ المُستوياتِ الدّنيا للدّواءِ في الدّم (trough levels) وأضدادَ الدّواءِ. حالياً، يُوصى بـ TDM التّفاعلي (المُجرى لدى المرضى الذين يعانون من أعراضٍ معويّةٍ فعّالةٍ) لتدبيرِ فقدانِ الاستجابة

لمُضاداتِ TNF- α ، خاصّةً إنفليكسيماب وأداليموماب [91]. كما أظهرت الدّراساتُ أنّ التّدبيرَ المُعدّلَ بناءً على TDM التّفاعلي في حالاتٍ عدم الاستجابة التّأويّة يكونُ أكثرَ فعاليّةً من حيثِ التّكلفة مقارنةً بزيادة الجرعة بناءً على الأعراض [80].

أظهرت الدّراساتُ الرّجعيّةُ وتحليلاتُ التّجارب العشوائيّة ارتباطاً بين المستويات الدّنيا للدّواء في الدّم وتحسّن النّتائج السريريّة [80]. على سبيل المثال، في دراسة PANTS، ارتبطت المستويات الدّنيا لإنفليكسيماب (>7 مغ/ل) أو أداليموماب (>12 مغ/ل) في الأسبوع 14 بعدم الاستجابة الأوّلية وعدم تحقيق الهدأة بحلول الأسبوع 54 [92]. كما لوحظت ارتباطاتٌ مُماثلةٌ لغوليموماب [80].

قد تتطلّب بعض الحالات، مثل داء كرون مع ناسورٍ حول الشّرج أو التهاب القولون التّقرحي الحادّ الشّديد، جرعاتٍ أعلى من الدّواء لتحقيق الشّفاء. كما تعتمدُ المستويات العلاجيّة على الهدف المُراد تحقيقه، حيثُ قد تتطلّب الأهداف الأكثر طموحاً مستوياتٍ دنيا (trough levels) أعلى [80].

في حالاتٍ فقدان الاستجابة لإنفليكسيماب أو أداليموماب، يمكنُ لـ TDM التنبؤُ بنتائج التّدخلات العلاجيّة اللاحقة. يكونُ المرضى الذين لديهم مستويات دنيا مُنخفضة للدّواء مع غياب أضداد الدّواء هم الأكثر استجابةً لزيادة الجرعة، في حين أنّ التّحوّل إلى دواءٍ آخر من فئةٍ مُختلفة قد يكونُ أكثرَ فعاليّةً في المرضى ذوي المستويات الدّنيا الكافية (<3.8 مغ/مل لإنفليكسيماب و<4.5 مغ/مل لأداليموماب) [93].

4-5- النّبيتُ الميكروبيّ المعويّ (gut microbiota):

رُغمَ ثباتٍ دور اختلال النّبيت الميكروبي المعوي في إمراضيّة الدّاء المعوي الالتهابي، يبقى الغموض قائماً حول ما إذا كان اختلال التّوازن الميكروبي سبباً أم نتيجةً لالتهاب المعوي. بالإضافة إلى تغيّرات تركيب النّبيت الميكروبي المعوي، تبرزُ أهميّةُ التّغيّرات في الوظائف الاستقلابيّة للميكروبات في الفزيولوجيا المرضيّة لـ IBD [80].

ارتبط التنوع الميكروبي القاعدي، بالإضافة إلى زيادة وفرة أنواع أو فصائل محدّدة بالاستجابة للعلاج بمضادات TNF- α . ثبت أن العلاج المضاد لـ TNF- α يمكن أن يخفّف من اختلال التوازن الميكروبي لدى مرضى IBD، مع إثراء التنوع النوعي وزيادة الوفرة النسبيّة للجراثيم المنتجة للأحماض الدهنيّة قصيرة السلسلة. ومع ذلك، لم يُثبت أن هذا التحسّن يرتبط ارتباطاً ثابتاً بفعاليّة العلاج. وقد ثبت أيضاً أن التغيّرات الطويلة في تكوين النبيت الميكروبي المعوي ترتبط بالاستجابة للعلاج بمضادات TNF- α : على وجه الخصوص، لوحظت زيادة في شعبة Firmicutes (وخاصّةً *F. prausnitzii*) لدى المُستجيبين [80]. في دراسة على أطفال مصابين بـ IBD يتلقون علاجات بيولوجيّة أو معدّلة للمناعة، لم يُلاحظ ارتباط بين درجة اختلال التوازن الميكروبي القاعدي والاستجابة، لكن وفرة أجناس مثل *Akkermansia* و *Faecalibacterium* تنبأت بالاستجابة بدقّة 75.6% [94].

وجدَ Zhuang وزملاؤه أن نموذج التنبؤ، الذي يعتمد على الجمع بين بيانات النبيت الميكروبي المعوي والفعاليّة السريريّة وكالبروتكتين البرازي في البداية، يمكن أن يتنبأ بالاستجابة لإنفليكسيماب في الأسبوع الثلاثين بدقّة عالية [95].

قامَ Aden وزملاؤه بالتحقيق في العلاقة بين التغيّرات الاستقلابيّة في النبيت الميكروبي المعوي والعلاج بمضادات TNF- α في مرضى IBD. وتمكّنوا من تحديد مُستقلّات البراز الجرثوميّة المرتبطة بالشفاء السريري في الأسبوع 14، حيث ارتبط تبادل البوتيرات (butyrate) وزيادة الجراثيم المنتجة له بزيادة الاستجابة لمضادات TNF- α [96].

ارتبطت المستويات الدنيا لإنفليكسيماب (≤ 5 مكغ/مل) وشفاء الغشاء المخاطي بزيادة تنوع النبيت الميكروبي المعوي ووفرة *F. prausnitzii* [80]. في العلاج بفيديوليزوماب، تنبأت وفرة الجراثيم المنتجة للبوتيرات (أحماض دهنيّة قصيرة السلسلة) ومسارات تصنيع الأحماض الأمينيّة المتفرّعة بالاستجابة للعلاج [80]. مع أوستكينوماب، لوحظ زيادة التنوع الميكروبي في المُستجيبين فقط، مع دقّة تنبؤيّة تصل إلى 84.4% للاستجابة [80].

4-6-6- الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8:

برز كلٌّ من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 كواسمات حيويّة واعدة للتنبؤ بالاستجابة العلاجيّة للأدوية البيولوجيّة في الداء المعوي الالتهابي. تلعب هذه السيّتوكينات دوراً محورياً في مسار الداء المعوي الالتهابي، وترتبطُ مستوياتها المصلية بفعاليّة المرض ونتائج العلاج. وقد أظهرت الدّراسات أنّ التغيّرات الديناميّة في مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 أثناء العلاج يمكن أن تُمثّل مؤشّرات مبكّرة للاستجابة السريريّة، مما يُتيح إمكانية ابتكار استراتيجيّات علاجيّة مُخصّصة [55].

4-6-1- دور الإنترلوكين-6 في التنبؤ بالاستجابة للعلاج البيولوجي:

في الداء المعوي الالتهابي، ترتبطُ مستويات الإنترلوكين-6 المرتفعة بالتهاب الغشاء المخاطي ومقاومة موت الخلايا المُبرمج في الخلايا التائيّة، ممّا يؤدي إلى استمرار التهاب المُزمن [97]. يُشير عددٌ من الدّراسات إلى أنّ ارتفاع مستويات الإنترلوكين-6 القاعدية يُنبئُ بضعف الاستجابة للعلاج بمضادّات عامل نخر الورم (TNF). فقد وجدت دراسة أجراها Chen وزملاؤه أنّ الارتفاع القاعدي في مستوى الإنترلوكين-6 في المصل قبل العلاج بإنفليكسيماب لمرضى داء كرون قد ارتبطَ بعدم الاستجابة الأولى. وحقّق مخطّط بيانيّ تنبؤيّ يتضمّن الإنترلوكين-6 و CRP والألبومين مساحةً تحت المنحنى (AUC) (area under the curve) قدرها 0.908 للتنبؤ بعدم الاستجابة الأولى لدى مرضى داء كرون [102]. في دراسة Caviglia وزملائه، أظهرت مستويات الإنترلوكين-6 انخفاضاً ملحوظاً من بداية العلاج البيولوجي (إنفليكسيماب، وأداليموماب، وفيدوليزوماب، وأوستكينوماب) للداء المعوي الالتهابي حتّى الأسبوع العاشر، وخاصّةً لدى المرضى المُستجيبين للعلاج. وباستخدام تحليل الانحدار اللوجستي مُتعدّد المتغيّرات، ارتبطَ انخفاض مستوى الإنترلوكين-6 باستجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي (نسبة الأرجحية = 4.75، فاصل الثقة 95% = 1.25-18.02، $p=0.022$) [21].

بالنسبة لفيدوليزوماب (وهو مُثبّط إنتغرين $\alpha 4\beta 7$)، تُظهر ديناميكيّات الإنترلوكين-6 أيضاً قيمةً تنبؤيّة. فقد تنبأ انخفاض الإنترلوكين-6 بأكثر من 0.4 بيكوغرام/مل بحلول الأسبوع العاشر بالاستجابة

السريريّة لدى مرضى التهاب القولون التقرّحي (نسبة الأرجحية 7.29) في دراسة Bertani وزملائه [20]. وفي نفس الدراسة، أشارت المستويات المرتفعة المُجمعة من الإنترلوكين-8 (<8.6 بيكوغرام/مل) والإنترلوكين-6 (<1.6 بيكوغرام/مل) إلى أنّ مرضى داء كرون يُحتملُ أن يُحقّقوا مستوياتٍ طبيعيّةً من CRP وكالبروتكتين البرازي بعد 12 شهراً [20].

4-6-2- دورُ الإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة للعلاج البيولوجي:

تعكّسُ مستوياتُ الإنترلوكين-8 العبء الالتهابيّ، ممّا يجعلها مرشحةً للتنبؤ بنتائج العلاج. يرتبطُ ارتفاعُ الإنترلوكين-8 في الغشاء المخاطي والمصل بالفعاليّة التّظيريّة والنّسجيّة للداء المعوي الالتهابي [105]. قد يُشيرُ انخفاضُ الإنترلوكين-8 بعدَ العلاج إلى نجاحِ تثبيطِ الالتهاب الغني بالعدلات، وهو سمةٌ مميزةٌ للاستجابة العلاجيّة.

في حين أنّ الإنترلوكين-6 قد دُرِسَ على نطاقٍ أوسعٍ كمؤشّرٍ للاستجابة (على سبيل المثال، يرتبطُ انخفاضه بالتّحسّن السريري في العلاج المضاد لـ $TNF-\alpha$ [102])، إلّا أنّ دورَ الإنترلوكين-8 أقلُّ وضوحاً، ولكنه واعدٌ. في داء كرون المعالج بفيديليزوماب، أشارت المستويات المرتفعة المُجمعة من الإنترلوكين-8 والإنترلوكين-6 إلى احتماليّة أعلى لتحقيقِ مستوياتٍ طبيعيّةٍ من CRP وكالبروتكتين البرازي لدى مرضى داء كرون بعد 12 شهراً [20]. تشيرُ بعضُ الدّراسات إلى أنّ مستوى الإنترلوكين-8، إلى جانب السيتوكينات الأخرى (مثل الإنترلوكين-6 و $TNF-\alpha$)، ينخفض بشكلٍ ملحوظٍ لدى المُستجيبين للعلاج البيولوجي، وخاصةً العوامل المضادة لـ $TNF-\alpha$ [55]. في دراسة Caviglia وزملائه، أظهرت مستوياتُ الإنترلوكين-8 انخفاضاً ملحوظاً من بداية العلاج البيولوجي للداء المعوي الالتهابي وحتى الأسبوع العاشر، ومع ذلك، لم يكن الإنترلوكين-8 عاملاً تنبؤياً للاستجابة (على عكس الإنترلوكين-6) [21].

على الرّغم من ارتباطِ الإنترلوكين-8 بالالتهاب، لا تزال قدرته التّنبؤيّة المُستقلّة غير مؤكّدة، وقد توفّر التّماذجُ متعدّدة المعايير التي تتضمّنُ الإنترلوكين-8 والإنترلوكين-6 و CRP دقّةً أفضل [80].

البابُ الثالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّفُ البابُ الثالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجراءهِ
- الفصلُ الثاني: نتائجُ البحثِ
- الفصلُ الثالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- الفصلُ الرَّابِعُ: الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوّل: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجراءهِ

1-1- هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ: دراسةُ القدرةِ التنبؤيّةِ لكلِّ من المستوياتِ المصلّيّةِ القاعديةِ (قبلَ بدءِ العلاجِ البيولوجي) للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 والتغيّرِ في المُستوياتِ المصلّيّةِ بعدَ 10 أسابيعٍ من بدءِ العلاجِ في التنبؤِ بالاستجابة السّريريّةِ بعدَ 12 شهراً من بدءِ العلاجِ.

الأهدافُ الثانويّةُ:

- دراسةُ الارتباطِ بين المُستوياتِ المصلّيّةِ القاعديةِ للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 مع مشعراتِ شدّةِ المرضِ.
- دراسةُ العواملِ المؤثّرةِ على حدوثِ الاستجابة السّريريّةِ.

1-2- خلفيّةُ البحثِ وأهميّةُ

سمَحَ الفهمُ الأكثرُ شمولاً لمساراتِ السيُتوكيناتِ المُشاركةِ في إمراضيّةِ الدّاءِ المعوي الالتهابي في العقدين الماضيين بتطويرِ استراتيجيّاتٍ علاجيّةٍ جديدةٍ أدّت إلى تقليلِ استخدامِ الستيروئيداتِ القشريّةِ [5]. فعلى الرُغمِ من أنّ إمراضيّةَ IBD غيرُ واضحةٍ، فقد تمَّ الكشفُ عن عددٍ من السيُتوكيناتِ غيرِ الطّبيعيّةِ في مجرى المرضِ، وهي مرتبطةٌ ارتباطاً وثيقاً بشدّةِ المرضِ. بالإضافة إلى الارتفاعِ غيرِ الطّبيعي في عاملِ نخرِ الورمِ-ألفا ($\text{TNF-}\alpha$)، يُعدُّ ارتفاعُ التّعبيرِ عن الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 والإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23 والإنترغريناتِ أمراً شائعاً أيضاً خلالَ المراحلِ المُتقدّمةِ من المرضِ [6]. يمنعُ حصارُ السيُتوكيناتِ المذكورةِ أعلاه بفعاليّةٍ الاستجابة الالتهابيّةِ اللاحقةَ وتلفَ الغشاءِ المُخاطي المعوي النّاتجِ عن الحركةِ الكيميائيّةِ للكربّاتِ البيضاء [7].

