



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الأوستيكنوماب كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة للداء المعوي الالتهابي

Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for inflammatory bowel disease

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد طالب الدراسات العليا

علي محمود سليمان

إشراف

المدرس الدكتور أحمد وسوف

كلية الطب البشري جامعة دمشق 2024

قرار لجنة الحكم

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر والتقدير لجميع اساتذتي الكرام في قسم الأمراض الهضمية في جامعة دمشق وأخصّ بالشكر الدكتور أحمد وسوف لتفضّله بالإشراف على هذا البحث العلميّ والشكر العميق للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة ومناقشة البحث.

الفهرس

17.....	الملخص
19.....	الجزء التمهيدي (الإطار العام)
19.....	1-المقدمة
19.....	2-بعض الدراسات السابقة
21.....	3- المشكلة البحثية والتساؤلات
21.....	4-هدف البحث
21.....	5-أهمية البحث
21.....	6-مسوغات البحث
21.....	7-محددات البحث
22.....	8-حدود البحث
22.....	9-مناهج البحث وأدواته
23.....	10-مكونات البحث
24.....	الجزء الأول: القسم النظري
25.....	الفصل الأول: الداء المعوي الالتهابي وآلية حدوثه
25.....	1-1- التعريف
25.....	1-2- الآلية المرضية في الداء المعوي الالتهابي
26.....	1-2-1- الميكروبات المطاعمة والداء المعوي الالتهابي
26.....	1-2-2- التنظيم المناعي

- 27.....العوامل الوراثية. 3-2-1
- 28.....المناعة الخلوية والخطية. 4-2-1
- 28.....الشلل الالتهابي في الداء المعوي الالتهابي. 5-2-1
- 29.....تجنيد الخلايا المناعية إلى مخاطية الأمعاء. 6-2-1
- 30.....الخلايا التائية المستقلة والوسائط الالتهابية في الداء المعوي الالتهابي. 7-2-1
- 33.....الفصل الثاني: الوبائيات وعوامل الخطورة.
- 33.....الوبائيات. 1-2
- 33.....1-1-2 التوزيع السكاني.
- 33.....1-1-1-2 العمر.
- 34.....2-1-1-2 الجنس.
- 34.....3-1-1-2 العرق.
- 34.....2-2 عوامل الخطورة.
- 34.....1-2-2 عوامل وراثية.
- 35.....2-2-2 عوامل متعلقة بنمط الحياة.
- 35.....1-2-2-2 التدخين.
- 35.....2-2-2-2 النشاط البدني.
- 36.....3-2-2-2 العوامل الغذائية.
- 36.....4-2-2-2 مدة النوم.
- 36.....3-2-2 الأدوية.

36.....	2-2-3-1- الصادات
36.....	2-2-3-2- مضادات الالتهاب اللاستيرويدية
37.....	2-2-3-3- موانع الحمل الفموية
37.....	2-2-4- عوامل خطورة أخرى
37.....	2-2-4-1- استئصال الزائدة الدودية
38.....	2-2-4-2- البدانة
38.....	الفصل الثالث: التظاهرات السريرية
38.....	1-3- داء كرون
38.....	3-1-1- الأعراض
38.....	3-1-1-1- الألم البطني
40.....	3-1-1-2- الاسهال
40.....	3-1-1-3- النزف
40.....	3-1-2- توضع الإصابة
41.....	3-1-3- سلوك المرض
41.....	3-1-3-1- النواسير والخراجات
42.....	3-1-3-2- التضيقات
42.....	3-1-3-3- داء ما حول الشرج
43.....	3-2- التهاب الكولون القرحي
43.....	3-2-1- الأعراض

43.....	3-2-2- الاختلاطات
43.....	3-2-2-1- النزف الشديد
44.....	3-2-2-2- التهاب الكولون الخاطف والكولون العرطل السمي
44.....	3-2-2-3- الانتقاب
44.....	3-3- التظاهرات خارج الهضمية للداء المعوي الالتهابي
45.....	3-3-1- الإصابة العضلية الهيكلية
45.....	3-3-2- الإصابة الجلدية المخاطية
45.....	3-3-3- الإصابة العينية
45.....	3-3-4- الإصابة الكبدية الصفراوية
45.....	3-3-5- الإصابة الدموية الوعائية
45.....	3-4- تصنيف المرض
45.....	3-4-1- تصنيف مونتريال لداء كرون
46.....	3-4-2- تصنيف مونتريال لالتهاب الكولون القرحي
48.....	الفصل الرابع: تشخيص وتقييم فعالية المرض
48.....	4-1- الدراسة المخبرية
48.....	4-1-1- تحليل الدم
48.....	4-1-2- تحليل البراز
48.....	4-1-3- كالبروتاكتين البراز
48.....	4-2- الاختبارات التشخيصية

48.....	4-2-1- التظير الهضمي
49.....	4-2-1- داء كرون
50.....	4-2-1- التهاب الكولون القرقي
51.....	4-2-2- الاستقصاءات الشعاعية
51.....	4-2-2-1- تصوير الأمعاء بالطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي
51.....	4-2-2-2- تصوير الأمعاء بالأمواج فوق الصوتية
52.....	4-3- تقييم فعالية المرض
54.....	الفصل الخامس: العلاج
55.....	5-1- الأمينوساليسيلات
55.....	5-1-1- الأمينوساليسيلات في علاج داء كرون
55.....	5-2-1- الأمينوساليسيلات في علاج التهاب الكولون القرقي
55.....	5-2-1-1- العلاجات القموية
57.....	5-2-2-1- العلاجات المقدمة عن طريق المستقيم
58.....	5-2- القشرانيات السكرية (الستيروئيدات)
58.....	5-2-1- الستيروئيدات في علاج داء كرون
60.....	5-2-2- الستيروئيدات في علاج التهاب الكولون القرقي
60.....	5-2-2-1- العلاجات القموية
61.....	5-2-2-2- العلاجات المقدمة عن طريق المستقيم
62.....	5-3- معدلات المناعة

- 62..... 5-3-1- الثيوبورينات
- 63..... 5-3-1-1- الثيوبورين في علاج داء كرون
- 66..... 5-3-1-2- الثيوبورين في علاج التهاب الكولون القرصي
- 66..... 5-3-2- الميثوتريكسات
- 66..... 5-3-2-1- الميثوتريكسات في علاج داء كرون
- 68..... 5-3-2-2- الميثوتريكسات في علاج التهاب الكولون القرصي
- 68..... 5-3-3- السيكلوسبورين
- 71..... 5-4- العلاجات البيولوجية
- 71..... 5-4-1- مضادات العامل المنخر للورم
- 72..... 5-4-1-1- الانفليكسيماب
- 72..... 5-4-1-2- الأداليموماب
- 73..... 5-4-1-3- السيرتوليزوماب
- 73..... 5-4-1-4- الغوليموماب
- 73..... 5-4-1-5- الآثار الجانبية لمضادات العامل المنخر للورم
- 76..... 5-4-1-6- تحسين الاستجابة لمضادات العامل المنخر للورم
- 78..... 5-4-2- العوامل المضادة للإنترجرين
- 78..... 5-4-2-1- ناتاليزوماب
- 78..... 5-4-2-2- فيدوليزوماب
- 79..... 5-4-3- العوامل المضادة للإنترلوكين 12 و 23

79.....	5-4-3-1 الأوستيكونوماب
80.....	5-4-4- مضادات الكيناز
80.....	5-4-4-1 التوفاسيتينيب
82.....	الجزء الثاني: القسم العملي
83.....	الفصل الأول: خطة البحث
83.....	1-1- مقدمة البحث
83.....	1-2- المشكلة البحثية والتساءلات
83.....	1-3- هدف البحث
84.....	1-4 أهمية البحث
84.....	1-5 مواد وطرائق الدراسة
86.....	1-6- تحليل البيانات
86.....	1-6-1 الإحصاء الوصفي
87.....	1-6-2 الإحصاء الاستدلالي
88.....	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج
88.....	2-1- وصف العينة المدروسة
88.....	2-1-1 وصف العينة المدروسة حسب مجموعة المرضى
89.....	2-1-2 وصف العينة المدروسة حسب الجنس
90.....	2-1-3 وصف العينة المدروسة حسب العمر
91.....	2-1-4 وصف العينة المدروسة حسب التدخين

- 92.....وصف العينة المدروسة حسب الأمراض المرافقة. 5-1-2
- 94.....وصف العينة المدروسة حسب مدة الإصابة. 6-1-2
- 95.....وصف العينة المدروسة حسب المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي. 7-1-2
- 96.....وصف العينة المدروسة حسب نقاط المشعر القاعدي. 8-1-2
- 98.....النتائج. 2-2
- 98.....نقاط المشعر القاعدي بعد الزيارة الأولى من العلاج. 1-2-2
- 100.....الزيارة الثانية. 2-2-2
- 100.....الأعراض. 1-2-2-2
- 101.....الخضاب HB. 2-2-2-2
- 103.....الكريات البيض WBC. 3-2-2-2
- 103.....البروتين الارتكاسي CRP C. 4-2-2-2
- 105.....الزيارة الثالثة. 3-2-2
- 105.....الأعراض. 1-3-2-2
- 106.....الخضاب HB. 2-3-2-2
- 107.....الكريات البيض WBC. 3-3-2-2
- 108.....البروتين الارتكاسي CRP C. 4-3-2-2
- 108.....الزيارة الرابعة. 4-2-2
- 108.....الأعراض. 1-4-2-2
- 109.....الخضاب HB. 2-4-2-2

110.....	3-4-2-2-الكريات البيض WBC
111.....	4-4-2-2-البروتين الارتكاسي CRP C
111.....	5-2-2-الزيارة الخامسة
111.....	1-5-2-2-الأعراض
113.....	2-5-2-2-الخضاب HB
114.....	3-5-2-2-الكريات البيض WBC
115.....	4-5-2-2-البروتين الارتكاسي CRP C
116.....	6-2-2-نقاط المشعر القاعدي بعد الزيارة السادسة من العلاج
118.....	3-2-الدراسة التحليلية
118.....	1-3-2-مقارنة نقاط المشعر قبل العلاج وبعد الزيارة الأولى
120.....	2-3-2-مقارنة نقاط المشعر قبل العلاج وبعد الزيارة السادسة
123.....	3-3-2-العلاقة بين الاستجابة بعد 48 أسبوع والمتغيرات الديموغرافية
125.....	4-3-2-العلاقة بين الاستجابة ومدة الإصابة والعمر
126.....	الفصل الثالث: المناقشة
135.....	الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات
136.....	المراجع
171.....	الملاحق

فهرس الجداول

46	الجدول رقم (1): تصنيف مونتريال لداء كرون
46	الجدول رقم (2): تصنيف مونتريال لالتهاب الكولون القرقي
88	الجدول رقم (3): توزيع عينة الدراسة مجموعة المرضى
89	الجدول رقم (4): توزيع عينة الدراسة حسب الجنس
90	الجدول رقم (5): توزيع عينة الدراسة حسب العمر
91	الجدول رقم (6): توزيع عينة الدراسة حسب التدخين
93	الجدول رقم (7): توزيع عينة الدراسة حسب الأمراض المرافقة
94	الجدول رقم (8): توزيع عينة الدراسة حسب مدة الإصابة
95	الجدول رقم (9): توزيع عينة الدراسة حسب المعالين سابقاً بعلاج بيولوجي
96	الجدول رقم (10): توزيع عينة الدراسة حسب نقاط مشعر مايو القاعدي
97	الجدول رقم (11): توزيع عينة الدراسة حسب معر هارفي برادشو القاعدي
98	الجدول رقم (12): نقاط مشعر مايو بعد الزيارة الأولى
99	الجدول رقم (13): نقاط مشعر هارفي برادشو بعد الزيارة الأولى
100	الجدول رقم (14): أعراض المرضى في الزيارة الثانية
102	الجدول رقم (15): قيم الخصاب في الزيارة الثانية
103	الجدول رقم (16): تعداد الكريات البيض في الزيارة الثانية
104	الجدول رقم (17): قيم البروتين الارتكاسي C في الزيارة الثانية
105	الجدول رقم (18): أعراض المرضى في الزيارة الثالثة

- الجدول رقم (19): قيم الخضاب في الزيارة الثالثة 106
- الجدول رقم (20): تعداد الكريات البيض في الزيارة الثالثة 107
- الجدول رقم (21): أعراض المرضى في الزيارة الرابعة 108
- الجدول رقم (22): قيم الخضاب في الزيارة الرابعة 109
- الجدول رقم (23): تعداد الكريات البيض في الزيارة الرابعة 110
- الجدول رقم (24): أعراض المرضى في الزيارة الخامسة 112
- الجدول رقم (25): قيم الخضاب في الزيارة الخامسة 113
- الجدول رقم (26): تعداد الكريات البيض في الزيارة الخامسة 114
- الجدول رقم (27): قيم البروتين الارتكاسي C في الزيارة الخامسة 115
- الجدول رقم (28): نقاط مشعر مايو في الزيارة السادسة 116
- الجدول رقم (29): نقاط مشعر هارفي برادشو في الزيارة السادسة 117
- الجدول رقم (30): مقارنة نقاط مشعر مايو قبل العلاج وبعد الزيارة الأولى 118
- الجدول رقم (31): مقارنة نقاط مشعر هارفي برادشو قبل العلاج وبعد الزيارة الأولى 119
- الجدول رقم (32): مقارنة نقاط مشعر مايو قبل العلاج وبعد الزيارة السادسة 120
- الجدول رقم (33): مقارنة نقاط مشعر هارفي برادشو قبل العلاج وبعد الزيارة السادسة 121
- الجدول رقم (34): العلاقة بين الاستجابة بعد 48 أسبوع من العلاج والمتغيرات الديموغرافية 123
- الجدول رقم (35): العلاقة بين الاستجابة بعد 48 أسبوع من العلاج ومدة الإصابة والعمر 125

قائمة المصطلحات والاختصارات

IBD	Inflammatory Bowel Disease	الداء المعوي الالتهابي
CD	Crohn's Disease	داء كرون
UC	Ulcerative Colitis	التهاب الكولون القرصي
Th	T-helper cells	الخلايا التائية المساعدة
IL	Interleukin	الانترلوكين
TNF	Tumor Necrosis Factor	العامل المنخر للورم
INF	Interferon	الإنترفيرون
MHC	Major Histocompatibility Complex	معقد التوافق النسيجي الكبير
APC	Antigen Presenting Cells	الخلايا المقدمة للمستضد
NSAIDs	Non-steroidal anti-Inflammatory Drugs	مضادات الالتهاب اللاستيرويدية
COX	Cyclooxygenase	انزيم الأكسدة الحلقية
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	سرعة تنقل الكريات الحمراء
CT	Computer Tomography	التصوير المقطعي المحوسب
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
IUS	Intestinal Ultrasound Imaging	تصوير الأمعاء بالأمواج فوق الصوتية
ASA	Aminosalicylates	أمينوساليسيلات
AZA	Azathioprine	أزاثيوبرين
MP	Mercaptopurine	ميركابتبورين
MMP	Methylmercaptopurine	ميثيل ميركابتبورين
TG	Thioguanine	ثيوغوانين
TPMT	Thiopurine methyltransferase	ناقلة ميثيل الثيوبورين
MTX	Methotrexate	ميثوتريكسات
CSA	Cyclosporine	سيكلوسبورين
IFX	Infliximab	الإنفليكسيماب
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer	سرطان الجلد غير الميلانيني

RCT	Randomized Controlled Trials	تجربة معشاة ذات شواهد
ATI	Antibodies To Infliximab	الأجسام المضادة للإنفليكسيماب
ANA	Antinuclear Antibodies	الأجسام المضادة للنواة
WBC	White Blood Cells	الكريات البيض
Hb	Haemoglobin	الكريات الحمر
CRP	C-Reactive Protein	C البروتين الارتكاسي

الملخص

خلفية البحث: الداء المعوي الالتهابي مرض يتصف بالتهاب مزمن وناكس في السبيل الهضمي ويشمل داء كرون والتهاب الكولون القرقي، يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الهضمية وخارج الهضمية التي تؤثر بشكل كبير على نوعية حياة المرضى وتؤدي إلى تصاعد تكاليف الرعاية الصحية. تشمل العلاجات التقليدية للداء المعوي الالتهابي الأمينوساليسيلات aminosalicylates والستيرويدات corticosteroids ومعدلات المناعة immunomodulators، ومع ذلك فإن هذه العلاجات لا تؤدي إلى نتائج إيجابية عند جميع المرضى وعند فشل هذه العلاجات لا يبقى لدينا سوى الخيارات الجراحية، لذلك ظهرت استراتيجيات علاجية جديدة أهمها العوامل البيولوجية biologic agents، ومن أحدث العوامل البيولوجية المستخدمة في علاج الداء المعوي الالتهابي الأوستيكنوماب ustekinumab

هدف البحث: يهدف البحث إلى تقييم فعالية الأوستيكنوماب كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرقي عند استخدامه كخط أول أو خط ثاني بعد فشل علاجات بيولوجية سابقة.

المواد والطرائق: أجريت دراسة حشدية مستقبلية على 47 مريضاً مشخصاً لهم داء معوي التهابي (26 مريضاً داء كرون و21 مريضاً التهاب كولون قرقي) خلال الفترة من 2020/6/1م حتى 2021/6/1م من المرضى المقبولين في الشعبة الهضمية والمراجعين للعيادة الهضمية الذين تلقوا العلاج بالأوستيكنوماب في مستشفى المواساة الجامعي، الذين لديهم هجمة متوسطة إلى شديدة حسب مؤشر هارفي برادشو ≤ 8 نقاط عند مرضى داء كرون ومشر مايو ≤ 6 نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرقي وأعمارهم أكبر 18 سنة، تم إعطاء الجرعة الأولى من الأوستيكنوماب وريدياً حسب وزن الجسم (الوزن > 55 كغ : 260 ملغ، الوزن بين 55 كغ و85 كغ : 390 ملغ، الوزن < 85 كغ : 520 ملغ) وتقييم الاستجابة بعد 8 أسابيع، المرضى الذين حدثت لديهم استجابة (انخفاض مؤشر هارفي برادشو ≤ 3 نقاط عن الرقم القاعدي أو أن يكون أقل من 5 نقاط عند مرضى داء كرون، انخفاض مؤشر مايو الجزئي (دون تنظير) ≤ 2 نقطة عند مرضى التهاب الكولون القرقي) تم إعطاؤهم جرعة الصيانة من الأوستيكنوماب 90 ملغ تحت الجلد كل 8 أسابيع، مع إجراء تقييم سريري ومخبري (CBC, CRP) كل 8 أسابيع مع الاستمرار بعلاج الصيانة حتى في حال تطور أعراض. بعد 48 أسبوع تم تقييم مرضى داء كرون حسب مؤشر هارفي برادشو ومرضى التهاب الكولون حسب مؤشر مايو الكامل.

النتائج: جميع مرضى الدراسة حققوا معايير الاستجابة بعد 8 أسابيع من العلاج الهجومي، بينما بلغت نسبة مرضى داء كرون الذين حققوا معايير الاستجابة بعد 48 أسبوع من العلاج (69.2%)، وبلغت نسبة مرضى التهاب الكولون

القرحي الذين حققوا معايير الاستجابة بعد 48 أسبوع من العلاج (66.7%)، لم تلاحظ تأثيرات جانبية للعلاج عند أي مريض.

الاستنتاجات: يعتبر الأوستيكنوماب فعالاً كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي المعالجين سابقاً بمعالجات تقليدية (ستيروئيدات، ثيوبورينات، ميتوتريكسات) أو بأدوية بيولوجية.

الكلمات المفتاحية: الداء المعوي الالتهابي، داء كرون، التهاب الكولون القرحي، العلاج البيولوجي، الأوستيكنوماب.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1-المقدمة:

الداء المعوي الالتهابي مرض يتصف بالتهاب مزمن وناكس في السبيل الهضمي ويشمل داء كرون والتهاب الكولون القرصي، يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الهضمية والتي تشمل الألم البطني والإسهال والنزف الهضمي ونقص الوزن وأعراض موهنة أخرى تؤثر بشكل كبير على نوعية حياة المرضى وتؤدي إلى تصاعد تكاليف الرعاية الصحية.

تشمل العلاجات التقليدية للداء المعوي الالتهابي الأمينوساليسيلات aminosalicylates والستيرويدات corticosteroids ومعدلات المناعة immunomodulators، ومع ذلك فإن هذه العلاجات لا تؤدي إلى نتائج إيجابية عند جميع المرضى، وعندما تفشل تعديلات النظام الغذائي ونمط الحياة، والعلاجات الدوائية التقليدية وغيرها من التداخلات في تخفيف أعراض الداء المعوي الالتهابي، غالباً ما يلجأ الأطباء إلى الخيارات الجراحية. لذلك ظهرت استراتيجيات علاجية جديدة أهمها العوامل البيولوجية biologic agents، ومن أحدث العوامل البيولوجية المستخدمة في علاج الداء المعوي الالتهابي الاوستيكنوماب ustekinumab، هو ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يستهدف تحت الوحدة بي40 (P40) المشتركة بين الانترلوكين 12 والانترلوكين 23.

2-بعض الدراسات السابقة:

الدراسة الأولى:

Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

B.E. Sands, W.J. Sandborn, R. Panaccione, C.D. O'Brien, H. Zhang, J. Johanns, O.J.

Adedokun, K. Li, L. Peyrin-Biroulet, G. Van Assche, S. Danese, S. Targan, M.T.

Abreu, T. Hisamatsu, P. Szapary, and C. Marano, for the UNIFI Study Group

أجريت هذه الدراسة عام 2019 في مستشفى ماونت سيناي Mount Sinai في نيويورك في الولايات المتحدة الأمريكية، استمرت 52 أسبوع (8 أسابيع علاج هجومي و44 أسبوع علاج صيانة)، شملت الدراسة 961 مريض لديهم التهاب كولون قرصي متوسط الشدة إلى شديد حسب مشعر مايو تم توزيعهم عشوائياً لمجموعتين، المجموعة الأولى تلقت العلاج بالاستيكنوماب والمجموعة الثانية تم إعطاؤها الداء الغفل، المرضى الذين حققوا معايير

الاستجابة بعد 8 أسابيع تم توزيعهم عشوائياً لمجموعتين، مجموعة تلقت علاج الصيانة بالأستيكنوماب والمجموعة الثانية تم إعطاؤها الدواء الغفل.

أثبتت هذه الدراسة أن الأوستيكنوماب أكثر فعالية من الدواء الغفل كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى التهاب الكولون القرصي متوسط الشدة إلى شديد

الدراسة الثانية:

Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease

B.G. Feagan, W.J. Sandborn, C. Gasink, D. Jacobstein, Y. Lang, J.R. Friedman, M.A. Blank, J. Johanss, L.-L. Gao, Y. Miao, O.J. Adedokun, B.E. Sands, S.B. Hanauer, S. Vermeire, S. Targan, S. Ghosh, W.J. de Villiers, J.-F. Colombel, Z. Tulasay, U. Seidler, B.A. Salzberg, P. Desreumaux, S.D. Lee, E.V. Loftus, Jr., L.A. Dieleman, S. Katz, and P. Rutgeerts, for the UNITI-IM-UNITI Study Group

أجريت هذه الدراسة عام 2016 في جامعة كاليفورنيا في الولايات المتحدة الأمريكية على مرضى لديهم داء كرون متوسط الشدة إلى شديد وذلك حسب مؤشر فعالية داء كرون (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)، حيث تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين، المجموعة الأولى تلقت الجرعة الأولى من الأوستيكنوماب وريدياً (العلاج الهجومي) والمجموعة الثانية تم إعطاؤها الدواء الغفل، شملت الدراسة 741 مريضاً حدثت لديهم عدم استجابة أولية أو ثانوية على Anti-TNF أو حدثت لديهم تأثيرات جانبية غير مقبولة، كما شملت 628 مريضاً حدثت لديهم عدم استجابة على العلاجات التقليدية (الستيروئيدات والثيوبورينات والميثوتريكسات) أو تأثيرات جانبية غير مقبولة. المرضى الذين حققوا معايير الاستجابة بعد 6 أسابيع تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين، المجموعة الأولى تلقت جرعة الصيانة من الأوستيكنوماب والمجموعة الثانية تم إعطاؤها الدواء الغفل لمدة 44 أسبوع.

أثبتت هذه الدراسة أن الأوستيكنوماب أكثر فعالية من الدواء الغفل كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون متوسط الشدة إلى شديد.