تُمثّل الأدوية البيولوجيّة تجسيدا ملموساً لترجمة نتائج الأبحاث الأساسيّة إلى أدواتٍ علاجيّةٍ سريريّة، تُمارسُ تأثيراتٍ علاجيّةٍ مُستهدفةً على أهدافٍ مُختلفةٍ من مناعة الغشاء المخاطي، وقد أثبتت فعاليتها في إحداث الهدأة السريريّة والحفاظ عليها، وتعزيز شفاء الغشاء المخاطي [7].

يُمثّل إنفليكسيماب (IFX)، وهو ضدّ أحاديّ النسيلة هجينّ مُضادّ لعامل نخر الورم-ألفا، باكورة الأدوية البيولوجيّة التي تستهدف سيتوكينات مُحددة في مسار التهاب. لاحقاً، طُرحت العديد من العوامل البيولوجيّة الجديدة في الممارسة السريريّة، بما في ذلك الأضداد أحاديّة النسيلة المؤنسة التي تستهدف عامل نخر الورم-ألفا مثل أداليموماب (ADA) وغوليموماب [8] [9]، والعوامل المُضادة للإنترغرينات مثل فيدوليزوماب (VDZ) [10]، والعوامل المُضادة للإنترلوكينات مثل أوستيكنوماب الذي يستهدف الوحدة p40 المشتركة بين إنترلوكين-12 وإنترلوكين-23 [11]. أثبتت هذه العلاجات فعاليتها في تحريض هدأة المرض، وتحسين نتائج المرضي، ومنع التطور إلى تلفٍ معويٍّ غير عكوسٍ [12].

ومع ذلك، يبدو أنّ بعض الفئات الفرعيّة فقط من مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يتلقون العلاجات البيولوجيّة تُحقّق أثراً سريريّة مفيدة. في الواقع، لا يستجيب بعض المرضى للعلاج التحريضي أو يفقدون الاستجابة أثناء علاج الصيانة بعد تحقيق استجابة تحريضيّة كافية [13]. لذلك، من الضروري تحديد الواسمات الحيويّة التي يُمكنها التنبؤ بنجاح العلاج ومراقبته من أجل تصميم استراتيجياتٍ علاجيّةٍ فريقيّة. يُعدّ كالبروتكتين البرازي الواسم الحيوي الأكثر استخداماً في الممارسة السريريّة في IBD، ولكنّه يعكس فقط استجابة غير نوعيّة مُضادة للالتهاب [14]. لهذا السبب، قد يكون تحليل مستويات السيتوكينات لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي مفيداً للتنبؤ بالاستجابة السريريّة للعلاج بالأدوية البيولوجيّة. من هذا المنظور، تُعدّ السيتوكينات الأكثر صلةً بالفيزيولوجيا المرضيّة للداء المعوي الالتهابي، والتي تُدرس كواسمات حيويّة مُحتملة للاستجابة العلاجيّة، هي الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 [15] [16]. انطلاقاً ممّا سبق، كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم ما إذا كان بإمكان مستويات

الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في المصل التنبؤ بالاستجابة للعلاج البيولوجي لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي.

1-3- مناهج البحث وأدواته:

1-3-1- مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى المواساة الجامعي بدمشق حيث تم جمع عينات الدراسة فيها، وأجريت التحاليل المخبرية في المستشفى الوطني الجامعي.

الزمن: في الفترة ما بين شهري كانون الثاني 2023 وتموز 2025.

1-3-2- تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort study .

1-3-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى المُصابين بالداء المعوي الالتهابي (IBD) (داء كرون والتهاب القولون النقرحي) المُشخصين بناءً على المعايير السريرية والتنظيرية والنسجية القياسية، وحققوا الشروط التالية:

- العمر 18 عاماً وما فوق.
- فعالية المرض متوسطة إلى شديدة.
- مرض معتمد على الستيرويدات مع فشل أو عدم تحملٍ للثيوبورينات.
- الموافقة على الدخول في الدراسة.
- استبعاد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- العمر أصغر من 18 سنة.
- الحوامل.
- المرضى المُصابون بالخباثات.

- وصفُ العلاج البيولوجي من أجل التّظاهرات خارج المعويّة فقط.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

1-3-4- حجم العينة:

حُسِبَ حجمُ العينة باستخدام حاسبة إلكترونيّة موجودة على الموقع:

www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجمُ الجمهرة الكلي 85 مريض، وحجمُ العينة

المطلوبة لا يقلُّ عن 40 مريضاً بفاصل ثقة 95% (طُبِّقَتْ علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	85
Sample size needed	40

1-3-5- طريقة الدراسة:

جُمِعَت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ تقدُّميٍّ (prospective) وكان جميعُ المرضى، أو ذويهم عند الضرورة، على درايةٍ تامّةٍ بالدراسة وقد أُخِذَتْ موافقتهم الخطيّة المُستَنيَرة على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية (مُدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ جمع البيانات الديموغرافية والسريّة:

تمَّ أخذُ قصّةٍ مرضيّةٍ كاملةٍ من جميع المرضى المشمولين في الدراسة، وسُجِّلَتْ بياناتُ تتعلّقُ بالجنس، والعمر، وعادة التدخين، ونوع IBD، ومدة المرض، وفعاليته الحاليّة.

وفقاً لتصنيف مونتريال حسب موقع الإصابة في داء كرون أو امتدادها في التهاب القولون

التقرحي، صنّف الداء المعويّ الالتهابي على النحو التالي^[106]:

داء كرون:

- L1: مرضٌ محصورٌ في الجزء القاصي من اللفائفي

- L2: مرضٌ محصورٌ في القولون

▪ L3: اللفائفي القولوني.

▪ L4: الانبوب الهضمي العلوي.

التهاب القولون النَّقْرُحي:

▪ E1: التهابُ المُستقيم النَّقْرُحي (ulcerative proctitis)

▪ E2: التهابُ القولون الأيسر (left-sided colitis)

▪ E3: التهابُ القولون الشَّامِلُ (pancolitis).

حُسِبَتِ فعاليّةُ المرضِ لالتهابِ القولون النَّقْرُحي باستخدامِ حُرّ Mayo الجزئي، حيثُ يُعدُّ المرضُ متوسّطَ الفعاليّةِ إذا كانت نقاطُ Mayo 5-6، وشديدَ الفعاليّةِ إذا كانت نقاطُ Mayo 7-9 (الجدول 1) [18]. في حين حُسِبَتِ فعاليّةُ المرضِ لداءِ كرون باستخدامِ مُشعرِ هارفي-برادشو (HBI)، حيثُ يُعدُّ المرضُ متوسّطَ الفعاليّةِ إذا كانت نقاطُ HBI 8-16، وشديدَ الفعاليّةِ إذا كانت نقاطُ HBI < 16 (الجدول 2) [17].

خضع جميعُ المرضى لفحصٍ سريريٍّ، ومسحٍ خُمجيٍّ (أضدادُ فيروس التهاب الكبد C، المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B، اختبار كوانتيفيرون لمسح السل)، واختباراتِ الدَّمِ الأوليّةِ، والكيمياءِ الحيويّةِ، بما في ذلك البروتين الارتكاسي-C (CRP).

❖ قياسُ مستوياتِ الإنترلوكينات:

تمَّ قياسُ مستوياتِ الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 قبلَ بدءِ العلاجِ البيولوجي (الزمن T0)، ثمَّ بعدَ 10 أسابيع (الزمن T1). أُجريَ قياسُ مُستوياتِ هذه الإنترلوكيناتِ في عَيِّناتِ مصلِ الدَّمِ باستخدامِ مجموعاتٍ (Human H.S-IL-8 Accquat ELISA Kit, Human H.S-IL-6 Accquat ELISA Kit) المتوافرة تجاريّاً (FineTest®، وهان، الصين) وفقاً لتعليماتِ الشَّرْكَةِ المُصنِّعةِ. تمَّ قياسُ الامتصاصيّةِ عندَ 450 نانومتر باستخدامِ قارئ صَفائحٍ دقيقة (BioTek Instruments، الولايات المتحدة الأمريكية). تُحسَبُ تركيزاتُ السيتوكيناتِ من المُنحنياتِ القياسيّةِ المُولَّدة لكلِّ مقاييسَةٍ،

وتُعطى التّأثيراتُ بوحدة ببيكوغرام/مل. لم يكن لدى العاملين في المختبر معلومات كافية عن جميع خصائص المرضى المشمولين في الدّراسة.

❖ الأدوية البيولوجيّة التي تلقّاها المرضى:

طريقة إعطاء الأدوية البيولوجيّة:

إنفليكسيماب (Infliximab) ^[107]:

- جرعة التّحريض (induction): 5 مغ/كغ تسريب وريدي لمدة تتراوح بين 2-3 ساعات (قد تقصر المدة إلى ساعة واحدة في بعض الحالات بعد التّأكد من تحمّل المريض للدّواء). تُعطى في الأسبوع 0، 2، 6 (أي ثلاث جرعات أوليّة).
- جرعة الصيانة (maintenance): 5 مغ/كغ كل 8 أسابيع.

غوليموماب (Golimumab) ^[107]:

- جرعة التّحريض: الجرعة الأولى 200 مغ تحت الجلد (حقنة واحدة). الجرعة الثانية (بعد أسبوعين) 100 مغ تحت الجلد.
- جرعة الصيانة: 100 مغ كل 4 أسابيع (مرة شهريّاً).

أوستيكنوماب (Ustekinumab) ^[107]:

- جرعة التّحريض: تُعطى عن طريق الحقن الوريدي في المستشفى. تستغرق مدّة التّسريب حوالي 60 دقيقة. تعتمد الجرعة على وزن المريض، $55 \geq$ كغ: 260 مغ. 55-85 كغ: 390 مغ. $85 <$ كغ: 520 مغ.
- جرعة الصيانة: تُعطى عن طريق الحقن تحت الجلد كل 8 أسابيع بجرعة 90 مغ.

❖ النتائج (Outcomes):

كانت النتيجة الأولى هي التّنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد ١٢ شهراً من العلاج البيولوجي. ووفقاً

للمراجع ^[19]، تُعرّف الاستجابة السريريّة للعلاج البيولوجي كما يلي:

- في داء كرون: انخفاض في مُشعر هارفي-برادشو (HBI) بمقدار $3 \leq$ نقاط (أو $HBI \geq 4$) في الشهر ١٢، في غياب العلاج بالستيروئيدات القشرية.
- في التهاب القولون النُّقْرحي: انخفاض في حُرْز Mayo الجزئي بمقدار $2 \leq$ نقاط (أو حُرْز Mayo الجزئي $1 \geq$) في الشهر ١٢، في غياب العلاج بالستيروئيدات القشرية.

1-3-6- المحدثات 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 الاعتبار 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.

1-3-7- تحليل البيانات:

جُمِعت البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وأدخلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثم صُدِّرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج IBM SPSS النسخة 26. اعتُبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت 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 مستويات الإنترلوكينات المصلية ومشعرات فعالية المرض.
- ❖ درست حساسية ونوعية مستويات الإنترلوكينات المصلية للتنبؤ بالاستجابة السريّة باستخدام منحنيات خاصية تشغيل المستقبل (ROC) (receiver operating characteristic). تمّ قياس الدقة التشخيصية بقيمة المساحة تحت المنحنى (AUC).
- ❖ أُجري تحليل الانحدار اللوجستي لاستخلاص نسبة الأرجحية (OR) (odds ratio)، بفصل ثقة 95%، كمقياس لقوة الارتباط بين متغيرين.

1-3-8 - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

2-1- الخصائصُ القاعديةُ لمرضى IBD:

2-1-1- الخصائصُ المتعلقةُ بالمرضى:

شملتِ الدراسةُ 41 مريضاً بتشخيصِ الداءِ المعوي الالتهابي (IBD)، منهم 18 مريضاً مصاباً بداءِ كرون (CD) و 23 مريضاً مصاباً بالتهاب القولون التقرحي (UC). بلغَ متوسطُ عمرِ مرضى الداءِ المعوي الالتهابي عندَ بدءِ العلاجِ البيولوجي 38.8 ± 13.3 سنة، بمجالٍ تراوَحَ بين 18 و 63 سنة. شكَّلَ الذكورُ نسبةً 43.9% من المرضى والإناثُ نسبةً 56.1%. كان 24.4% من المرضى مُدخَّنين.

2-1-2- الخصائصُ المتعلقةُ بالمرض:

بلغَ متوسطُ مدّةِ تشخيصِ الداءِ المعوي الالتهابي 6.85 ± 5.4 سنة، بمجالٍ تراوَحَ بين 1 - 25 سنة. عندَ بدءِ العلاجِ البيولوجي، كان يعاني 65.9% من المرضى من مرضٍ متوسطِ الفعاليّةِ و 34.1% من مرضٍ شديدِ الفعاليّةِ.

يعرضُ الجدولُ (5) خصائصَ المشاركين في البحث بما في ذلكَ التَّحاليلُ المخبريّةُ القاعديةُ (T0).

الجدول (5): الخصائصُ الأساسيّةُ لمرضى الداءِ المعوي الالتهابي

داء كرون (18 مريض)	التهاب القولون التقرحي (23 مريض)	مرضى IBD (41 مريض)	
10.8 ± 40.8	14.8 ± 37.2	13.3 ± 38.8	العمر
10 (55.5%)	8 (34.8%)	18 (43.9%)	الذكور
8 (44.5%)	15 (65.2%)	23 (56.1%)	الإناث
4 (22.2%)	6 (26.1%)	10 (24.4%)	التدخين
5.3 ± 6.72	5.5 ± 6.95	5.4 ± 6.85	مدة الإصابة بالمرض

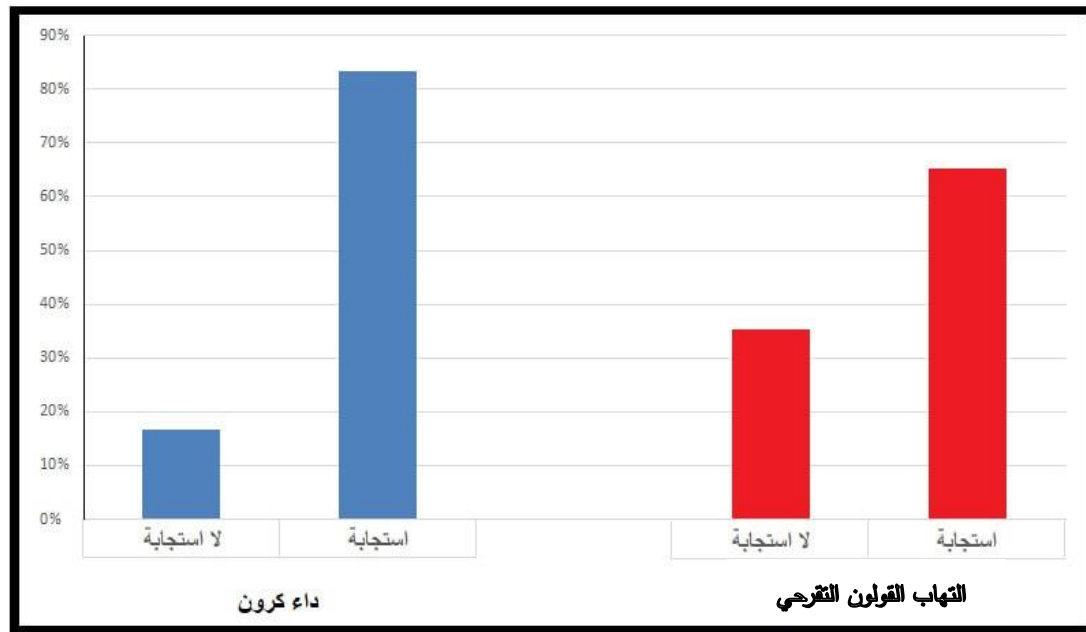
تصنيف مونتريال			
E1 :1 (4.3%)		L1 :6 (33.3%)	
E2 :10 (43.5%)		L2 :1 (5.6%)	
E3 :12 (52.2%)		L3 :11 (61.1%)	
0.98 ± 6.73		حرز Mayo الجزئي	
1.59 ± 10.33		HBI	
شدة فعالية المرض			
9 (39.1%)		27 (65.9%)	
14 (60.8%)		14 (34.1%)	
التحاليل المخبرية القاعدية			
18.9 ± 14.8		19.3 ± 18.03	
2.02 ± 1.55		1.97 ± 1.61	
9.91 ± 9.35		9.8 ± 8.55	

2-2- الاستجابة السريريّة للعلاج:

من بين 41 مريض داء معوي التهابي في البحث، حدثت الاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من بدء العلاج البيولوجي لدى 30 مريضاً (73.2%). وفقاً لنوع IBD، حقّق 65.2% من مرضى التهاب القولون التقرّحي و83.3% من مرضى داء كرون استجابةً سريريّةً بعد 12 شهراً، دون فرقٍ مهمّ إحصائيّاً كما هو موضّح في الجدول (6) والشكل (11).

الجدول (6): مقارنة حدوث الاستجابة بين مرضى داء كرون والتهاب القولون التقرّحي

الاستجابة	التهاب القولون التقرّحي (23 مريض)	داء كرون (18 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	15 (65.2%)	15 (83.3%)	1.688	0.193
لا	8 (34.8%)	3 (16.7%)		



الشكل (11): الاستجابة السريريّة لدى كلّ من مرضى داء كرون والتهاب القولون التقرحي

2-2-1- مقارنة الخصائص المتعلقة بالمرضى وفقاً للاستجابة:

لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائيّاً بين المرضى المُستجيبين سريرياً بعد 12 شهراً من بدء العلاج البيولوجي وغير المُستجيبين فيما يتعلّق بمتوسط العمر، أو توزّع الذكور والإناث، أو حالة التدخين، كما هو موضّح في الجدول (7).

الجدول (7): مقارنة الخصائص المتعلقة بالمرضى وفقاً للاستجابة

المتغير	المستجيبين (30 مريض)	غير المستجيبين (11 مريض)	الاختبار	P-value
العمر (سنة)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري	14.1 $\pm$ 39.9	10.1 $\pm$ 35.7	0.887**	0.19
المجال	(63-18)	(50-18)		
الجنس				
الذكور	14 (%46.7)	4 (%36.4)	0.347*	0.555
الإناث	16 (%53.3)	7 (%63.6)		
التدخين				
نعم	7 (%23.3)	3 (%27.3)	0.068*	0.794
لا	23 (%76.7)	8 (%72.7)		

*T-student test

**Chi-square test

2-2-2- مقارنة الخصائص المتعلقة بالمرض وفقاً للاستجابة:

عند مقارنة الخصائص المتعلقة بالمرض بين مرضى IBD المُستجيبين سريريّاً وغير المُستجيبين، لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في متوسطِ مدّة الإصابة بالمرض، أو تصنيفِ مونتريال، أو شدّة فعاليّة المرض عند بدء إعطاء العلاج البيولوجي، كما هو موضّح في الجدول (8).

الجدول (8): مقارنة الخصائص المتعلقة بالمرض وفقاً للاستجابة

المتغير	المستجيبين (30 مريض)	غير المستجيبين (11 مريض)	الاختبار	P-value
مدّة الإصابة بالمرض (سنة)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري	6.11 $\pm$ 7.3	2.4 $\pm$ 5.6	0.855**	0.198
المجال	(25-1)	(11-3)		
امتداد الإصابة في UC				
E1	15/1 (6.7%)	8/0 (0%)		
E2	15/5 (33.3%)	8/5 (62.5%)	2.06*	0.357
E3	15/9 (60%)	8/3 (37.5%)		
موقع الإصابة في CD				
L1	15/4 (26.7%)	3/2 (66.7%)		
L2	15/1 (6.7%)	3/0 (0%)	1.855*	0.395
L3	15/10 (66.7%)	3/1 (33.3%)		
شدّة فعالية المرض				
متوسط الفعالية	19 (63.3%)	8 (72.7%)	0.316*	0.574
شديد الفعالية	11 (36.7%)	3 (27.3%)		

*T-student test

**Chi-square test

2-2-3- مقارنة التّحاليل المخبريّة القاعدية وفقاً للاستجابة:

يوضّح الجدول (9) مقارنةً لمتوسطِ التّحاليل المخبريّة القاعدية (قبل بدء العلاج البيولوجي) بين

مرضى IBD المُستجيبين سريريّاً وغير المُستجيبين. كان متوسطُ تركيزِ الإنترلوكين-6 القاعدي لدى

جميع المرضى المُستجيبين أعلى مقارنةً بغير المُستجيبين بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّا ($P=0.008$). في حين لم يكن هنالك فرقٌ في متوسط تركيز الإنترلوكين-8 أو CRP.

الجدول (9): مقارنة التحاليل المخبريّة القاعدية وفقاً للاستجابة

التَّحليل	المستجيبين (30 مريض)	غير المستجيبين (11 مريض)	t-test	P-value
CRP (مغ/دل)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري المجال	14.1 $\pm$ 16.2 (57-0.3)	28 $\pm$ 23.1 (94-1.15)	1.014	0.158
الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري المجال	2.1 $\pm$ 2.06 (6.99-0.131)	0.29 $\pm$ 0.416 (1.108-0.09)	2.51	0.008
الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل)				
متوسط $\pm$ انحراف معياري المجال	10.7 $\pm$ 9.1 (42.18-1.52)	5.8 $\pm$ 7.07 (19.71-1.84)	0.578	0.283

2-3- دور الإنترلوكين-6 في التنبؤ بالاستجابة لدى جميع مرضى IBD:

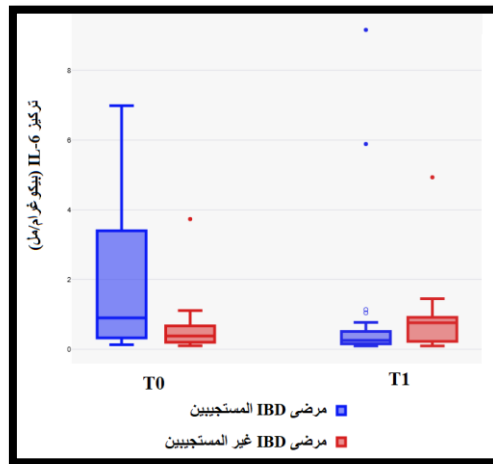
2-3-1- الفرق في متوسط الإنترلوكين-6 بين T0 و T1:

كما هو موضَّح في الجدول (9)، كان متوسط تركيز الإنترلوكين-6 القاعدي لدى جميع مرضى الداء المعوي الالتهابي المُستجيبين سريريًّا للعلاج البيولوجي أعلى مقارنةً بغير المُستجيبين، وكان الفرق مهمًّا إحصائيًّا ($P=0.008$).

من بدء العلاج (T0) وحتى الأسبوع العاشر (T1)، انخفض متوسط تركيز الإنترلوكين-6 انخفاضاً مهمًّا إحصائيًّا ($P=0.038$). عند ملاحظة الفرق وفقاً للاستجابة السريريّة، وُجد أن متوسط تركيز الإنترلوكين-6 انخفض لدى المُستجيبين انخفاضاً مهمًّا إحصائيًّا ($P=0.025$)، في حين لوحظت زيادة طفيفة غير مهمّة إحصائيًّا في متوسط تركيز الإنترلوكين-6 لدى المرضى غير المُستجيبين ($P=0.109$)، كما هو موضَّح في الجدول (10) والشكل (12).

الجدول (10): مقارنةً متوسط الإنترلوكين-6 لمرضى الداء المعوي الالتهابي بين T0 و T1

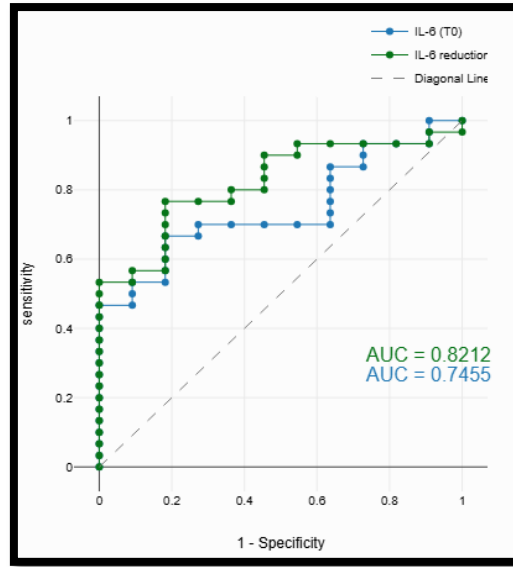
P-value	t-test	الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل) متوسط $\pm$ SD		العدد	المجموعة
		T1	T0		
0.038	1.788	1.73 $\pm$ 0.88	1.95 $\pm$ 1.61	41	جميع مرضى IBD
0.025	2.005	1.9 $\pm$ 0.97	2.11 $\pm$ 2.06	30	مرضى IBD المستجيبين
0.109	1.267	0.41 $\pm$ 0.618	0.29 $\pm$ 0.416	11	مرضى IBD غير المستجيبين



الشكل (12): مقارنةً مستوى الإنترلوكين-6 لمرضى IBD وفقاً للاستجابة بين T0 و T1

2-3-2- التنبؤ بالاستجابة السريريّة:

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور القيم القاعدية للإنترلوكين-6 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي ($AUC = 0.745$). في حين بلغت AUC لدور الانخفاض في قيم الإنترلوكين-6 من T0 إلى T1 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة ($AUC = 0.821$) (الشكل 13).



الشكل (13): منحنيات ROC لدور كل من القيم القاعدية للإنترلوكين-6 ومقدار الانخفاض في قيم

الإنترلوكين-6 بين T0 و T1 في التنبؤ بالاستجابة السريرية لدى جميع مرضى IBD

استطاعت قيم الإنترلوكين-6 القاعدية التي تبلغ $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل التنبؤ بمرضى الداء المعوي الالتهابي الذين حققوا استجابة سريرية بحساسية 66.7% ونوعية 81.8% (نسبة الأرجحية 9، $P=0.011$) (الجدول 11).

الجدول (11): نسبة الأرجحية لقيم الإنترلوكين-6 القاعدية للتنبؤ بالاستجابة في IBD

قيمة IL-6 في T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (30 مريض)	لا استجابة (11 مريض)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
$0.629 >$	10 (33.3%)	9 (81.8%)	الفئة المرجعية		
$0.629 \leq$	20 (66.7%)	2 (18.2%)	9	49.7-1.62	0.011

استطاع الانخفاض في قيم الإنترلوكين-6 بمقدار $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل التنبؤ بمرضى الداء المعوي الالتهابي الذين حققوا استجابة سريريّة بحساسية 76.7% ونوعية 81.8% (نسبة الأرجحية 14.8، $P=0.002$) (الجدول 12).

الجدول (12): نسبة الأرجحية لانخفاض قيم الإنترلوكين-6 للتنبؤ بالاستجابة في IBD

انخفاض IL-6 بين T0 و T1 (بيكوغرام/مل)	استجابة (30 مريض)	لا استجابة (11 مريض)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
$0.086 >$	7 (23.3%)	9 (81.8%)	الفئة المرجعية		
$0.086 \leq$	23 (76.7%)	2 (18.2%)	14.8	85.1-5.56	0.002

2-4- دور الإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة لدى جميع مرضى IBD:

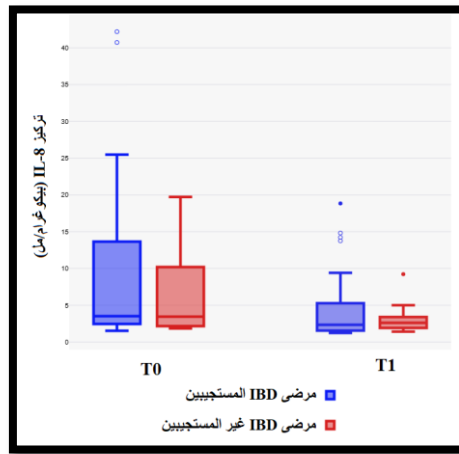
2-4-1- الفرق في متوسط الإنترلوكين-8 بين T0 و T1:

كما هو موضح في الجدول (9)، وعلى الرغم من أن متوسط تركيز الإنترلوكين-8 القاعدي لدى مرضى IBD المستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي كان أعلى مقارنةً بغير المستجيبين، إلا أن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً ($P=0.283$).