3-المشكلة البحثية والتساؤلات:

هل يعتبر الاوستيكنوماب فعالاً كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرصي؟

4-هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

- تقييم فعالية الاوستيكنوماب كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرصي.

الأهداف الثانوية:

- تقييم التأثيرات الجانبية للاوستيكنوماب.

5-أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من اعتماده على قواعد البحث العلمي والاستدلال الإحصائي على النتائج وذلك وفق تصميم البحث.

إن الخروج بنتائج بحثية تؤكد فعالية الأوستيكنوماب في علاج الداء المعوي الالتهابي يدعم الدراسات الخارجية، ويشكل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميماً في المستقبل في بلدنا سورية، مساهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكل أساس التوصيات الطبية بوصفه طباً مسنداً بالدليل.

6-مسوّغات البحث:

يعتبر الاوستيكنوماب دواء حديثاً نسبياً ولا توجد دراسات كافية حول العالم تدرس مدى فعاليته في علاج الداء المعوي الالتهابي.

لم يُجر في سورية أي بحث علمي لدراسة فعالية الأدوية البيولوجية بما فيها الأوستيكنوماب في علاج الداء المعوي الالتهابي.

7-محددات البحث:

تعتبر الدراسات الحشدية مكلفة وعرضة للاستنزاف وتحتاج وقتاً طويلاً للمتابعة من أجل الحصول على بيانات مفيدة.

عدد العينة القليل نسبياً (48 مريضاً).

العينة المدروسة مأخوذة من مستشفى واحد فقط (مستشفى المواساة الجامعي)، وهي لا تمثل بالضرورة جميع المرضى في سورية.

8-حدود البحث:

الحدّ البشري: المرضى المقبولين في الشعبة الهضمية والمراجعين للعيادات الخارجية الذين سيتم علاجهم باللاوستيكنوماب في مستشفى المواساة الجامعي.

الحدّ المكاني: العيادة الهضمية والشعبة الهضمية في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

الحدّ الزمني: جُمعت العينات بدءاً من شهر حزيران من عام 2020 حتى شهر حزيران من عام 2021.

9-مناهج البحث وأدواته:

اعتمد تصميم الدراسة الحشدية وحساب العدد الأدنى للعينات وفق معادلة ريتشارد جيجر، وقد بلغ 48 فرداً.

جُمعت العينات ضمن 12 شهراً في مستشفى المواساة الجامعي وذلك في قسم الأمراض الهضمية بين شهري حزيران من عام 2020 حتى 2021، وهم الأفراد الذين يحققون معايير الاشتمال وفق دراستنا.

معايير الاشتمال:

سيتم اختيار المرضى المشخص لهم داء كرون والتهاب كولون قرحي بناء على الموجودات التنظيرية والخزعات والذين لديهم هجمة متوسطة الشدة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو $8 \leq$ نقاط عند مرضى داء كرون ومشعر مايو $6 \leq$ نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرحي وأعمارهم $18 \leq$ سنة والذين سيتم معالجتهم باللاوستيكنوماب كخط أول أو خط ثاني بعد فشل علاجات بيولوجية سابقة.

معايير الاستبعاد:

1. المرضى الذين لديهم قصور قلب.

2. المرضى الذين لديهم خباثة حالية.

3. المرضى الذين لديهم آفات مزيلة للنخاعين (تصلب لويحي).

4. العمر ≥ 18 سنة.

5. المرضى الذين رفضوا المشاركة في البحث.

حُلِّلت النتائج باستخدام البرنامج الإحصائي المناسب SPSS version 25 ونُظِّمَت في جداول إيضاحية مع الشرح المناسب والمقارنة بالدراسات العالمية المشابهة لموضوع البحث، ووضعت الاستنتاجات والتوصيات.

10-مكونات البحث:

يتكوّن البحث من جزئين:

الجزء الأول: القسم النظري ويشمل ثلاثة فصول:

الفصل الأول: الداء المعوي الالتهابي وآلية حدوثه.

الفصل الثاني: الوبائيات وعوامل الخطورة.

الفصل الثالث: التظاهرات السريرية.

الفصل الرابع: تشخيص وتقييم فعالية المرض.

الفصل الخامس: العلاج.

الجزء الثاني: القسم العملي ويشمل أربعة فصول:

الفصل الأول: خطة البحث.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات الأخرى.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.

الجزء الأول

القسم النظري

الفصل الأول

الداء المعوي الالتهابي وآلية حدوثه

Inflammatory Bowel Disease (IBD) and Etiology

1-1- التعريف:

-الداء المعوي الالتهابي مرض يتصف بالتهاب مزمن وناكس في السبيل الهضمي ويشمل داء كرون والتهاب الكولون القرحي.

-تم وصف الداء المعوي الالتهابي لأول مرة بعد الثورة الصناعية في أوروبا من قبل الطبيب صامويل ويلكس عام 1859. (1,2,3,4)

1-2- الآلية المرضية في الداء المعوي الالتهابي:

-الآلية المرضية للداء المعوي الالتهابي غير معروفة بشكل كامل حتى الآن لكن يعتقد بأنها تتجم عن استجابة مناعية شاذة للخلايا التائية اتجاه مكونات محددة للمخاطية والفلورا المعوية عند أشخاص لديهم استعداد وراثي بالإضافة لعوامل بيئية مساعدة. المستضدات المثيرة لهذه الحداثية الالتهابية لم يتم التعرف عليها حتى الآن لكن يقترح بأنها قد تكون من مكروبات مطاعمة (commensal) أو مرضية مثل المتفطرة نظيرة السلية والليستريا المستوحدة والفيروسات الريبوية (Reovirus). (5,6)

-في الحالة الطبيعية، يوجد توازن بين الميكروبات المطاعمة commensal microbiota، والخلايا الظهارية المعوية [IECs] intestinal epithelial cells والخلايا المناعية الموجودة في جدار الأمعاء، وإن كل مكون من هذه المكونات الثلاث الرئيسية يمكن أن يتأثر بعوامل بيئية (مثل التدخين، الصادات، عوامل ممرضة معوية enteropathogens) وعوامل وراثية تؤدي إلى اضطراب التوازن فيما بينها وحدوث استجابة التهابية مزمنة غير منظمة تؤدي إلى تطور IBD.

-تعتبر الظهارة المعوية خط الدفاع الأول لجهاز المناعة المخاطي بالإضافة إلى ذلك، فإنها تفرز العديد من السيوكينات والكيوكينات، وتعتبر عن جزيئات التصاق الكريات البيض وتعتبر عن مستقبلات تمكنها من تقديم المستضدات بشكل مشابه للخلايا المقدمة للمستضد، كما تحتوي الأمعاء الدقيقة على خلايا ظهارية متخصصة تعرف باسم خلايا بانث تتوضع في قاعدة الخبيئات وتلعب دوراً هاماً في المناعة الفطرية للأمعاء innate immunity عن طريق إنتاج بروتينات مضادة للميكروبات تسمى الديفينسين (7,8,9).defensins

1-2-1-المكروبات المطاعمة والداء المعوي الالتهابي Commensal Microbiota and IBD:

-يكتسب النبيت الجرثومي microbiota عند الولادة ولكنه سرعان ما يتغير خلال السنة الأولى من العمر حتى يصبح لكل شخص نبيت جرثومي خاص به، يخضع تكوين ووظيفة النبيت الجرثومي لسيطرة المضيف (استجابة الخلايا الظهارية والمناعية) وعوامل بيئية (النظام الغذائي، استخدام الصادات) وعوامل وراثية (مثل مورثة NOD2)، في المقابل، فإن هذه الجراثيم، من خلال مكوناتها الهيكلية ونشاطها الاستقلابي، لها تأثيرات كبيرة على الوظيفة الظهارية والمناعية للمضيف.

الجراثيم أن تكون عامل خطر أو عامل وقاية من الإصابة بالداء المعوي الالتهابي.(10,11,12)
-يختلف النبيت الجرثومي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي عما هو عليه عند الأشخاص الطبيعيين، حيث لوحظ وجود اختلال بالنبيت الجرثومي Dysbiosis مع زيادة المجموعات العدوانية (مثل Proteobacteria, Fusobacterium species, and Ruminococcus gnavus) على حساب المجموعات ذات التأثير الوقائي (مثل Lachnospiraceae, Bifidobacterium species, Roseburia, and Sutterella)، قد يكون Dysbiosis سبباً أو نتيجةً للداء المعوي الالتهابي.(13,14)

1-2-2-التنظيم المناعي Immune Regulation:

-في الحالة الطبيعية لا يستجيب الجهاز المناعي المخاطي للمستضدات الغذائية dietary antigens والمكروبات المطاعمة الموجودة في لمعة الأمعاء عن طريق ظاهرة التحمل الفموي oral tolerance، فعندما يتم تقديم هذه المستضدات عن طريق الفم (بدلاً من الطريق العضلي أو تحت الجلد) فإنها لا تحرض استجابة مناعية.
-تساهم عدة آليات في حدوث ظاهرة التحمل الفموي منها تفعيل الخلايا التائية التنظيمية Treg التي تفرز سايتوكينات مضادة للالتهاب أهمها IL-10 أو IL-35 وعامل النمو المحول بيتا transforming growth factor

(TGF- β) وكذلك سلامة الحاجز الظهاري الذي يمنع وصول هذه المستضدات والمكروبات المطاعمة للخلايا المناعية في جدار الأمعاء.

- عند حدوث أذية في الظهارة المعوية نتيجة عوامل ممرضة أو وراثية، مثل وجود طفرة في مورثة MUC2، فإن المكروبات المطاعمة والمستضدات الموجودة في لمعة الأمعاء تصل إلى الخلايا المناعية في جدار الأمعاء وتحرض استجابة مناعية عن طريق عدة سبل تؤدي إلى تغير حالتها الوظيفية من التحمل المناعي إلى التفعيل والالتهاب وتمايز الخلايا التائية الساذجة إلى خلايا تائية مستقلة. (15,16)

1-2-3- العوامل الوراثية Genetic Factors:

- أظهرت العوامل الوراثية التي تم التعرف عليها كعامل خطر لتطور الداء المعوي الالتهابي أهمية العديد من الآليات الشائعة للمرض وتشمل ما يلي:

- مورثات مرتبطة بالعمليات الحيوية الأساسية للخلية (مثل XBP1, ORMDL3, OCTN) والتي تعمل على تنظيم الفعالية الإفرازية للخلايا التي تستجيب للمكروبات المطاعمة مثل خلايا باث. (17,18)
- مورثات مرتبطة بالمناعة الفطرية والبلعمة الذاتية autophagy (مثل NOD2, IRGM, ATG16L1) والتي تلعب دوراً هاماً في المناعة الفطرية والتكيفية حيث تستجيب للعوامل الممرضة داخل الخلوية مثل الجراثيم والمتفطرات والفيروسات وتقوم بمعالجتها وتقديم مستضداتها للخلايا التائية. (19,20,21,22)
- مورثات مرتبطة بتنظيم المناعة التكيفية adaptive immunity (مثل IL23R, IL12B, IL10, PTPN2) والتي تنظم التوازن بين السيتوكينات الالتهابية والمضادة للالتهابات (التنظيمية). (23,24)
- مورثات مرتبطة بتطور وحل الفعالية الالتهابية (مثل MST1, CCR6).

ترتبط بعض هذه المورثات بأنماط محددة للمرض مثل الارتباط بين طفرة NOD2 وتطور داء كرون تضيق تليفى Fibrostenosing أو الارتباط بين طفرة ATG16L1 وتطور داء منوسر Fistulizing disease. (25)

ومع ذلك فإن الفائدة السريرية لعوامل الخطر الوراثية هذه في تشخيص وتحديد الإنذار والاستجابات العلاجية لا يزال قيد الدراسة.

1-2-4- المناعة الخلوية والمناعة الخلطية Cellular immunity and Humoral immunity:

-تتشارك كل من الآليات الخلوية والخلوية في تكوين جهاز المناعة التكيفي. المناعة الخلطية متواسطة بالخلايا البائية التي تنتج الغلوبولينات المناعية، أما المناعة الخلوية متواسطة بالخلايا للمفاوية التائية، والتي يمكن تقسيمها وظيفياً إلى الخلايا التائية المساعدة سي دي 4 (CD4+ T helper cells)، الخلايا التائية السامة للخلايا سي دي 8 (CD8+ T cells (Cytotoxic)) ، والخلايا التائية التنظيمية (Regulatory T cells)

-يمكن تقسيم الخلايا التائية المساعد CD4+ (Th) وظيفياً إلى مجموعات فرعية من الخلايا التائية، والتي يمكن تعريفها جزئياً بواسطة السيتوكينات Cytokines التي تنتجها. مثل الخلايا التائية المساعدة 1 (Th 1)، الخلايا التائية المساعدة 2 (Th 2)، الخلايا التائية المساعدة 9 (Th 9)، الخلايا التائية المساعدة 17 (Th 17).