في جميع مرضى IBD، انخفض متوسط تركيز الإنترلوكين-8 من بدء العلاج (T0) وحتى الأسبوع العاشر (T1) انخفاضاً مهماً إحصائياً ($P=0.005$). وعند ملاحظة الفرق وفقاً للاستجابة السريريّة، وُجد أن متوسط تركيز الإنترلوكين-8 انخفض انخفاضاً مهماً إحصائياً لدى كل من المستجيبين ($P=0.02$) وغير المستجيبين ($P=0.029$)، كما هو موضح في الجدول (13) والشكل (14).

الجدول (13): مقارنةً متوسط الإنترلوكين-8 لمرضى الداء المعوي الالتهابي بين T0 و T1

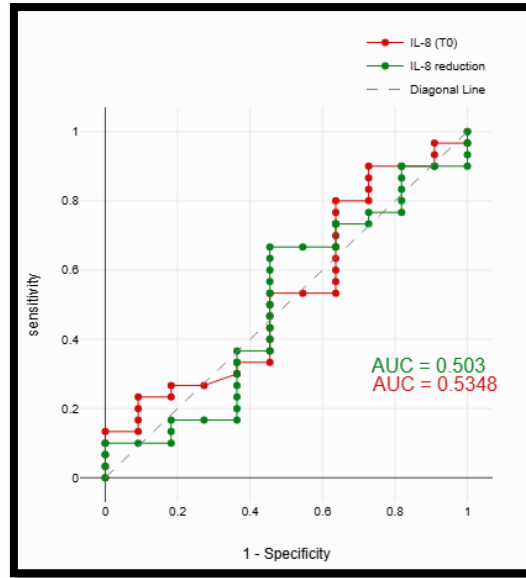
P-value	t-test	الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل) متوسط $\pm$ SD		العدد	المجموعة
		T1	T0		
0.005	2.632	4.2 $\pm$ 4.16	9.67 $\pm$ 8.55	41	جميع مرضى IBD
0.02	2.10	4.68 $\pm$ 4.53	10.7 $\pm$ 9.1	30	مرضى IBD المستجيبين
0.029	2.008	2.14 $\pm$ 3.13	5.8 $\pm$ 7.07	11	مرضى IBD غير المستجيبين



الشكل (14): مقارنةً مستوى الإنترلوكين-8 لمرضى IBD وفقاً للاستجابة بين T0 و T1

2-4-2- التنبؤ بالاستجابة السريريّة:

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور القيم القاعدية للإنترلوكين-8 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي ($AUC = 0.535$)، ولدور الانخفاض في قيم الإنترلوكين-8 من T0 إلى T1 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة ($AUC = 0.503$) (الشكل 15).



الشكل (15): منحنيات ROC لدور كلّ من القيم القاعدية للإنترلوكين-8 ومقدار الانخفاض في قيم

الإنترلوكين-8 بين T0 و T1 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى جميع مرضى IBD

كانت أفضل عتبة من قيم الإنترلوكين-8 القاعدية للتنبؤ بمرضى IBD الذين حقّقوا استجابة

سريريّة هي عند $2.04 \leq$ بيكوغرام/مل حيثُ ترافقت بحساسية 90% ونوعية 27.3%، ولكن دون

أهميّة إحصائيّة ($P > 0.05$) (الجدول 14).

الجدول (14): نسبة الأرجحية لقيم الإنترلوكين-8 القاعدية للتنبؤ بالاستجابة في IBD

قيمة IL-8 في T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (30 مريض)	لا استجابة (11 مريض)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
$2.04 >$	3 (10%)	3 (27.3%)	الفئة المرجعية		
$2.04 \leq$	27 (90%)	8 (72.7%)	3.37	20.1-0.56	0.181

كانت أفضل عتبة من انخفاض قيم الإنترلوكين-8 القاعدية للتنبؤ بمرضى الداء المعوي

الالتهابي الذين حقّقوا استجابة سريريّة هي عند $0.483 \leq$ بيكوغرام/مل حيثُ ترافقت بحساسية 66.7%

ونوعية 54.5%، ولكن دون أهميّة إحصائيّة ($P > 0.05$) (الجدول 15).

الجدول (15): نسبة الأرجحية لانخفاض قيم الإنترلوكين-8 للتنبؤ بالاستجابة في IBD

انخفاض IL-8 بين T0 و T1 (بيكوغرام/مل)	استجابة (30 مريض)	لا استجابة (11 مريض)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
0.483 >	10 (33.3%)	6 (54.5%)	الفئة المرجعية		
0.483 ≤	20 (66.7%)	5 (45.5%)	2.4	9.8-0.58	0.223

2-5- دور الإنترلوكينات في التنبؤ باستجابة التهاب القولون التقرحي:

2-5-1- المستويات القاعدية للإنترلوكينات:

يوضّح الجدول (16) مقارنةً للمستويات القاعدية من الإنترلوكينات بين مرضى التهاب القولون التقرحي المُستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي وغير المُستجيبين.

الجدول (16): المستويات القاعدية للإنترلوكينات بين مرضى UC المُستجيبين وغير المُستجيبين

المتغير	المستجيبين (14 مريض)	غير المُستجيبين (9 مرضى)	t-test	P-value
الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل) في T0	2.24 ± 2.204	0.23 ± 0.339	2.243	0.017
الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل) في T0	11.3 ± 10.8	4.6 ± 6.62	0.962	0.173

كانَ متوسطُ تركيزِ الإنترلوكين-6 القاعدي لدى مرضى التهاب القولون التقرحي المُستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي أعلى مقارنةً بغير المُستجيبين، وكانَ الفرقُ مهمّاً إحصائياً ($P=0.017$). بالرغم من أن متوسطَ التركيزِ القاعدي للإنترلوكين-8 لدى المرضى المُستجيبين كانَ أعلى مقارنةً بغير المُستجيبين، إلّا أنَ الفرقَ لم يكنَ مهمّاً إحصائياً ($P=0.173$).

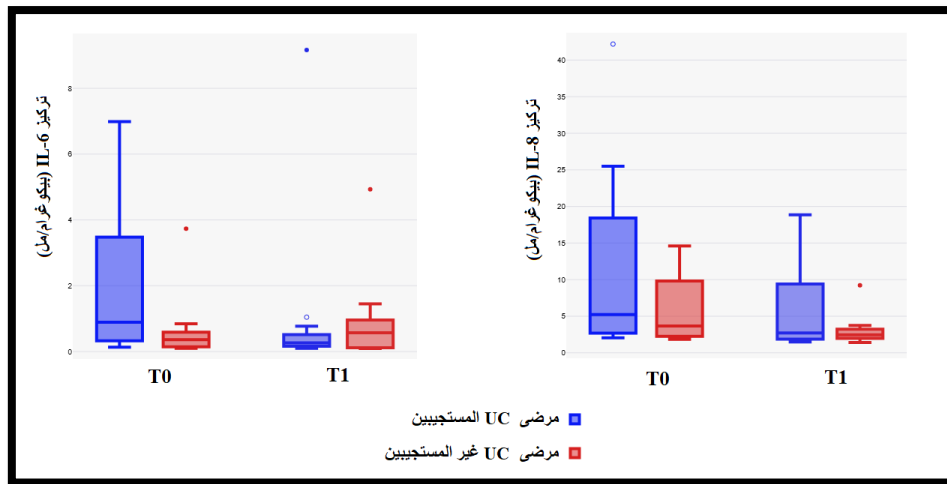
2-5-2- الفرق في متوسط الإنترلوكينات بين T0 و T1:

في جميع مرضى التهاب القولون التقرحي، من بدء العلاج (T0) وحتى الأسبوع العاشر (T1)، انخفض متوسط تركيز الإنترلوكين-6 انخفاضاً غير مهم إحصائياً ($P=0.18$)، في حين انخفض متوسط تركيز الإنترلوكين-8 انخفاضاً مهماً إحصائياً ($P=0.031$). وعند ملاحظة الفرق وفقاً للاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً (الجدول 17 والشكل 16)، وُجد ما يلي:

- انخفضت مستويات الإنترلوكين-6 انخفاضاً غير مهم إحصائياً لدى المرضى المستجيبين للعلاج البيولوجي، وارتفعت ارتفاعاً طفيفاً غير مهم إحصائياً لدى غير المستجيبين.
- انخفضت مستويات الإنترلوكين-8 لدى كل من المستجيبين (ولكن دون أهمية إحصائية) وغير المستجيبين (مع أهمية إحصائية، $P=0.048$).

الجدول (17): مقارنة متوسط الإنترلوكينات لمرضى التهاب القولون التقرحي بين T0 و T1

المجموعة	العدد	T0	T1	t-test	P-value
الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل)					
جميع مرضى UC	23	2.02 ± 1.55	1.99 ± 0.99	0.923	0.18
مرضى UC المستجيبين	15	2.24 ± 2.204	2.41 ± 1.246	1.087	0.143
مرضى UC غير المستجيبين	8	0.23 ± 0.339	0.43 ± 0.525	0.994	0.168
الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل)					
جميع مرضى UC	23	9.7 ± 9.35	4.77 ± 4.94	1.913	0.031
مرضى UC المستجيبين	15	11.3 ± 10.8	5.4 ± 5.91	1.467	0.076
مرضى UC غير المستجيبين	8	4.6 ± 6.62	2.37 ± 3.21	1.779	0.048

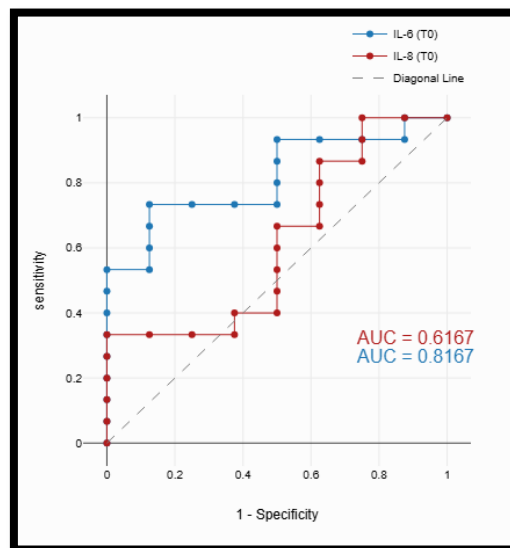


الشكل (16): مقارنة مستوى الإنترلوكينات لمرضى التهاب القولون التقرحي وفقاً للاستجابة بين T0 و T1

2-5-3- التنبؤ بالاستجابة السريريّة:

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور القيم القاعدية في التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً

للإنترلوكين-6 ($AUC = 0.816$) وللإنترلوكين-8 ($AUC = 0.616$) (الشكل 17).



الشكل (17): منحنيات ROC لدور القيم القاعدية لكل من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في

التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى التهاب القولون التقرحي

استطاعت قيمُ الإنترلوكين-6 القاعديةُ $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل تحديدَ مرضى التهاب القولون النَّقْرَحي الذين حَقَّقُوا استجابةً سريريةً بعد 12 شهراً من العلاج بحساسية 73.3% ونوعية 87.5% (نسبة الأرجحية 19.2، $P=0.015$) (الجدول 18). في حين لم تستطع قيمُ الإنترلوكين-8 القاعديةُ تحديدَ مرضى التهاب القولون النَّقْرَحي الذين حَقَّقُوا استجابةً سريريةً بعد 12 شهراً من العلاج، وكانت أفضلُ عتبةٍ هي الإنترلوكين-8 القاعدي $17.4 \leq$ بيكوغرام/مل (الحساسية 33.3%، النوعية 100%، $p>0.05$) (الجدول 18).

الجدول (18): نسبة الأرجحية لقيم الإنترلوكينات القاعدية للتنبؤ بالاستجابة في UC

مستوى الإنترلوكين T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (15 مريض)	لا استجابة (8 مرضى)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
الإنترلوكين-6					
$0.629 >$	4 (26.7%)	7 (87.5%)	الفئة المرجعية		
$0.629 \leq$	11 (73.3%)	1 (12.5%)	19.2	209-1.76	0.015
الإنترلوكين-8					
$17.4 >$	10 (66.7%)	8 (100%)	الفئة المرجعية		
$17.4 \leq$	5 (33.3%)	0 (0%)	8.9	184-0.42	0.157

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور الانخفاض في قيم الإنترلوكينات في التنبؤ بالاستجابة

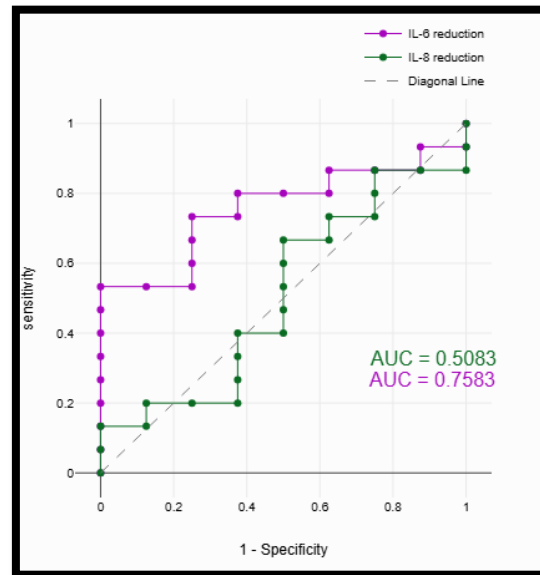
السريرية بعد 12 شهراً للإنترلوكين-6 ($AUC = 0.758$) وللإنترلوكين-8 ($AUC = 0.508$) (الشكل 18).