-تقوم الخلايا التائية التنظيمية بتنشيط كل من الخلايا التائية المساعدة (Th1, Th2, Th17) من خلال إنتاج سايتوكينات محددة أهمها IL-10 و TGF-β.

-يفرز كل من الانترلوكين 12 (IL-12) والانترلوكين 23 (IL-23) من الخلايا المقدمة للمستضد APCs ويشاركان فيما بينهما بتحت الوحدة ب40 (p40)، حيث يتكون IL-12 من تحت وحدتين (p35/p40)، بينما يتكون IL-23 من تحت وحدتين (p19/p40). (26,27)

1-2-5- الشلال الالتهابي في الداء المعوي الالتهابي THE INFLAMMATORY CASCADE IN IBD:

-تبدأ الفعالية الالتهابية للداء المعوي الالتهابي IBD بوجود عوامل وراثية مؤهبة (مثل طفرة بمورثة NOD2، طفرة بمورثة ATG16L1 أو IRGM) تؤدي إلى استتعار وتفاعل غير ملائمين لخلايا المناعة الفطرية (مثل البالعات التي تقوم ببلعمة العوامل الممرضة داخل الخلوية وتقديم مستضداتها للخلايا التائية) والخلايا الظهارية (مثل خلايا بانيث التي تنتج الديفنسن) اتجاه المكروبات المطاعمة مما يؤدي إلى تفعيل استجابة التهابية عن طريق عدة سبل تؤدي إلى تفعيل الخلايا التائية المساعدة CD4+ والخلايا التائية السامة للخلايا CD8+ ضمن الظهارة المعوية والصفحة الخاصة.

-يتم تفعيل الخلايا التائية الساذجة عن طريق الخلايا المقدمة للمستضد APCs. تستجيب الخلايا التائية CD8+ للمستضد المعالج على جميع أنواع الخلايا بالاشتراك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الدرجة الأولى I class (MHC) Major histocompatibility complex. تستجيب الخلايا التائية CD4 للمستضد المعالج على الخلايا المقدمة للمستضد Antigen presenting cells (APCs) بالاشتراك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الدرجة الثانية Major histocompatibility complex (MHC) class II.

-يتم تقديم المستضد المعالج في الخلايا المقدمة للمستضد APCs عن طريق MCH class II للخلايا التائية الساذجة CD4 من خلال ارتباطه بمستقبل الخلية التائية CD3، يؤدي ارتباط MCH II مع CD3 إلى تفاعل خاص بالمستضد بين البالعات والخلايا التائية CD4+ وتفعيل البالعات التي تفرز الانترلوكين 6 (IL-6) والعامل المنخر للورم (TNF).

-إن ارتباط MCH II مع CD3 ضروري لكن غير كافٍ لتفعيل الخلايا التائية CD4، حيث لابد من اشارات تحريضية مشتركة co-stimulatory signals لاستكمال تفعيل الخلايا التائية وهي:

- ارتباط TNF بمستقبلات TNF.
- ارتباط CD40 (على الخلايا المقدمة للمستضد) بربيطة CD40 (على الخلايا التائية).
- ارتباط B7 (على الخلايا المقدمة للمستضد) مع CD28 (على الخلايا التائية).

وبذلك تتفعل الخلايا التائية المساعدة CD4+ وتتمايز إلى خلايا تائية مستفحلة أهمها الخلايا التائية المساعدة 1 (Th1) والخلايا التائية المساعدة 2 (Th2) والخلايا التائية المساعدة 17 (Th17)، والتي بدورها تفرز كميات كبيرة من السيتوكينات الالتهابية تؤدي إلى تفعيل خلايا التهابية أخرى (مثل البالعات والخلايا المفاوية البائية)، وبعضها الآخر يعمل على تجنيد الكريات البيض من الدم. (28,29)

1-2-6-تجنيد الخلايا المناعية إلى مخاطية الأمعاء Immune Cell Homing to the Intestinal Mucosa:

بعض الخلايا الالتهابية الموجودة ضمن الغشاء المخاطي لمرضى الداء المعوي الالتهابي غير موجودة عادة في الصفيفة الخاصة وبالتالي يجب تجنيدها من الأوعية الدموية بعملية تسمى Homing تتطلب خطوات عديدة متناسقة:

- أولاً تتدحرج الكريات البيض على طول البطانة الوعائية بتأثير وجود تفاعل ضعيف بين جزيئات السيلكتين selectins الموجودة على سطح الكريات البيض والخلايا البطانية.
- ثانياً بتأثير الكيموكينات chemokines المفرزة من الأنسجة الملتهبة وأهمها IL-8 يتم التعبير عن جزيئات الالتصاق على سطح الكريات البيض والتي تسمى الانتغرينات Integrins وأهمها الانتغرين $\alpha 4\beta 1$ والانتغرين $\alpha 4\beta 7$.
- ثالثاً يحدث التفاعل بين الانتغرينات وجزيئات الالتصاق الموجودة على سطح البطانة الوعائية cellular adhesion molecules (CAMs) مما يؤدي إلى اجتياز الكريات البيض للبطانة الوعائية بعملية تسمى الانسلال diapedesis.

يرتبط كل من الانتغرين $\alpha 4\beta 1$ والانتغرين $\alpha 4\beta 7$ بجزيئات التصاق نوعية للخلايا البطانية لأوعية الصفيفة الخاصة للأمعاء هي (ICAM1) intercellular adhesion molecule 1 و mucosal addressin cellular (MAdCAM-1) adhesion molecule 1 على التوالي. (30,31)

-يمكن استهداف هذه المرحلة من الالتهاب باستخدام العوامل المضادة للانتغرين anti-integrin agents (مثل Vedolizumab, Natalizumab) التي ترتبط بجزيئات الانتغرين الموجودة على الكريات البيض وتمنع ارتباطها بجزيئات الالتصاق الموجودة على الخلايا البطانية وبالتالي لا يحدث تجنيد للكريات البيض من الأوعية الدموية لمخاطية الأمعاء. (32,33,34,35,36)

1-2-7- الخلايا التائية المستفحلة والوسائط الالتهابية في الداء المعوي الالتهابي Effector T-cells and Inflammatory mediators in IBD

-أهم الخلايا التائية المستفحلة المساهمة في الحدوث المرضية للداء المعوي الالتهابي هي الخلايا التائية المساعدة 1 (Th1) والخلايا التائية المساعدة 2 (Th2) والخلايا التائية المساعدة 17 (Th17).

-يتم تفعيل الخلايا التائية المساعدة 1 (Th1) عن طريق الانترلوكين 12 (IL-12) وتقوم بإفراز الانترفيرون غاما ($\text{IFN-}\gamma$) والعامل المنخر للورم ألفا ($\text{TNF}\alpha$) وتحرض بواسطتها التهاب حبيبيومي عابر للجدار transmural يمثل داء كرون.

-بينما يتم تفعيل الخلايا التائية المساعدة 2 (Th2) عن طريق الانترلوكين 4 (IL-4) وتقوم بإفراز (IL-5, IL-4, IL-13) وتحرض بواسطتها التهاب سطحي بالغشاء المخاطي يمثل التهاب الكولون القرصي كما أنها تلعب دوراً هاماً في تنظيم تمايز الخلايا البائية.

-تشير الأعداد المتزايدة من الخلايا البائية والخلايا البلازمية، الموجودة في الدوارن وفي مخاطية الأمعاء، والأضداد (أضداد سيتوبلاسما العدلات حول النووية غير النموذجية atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies {P-ANCA}، وزيادة الأضداد اتجاه المكونات الميكروبية microbial components في المرضى الذين يعانون من الداء المعوي الالتهابي إلى أن التنظيم غير الطبيعي للخلايا البائية له دور في الآلية المرضية للداء المعوي الالتهابي. ومع ذلك، لم تظهر الدراسات أن إنتاج الأضداد له دور مباشر في الآلية المرضية لهذا المرض، على سبيل المثال فإن الدواء المستهدف للخلايا البائية الريبوتوكسيماب rituximab لم يكن فعالاً في علاج التهاب الكولون القرصي UC). (37,38,39,40)

-يتم تفعيل الخلايا التائية المساعدة 17 (Th17) عن طريق الانترلوكين 23 (IL-23) والانترلوكين 6 (IL-6) وتقوم بإفراز (IL-17, IL-21, IL-22) وتجند العدلات من الدم للأمعاء. تلعب الخلايا Th17 دوراً حاسماً في تنظيم العمليات والاستجابات الالتهابية على السطوح المخاطية ولها دور مركزي في الأمراض المناعية immune-mediated disease.

-يلعب كل من IL-12 و IL-23 دوراً أساسياً في تفعيل الخلايا Th1/Th17 والحفاظ على وظيفتها كما إن IL-23 يشبط الفعالية الكابحة للخلايا التائية التنظيمية Treg وبالتالي فإن استهداف كل من تحت الوحدة p19 (خاصة ب IL-23) وتحت الوحدة p40 (المشتركة بين IL-12 و IL-23) قد أثبتت فعاليتها في التجارب السريرية في علاج الداء المعوي الالتهابي. (41,42,43,44,45)

-في المقابل، أظهرت التجارب السريرية أن استخدام مضادات IL-17 عند مرضى داء كرون لم يظهر أي فعالية، بل إن بعض المرضى ساءت حالتهم بعد استخدامها. وقد أظهرت التجارب السريرية أنه بالإضافة لدور IL-17 في

الفعالية الالتهابية فإن له دوراً هاماً في الحفاظ على وظيفة الخلايا الظهارية المعوية، وهذا الدور قد يعيق استخدام مضادات IL-17 في علاج الداء المعوي الالتهابي IBD. (46,47,48)

-يفرز $TNF-\alpha$ بشكل رئيسي من APCs و Th-1 و البالعات ويلعب دوراً هاماً في تكوين الحبيبومات ويساهم مع $INF-\gamma$ في التعبير عن MCH II على الخلايا الظهارية لتعمل كخلايا مقدمة للمستضد لتضخيم الحدثة الالتهابية كما يساهم في التعبير عن جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية لتجنيد الكريات البيض من الدم للأمعاء.

-تفسر الآليات المرضية السابقة للداء المعوي الالتهابي IBD التأثيرات العلاجية المفيدة للأدوية البيولوجية التي تحصر السيتوكينات الالتهابية أو مستقبلاتها (مثل anti-TNF, anti-IL12, anti-IL23, anti-IL6, Janus Kinase [JAK] Inhibitors) أو تلك التي تستهدف جزيئات الالتصاق على الكريات البيض (Integrin Blockers) أو حتى السيتوكينات المضادة للالتهاب والتي تعزز وظيفة الخلايا التائية التنظيمية (مثل IL-10).