استطاع الانخفاض في مستويات الإنترلوكين-6 $0.115 \leq$ بيكوغرام/مل تحديدَ مرضى التهاب القولون النَّقْرَحي الذين حَقَّقُوا استجابةً سريريةً بعد 12 شهراً من العلاج بحساسية 73.3% ونوعية 75% (نسبة الأرجحية 19.2، $P=0.015$) (الجدول 19). لم يستطع الانخفاض في مستويات الإنترلوكين-8

أن يتنبأ بمرضى التهاب القولون التقرحي الذين حققوا استجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج. كانت أفضل عتبة هي عند انخفاض الإنترلوكين-8 $0.483 \leq$ بيكوغرام/مل (الحساسية 66.7%، النوعية 50%، $P=0.438$) (الجدول 19).

الجدول (19): نسبة الأرجحية لانخفاض قيم الإنترلوكينات للتنبؤ بالاستجابة في UC

الانخفاض بين T1 و T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (15 مريض)	لا استجابة (8 مرضى)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
الإنترلوكين-6					
$0.115 >$	4 (26.7%)	6 (75%)	الفئة المرجعية		
$0.115 \leq$	11 (73.3%)	2 (25%)	8.25	59-1.15	0.035
الإنترلوكين-8					
$0.483 >$	5 (33.3%)	4 (50%)	الفئة المرجعية		
$0.483 \leq$	10 (66.7%)	4 (50%)	2	11.5-0.34	0.438



الشكل (18): منحنيات ROC لدور انخفاض مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ

بالاستجابة السريريّة لدى مرضى التهاب القولون التقرحي

2-6- دور الإنترلوكينات في التنبؤ باستجابة داء كرون:

2-6-1- المستويات القاعدية للإنترلوكينات:

يوضّح الجدول (20) مقارنةً للمستويات القاعدية من الإنترلوكينات بين مرضى داء كرون المُستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي وغير المُستجيبين.

الجدول (20): المستويات القاعدية للإنترلوكينات بين مرضى CD المُستجيبين وغير المُستجيبين

المتغير	المستجيبين (15 مريض)	غير المُستجيبين (3 مرضى)	t-test	P-value
الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل) في T0	1.95 ± 1.91	0.34 ± 0.62	1.069	0.15
الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل) في T0	9.8 ± 7.38	8.09 ± 8.3	0.144	0.443

كانَ متوسطُ تركيزِ الإنترلوكين-6 القاعدي لدى مرضى داء كرون المُستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي أعلى مقارنةً بغير المُستجيبين، ولكن دونَ أهميّةٍ إحصائيّةٍ ($P=0.15$). في حين كانَ متوسطُ تركيزِ الإنترلوكين-8 القاعدي لدى المرضى المُستجيبين سريريّاً للعلاج البيولوجي أخفضَ مقارنةً بغير المُستجيبين دونَ أهميّةٍ إحصائيّةٍ ($P=0.443$).

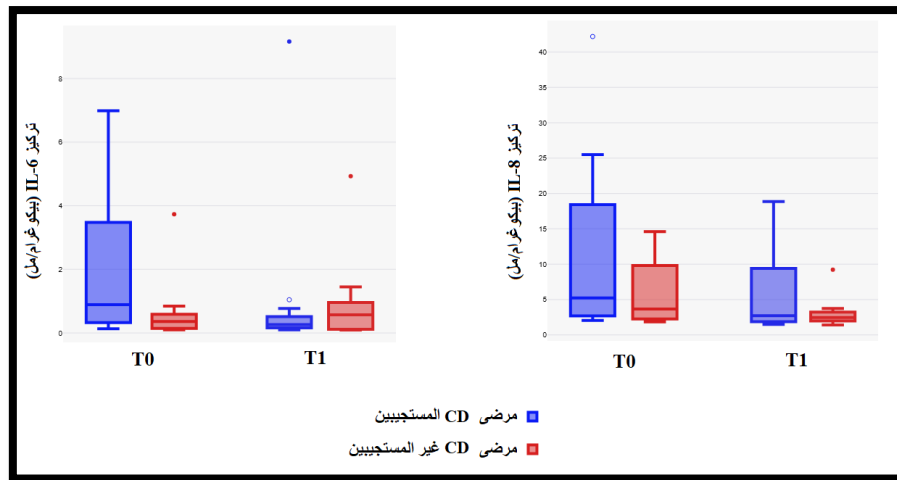
2-6-2- الفرقُ في متوسطِ الإنترلوكينات بين T0 و T1:

في جميعِ مرضى داء كرون، من بدءِ العلاج (T0) وحتىَ الأسبوعِ العاشر (T1)، انخفضَ متوسطُ كلِّ من تركيزِ الإنترلوكين-6 وتركيزِ الإنترلوكين-8 انخفاضاً مهمّاً إحصائياً ($P=0.043$) و ($P=0.04$)، على التّوالي. وعندَ مُلاحظةِ الفرقِ وفقاً للاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً (الجدول 21 والشكل 19)، وُجِدَ ما يلي:

- انخفضت مستويات الإنترلوكين-6 انخفاضاً مهماً إحصائياً لدى المرضى المُستجيبين للعلاج البيولوجي ($P=0.036$)، وارتفعت ارتفاعاً طفيفاً غير مهمّ إحصائياً ($P=0.197$) لدى غير المُستجيبين.
- انخفضت مستويات الإنترلوكين-8 لدى كلّ من المُستجيبين وغير المُستجيبين، ولكن دون أهمية إحصائية ($P=0.069$) و ($P=0.212$)، على التوالي.

الجدول (21): مقارنةً متوسط الإنترلوكينات لمرضى داء كرون بين T0 و T1

المجموعة	العدد	T0	T1	t-test	P-value
الإنترلوكين-6 (بيكوغرام/مل)					
جميع مرضى CD	18	1.85 ± 1.69	1.28 ± 0.73	1.758	0.043
مرضى CD المستجيبين	15	1.95 ± 1.91	1.4 ± 0.7	1.869	0.036
مرضى CD غير المستجيبين	3	0.34 ± 0.62	0.11 ± 0.867	0.95	0.197
الإنترلوكين-8 (بيكوغرام/مل)					
جميع مرضى CD	18	9.54 ± 7.53	3.05 ± 3.16	1.795	0.04
مرضى CD المستجيبين	15	9.8 ± 7.38	3.29 ± 3.17	1.523	0.069
مرضى CD غير المستجيبين	3	8.08 ± 8.3	1.37 ± 3.15	0.886	0.212



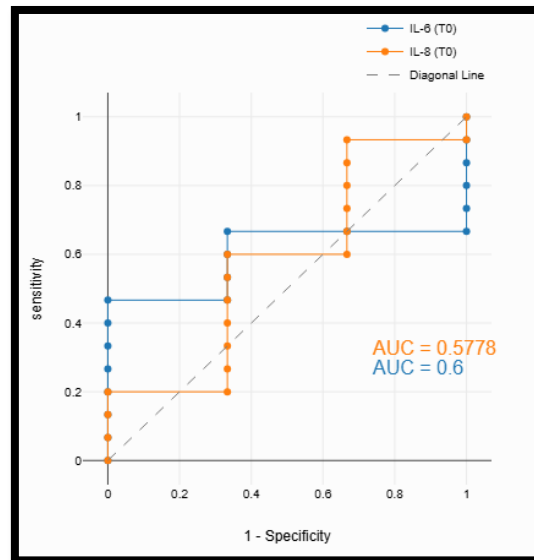
الشكل (19): مقارنة مستوى الإنترلوكينات لمرضى داء كرون وفقاً للاستجابة بين T0 و T1

2-6-3- التنبؤ بالاستجابة السريرية:

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور القيم القاعدية في التنبؤ بالاستجابة السريرية بعد 12 شهراً

من العلاج البيولوجي للإنترلوكين-6 ($AUC = 0.6$) ولإنترلوكين-8 ($AUC = 0.577$) (الشكل

20).



الشكل (20): منحنيات ROC لدور القيم القاعدية لكل من الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في

التنبؤ بالاستجابة السريرية لدى مرضى داء كرون

لم تستطع قيمُ الإنترلوكين-6 القاعديةُ تحديدَ مرضى داء كرون الذين حقّقوا استجابةً سريريّةً بعد 12 شهراً من العلاج، وكانت أفضلُ عتبةٍ هي الإنترلوكين-6 القاعدي $1.77 \leq$ بيكوغرام/مل (الحساسية 46.7%، النوعية 100%، $p > 0.05$) (الجدول 22).

لم تستطع قيمُ الإنترلوكين-8 القاعديةُ تحديدَ مرضى داء كرون الذين حقّقوا استجابةً سريريّةً بعد 12 شهراً من العلاج، وكانت أفضلُ عتبةٍ هي الإنترلوكين-8 القاعدي $14.7 \leq$ بيكوغرام/مل (الحساسية 93.3%، النوعية 33.3%، $p > 0.05$) (الجدول 22).

الجدول (22): نسبة الأرجحية لقيم الإنترلوكينات القاعدية للتنبؤ بالاستجابة في CD

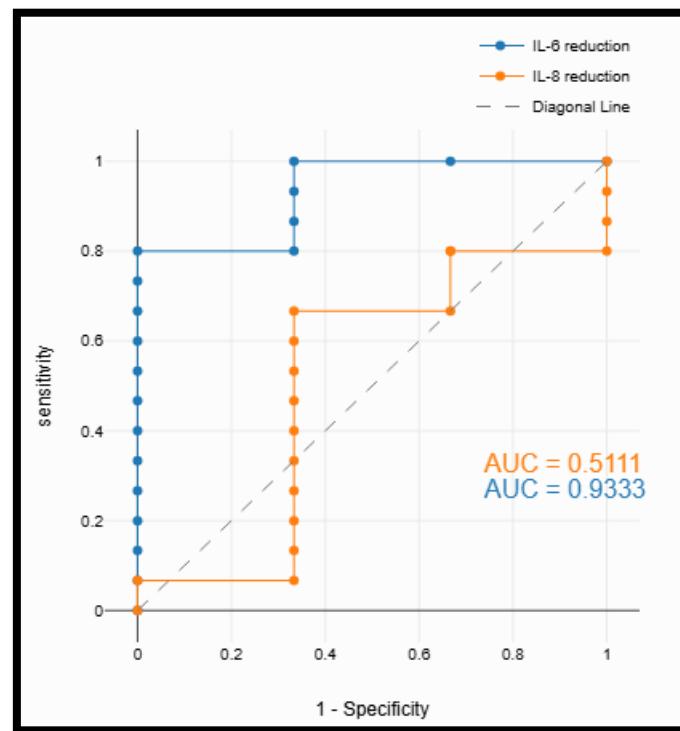
مستوى الإنترلوكين T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (15 مريض)	لا استجابة (3 مرضى)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة %95	P-value
الإنترلوكين-6					
$1.77 >$	8 (53.3%)	3 (100%)		الفئة المرجعية	
$1.77 \leq$	7 (46.7%)	0 (0%)	6.17	140-0.27	0.253
الإنترلوكين-8					
$17.4 >$	1 (6.7%)	1 (33.3%)		الفئة المرجعية	
$17.4 \leq$	14 (93.3%)	2 (66.7%)	7	162-0.3	0.224

بلغت المساحة تحت المنحنى لدور الانخفاض في قيم الإنترلوكينات في التنبؤ بالاستجابة السريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي للإنترلوكين-6 ($AUC = 0.933$) وللإنترلوكين-8 ($AUC = 0.511$) (الشكل 21). استطاع الانخفاض في قيم الإنترلوكين-6 بمقدار $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل التنبؤ بمرضى داء كرون الذين حقّقوا استجابةً سريريّةً بحساسية 80% ونوعية 100% ($P < 0.05$) (الجدول 23). لم يستطع الانخفاض في مستويات الإنترلوكين-8 أن يتنبأ بمرضى داء كرون الذين حقّقوا استجابةً سريريّةً بعد 12 شهراً من العلاج. كانت أفضلُ عتبةٍ هي عند انخفاض

الإنترلوكين-8 $0.598 \leq$ بيكوغرام/مل (الحساسية 66.7%، النوعية 66.7%، $P=0.301$) (الجدول 23).

الجدول (23): نسبة الأرجحية لانخفاض قيم الإنترلوكينات للتنبؤ بالاستجابة في CD

الانخفاض بين T1 و T0 (بيكوغرام/مل)	استجابة (15 مريض)	لا استجابة (3 مرضى)	نسبة الأرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
الإنترلوكين-6					
$0.086 >$	3 (20%)	3 (100%)	الفئة المرجعية		
$0.086 \leq$	12 (80%)	0 (0%)	25	608-1.02	0.048
الإنترلوكين-8					
$0.598 >$	5 (33.3%)	2 (66.7%)	الفئة المرجعية		
$0.598 \leq$	10 (66.7%)	1 (33.3%)	4	55.5-0.28	0.301



الشكل (21): منحنيات ROC لدور انخفاض مستويات الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 في التنبؤ

بالاستجابة السريريّة لدى مرضى داء كرون

2-7- ارتباط مستوى الإنترلوكينات مع شدة فعالية المرض:

يوضّح الجدول (24) والشكل (22) علاقة الارتباط الخطي بين المستوى المصلي

للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 ومشعرات شدة المرض في كلٍّ من داء كرون والتهاب القولون التقرحي

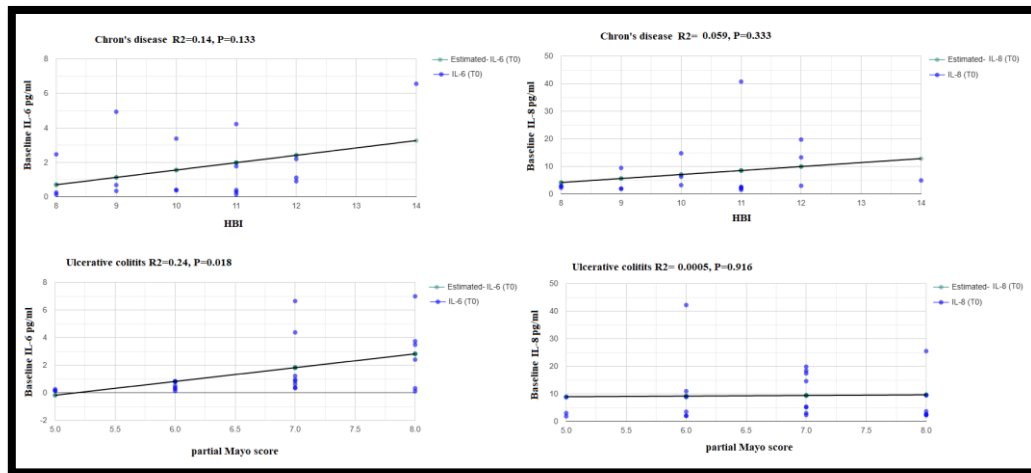
الجدول (24): ارتباط spearman بين المستويات القاعدية للإنترلوكينات ومشعرات فعالية المرض

العلاقة	R ²	P-value
الإنترلوكين-6 ومشعر هارفي-برادشو	0.14	0.133
الإنترلوكين-8 ومشعر هارفي-برادشو	0.059	0.333
الإنترلوكين-6 وحرز Mayo الجزئي	0.24	0.018
الإنترلوكين-8 وحرز Mayo الجزئي	0.0005	0.916

وجدَ ارتباط خطي إيجابي مهمّ إحصائيًا بين المستويات القاعدية للإنترلوكين-6 وفعالية التهاب

القولون التقرّحي (حرز Mayo الجزئي). لم يكن الارتباط بين المستويات المصلية الأخرى ومشعرات

فعالية المرض الأخرى مهمًا إحصائيًا.



الشكل (22): ارتباط spearman بين المستويات القاعدية للإنترلوكينات ومشعرات فعالية المرض

2-8- العوامل المؤثرة في الاستجابة السريريّة:

أُجريَ تحليلُ الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيّرات بهدف تحديد ما إذا كان انخفاضُ مستويات الإنترلوكين-6 في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج مؤشراً مُستقلاً للاستجابة السريريّة، حتّى بعد ضبط (تصحيح) تأثير العوامل الأخرى التي قد تؤثر على النّتيجة (الجدول 25).

الجدول (25): تحليلُ الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات لتأثير انخفاض الإنترلوكين-6 على

الاستجابة

المتغير	معامل الانحدار (β)	الخطأ المعياري	p- value	نسب الأرجحية	فاصل ثقة %95
انخفاض الإنترلوكين-6 (≤ 0.086 بيكوغرام/مل)	1.435	0.492	0.003	4.20	1.60–11.02
نوع المرض (UC مقابل CD)	-0.312	0.401	0.436	0.73	0.33–1.61
نوع الدواء (مضاد TNF مقابل مضاد IL-12/23)	0.089	0.385	0.817	1.09	0.51–2.33
نشاط المرض (شديد مقابل متوسط)	-0.510	0.420	0.224	0.60	0.26–1.37
العمر (كل سنة زيادة)	-0.022	0.020	0.272	0.98	0.94–1.02
CRP (كل 1 مغ/دل زيادة)	0.015	0.012	0.206	1.02	0.99–1.04

أظهر تحليلُ الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيّرات المُصحّح أنّ انخفاض مُستوى الإنترلوكين-6 بمقدار ≤ 0.086 بيكوغرام/مل بعد 10 أسابيع من العلاج كان مؤشراً مُستقلاً وقوياً للاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من بدء العلاج البيولوجي (نسبة الأرجحية 4.1، فاصل ثقة 95% 1.6–11.02، $P=0.003$). بقيت هذه النّتيجة ذات دلالة إحصائيّة حتّى بعد ضبط تأثير المتغيّرات المُحتملة الأخرى،

بما في ذلك: نوع المرض (التهابُ القولون التقرحي مقابل داء كرون)، ونوعُ الدّواءِ البيولوجي المُستخدَم (مضاد $\text{TNF-}\alpha$ مقابل مضاد الإنترلوكين-23/12)، وفعاليّة المرض (متوسّطة مقابل شديدة)، والعمر، ومستوى البروتين الارتكاسي-C (CRP).

لم تُظهر أيّ من المتغيّرات المُصحّحة الأخرى (نوع المرض، نوع الدّواء، فعاليّة المرض، العمر، CRP) تأثيراً مهمّاً إحصائياً على الاستجابة السريريّة ($P>0.05$). يُشير ذلك إلى أنّ تأثير انخفاض الإنترلوكين-6 على الاستجابة كان مُستقلاً عن هذه العوامل السريريّة والديموغرافيّة.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

الداء المعويّ الالتهابي (IBD) هو اضطرابٌ هضميّ التهابيٌّ مُعقّدٌ ينشأ عن ردّ فعلٍ مناعيٍّ غير مُناسبٍ تجاه العوامل البيئيّة، بما في ذلك النبيتُ الميكروبيّ المعويّ، لدى الأفراد المُوهَّبين وراثيّاً للإصابة به [2]. قادَ الفهمُ المتزايدُ لآليّةِ المرضِ الكامنةِ إلى تطويرِ عواملٍ تستهدفُ المكوناتِ الالتهابيّةَ لحدثيّةِ المرض. أحدثَ طرحُ أولِ عاملٍ بيولوجيٍّ مُوجّهٍ ضدَّ عاملِ نخرِ الورم-ألفا ($TNF-\alpha$) قبلَ أكثرِ من عقدين من الزّمن، والعواملُ التي تلتها، ثورةً في علاجِ الداءِ المعويّ الالتهابي [7]. وعلى الرُغم من وجودِ علاجاتٍ أحدثت، لا تزالُ العواملُ المُضادّةُ لعاملِ نخرِ الورم-ألفا ($TNF-\alpha$) جزءاً مُهمّاً من التّرسّانةِ العلاجيّةِ للخطّ الأول من علاجِ IBD المُتوسّطِ إلى الشّدِيدِ [24]. ومع ذلك، لا يستجيبُ عددٌ كبيرٌ من المرضى لمضادّاتِ $TNF-\alpha$ ، ويفقدُ بعضهم استجابته مع مرورِ الوقتِ [108]. على الرُغم من النّتائجِ الواعدةِ لمضادّاتِ الإنترلوكين-12 والإنترلوكين-23، تشيرُ البياناتُ الواقعيّةُ لأوستيكنوماب إلى أنّ ما يصلُ إلى 50% من المرضى قد لا يستجيبون، ويتمُّ الحفاظُ على الهدأةِ السريريّةِ لدى 30% إلى 40% فقط من المرضى بعدَ عامٍ واحدٍ من العلاجِ [109]. لذلك، يُعدُّ التّحديدُ المُبكّرُ للمرضى الذين يُحتَمَلُ عدمُ استجابتهم للعلاجِ أحدَ أهمِّ التّحدّياتِ التي تُواجهُ الأطبّاءَ، ممّا قد يودّي إلى تحسينِ علاجيٍّ مُحتَمَلٍ لتخصيصِ العلاجِ البيولوجي.

غالباً ما تكونُ العواملُ السريريّةُ التّقليديّةُ وحدها غيرَ كافيةٍ للتّنبؤِ بفعاليّةِ الأدويةِ البيولوجيّةِ، ممّا يجعلُ التّصنيفَ الجُزئيّ ضروريّاً [55]. السيتوكيناتُ هي وسيطٌ رئيسيٌّ في العمليّةِ الالتهابيّةِ لـ IBD. وبالنّظرِ إلى توافرِ العديدِ من المُركّباتِ المُضادّةِ للسيتوكيناتِ لعلاجِ مرضى الداءِ المعويّ الالتهابي، فإنَّ تحديدَ واسمٍ حيويٍّ يمكنُ لمُراقبةِ مستوياته قبلَ العلاجِ وأثناءَ العلاجِ أن تتنبأَ بشكلٍ عامٍ باستجابةِ العلاجِ بغضِّ النّظرِ عن نوعِ المادّةِ البيولوجيّةِ يُعدُّ أمراً بالغ الأهميّةِ، ويساعدُ الأطبّاءَ على تصميمِ استراتيجيّاتٍ علاجيّةٍ مُناسبةٍ، ممّا قد يُحسّنُ النّتائجَ لمرضى الداءِ المعويّ الالتهابي [51].

أُجريت هذه الدراسة لتحديد دور المستويات المصلية القاعدية للإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 ودور التغير في هذه المستويات للتنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يتلقون العلاج البيولوجي (مضادات $TNF-\alpha$ ومضادات الإنترلوكين-12/الإنترلوكين-23). وكانت النتيجة الرئيسيّة للدراسة أنّ المستوى المصلي للإنترلوكين-6 يمكن أن يكون له دور في التنبؤ بالنتائج العلاجية. أظهرت الدراسة أنّ المستويات المصلية القاعدية للإنترلوكين-6 عند عتبة $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل قادرة على التنبؤ بمرضى الداء المعوي الالتهابي الذين حققوا استجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي بحساسية 66.7% ونوعية 81.8% ($P=0.011$)، وعلى وجه الخصوص، في مرضى التهاب القولون التقرحي (الحساسية 73.3% والنوعية 87.5%، $P=0.015$) دوناً عن مرضى داء كرون. لم تكن المستويات المصلية القاعدية للإنترلوكين-8 قادرة على تحديد مرضى التهاب القولون التقرحي أو مرضى داء كرون الذين حققوا استجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي.

تتفق نتائج دراستنا جزئياً مع دراسة Bertani وزملائه (إيطاليا، 2020) التي شملت 54 مريضاً IBD ممن عولجوا بدواء بيولوجي واحد مضاداً للإنترلوكين $\alpha 4\beta 7$ (فيدوليزوماب) [20]. في مرضى التهاب القولون التقرحي، سمحت مستويات الإنترلوكين-6 القاعدية التي تزيد عن 1.6 بيكوغرام/مل بتحديد المرضى الذين حققوا استجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج (الحساسية 79%، النوعية 60%، $P=0.012$)، وحددت مستويات الإنترلوكين-8 القاعدية التي تزيد عن 8.6 بيكوغرام/مل المرضى الذين حققوا استجابة سريريّة بحساسية 58% ونوعية 80% ($P=0.01$). أمّا في مرضى داء كرون، وعلى الرغم من عدم قدرة المستويات المصلية للإنترلوكينات في تحديد الاستجابة السريريّة، فقد سمحت مستويات الإنترلوكين-8 القاعدية الأكبر من 8.6 بيكوغرام/مل، ومستويات الإنترلوكين-6 القاعدية الأكبر من 1.6 بيكوغرام/مل بتحديد المرضى الذين حققوا سلبية CRP وسلبية كالبروتكتين بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي [20].

من ناحيةٍ أخرى، شملت دراسةً Nishida وزملائه (اليابان، 2017) 41 مريضاً مصاباً بالتهاب القولون التقرّحي ممّن عولجوا بإنفليكسيماب^[15]. حلّل الباحثون العلاقة بين المستويات المصلية القاعدية للإنترلوكين-6 والاستجابة السريريّة في نهاية فترة التّحريض (عند الأسبوع 14). على عكس نتائج دراستنا، كانت مستويات الإنترلوكين-6 القاعدية في المصل أخفض بشكل ملحوظ لدى المُستجيبين مقارنةً بغير المُستجيبين ($p=0.012$). حدّد التحليل مُتعدّد المتغيّرات أنّ مستوى الإنترلوكين-6 في المصل كان مرتبطاً ارتباطاً مُستقلاً بالاستجابة لإنفليكسيماب (نسبة الأرجحية 0.72، فاصل الثقة 95%، 0.96-0.54، $P=0.027$)^[15].

في دراستنا، انخفض مستوى الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 من بدء العلاج وحتى الأسبوع العاشر انخفاضاً مهماً إحصائياً. عند ملاحظة الفرق وفقاً للاستجابة السريريّة، أظهر الإنترلوكين-6 انخفاضاً مهماً إحصائياً لدى المُستجيبين، وارتفاعاً طفيفاً غير مهم إحصائياً لدى المرضى غير المُستجيبين. في حين أظهر الإنترلوكين-8 انخفاضاً مهماً إحصائياً لدى كلّ من المُستجيبين وغير المُستجيبين. من النتائج البارزة في هذه الدّراسة هي الارتباط بين انخفاض المستوى المصلي للإنترلوكين-6 في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج والاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً. حدّدت الدّراسة عدّة عتبات لمقدار الانخفاض للتنبؤ بالاستجابة السريريّة. على وجه التّحديد، تنبأ الانخفاض بمقدار ≤ 0.086 بيكوغرام/مل بالاستجابة السريريّة لمرضى الداء المعوي الالتهابي بحساسية 76.7% ونوعية 81.8% ($P=0.002$) و لمرضى داء كرون تحديداً بحساسية 80% ونوعية 100% ($P=0.048$). في حين تنبأ الانخفاض بمقدار ≤ 0.115 بيكوغرام/مل بالاستجابة السريريّة لمرضى التهاب القولون التقرّحي بحساسية 73.3% ونوعية 75% (نسبة الأرجحية 19.2، $P=0.015$). أظهر تحليل الانحدار اللوجستي مُتعدّد المتغيّرات المُصحّح أنّ انخفاض مُستوى الإنترلوكين-6 بمقدار ≤ 0.086 بيكوغرام/مل بعد 10 أسابيع من العلاج كان مؤشراً مُستقلاً وقوياً للاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من بدء العلاج البيولوجي (نسبة الأرجحية 4.1، فاصل ثقة 95% 11.02-1.6، $P=0.003$). بقيت هذه النتيجة

ذات دلالة إحصائية حتى بعد ضبط تأثير المتغيرات المحتملة الأخرى، بما في ذلك نوع المرض، ونوع الدواء، وفعاليّة المرض، والعمر، ومستوى CRP.

تتفق نتائج دراستنا مع دراسة Caviglia وزملائه (إيطاليا، 2020) التي أفادت أن مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين يُظهرون انخفاضاً في مستوى الإنترلوكين-6 من بداية العلاج البيولوجي (إنفليكسيماب، وأداليموماب، وفيدوليزوماب، وأوستكينوماب) وحتى الأسبوع العاشر لديهم احتماليّة أعلى بمقدار 4.7 ضعف لتحقيق استجابة سريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي مقارنةً بالمرضى الذين لم يُظهروا انخفاضاً في مستوى الإنترلوكين-6 [21]. في نفس الدراسة، وعلى الرغم من أن مستوى الإنترلوكين-8 قد انخفض انخفاضاً مهماً إحصائياً من بداية العلاج البيولوجي وحتى الأسبوع العاشر فقط لدى المُستجيبين (دوناً عن غير المُستجيبين)، إلا أن هذا الانخفاض لم يكن قادراً على التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 12 شهراً من العلاج البيولوجي في التحليل متعدد المتغيرات [21].