الفصل الثاني

الوبائيات وعوامل الخطورة

Epidemiology and Risk Factors

2-1-الوبائيات Epidemiology:

-يتزايد انتشار IBD على مستوى العالم مع وجود اختلافات حسب المنطقة الجغرافية. (49,50)

-ارتفع عدد الأفراد المصابين ب IBD في جميع أنحاء العالم من 3.7 مليون في عام 1990 إلى 6.8 مليون في عام 2017. (50)

-على المستوى الإقليمي، لوحظ أن أعلى معدلات انتشار للداء المعوي الالتهابي كانت في أمريكا الشمالية، بينما كانت أدنى معدلات الانتشار في منطقة الكاريبي. كما لوحظ أن انتشار داء كرون والتهاب الكولون القرحي كان أقل في آسيا والشرق الأوسط. (51,52)

-يبدو أن هناك تدرجاً في معدلات انتشار IBD من الشمال إلى الجنوب مع معدلات انتشار أعلى لكل من داء كرون والتهاب الكولون القرحي في المناطق الشمالية مقارنة بالمناطق الجنوبية، قد يكون هذا التدرج بسبب قلة التعرض لأشعة الشمس وفيتامين د، في المناطق الشمالية، كعامل خطر للإصابة ب IBD. (53,54,55,56)

2-1-1-التوزيع السكاني Demographics:

تم دراسة تأثير العوامل الديموغرافية والتي تشمل العمر والجنس والعرق في العديد من الدراسات السكانية. (55,57,58)

2-1-1-1-العمر Age: يتراوح العمر الوسطي لظهور كل من داء كرون والتهاب الكولون القرحي بين 15 إلى 30 سنة، على الرغم من أن IBD قد يتطور في أي عمر. تشير بعض الدراسات إلى وجود توزيع عمري ثنائي النمط bimodal age distribution مع ذروة ثانية بين 50 و 80 سنة. (58,59)

2-1-1-2- الجنس Sex: تبين وجود اختلافات بسيطة في توزع IBD حسب الجنس. حيث لوحظ وجود ارتفاع طفيف للإصابة بداء كرون عند الإناث، بينما التهاب الكولون القرصي أشيع بشكل طفيف عند الرجال. (49,60)

2-1-1-3- العرق Ethnicity: يعد كل من التهاب الكولون القرصي وداء كرون أشيع عند اليهود من غير اليهود. كما أن حدوث IBD أقل عند السكان من أصل إسباني Hispanic race والسكان السود مقارنة بالسكان البيض. (61,62,63,64,65)

2-2- عوامل الخطورة Risk Factors:

2-2-1- عوامل وراثية:

-يزداد خطر الإصابة بداء كرون بمعدل 1.5 حتى 3.7 ضعف عند وراثية أليل واحد طافر من NOD2، بينما يزداد بمعدل 17 حتى 40 ضعف عند وراثية أليلين طافرين من NOD2. (66,67)

-تبلغ نفوذية داء كرون 0.54% عند وراثية أليل واحد طافر من NOD2 بينما تصل إلى 4.9% عند وراثية أليلين طافرين NOD2، مقارنة ب 0.18% عند حملة النمط البري NOD2. (67)

-يزداد خطر تطور IBD عند أقارب الدرجة الأولى لمرضى IBD بمعدل 3 حتى 20 ضعف مقارنة بالجمهرة العامة. (68,69)

-في حين أن أقارب الدرجة الأولى لمرضى داء كرون CD لديهم خطر أكبر لتطور CD من UC، يبقى خطر تطور UC لديهم أكبر من الجمهرة العامة. وبشكل مشابه، فإن أقارب الدرجة الأولى لمرضى UC لديهم خطر أكبر لتطور UC من CD، ويبقى خطر تطور CD لديهم أعلى من الجمهرة العامة.

-وجود شقيق مصاب بداء كرون يزيد خطر تطور داء كرون بمقدار 30 ضعف مقارنة بالجمهرة العامة. (70)

-إن وجود قصة عائلية للداء المعوي الالتهابي يبقى عامل الخطر الأكثر القوة في تطور IBD. وقد لوحظ أن التظاهرات السريرية لداء كرون تبدي نمطاً وراثياً مثل التوافق في توضع الإصابة (دقاق أو كولون) ونوع الإصابة (تضيقات، نواسير). (71,72)

المتلازمات الوراثية المرتبطة بال IBD:

• متلازمة تيرنر Turner syndrome:

تحدث متلازمة تيرنر بسبب عدم غياب الصبغي X (45XO) أو بسبب وجود صبغي X غير طبيعي أو خلل في وظيفة الصبغي X. يوجد ارتباط بين متلازمة تيرنر و IBD، ففي واحدة من أكبر الدراسات، 4 من أصل 135 شخص مصابين بمتلازمة تيرنر (3%) تطور لديهم IBD (اثنان تطور لديهم UC واثنان تطور لديهم CD)، وهو معدل أعلى بكثير من الجمهرة المطابقة للعمر. (73,74)

• متلازمة هيرمانسكي بودلاك (HPS) Hermansky-Pudlak syndrome:

اضطراب وراثي جسمي متنحي يتميز بالمهق العيني الجلدي، مع اضطراب تجمع الصفائح وأهبة نزفيه، وتليف رئوي. لوحظ وجود التهاب كولون حبيبيومي Granulomatous colitis مشابه لداء كرون عند مرضى HPS. (75,76)

-وقد أظهر تحليل الارتباط الجيني Genetic linkage analysis وجود مورثة مؤهبة ل HPS تتوضع على الصبغي 10q23، في إحدى الدراسات 8 من أصل 49 مريض لديهم HPS (16%) تطور لديهم IBD، أربعة منهم كان لديهم طفرة في هذه المورثة. (76)

2-2-2-عوامل متعلقة بنمط الحياة Lifestyle factors:

2-2-2-1-التدخين:

- يعتبر التدخين عامل خطر لتطور داء كرون، كما يعتبر عامل خطر لحدوث اختلاطات مثل التضيقات والنواسير والحاجة للجراحة. (77,78,79,80)

- بينما لايعتبر التدخين عامل خطر وقد ينقص من حدوث التهاب الكولون القرحي، إن إيقاف التدخين عن مريض التهاب الكولون القرحي مرتبط بزيادة شدة المرض وزيادة خطر الاستشفاء. (77,81,82)

2-2-2-2-النشاط البدني Physical activity:

لوحظ أن النشاط البدني ينقص من خطر تطور داء كرون ولكن ليس التهاب الكولون القرحي. (83,84)

2-2-3-العوامل الغذائية Dietary factors:

- **الألياف Fiber:** أظهرت الدراسات أن تناول كميات كبيرة من الألياف الغذائية، خاصة من الفواكه والخضروات الصليبية، ينقص من خطر الإصابة بداء كرون ولكن ليس التهاب القولون القرحي. (85,86)
- **الدهون Fats:** ارتبطت زيادة الوارد الغذائي من الدهون الكلية والدهون الحيوانية والحموض الدهنية المتعددة غير المشبعة بزيادة الإصابة بالتهاب القولون القرحي وداء كرون والنكس عند مرضى التهاب القولون القرحي. بينما تبين أن تناول كميات أكبر من الحموض الدهنية أوميغا-3 وكميات أقل من الحموض الدهنية أوميغا-6 ينقص من معدل حدوث داء كرون. (87,88,89,90,91)
- **فيتامين د:** أظهرت الدراسات أن تناول فيتامين د ينقص من خطر تطور داء كرون، وأن عوز الفيتامين د شائع عند مرضى IBD. (92,93)

2-2-4-مدة النوم Sleep duration:

ارتبط الحرمان من النوم بزيادة خطر الإصابة بالتهاب القولون القرحي، وبالمقابل لم تؤثر مدة النوم على خطر الإصابة بداء كرون. (94,95)

2-2-3-الأدوية:

2-2-3-1-المضادات Antibiotics: في التحليل التلوي meta-analysis لـ 11 دراسة قائمة على الملاحظة observational studies ضمت 7208 مريض مصاب بالداء المعوي الالتهابي، ارتبط التعرض للمضادات بزيادة خطر الإصابة بداء كرون دون التهاب القولون القرحي. (96)

2-2-3-2-مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قد تزيد من خطر الإصابة بالداء المعوي الالتهابي، لكن حجم الخطر يبدو صغيراً. (97,98)

بينما ترتبط مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بأذية الغشاء المخاطي المعوي، يمكن لبعض مرضى IBD تحمل

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، خاصة عند إعطائها بجرعات منخفضة (على سبيل المثال، إيبوبروفين 200 Ibufrofen ملغ يومياً، نابروكسين <220 Naproxen ملغ يومياً). (99,100)

-أما بالنسبة لتأثيرات مثبطات أنزيمات الأكسدة الحلقية-2 الانتقائية Cyclooxygenase-2 selective inhibitors (COX-2) عند مرضى IBD فإن الدراسات بشأنها لاتزال محدودة. على الرغم من أن سلسلة حالات صغيرة small case series تقترح أنها تزيد من خطر حدوث سورات exacerbations، إلا أن الدراسات المعشاة ذات الشواهد randomized controlled trials أظهرت عدم وجود زيادة كبيرة في شدة فعالية المرض أو النكس عند العلاج لفترة قصيرة بمثبطات COX-2. (101,102,103,104)

-إن العلاقة بين NSAIDs و IBD تحدث نتيجة آليات متعددة. إن تمزق الحاجر الظهاري المعوي المتوسط بإنزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase المرتبط باستخدام NSAIDs يؤثر على التفاعل بين الميكروبيوم المعوي gut microbiome والخلايا المناعية الموجودة في بطانة الأمعاء. بالإضافة إلى ذلك، تغير NSAIDs من تجمع الصفائح الدموية، وإطلاق الوسائط الالتهابية، واستجابة الأوعية الدموية الدقيقة للإجهاد stress، وهي أحداث رئيسية في أمراضية الداء المعوي الالتهابي.

2-2-3-3-موانع الحمل الفموية Oral contraceptives: قد تزيد موانع الحمل الفموية من خطر الإصابة بالداء المعوي الالتهابي، ومع ذلك، يبدو أن الخطر ضئيل. (105,106)

-الآلية التي تزيد بها موانع الحمل الفموية من خطر الإصابة بالداء المعوي الالتهابي غير واضحة، ولكنها قد تنطوي على تأثيرات خثارية على الأوعية الدموية الدقيقة أو بسبب تأثيرالاستروجين في تعزيز الاستجابة الالتهابية. (107)

2-2-4-عوامل خطورة أخرى:

2-2-4-1-استئصال الزائدة الدودية Appendectomy:

تعتمد العلاقة بين استئصال الزائدة الدودية والداء المعوي الالتهابي على ما إذا كان التشخيص هو داء كرون أو التهاب الكولون القرحي:

-داء كرون CD: تشير بعض الدراسات أن خطر الإصابة بداء كرون يزداد بعد استئصال الزائدة الدودية، قد تنجم هذه الزيادة عن خطأ في التشخيص عند مرضى داء كرون. (108,109)

-التهاب الكولون القرصي UC: تشير بعض الدراسات إلى أن استئصال الزائدة الدودية قد يقلل من خطر الإصابة بالتهاب القولون القرصي، لكن آلية التأثير الوقائي غير معروفة، كما أظهرت الدراسات أن خطر تطور UC كان أقل عند المرضى الذين لديهم التهاب زائدة دودية أو التهاب عقد مساريقية مقارنة مع المرضى الذين عانوا من ألم بطني غير نوعي وخضعوا لاستئصال الزائدة الدودية. (110,111,112,113)

2-4-2-2-Obesity البدانة: من غير الواضح ما إذا كانت البدانة مرتبطة بزيادة خطر الإصابة ب IBD. ومع ذلك، قد يساهم تراكم الدهون داخل البطن في التهاب الغشاء المخاطي، مما يؤثر على السير السريري للمرضى المشخص لهم داء معوي التهابي. (114,115,116)

في دراسة لمرضى داء كرون، تطورت الاختلاطات الشرجية العجانية anoperineal complications باكراً عند المرضى البدنيين، بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى البدنيين كانوا أكثر عرضة لوجود مرض فعال والحاجة للاستشفاء. (117)

الفصل الثالث

التظاهرات السريرية

Clinical Features

قد تكون الأعراض مختلة وتتنوع حسب:

- مكان الإصابة
- شدة الحثية الالتهابية
- وجود اختلاطات معوية وخارج معوية. (118)

3-1-1-داء كرون Crohn Disease:

- عبارة عن حثية التهابية مزمنة، يمكن أن تؤثر في أي جزء من السبيل الهضمي من الفم حتى الشرج، مع ميل لإصابة القسم القاصي من الأمعاء الدقيقة، والقسم الداني من الأمعاء الغليظة.

- تتميز الحثية الالتهابية في داء كرون بأنها غالباً غير مستمرة على المحور الطولي للأمعاء، ويمكن أن تشمل كامل طبقات الجدار المعوي من الطبقة المخاطية حتى الطبقة المصلية (عابرة للجدار Transmural) مما يؤدي لاختلاطات مميزة له عن التهاب الكولون القرصي هي التضيقات والخراجات والنواسير والتي يمكن أن تظهر بشكل متزامن أو منفصل. (119)

3-1-1-الأعراض Symptoms:

- الألم البطني والإسهال من التظاهرات السريرية الأكثر شيوعاً لداء كرون بالإضافة للأعراض العامة من قهم ونقص وزن وحمى وتأخر نمو عند الأطفال. (120)

3-1-1-1-الألم البطني: الألم البطني الماغص تظاهر شائع لداء كرون بغض النظر عن مكان الإصابة، طبيعة

الداء الالتهابي العابرة للجدار تؤدي إلى تضيقات ليفية. هذه التضيقات تؤدي إلى نوبات متكررة من انسداد الأمعاء

الدقيقة وبشكل أقل شيوعاً انسداد الكولون. المرضى الذين لديهم إصابة محدودة بالدقاق الإنتهائي يشكون عادة من ألم بالحفرة الحرقفية اليمنى.