في دراسة Bertani وزملائه (إيطاليا، 2020)، كان انخفاض الإنترلوكين-6 بأكثر من 0.4 بيكوغرام/مل (نسبة الأرجحية 7.33) وانخفاض الإنترلوكين-8 بأكثر من 2.6 بيكوغرام/مل (نسبة الأرجحية 7) في الأسابيع العشرة الأولى من العلاج قادرين على التنبؤ بالاستجابة السريريّة لدى مرضى التهاب القولون القرحي دوناً عن مرضى داء كرون [20].

في دراسة Sato وزملائه (اليابان، 2015)، تم فحص المستويات المصلية لمُختلف السيتوكينات وتحديد الواسمات المُحتَمَلة التي تُنبئ بالاستجابة السريريّة بعد 26 أسبوعاً من العلاج بإنفليكسيماب لدى مرضى التهاب القولون التقرحي [16]. بعد 8 أسابيع من العلاج التّحريضي، انخفضت مستويات الإنترلوكين-8 في المصل انخفاضاً مهماً إحصائياً، ولم تتغير مستويات الإنترلوكين-6. من المثير للاهتمام أن مستويات الإنترلوكين-6 التي تقل عن 0.71 بيكوغرام/مل بعد 8 أسابيع من العلاج التّحريضي كانت قادرة على التنبؤ بالاستجابة السريريّة بعد 26 أسبوعاً من العلاج (الحساسية 92.3%، النوعيّة 71.4%، $P < 0.05$) [16].

الإنترلوكين-6 هو سيتوكينٌ مُتعدّد الوظائف له دورٌ محوريٌّ في العديد من تفاعلات الجهاز المناعي، بما في ذلك نموّ وتمايز الخلايا البائيّة المُنشّطة، وتحفيز الخلايا التائيّة وتكاثرها، وتمايز الخلايا التائيّة السامّة. ويبدو أنّ الخلايا الظهارية المعويّة، والبالعات وحيدة النوى في الصفيحة الخاصّة، والخلايا الميزانشيميّة، والخلايا اللمفاويّة التائيّة تُشكّل مصدراً رئيسياً للإنترلوكين-6 استجابةً لتنشيط مسارات الالتهاب، خاصّةً عبر عاملٍ نخر الورم-ألفا ($TNF-\alpha$) ومسار JAK-STAT في الداء المعوي الالتهابي [55]. يحدث نقل إشارة الإنترلوكين-6 عبر آليتين: التقليديّة والعبارة، تزيد الإشارات التقليديّة (عبر المستقبلات الغشائيّة) من الاستجابة الالتهابيّة وتنشيط الخلايا التائيّة المُساعدة ($Th17$). تمنع الإشارات العبارة (عبر المستقبلات القابلة للذوبان) موت الخلايا المُبرمج (apoptosis) للخلايا التائيّة، ممّا يُطيل الالتهاب. أي أنّ الإنترلوكين-6 يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالالتهاب المزمن في IBD [97]. تُظهر الدّراسات أنّ مستويات الإنترلوكين-6 مُرتفعة في مصلٍ ونسيجٍ مرضى داء كرون والتهاب القولون التقرّحي، وتتناسب مع شدة المرض [20]. في الدّراسة الحاليّة وُجدَ ارتباطٌ خطّي إيجابيٌّ مهمّ إحصائياً بين المستويات القاعدية للإنترلوكين-6 وفعاليّة التهاب القولون التقرّحي (حز Mayo الجزئي). تنبّط الأدوية البيولوجيّة إنتاج الإنترلوكين-6 عبر كبح الالتهاب العام. قد يكون لدى المرضى ذوي المستويات العالية من الإنترلوكين-6 التهابٌ أكثر نشاطاً، لذا فإنّ انخفاضه يعكس استجابةً أفضل للعلاج (كما وجدت الدراسة الحاليّة).

الإنترلوكين-8 هو كيموكين يُطلّقه البالعات والخلايا الظهارية بشكلٍ رئيسيٍّ، ويمارس وظائفه المقويّة للالتهاب من خلال تعزيز الانجذاب الكيميائي للعدلات إلى موقع الالتهاب. أي أنّ الإنترلوكين-8 يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالالتهاب الحاد [97]. في IBD، يرتفع الإنترلوكين-8 في الأنسجة المُلتهبة، لكنّه يعكسُ تفعيلاً غير نوعيٍّ للعدلات، وقد لا يرتبط بشكلٍ مباشرٍ بمسارات الالتهاب المزمن التي تستهدفها بعض الأدوية البيولوجيّة [110]. لا تستهدف مضادات $TNF-\alpha$ أو مضادات الإنترلوكين-23/12 مسار الإنترلوكين-8 مباشرةً، لذا فإنّ انخفاضه قد يكون ثانوياً لتراجع الالتهاب العام دون أن يكون

مُؤشراً نوعياً. يتأثّر الإنترلوكين-8 سريعاً بالخمج أو التّشيط المناعي العابر، ممّا يجعله أقلّ ثباتاً كواسم تنبؤيّ مقارنةً بالإنترلوكين-6^[110].

يعرضُ الجدول (26) مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

الجدول (26): مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	الدراسة الحالية	Bertani وزملائه [20]	Caviglia وزملائه [21]	Sato وزملائه [16]
السوريا	إيطاليا	إيطاليا	إيطاليا	اليابان
2025	2020	2020	2020	2015
41 مريض IBD (CD 18، UC 23)	54 مريض IBD (CD 14، UC 40)	60 مريض IBD (CD 43، UC 17)	21 مريض UC	
دراسةً تقدّميّة	دراسةً تقدّميّة	دراسةً تقدّميّة	طولية تقدّميّة	
إنفليكسيماب غوليموماب أوستيكينوماب	فيدوليزوماب	إنفليكسيماب أداليموماب أوستيكينوماب فيدوليزوماب	إنفليكسيماب	
دور الإنترلوكين-6 في التنبؤ بالاستجابة السريريّة في IBD				
المستوى القاعدي	يحدد مستوى IL-6 القاعدي $0.629 \leq$ بيكوغرام/مل الاستجابة السريرية بعد 12 شهراً من العلاج (حساسية 66.7%، نوعية 81.8%)	يحدد مستوى IL-6 القاعدي $1.6 <$ بيكوغرام/مل الاستجابة السريرية بعد 12 شهراً من العلاج (حساسية 79%، نوعية 60%)	لا دور	لا دور
الانخفاض اللاحق في المستوى المصلي	يحدد انخفاض مستوى IL-6 بمقدار $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل بعد 10 أسابيع من العلاج التّحريضي الاستجابة السريرية بعد 12 شهراً من العلاج (حساسية 76.7%، نوعية 81.8%) (نسبة الأرجحية 14.8)	يحدد انخفاض مستوى IL-6 بمقدار $0.4 \leq$ بيكوغرام/مل بعد 10 أسابيع من العلاج التّحريضي الاستجابة السريرية بعد 12 شهراً من العلاج (نسبة الأرجحية 7.33)	يزيدُ انخفاض مستوى IL-6 بعد 10 أسابيع من العلاج التّحريضي فرص الاستجابة السريرية بعد 12 شهراً من العلاج (نسبة الأرجحية 4.7)	يحدد مستوى IL-6 $>$ 0.71 بيكوغرام/مل بعد 8 أسابيع من العلاج التّحريضي الاستجابة السريرية بعد 26 أسبوعاً من العلاج (حساسية 92.3%، نوعية 71.4%)

الفصلُ الرَّابِعُ: الخلاصة، المحدّدات، والتوصيات

4-1- الخلاصة:

كان المستوى المصلّي القاعديّ للإنترلوكين-6 (≤ 0.629 بيكوغرام/مل في جميع مرضى الداء المعوي الالتهابي، وخاصّةً في التهاب القولون التقرّحي) مؤشراً فعّالاً للتنبؤ بالاستجابة السريريّة للعلاج البيولوجي.

وجدَ ارتباطٌ خطّي إيجابيٌّ مهمٌّ إحصائيّاً بين المستويات القاعدية للإنترلوكين-6 وفعاليّة التهاب القولون التقرّحي (حز Mayo الجزئي).

كانَ انخفاضُ مستوى الإنترلوكين-6 خلال الأسابيع العشرة الأولى من العلاج (≤ 0.086 بيكوغرام/مل) مؤشراً فعّالاً ومستقلاً للتنبؤ بالاستجابة السريريّة للعلاج البيولوجي.

على الرُغم من انخفاض مُستوى الإنترلوكين-8 بعدَ العلاج، لم يُظهر أيّ ارتباطٍ ذي دلالةٍ إحصائيّةٍ بالاستجابة السريريّة، ممّا يُقلّل من قيمته كعلامة تنبؤيّة.

4-2- المحدّدات:

لهذه الدّراسة عددٌ من القيود.

أولاً، العددُ المنخفضُ نسبياً لعينة البحث.

ثانياً، قد يكونُ قياسُ المُستويات الدّنيا للدواء البيولوجي في الدّم (trough levels) مُفيداً لتقييم العلاقة بين السيتوكينات المصلية والحركيّة الدوائيّة للدواء البيولوجي، على الرُغم من أنّ هذا التّقييم لا يُجرى على نطاقٍ واسعٍ في الممارسة العمليّة.

ثالثاً، الاعتمادُ على المقاييس السريريّة (مشعر هارفي-برادشو وحز Mayo الجزئي) في تأكيد الاستجابة السريريّة دون التأكيد بالتّظهير أو الواسمات الحيويّة الأخرى مثل كالبروتكتين البرازي، ممّا كانَ سيعزّزُ الدقّة. من شأن التّقييم بالمنظار بعدَ 12 شهراً أن يُحسّن من أهميّة النّتائج، حيثُ يسمحُ بجمع الخزعات لتقييم حتّى الشّفاء النّسيجي ومستويات السيتوكينات في الأنسجة، لكن رفض جزء من المرضى إجراء التّظهير كان عائقاً. من ناحيةٍ أخرى، تجدرُ الإشارةُ إلى أنّ الهدفَ الرّئيسي من هذه الدّراسة هو

تحديدُ واسِم حيويٍّ موثوقٍ وسهلٍ الاستخدام، قادرٍ على التنبؤ بالاستجابة السريّة للدواء البيولوجي في أقرب وقتٍ ممكن. لهذا السبب، تمّ التركيزُ فقط على الواسماتِ الحيويّة في المصل.

4-3- التوصيات:

أولاً، التوصياتُ السريّة:

تقتُرُ نتائجُ الدّراسة إجراءَ تحليلٍ لمستوى الإنترلوكين-6 المصلي لكلِّ مريضٍ قبلَ العلاجِ وبعدَ 10 أسابيعٍ كجزءٍ من المتابعة الروتينية. إذا لم يُلاحظ انخفاضٌ $0.086 \leq$ بيكوغرام/مل في مستوى الإنترلوكين-6 (لمرضى داء كرون) أو انخفاضٌ $0.115 \leq$ بيكوغرام/مل (لمرضى التهاب القولون التقرحي)، يُنصَحُ بالتفكيرِ بتبديلِ فئةِ الدواءِ مُبكراً أو تعديلِ الجرعة تحت إشرافٍ طبيّ.

ثانياً، التوصياتُ البحثيّة:

- إجراء دراساتٍ مستقبليةٍ بأعدادٍ أكبر من المرضى تدرسُ الدورَ التنبؤيَّ للسيتوكينات بشكلٍ مخصّصٍ لنوعِ الدواء البيولوجي.
- إجراء دراساتٍ مستقبليةٍ تستهدفُ إنشاءَ نموذجٍ تنبؤيٍّ رقميٍّ (predictive score) يحسّنُ الدقّة التنبؤيّة عبر دمجِ مستوى الإنترلوكين-6 مع واسماتٍ أخرى مثلَ CRP وكالبروتكتين.

المراجع:

1. 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.
2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 7247238.
3. Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, Lettini T, Cicco S, Candance PMV, et al. Histological Hallmarks of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases in the Era of Monoclonal Antibodies Therapy: New Insights and Perspectives. *Diagnostics*. 2021; 11(9):1570.
4. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019; 13(6): 604-616.
5. Schreiner P, Neurath MF, Ng SC, El-Omar EM, Sharara AI, Kobayashi T, et al. Mechanism-Based Treatment Strategies for IBD: Cytokines, Cell Adhesion Molecules, JAK Inhibitors, Gut Flora, and More. *Inflamm Intest Dis*. 2019; 4(3): 79-96.
6. Danese S. Immune and nonimmune components orchestrate the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300(5): 716-722.
7. Xue JC, Hou XT, Zhao YW, Yuan S. Biological agents as attractive targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025; 1871(3): 167648.
8. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012; 142(5): 1102-1111.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 85-95.
10. Sands BE, Schreiber S, Lirio RA. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. Reply. *N Engl J Med*. 2020; 382: 93-94.
11. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2020; 14: 23-32.
12. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25(12): 1896-1905.
13. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 685-698.
14. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(33): 3681-3694.
15. Nishida Y, Hosomi S, Watanabe K, Watanabe K, Yukawa T, Otani K, et al. Serum interleukin-6 level is associated with response to infliximab in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53(5): 579-585.