3-1-1-2-الإسهال: عرض شائع ولكنه يتموج بشدته عبر فترة طويلة من الوقت، قد يكون مدمى أو غير مدمى. (121)

الإسهال المرافق لداء كرون يمكن أن ينجم عن أسباب عديدة تتضمن:

- فرط نضح السوائل وخلل في امتصاصها عن طريق مخاطية الأمعاء الملتهبة.
- سوء امتصاص الأملاح الصفراوية بسبب التهاب الدقاق الإنتهائي أو استئصاله.
- فرط النمو الجرثومي الذي يحدث بسبب تضيقات في الأمعاء الدقيقة أو النواسير المعوية الكولونية.

وبالتالي يمكن أن يكون الإسهال:

- مائي نتيجة التهاب مخاطية الأمعاء أو نتيجة لتأثير الأملاح الصفراوية غير الممتصة على الكولون.
- دهني نتيجة وجود درجة أشد من سوء امتصاص الأملاح الصفراوية لأن تركيز الأملاح الصفراوية المطلوب لتشكيل المذيلات Micelles كي تمتص الدهون غير موجود أو نتيجة فرط النمو الجرثومي.
- الإسهال الدهني يمكن أن يؤدي إلى سوء تغذية شديد، اضطرابات تخثرية، تلين عظام، نقص كالسيوم.

3-1-1-3-النزف: بالرغم من أن البراز غالباً ما يظهر وجود كميات مجهرية من الدم، فإنّ ظهور الدم عياناً أقل تواتراً من التهاب الكولون القرصي.

3-1-2-توضع الإصابة:

-هناك ميل كبير لإصابة القسم القاصي للأمعاء الدقيقة والقسم الداني للكولون.

تصاب الأمعاء الدقيقة في 80% من الحالات، وتكون الإصابة معزولة في الدقاق الانتهائي عند ثلث المرضى تقريباً، تتظاهر بألم بطني ماغص في الحفرة الحرقفية اليمنى ومع تقدم المرض قد يحدث تليف وتضيق بالدقاق يؤدي إلى انسداد أمعاء.

-حوالي نصف المرضى لديهم إصابة دقاقية كولونية تشمل الدقاق والقسم القريب للكولون.

-حوالي 20% من المرضى لديهم إصابة كولونية معزولة تتظاهر بألم بطني وإسهال مدمى. (122,123)

-حوالي 15% من المرضى لديهم إصابة في السبيل الهضمي العلوي، إصابة السبيل الهضمي العلوي غير شائعة في حال عدم وجود إصابة بعد رباط ترايتز.

تقريباً ثلث المرضى الذين لديهم إصابة في القسم القريب للأمعاء الدقيقة (الصائم) ليس لديهم دليل على إصابة القسم البعيد (الدقاق الانتهائي) وقت التشخيص، لكن جميعهم سيتطور لديهم إصابة في القسم البعيد للأمعاء مع مرور الوقت. (124)

القسم البعيد للغار والعفج أشيع مكان للإصابة بداء كرون في السبيل الهضمي العلوي، وتتظاهر بألم بطني شرسوفي، غثيان و/أو إقياء تالي لتناول الطعام. قد تكون التظاهرات السريرية مشابهة لتظاهرات الداء القرصي الهضمي Peptic ulcer disease (PUD) أو انسداد مخرج المعدة. (125)

-إصابة المري: تحدث عند أقل من 2% من المرضى، تتظاهر بعسرة بلع Dysphagia ، بلع مؤلم Odynophagia، وحرقة الفؤاد Heartburn.

-إصابة الفم: تتظاهر بقرحات قلاعية ناكسة أو ألم في الفم واللثة.

3-1-3- سلوك المرض:

3-1-3-1- النواسير والخراجات:

-تعدّ النواسير من الموجودات المتكررة لداء كرون بسبب طبيعة الإصابة العابرة للجدار، وتقدر نسبة الإصابة بالنواسير حول الشرج ب 15-35 % من المرضى.

يؤهب التفعيل المناعي في داء كرون إطلاق أنزيمات البروتياز والميتالوبروتياز التي تسهم بشكل مباشر بتخرب النسيج، وتشكل مسارات جيبيية، وأخيراً النفاذ إلى الأنسجة المجاورة وتشكل النواسير.

لا تؤدي كل المسارات الجيبية إلى تشكل نواسير، بعضها يؤدي إلى تشكل خراج قد يتظاهر بشكل حاد بالتهاب بريتيوان موضع يسبب حرارة وألم بطني ومضض، وفي حالات نادرة يحدث التهاب بريتيوان معمم بسبب انتقاب الخراج.

يصاب واحد من كل 4 مرضى داء كرون خلال فترة حياته بخراج داخل البطن. (126,127)

3-1-3-2-التضيقات:

-تشكل التضيقات نتيجة الحدتية الالتهابية طويلة الأمد لداء كرون.

وتكون التضيقات أكثر شيوعاً في مناطق المفاغرات المعوية عند مرضى داء كرون الذين خضعوا لاستئصال أمعاء.

وتكون التضيقات على نوعين:

& التهابية: تتحسن غالباً باستخدام مضادات الالتهاب.

& تليفية: تحتاج جراحة غالباً.

3-1-3-3-داء ما حول الشرج Perianal disease:

يحدث عند 24% من المرضى تقريباً، يمكن أن يسبق التظاهرات المعوية بمدة تصل إلى 4 سنوات، ولكن غالباً ما يحدث بالتزامن مع أو بعد ظهور الأعراض المعوية.

يمكن تصنيف الداء حول الشرج إلى: -آفات جلدية Skin Lesions

-آفات القناة الشرجية Anal Canal Lesions

-النواسير حول الشرج Perianal Fistulas

- الآفات الجلدية: وتشمل تعطن الجلد maceration، قرحات سطحية، خراجات، وزوائد جلدية Skin Tags.
- آفات القناة الشرجية: وتشمل شقوق Fissures، قرحات، تضيق Stenosis.
- النواسير حول الشرج: تحدث عند 15% إلى 35% من مرضى داء كرون.

-عندما ينشأ الناسور من غدة شرجية، فإن الناسور حول الشرج المنخفض التوضع low-lying perianal fistula هو النتيجة الأكثر شيوعاً، غالباً ما تكون مثل هذه النواسير قليلة الأعراض وتحسن بالعناية الموضعية وحدها.

- لا تحدث جميع النواسير حول الشرج في سياق التهاب مستقيم فعال، في بعض الحالات، قد تكون عملية التتوسر حول الشرج Perianal Fistulization واسعة النطاق، وتشكل شبكة من الممرات وتمتد إلى فتحات متعددة يمكن أن تشمل ليس فقط المنطقة حول الشرج ولكن أيضاً الشفرين أو كيس الصفن، الأرداف، أو الفخذين. (128)

3-2- التهاب الكولون القرصي Ulcerative Colitis:

3-2-1-الأعراض Symptoms:

يتظاهر التهاب الكولون القرصي بإسهال مدمى مع الحاح وزحير ناجم عن نقص مطاوعة المستقيم ونقص سعته التخزينية بسبب الالتهاب، بالإضافة للأعراض العامة من حمى ونقص وزن وفقر دم. (129,130)

عادة ما يكون ظهور الأعراض تدريجياً، وتتطور على مدى عدة أسابيع.

قد تُسبق الأعراض بنزف مستقيمي محدد لذاته self-limited يحدث قبل أسابيع لأشهر من تطورها.

- تتراوح شدة الأعراض من مرض خفيف يتظاهر بإسهال 4 مرات يومياً أو أقل مع أو بدون دم إلى مرض شديد يظهر بإسهال أكثر من 10 يوماً مع تقلصات شديدة ونزف مستمر. (131)

-يعتمد وجود وشدة الأعراض الجهازية على شدة الإصابة المعوية.

3-2-2-الاختلاطات Complications:

-الاختلاطات الحادة لالتهاب الكولون القرصي:

3-2-2-1-النزف الشديد Severe Bleeding:

-قد يحدث نزف شديد عند 10% من المرضى

-3% من المرضى يتطور لديهم نزف كتلي massive bleeding قد يستدعي اجراء استئصال كولون مُستعجل urgent colectomy (132).

3-2-2-2-- التهاب الكولون الخاطف والكولون العرطل السمي Fulminant colitis and toxic megacolon:

قد يصاب مرضى التهاب القولون القرحي بالتهاب الكولون الخاطف الذي يتظاهر بإسهال أكثر من 10 مرات يومياً مع نزف مستمر وألم وتطبل بطن مع أعراض انسمام جهازى شديدة وحادة تشمل حمى وقهم ونقص ووزن.

مرضى التهاب الكولون الخاطف معرضون لخطر كبير لتطور كولون عرطل سمي حيث تمتد الحثية الالتهابية إلى مابعد الغشاء المخاطي لتشمل الطبقة العضلية للكولون، مما يؤدي إلى شلل العضلات الملساء للكولون وبالتالي توسع الكولون. (133,134)

يعتبر الكولون العرطل السمي من الاختلاطات المميتة لالتهاب الكولون القرحي (ويحدث بنسبة أقل عند مرضى داء كرون) ويتصف بتوسع غير انسدادى تام أو قطعي في الكولون، حيث يصل قطر الكولون إلى ≤ 6 سم أو قطر الأعور < 9 سم، مع أعراض انسمام جهازى systemic toxicity .

-تبدأ الأعراض عادة قبل أسبوع من حدوث التوسع وتكون مقاومة للعلاج، الإسهال المدمى الشديد هو العرض الأكثر شيوعاً، وقد يكون تحسن الإسهال من ذراً لحدوث توسع الكولون. (135,136)

3-2-2-3- الانتقاب Perforation:

-يعتبر الانتقاب اختلاط شائع للكولون العرطل السمي، ولكن قد يحدث في غياب الكولون العرطل السمي عند المرضى الذين يعانون من أول هجمة لالتهاب الكولون القرحي نتيجة نقص التمدب الذي ينجم عن هجمات سابقة لالتهاب الكولون. (137)

-تصل نسبة الوفيات إلى 50% عند حدوث انتقاب والتهاب بريتان. (136)

3-3- التظاهرات خارج المعوية للداء المعوي الالتهابي Extraintestinal Manifestations:

-تقريباً 6% إلى 25% من مرضى الداء المعوي الالتهابي لديهم تظاهرات خارج هضمية وربع هؤلاء المرضى لديهم أكثر من تظاهرة خارج هضمية. (138,139,140)

- التظاهرات خارج المعوية أشيع عند مرضى داء كرون منها عند مرضى التهاب الكولون القرحي، كما أنها أشيع في حال وجود إصابة كولونية منها في حال عدم وجود إصابة بالكولون، بعضها فعاليته مرتبطة بفعالية الإصابة المعوية وبعضها الآخر لا علاقة له بفعالية الإصابة المعوية.

أشيع التظاهرات خارج المعوية: (141,142)

3-3-1- الإصابة العضلية الهيكلية: التهاب مفاصل محيطية، التهاب المفصل العجزي الحرقفي، التهاب فقر لاصق.

3-3-2- الإصابة الجلدية المخاطية: قلاعات فموية، حمامى عقدة، التهاب جلد مواتي.

3-3-3- الإصابة العينية: التهاب فوق الصلبة، التهاب عنبة، التهاب الصلبة.

3-3-4- الإصابة الكبدية الصفراوية: التهاب كبد مناعي ذاتي، تشحم كبد لا كحولي، حصيات مرارية، التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي.

3-3-5- الإصابة الدموية الوعائية: فقر دم انحلالي مناعي ذاتي، فقر دم بعوز الحديد و/أو عوز فيتامين B12، خثرات شريانية ووريدية.

3-4- تصنيف المرض Classification of Disease:

تصنيف مونتريال Montreal Classification يستخدم لتصنيف كل من داء كرون والتهاب الكولون القرحي. (143)

3-4-1- تصنيف مونتريال لداء كرون يشمل:

-عمر المريض عند التشخيص Age at Diagnosis

- موقع المرض Disease Location.