16. Sato S, Chiba T, Nakamura S, Matsumoto T. Changes in cytokine profile may predict therapeutic efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30(10): 1467-1472.
17. Harvey RF, Bradshaw MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980; 1(8178): 1134-1135.
18. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(12): 1660-1666.
19. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(9): 1324-1338.
20. Bertani L, Caviglia GP, Antonioli L, Pellicano R, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Serum Interleukin-6 and -8 as Predictors of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2020; 9(5): 1323.
21. Caviglia GP, Rosso C, Stalla F, Rizzo M, Massano A, Abate ML, et al. On-Treatment Decrease of Serum Interleukin-6 as a Predictor of Clinical Response to Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2020; 9(3): 800.
22. Obratsov IV, Shirokikh KE, Obratsova OI, Shapina MV, Wang MH, Khalif IL. Multiple Cytokine Profiling: A New Model to Predict Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25(3): 524-531.
23. 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.
24. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(3): 384-413.
25. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017; 82(1): 46-84.
26. 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.
27. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769-2778.
28. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1559-1568.
29. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County,

- Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(6): 857-863.
30. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022; 162(4): 1147-1159.
 31. Diez-Martin E, Hernandez-Suarez L, Muñoz-Villafranca C, Martin-Souto L, Astigarraga E, Ramirez-Garcia A, et al. Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(13): 7062.
 32. 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.
 33. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3): 224-234.
 34. Chen X, Zhou Z, Zhang Y, Cheng X, Guo X, Yang X. NOD2/CARD15 gene polymorphisms and sarcoidosis susceptibility: review and meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018; 35(2): 115-122.
 35. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther*. 2024; 28(1): 27-35.
 36. Chen SL, Li CM, Li W, Liu QS, Hu SY, Zhao MY, et al. How autophagy, a potential therapeutic target, regulates intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2023; 14: 1087677.
 37. Hernandez-Suarez L, Diez-Martin E, Egiguren-Ortiz J, Fernandez R, Etxebarria A, Astigarraga E, et al. Serological Antibodies against Kidney, Liver, and Spleen Membrane Antigens as Potential Biomarkers in Patients with Immune Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): 2025.
 38. Chen Y, Cui W, Li X, Yang H. Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021; 12: 761981.
 39. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020; 12(4): 944.
 40. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023; 13(3): e065186.
 41. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022; 10(10): 1047-1053.
 42. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(2): 144-164.
 43. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9): 2471.

44. Stallmach A, Atreya R, Grunert PC, Stallhofer J, de Laffolie J, Schmidt C. Treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2023; 120(24): 768-778.
45. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 765474.
46. Neurath M. Thiopurines in IBD: What Is Their Mechanism of Action? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010; 6(7): 435-436.
47. Park J, Cheon JH. Updates on conventional therapies for inflammatory bowel diseases: 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF- α . *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):895-905.
48. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(3): 1-106.
49. Allen PB, Olivera P, Emery P, Moulin D, Jouzeau JY, Netter P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(8): 1058-1072.
50. Ozaki K, Leonard WJ. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem*. 2002; 277(33): 29355-29358.
51. Caviglia GP, Ribaldone DG, Nicolosi A, Pellicano R. Cytokines and Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology Insights*. 2021; 12(4): 443-445.
52. Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity*. 2019; 50(4): 992-1006.
53. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal Immunol*. 2014; 7(1): 6-19.
54. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, et al. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs*. 2020; 34(6): 713-721.
55. Bertani L, Antonioli L, Fornai M, Tapete G, Baiano Svizzero G, Marchi S, et al. Evaluation of cytokine levels as putative biomarkers to predict the pharmacological response to biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019; 65(4): 298-308.
56. Keubler LM, Buettner M, Häger C, Bleich A. A Multihit Model: Colitis Lessons from the Interleukin-10-deficient Mouse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(8): 1967-1975.
57. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2019; 8(11): 1970.
58. Pugliese D, Privitera G, Pizzolante F, Gasbarrini A, Guidi L, Armuzzi A. Therapeutic drug monitoring with vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019; 65(4): 280-290.
59. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(2): 199-212.

60. Allocca M, Fiorino G, Gilardi D, Preatoni P, Papa A, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies in Ulcerative Colitis: Primi Inter Pares? [Curr Drug Targets](#). 2018; 19(7): 748-756.
61. Ribaldone DG, Caviglia GP, Abdulle A, Pellicano R, Ditto MC, Morino M, et al. Adalimumab Therapy Improves Intestinal Dysbiosis in Crohn's Disease. [J Clin Med](#). 2019; 8(10):1646.
62. Hossain A, Lördal M, Olsson AE, Storlåhls A, Aleman S, Eberhardson M, et al. Sustained clinical benefit, improved quality of life, and reduced intestinal surgery from maintenance infliximab treatment in inflammatory bowel disease. [Scand J Gastroenterol](#). 2020; 55(2):178-183.
63. Yang HH, Huang Y, Zhou XC, Wang RN. Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. [World J Clin Cases](#). 2022; 10(18): 6091-6104.
64. Taxonera C, Iborra M, Bosca-Watts MM, Rubio S, Nantes Ó, Higuera R, et al. Early dose optimization of golimumab induces late response and long-term clinical benefit in moderately to severely active ulcerative colitis. [Curr Med Res Opin](#). 2019; 35(7): 1297-1304.
65. Jensen MK, Pers TH, Dworzynski P, Girman CJ, Brunak S, Rimm EB. Protein interaction-based genome-wide analysis of incident coronary heart disease. [Circ Cardiovasc Genet](#). 2011; 4(5): 549-556.
66. McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. [Gut](#). 2007; 56(10): 1333-1336.
67. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. [Nat Immunol](#). 2012; 13(8): 722-728.
68. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. [Gut](#). 2012; 61: 1693-700.
69. Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. [Gastroenterology](#). 2017; 153: 77-86.
70. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panes J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. [Lancet](#). 2017; 389: 1699-1709.
71. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Hibi T, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of continued treatment with mirikizumab in a phase 2 trial of patients with ulcerative colitis. [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2022; 20: 105-115.
72. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. [Lancet Neurol](#). 2017; 16: 925-933.
73. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol](#). 2016; 310: 155-162.

74. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbach T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 266-275.
75. Atreya R, Neurath MF. Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(11): 790-802.
76. Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, Calabrese E, Marafini I, Cretella M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e54562.
77. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(10):2179-2191.
78. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(4): 394-409.
79. Singh S, George J, Boland BS, Castele NV, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(6): 635-643.
80. Privitera G, Pugliese D, Rapaccini GL, Gasbarrini A, Armuzzi A, Guidi L, et al. Predictors and early markers of response to biological therapies in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021; 10(4): 853.
81. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(9): 831-842.
82. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, et al. Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(9): 2121-2126.
83. Bertani L, Tricò D, Pugliese D, Privitera G, Linsalata G, Zanzi F, et al. Serum triiodothyronine-to-thyroxine (T3/T4) ratio predicts therapeutic outcome to biological therapies in elderly IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 53(3).
84. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeus FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(8): 866-875.
85. Arias MT, Castele NV, Vermeire S, Overstraeten AD, 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.
86. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, Felice C, Pugliese D, Mocci G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease: prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(11): 974-979.

87. Papamichael K, Rivals-Lerebours O, Billiet T, Castele NV, Gils A, Ferrante M, et al. Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(9): 1015-1023.
88. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(1): 189-199.
89. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, Cornillie FJ, D'Haens GR, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(8): 1525-1532.
90. Burke KE, Khalili H, Garber J, Haritunians T, McGovern DP, Xavier RJ, et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(8): 1840-1848.
91. Mitrev N, Castele NV, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(11-12): 1037-1053.
92. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(5): 341-353.
93. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(3): 522-530.
94. Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T, Chopra P, Vatanen T, Srivatsa A, et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2016; 8(1): 1-13.
95. Zhuang X, Tian Z, Feng R, Li M, Li T, Zhou G, et al. Fecal microbiota alterations associated with clinical and endoscopic response to infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(11): 1636-1647.
96. Aden K, Rehman A, Waschina S, Pan WH, Walker A, Lucio M, et al. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2019; 157(5): 1279-1292.
97. Aebischer D, Bartusik-Aebischer D, Przygórzewska A, Oleś P, Woźnicki P, Kawczyk-Krupka A. Key Interleukins in Inflammatory Bowel Disease-A Review of Recent Studies. *Int J Mol Sci*. 2024; 26(1): 121.
98. Alhendi A, Naser SA. The dual role of interleukin-6 in Crohn's disease pathophysiology. *Front Immunol*. 2023; 14: 1295230.
99. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut*. 2019; 68: 40-48.

100. Gesiorowski A, Ettich J, Werner J, Wittich C, Pieper S, Padrini G, et al. Bispecific soluble cytokine receptor-nanobody fusions inhibit Interleukin (IL)-6 trans-signaling and IL-12/23 or tumor necrosis factor (TNF) signaling. *J Biol Chem.* 2023; 299: 105343.
101. Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, Małecka-Wojcieszko E. Role of Serum Interleukin-6, Interleukin-1 β and Interleukin-10 in Assessment of Disease Activity and Nutritional Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2023;12: 5956.
102. Chen Y, Li H, Feng Q, Shen J. Development and Validation of an Interleukin-6 Nomogram to Predict Primary Non-response to Infliximab in Crohn's Disease Patients. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 654985.
103. Brandt E, Colombel JF, Ectors N, Gambiez L, Emilie D, Geboes K, et al. Enhanced production of IL-8 in chronic but not in early ileal lesions of Crohn's disease (CD). *Clin Exp Immunol.* 2000; 122(2): 180-185.
104. Vebr M, Pomahačová R, Sýkora J, Schwarz J. A Narrative Review of Cytokine Networks: Pathophysiological and Therapeutic Implications for Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Biomedicines.* 2023; 11(12): 3229.
105. Mazzucchelli L, Hauser C, Zraggen K, Wagner H, Hess M, Laissue JA, Mueller C. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation. *Am J Pathol.* 1994; 144(5): 997-1007.
106. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55(6): 749-753.
107. Thomas PWA, Smits LJT, Te Groen M, West RL, Russel MGVM, Jansen JM, et al. De-escalation of biological therapy in inflammatory bowel disease patients following prior dose escalation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 34(5): 488-495.
108. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; 35(4): 302-310.
109. Bar-Gil Shitrit A, Ben-Ya'acov A, Siterman M, Waterman M, Hirsh A, Schwartz D, ET AL. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: A multicenter Israeli study. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(4): 418-424.
110. Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2024; 24(8): 559-576.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ بعنوان "دور الإنترنت-6 والإنترنت-8 كمُشعراتٍ تنبؤيّةٍ للاستجابة السريّة على العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي"، وندعوكَ للمشاركة في هذا البحث ولكَ مُطلقُ الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذَ قرارَكَ نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- سيتمّ الاطّلاعُ على المعلومات من ملفك الطّبّي من قبلِ الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن تُنشرَ أيّة معلومات متعلّقة بك ذات طابعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلمَ أنّ عدمَ موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثّر على تدبيرِ مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يُرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأتُ المعلومات الواردة أعلاه وكانَ لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنعةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب
التوقيع:

اسم الباحث: د. باسل محمود داوود
التوقيع:

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

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث

دورُ الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 كمُشعراتٍ تنبؤيّةٍ للاستجابة السّريريّة على
العلاج البيولوجي عندَ مرضى الدّاءِ المعوي الالتهابي

د. باسل داوود

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التّشخيص:		
التّدخين:		
مدّة الإصابة بالمرض:		
تصنيف مونتريال		
L1:	E1:	
L2:	E2:	
L3:	E3:	
L4:		
فعاليّة المرض قبل بدء العلاج (T0)		
HBI:	حرز Mayo الجزئي:	
نوعُ العلاج البيولوجي:		
التحاليل المخبريّة عندَ القبول (T0)		
الإنترلوكين-6:	CRP:	
الإنترلوكين-8:		
مستوى السيٲوكينات بعد 10 أسابيع (T1)		
الإنترلوكين-6:	الإنترلوكين-8:	
فعاليّة المرض بعد 12 شهراً من العلاج (T2)		
HBI:	حرز Mayo الجزئي:	

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



Role of Interleukin-6 and Interleukin-8 as Predictors of Response to Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases

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

**Graduate student preparation
Basel Mahmoud Daoud**

**Supervisor
Prof. Dr. Raed Abouharb**

**2024 – 2025
1446 – 1447**

(Abstract)

Background: While the armamentarium for inflammatory bowel disease (IBD) treatment is constantly expanding—with new drugs targeting different pathogenetic pathways—there is still a significant proportion of patients who do not respond to therapy.

Aim: This study aimed to evaluate whether serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) could predict the clinical response to biologic treatment after 12 months of therapy in patients with IBD.

Materials and methods: This was a prospective cohort study, conducted at Al-Mouwasat University Hospital, Damascus, Syria during the period between January 2023 and July 2025. We prospectively enrolled 41 consecutive patients with IBD, 23 with ulcerative colitis (UC) and 18 with Crohn's disease (CD), who were eligible to treatment with biologics. The serum levels of IL-6 and IL-8 were determined before starting biologics (T0) and after 10 weeks of therapy (T1). Clinical response treatment after 12 months of therapy was defined as a decrease in the Harvey-Bradshaw index score greater than or equal to 3 or in the partial Mayo score greater than or equal to 2, in absence of corticosteroid therapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for used to test the ability of IL-6 and IL-8 to discriminate between patients who achieved the outcomes from those who did not. Diagnostic accuracy has been reported as area under the curve (AUC) value

Results: In the overall cohort, baseline IL-6 ≥ 0.629 pg/ml and IL-6 decrease ≥ 0.086 pg/mL in the first 10 weeks of therapy were able to predict clinical response (AUC = 0.745, sensitivity = 66.7%, specificity = 81.8%, $p = 0.011$), (AUC = 0.821, sensitivity = 76.7%, specificity = 81.8%, $p = 0.002$), respectively.

Although interleukin-8 showed a significant reduction from baseline to week 10 of treatment, but no association with therapy response was observed.

In patients with ulcerative colitis, baseline IL-6 ≥ 0.629 pg/ml and IL-6 decrease ≥ 0.115 pg/mL in the first 10 weeks of therapy were able to predict clinical response (AUC = 0.816, sensitivity = 73.3%, specificity = 87.5%, $p = 0.015$), (AUC = 0.758, sensitivity = 73.3%, specificity = 75%, $p = 0.035$), respectively.

In patients with Crohn's disease, IL-6 decrease ≥ 0.086 pg/mL in the first 10 weeks of therapy was able to predict clinical response (AUC = 0.933, sensitivity = 80%, specificity = 100%, $p = 0.045$).

Conclusion: Our study highlights a potential clinical role of serum cytokine levels (especially interleukin-6) for the prediction of clinical response in IBD patients treated with biologics.

Keywords: Crohn's disease, cytokines, serum, ulcerative colitis, interleukin-6, clinical response.