- سلوك المرض Disease Behavior.

الجدول رقم (1): تصنيف مونتريال لداء كرون

سلوك المرض Behavior	موقع المرض Location	العمر عند التشخيص Age at Diagnosis
B1: غير مضيق غير نافذ B2: مضيق B3: نافذ P(perianal): داء حول الشرج	L1: دقاقي L2: كولوني L3: دقاقي كولوني L4: السبيل الهضمي العلوي	A1: 16 سنة أو أقل A2: من 17 إلى 40 سنة A3: أكبر من 40 سنة

3-4-2- تصنيف مونتريال لالتهاب الكولون القرصي ويشمل:

• امتداد المرض Extent of Disease

• شدة المرض Severity of Disease

الجدول رقم (2): تصنيف مونتريال لالتهاب الكولون القرصي

امتداد الإصابة حتى الوصل المستقيمي السيني	التهاب مستقيم قرصي: E1	امتداد المرض
امتداد الإصابة حتى الزاوية الطحالية	التهاب كولون قرصي بالجانب الأيسر: E2 left sided UC (distal UC)	
امتداد الإصابة إلى ما بعد الزاوية الطحالية	التهاب كولون قرصي شامل: E3 Extensive UC (Pancolitis)	

إسهال ≥ 4 مرات باليوم مع أو بدون دم، لا أعراض جهازية، مشعرات التهابية طبيعية (ESR,CRP)	خفيف الشدة (mild): S1	شدة المرض
إسهال أكثر من 4 مرات باليوم مع أعراض جهازية خفيفة الشدة	متوسط الشدة (moderate): S2	
إسهال مدمى ≤ 6 مرات باليوم مع أعراض انسداد جهازية (نبض ≤ 90 د، حرارة $\leq 37.5^\circ$، خضاب ≥ 10.5 غ/دل، سرعة تنقل ≤ 30 ملم/ساعة)	شديد (severe): S3	

الفصل الرابع

التشخيص وتقييم فعالية المرض

Diagnosis and Measuring Disease Activity

-يتم تشخيص الداء المعوي الالتهابي بناء على الموجودات السريرية والمخبرية والتنظيرية والتصويرية والنسجية حيث لا يوجد عرض أو تحليل أو إجراء وحيد مشخص للمرض.

4-1- الدراسة المخبرية:

4-1-1- تحليل الدم: عند الشك بوجود داء معوي التهابي يتم إجراء تقييم مخبري يشمل تعداد الدم العام والشوارد وناقلات الأمين والمشعرات الالتهابية (البروتين الارتكاسي C، سرعة التثقل).

4-1-2- تحليل البراز: يجب دائماً نفي وجود انتان معوي بإجراء زرع براز وفحص براز لنفي الإصابة بالعوامل الممرضة الشائعة وخاصة المطثيات الصعبة وكذلك تحري وجود بيوض أوكيسات أو طفيليات خاصة في حال وجود قصة سفر لمنطقة موبوءة. (144,145,146)

4-1-3- كالبروتاكتين البراز **Fecal Calprotectin**: يشير ارتفاع كالبروتاكتين البراز لهجرة العدلات إلى مخاطية الأمعاء عند حدوث التهاب معوي، يعتبر المشعر الالتهابي الأكثر حساسية لالتهاب الأمعاء في سياق الداء المعوي الالتهابي لكن نوعيته منخفضة حيث يمكن أن يرتفع في الأسباب الأخرى لالتهاب الأمعاء، تتناسب قيمة ارتفاعه مع شدة الإصابة تنظيرياً لذلك يفيد في وضع التشخيص وكشف النكس وتقييم الاستجابة للعلاج. (147,148,149,150,151)

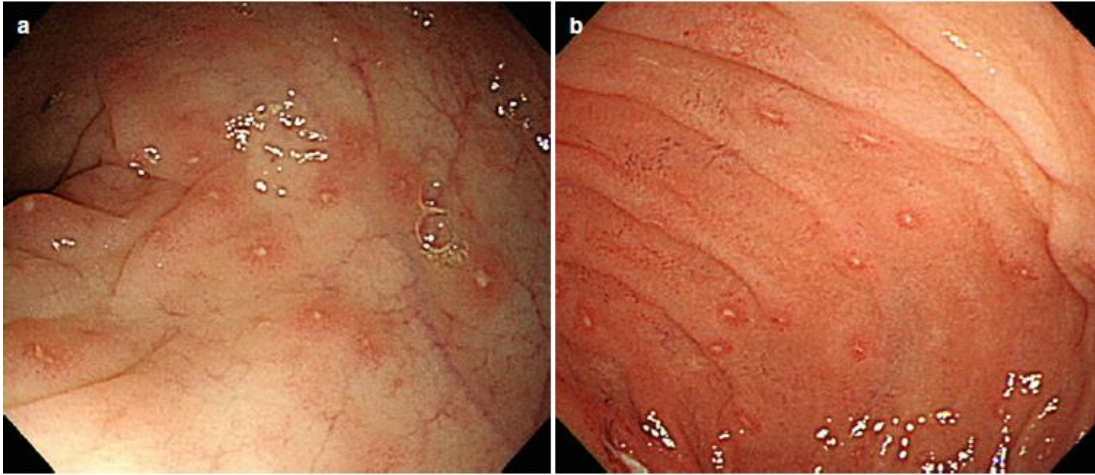
4-2-الاختبارات التشخيصية:

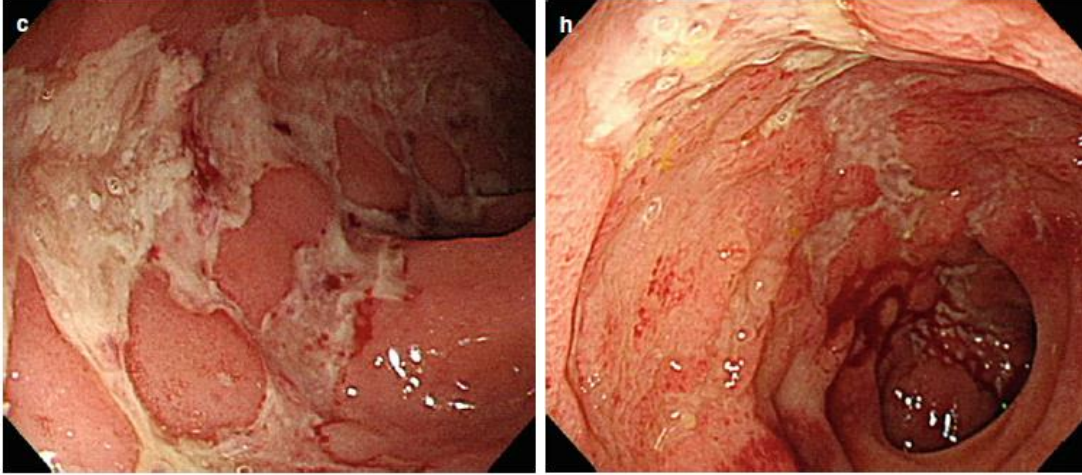
4-2-1-التنظير الهضمي:

- لوضع التشخيص يجب إجراء تنظير كولون ودقاق انتهائي مع أخذ خزعات.
 - يجب أخذ خزعتين على الأقل من المخاطية الملتهبة كما يجب أخذ خزعات من المخاطية السليمة ومن كل قسم من الكولون ومن المستقيم وذلك لتقييم الإصابة المجهرية لكل من داء كرون والتهاب الكولون القرصي.
- (152,153,154)

4-2-1-1-داء كرون:

- يتميز داء كرون بالإصابة القافزة أي وجود مناطق سليمة بين المناطق المصابة مع ميل لإصابة الدقاق وفي حال وجود إصابة كولونية فإنها غالبا ماتعف عن المستقيم.
- في المراحل الأولى لداء كرون نجد قرحات قلاعية محاطة بهالة حمامية، ومع تقدم المرض تلتحم هذه القرحات مع بعضها لتشكل قرحات خطية ساعية تلتحم مع بعضها لتعطي مظهر حجارة الرصيف، كما يزداد عمقها لتصل للطبقة العضلية.





الصورة رقم (1) المظهر التنظيري لداء كرون

a: قرحات قلاعية في الكولون ، b: قرحات قلاعية في الدقاق الانتهائي

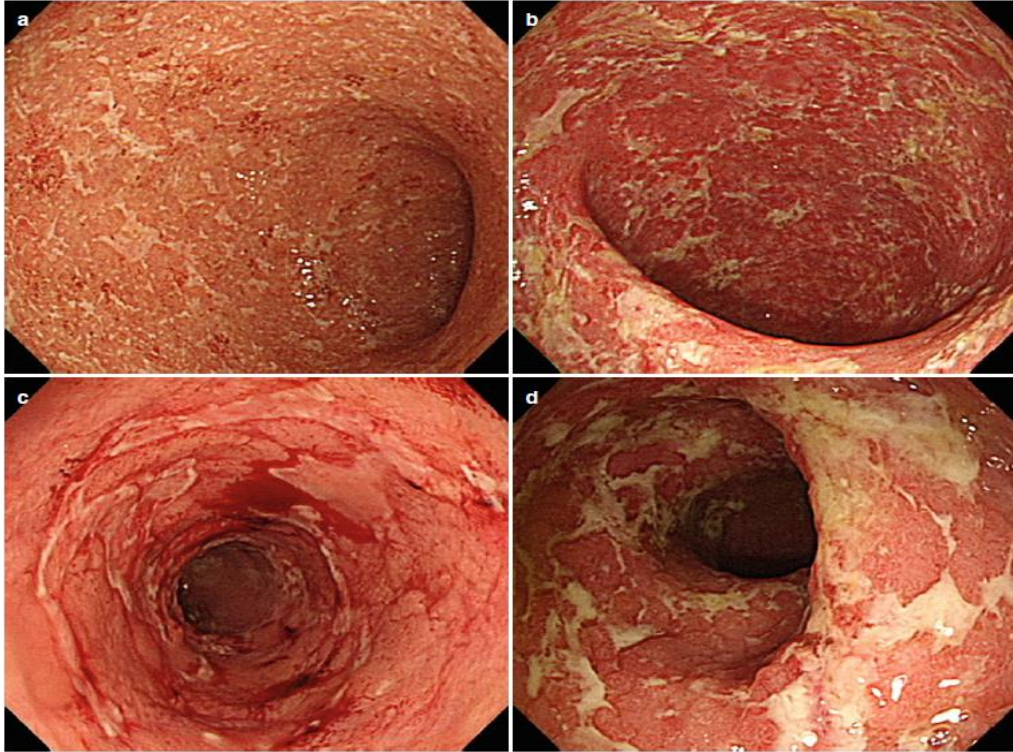
c: قرحات طولانية عميقة في الكولون ، h: قرحات طولانية في الدقاق الانتهائي.

- يتميز الداء المعوي الالتهابي نسيجياً عن التهاب الكولون الانتاني بتخرب بنية الخبيئات، تعتبر الحبيومات غير المتجنبة ذات نوعية عالية لداء كرون لكن حساسيتها منخفضة حيث تشاهد في 9-66% من الحالات، تشاهد في المخاطية السليمة والمصابة وفي أي طبقة من طبقات الأمعاء كما يمكن أن تشاهد خارج السبيل الهضمي. (155,156,157)

4-2-1-2- التهاب الكولون القرحي:

- تكون الإصابة في التهاب الكولون القرحي مستمرة تبدأ من الوصل الشرجي المستقيمي دون انقطاع على كامل امتدادها.

- في المراحل الأولى للالتهاب الكولون القرحي تكون المخاطية متباعدة متوذمة ومع تقدم الإصابة تصبح المخاطية هشة نازفة مع غياب الارتسامات الوعائية مع تقرحات نقطية يزداد حجمها وعمقها لتصل للصفحة الخاصة.



الصورة رقم (2) المظهر التنظيري لالتهاب الكولون القرحي

a+b: قرحات سطحية مع غياب الارتسامات الوعائية

c+d: قرحات عميقة مع غياب الارتسامات الوعائية ونزوف بالمخاطية

- في التهاب الكولون القرحي نجد التهاب خبيئات مع خراجات خبيئات ناجمة عن هجرة العدلات للخبيئات وفي المراحل المتقدمة تتشوه بنية الخبيئات (تفرع وتشعب الغدد مع قصرها بحيث لاتصل للعضلية المخاطية).
(158,159)

4-2-2-الاستقصاءات التصويرية:

4-2-2-1-تصوير الأمعاء بالطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي CT/MRI Enterography:

يفيد في داء كرون كإجراء منتم للتنظير لتقييم امتداد الإصابة، وجود تضيق أو خراجات أو نواسير، كلاهما لديه القدرة على تحديد امتداد وشدة الإصابة بناء على تسمك الجدار وشدة تعزيز المادة الظليلة كما أن لهما نفس

الحساسية والنوعية لكن الرنين مفضل على الطبقي وخاصة عند الشباب لعدم وجود تعرض للأشعة.
(160,161,162)

4-2-2-2- تصوير الأمعاء بالأمواج فوق الصوتية (IUS) Intestinal Ultrasound (IUS) Imaging:

برز مؤخراً دور تصوير الأمعاء بالأمواج فوق الصوتية كوسيلة غير غازية في تشخيص ومراقبة فعالية IBD نظراً لتكلفته المنخفضة وسلامته وتوفره وعدم الحاجة لتحضير المريض قبل إجرائه. (163)

بالمقارنة مع أدوات المراقبة غير الغازية الأخرى مثل كالبروتاكتين البراز والبروتين الارتكاسي C (CRP)، فإن IUS يقدم معلومات إضافية عن توضع المرض وامتداده وشدته واختلاطاته، بالإضافة إلى ذلك، بسبب عدم وجود تعرض للأشعة ونظراً لتوفره وسهولة إجرائه بالنسبة للطبيب والمريض وتوفر الخبرة الكافية يمكن استخدام IUS كبديل لوسائل التصوير المقطعية مثل CT و MRI. (163,164,165)

إن أكثر متغيرات تصوير الأمعاء بالأمواج فوق الصوتية IUS parameters استخداماً في تحري التهاب الأمعاء هي:

- سماكة جدار الأمعاء (BWT) bowel wall thickness: تتراوح القيمة الطبيعية لسماكة جدار الأمعاء 2-3 ملم بالنسبة للأمعاء الدقيقة و 3-4 ملم بالنسبة للكولون
- غياب تطبيق جدار الأمعاء (BWS) Loss of bowel wall stratification.
- زيادة التوعية الدموية والتي يتم تقييمها من خلال تدفق اللون لدوبلر (CDF) colour Doppler flow.

يتمتع IUS بدقة جيدة في تشخيص داء كرون، وكذلك في تقييم فعالية المرض وامتداده وتقييم المضاعفات المرتبطة به مثل التضيقات والنواسير والخراجات، كما يمكن استخدام IUS في تقييم الاستجابة للعلاج. لوحظ وجود تغيرات في متغيرات الأمواج فوق الصوتية ultrasonographic parameters في وقت مبكر يصل إلى 4 أسابيع بعد العلاج وتستمر أثناء المتابعة قصيرة وطويلة الأمد، بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى الذين لم يبدوا تحسناً عند التقييم باستخدام IUS معرضون لخطر أكبر لتكثيف العلاج أو الاستشفاء أو حتى الجراحة.

وعلى غرار داء كرون، يتمتع IUS بدقة جيدة في تشخيص التهاب الكولون القرحي وتقييم فعالية المرض وامتداده، وقد لوحظ عند المرضى الذين لديهم التهاب كولون قرحي شديد أن زيادة سماكة جدار الأمعاء عند القبول مرتبط

بالحاجة لعلاج إنقاذي salvage therapy وإن عدم حدوث تحسن كبير في هذه المتتابة قد يتنبأ بالحاجة لاستئصال الكولون. وكذلك يستخدم IUS في تقييم فعالية العلاج عند مرضى UC.

4-3- تقييم فعالية المرض :Measuring Disease Activity

-يتم تقييم شدة الإصابة في الداء المعوي الالتهابي وفق أحراز محددة تختلف عن بعضها بمكوناتها لكن جميعها يتم حسابها بناءً على:

-أعراض المريض وموجودات الفحص السريري.

-التحاليل المخبرية.

-الموجودات التنظيرية.

-وجود أو عدم وجود تظاهرات خارج هضمية.

-الاختلاطات الخاصة بداء كرون كوجود إصابة حول الشرج أو خراج أو انسداد.

-وكما تفيد هذه الأحراز في تقييم شدة الإصابة فإنها تفيد في تقييم استجابة المريض للعلاج.

(166,167,168,169)

أهم الأحراز المستخدمة في داء كرون:

1-حرز مشعر فعالية داء كرون (Crohn Disease Activity Index(CDAI).

2-حرز هارفي برادشو (Harvey-Bradshaw Index (HBI.

أهم الأحراز المستخدمة في التهاب الكولون القرصي

1-حرز مايو/ حرز مايو الجزئي (بدون تقييم تنظيري) Mayo Score.

2-حرز ترولوف وويتس Truelove and Witts Score.

الفصل الخامس

العلاج

Treatment

-يهدف العلاج في الداء المعوي الالتهابي إلى إحداث الهدأة والحفاظ عليها بما يسمى علاج الصيانة.

-تعرف الهدأة عند مرضى داء كرون بانخفاض حرز هارفي برادشو بمقدار 3 نقاط أو أكثر عن الرقم القاعدي أو أن يكون مجموع النقاط أقل من 5 نقاط.

-تعرف الهدأة عند مرضى التهاب الكولون القرصي بانخفاض حرز مايو بمقدار 3 نقاط أو أكثر عن الرقم القاعدي أو أن يكون مجموع النقاط أقل من 3 نقاط.

-في داء كرون، يتم تعريف الشفاء التنظيري في كثير من الأحيان بأنه عدم وجود تقرح، بما يتوافق مع قيمة أقل من 3 عندما يتم تقييم شدة المرض باستخدام المشعر التنظيري لشدة داء كرون Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).

-في التهاب الكولون القرصي، يتم تعريف الشفاء التنظيري بأن تكون قيمة مشعر مايو التنظيري 0 (غشاء مخاطي طبيعي) أو 1 (حمامى، نقص الارتسامات الوعائية، لكن مع غياب الهشاشة، السحجات أو التقرحات). (170)

-بالنظر إلى طبيعة الالتهاب العابرة للجدار في داء كرون، فإن التحسن الشعاعي للالتهاب في التصوير المقطعي هو أيضا ذو أهمية، يرتبط التحسن الشعاعي للالتهاب مع بدء العلاج البيولوجي بتحسين نتائج المرضى ويوفر هدفا علاجيا جديداً في العديد من المرضى. (171)

-تظهر الواسمات الالتهابية في البراز مثل الكالبروتكتين Calprotectin ارتباطا قويا بالفعالية الالتهابية المشاهدة أثناء التنظير، وإن عودة مثل هذه الواسمات للطبيعي يمكن استخدامه كبديل لتحقيق الشفاء التنظيري.

-تشمل الأهداف العلاجية الأخرى شفاء النواسير، والحفاظ على التغذية، ومنع التأثيرات الجانبية المرتبطة بالعلاج، والحفاظ على نمو وتطور طبيعي عند الأطفال.

5-1-الأمينوساليسيلات (ASAs):

5-1-1-الأمينوساليسيلات في علاج داء كرون ASA Treatment of Crohn Disease:

-هناك بيانات محدودة تدعم دور ASAs في علاج داء كرون، أظهرت معظم الدراسات أن السلفاسالازين Sulfasalazine يتفوق على الدواء الغفل placebo في إحداث الهدأة عند مرضى داء كرون، عندما تكون الإصابة متوسطة بشكل رئيسي في الكولون، تتراوح الجرعات الفعالة من 4 إلى 6 غرام/يوم (1 غ/15 كغ من وزن الجسم). (172,173)

- فشل التحليل التلوي meta-analysis في إظهار وجود فائدة هامة سريريا لدواء البنتناسا Pentasa بجرعة 4 غرام/يوم في المرضى الذين يعانون من داء كرون خفيف إلى متوسط الشدة. (174)

وقد فشلت العديد من الدراسات أيضا في إثبات الوقاية من النكس عند مرضى داء كرون باستخدام مركبات 5ASA. (173,175)

-على الرغم من أن علاج الصيانة بالميسالامين يوصف عادة عند مرضى داء كرون فإن القليل من البيانات أظهرت تكاليف وعدم ملائمة هذه الممارسة، وقد تم استبعاد المنتجات القائمة على الميسالامين من خوارزميات العلاج المبني على الدليل evidence-based treatment. (176)

-اختصاراً، قد يكون السلفاسالازين (من 4 إلى 6 غرام/يوم) مفيداً في إحداث الهدأة عند وجود داء كرون كولوني خفيف إلى متوسط الشدة، في حين أن دور الميسالامين غير مؤكد. (177)

5-2-الأمينوساليسيلات في علاج التهاب الكولون القرحي ASA Treatment of Ulcerative

:Colitis

5-1-2-1-العلاج الفموي Oral-Administered Therapies:

-أظهرت مركبات السلفاسالازين ومشتقات الميسالامين الفموية فعاليتها كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة في التهاب الكولون القرخي خفيف إلى متوسط الشدة.

-جرعة من 3 إلى 6 غرام/يوم، يحدث السلفاسالازين هدأة عند 39% إلى 62% من مرضى التهاب الكولون القرخي خفيف إلى متوسط الشدة، أي حوالي ضعف معدل حدوث الهدأة عند المرضى المعالجين بالدواء الغفل، وقد أظهرت التحليلات التلوية أن فعالية الميسالامين مماثلة لفعالية السلفاسالازين. (178,179)

-إن الأكثر أهمية من مستحضرات 5ASA المحددة هو الاستجابة التي تعتمد على الجرعة عندما يتم استخدام 5ASA كعلاج محدث للهدأة في التهاب الكولون القرخي، لذلك لا يكون الميسالامين فعالاً بجرعات أقل من 2 غرام يومياً، وقد تكون هناك استجابة أفضل عند استخدام جرعات من 4 إلى 4.8 غرام يومياً. وقد أظهرت التجارب السريرية أن الميسالامين بجرعات 2.4 و 4.8 غرام/يوم كان له نفس الفعالية عند مرضى التهاب الكولون القرخي خفيف الشدة، لكن الجرعة الأعلى (4.8 غرام/يوم) أدت إلى معدلات استجابة أعلى بكثير عند مرضى التهاب الكولون القرخي متوسط الشدة. (179,180,181,182)

-عند حدوث الهدأة فإن السلفاسالازين ومركبات 5ASA الأخرى فعالة كعلاج صيانة، ويبدو أن هذه الفعالية معتمدة على الجرعة بالنسبة للسلفاسالازين، حيث أن جرعة 4 غرام/يوم غالباً ما تكون كافية لتحقيق التوازن بين الفعالية والآثار الجانبية، بينما لم يتم العثور على مثل هذه الاستجابة المعتمدة على الجرعة عند استخدام مركبات 5ASA الأخرى، والجرعات من 1.5 إلى 4.8 غرام/يوم كافية للحفاظ على الهدأة عند أكثر من 50% من المرضى. (180,183,184)

-تشمل الآثار الجانبية الشائعة للسلفاسالازين الحمى والطفح الجلدي والغثيان والإقياء والصداع، تشمل الآثار الجانبية الأخرى الأقل شيوعاً لكنها أكثر أهمية تفاعلات فرط التحسس، وشذوذات عكوسة بالحيوانات المنوية، وضعف امتصاص حمض الفوليك (عن طريق تثبيط إنزيم folate conjugase بشكل تنافسي في الصائم)، لذلك يجب إعطاء حمض الفوليك بجرعة ≤ 1 غ/يوم للمرضى المعالجين بالسلفاسالازين.

90% من المرضى الذين لا يتحملون السلفاسالازين يستطيعون تحمل الميسالازين. (185)

يسبب الأولسالازين Olsalazine إسهال محدث بالدواء drug-induced diarrhea عند 10% من المرضى مما يجد من استخدامه.

نادراً مايسبب العلاج بالميسلامين الفموي أذية كلوية حادة عكوسة بسبب حدوث التهاب كلية خلالي Interstitial nephritis، لذلك يوصى بإجراء عيار روتيني لمستوى الكرياتينين في الدم كل 6 إلى 12 شهر لجميع المرضى المعالجين بالميسلامين.

5-1-2-2-العلاجات المعطاة عن طريق المستقيم Rectally-Administered Therapies:

-يمكن أن تعطى مركبات 5ASA عن طريق المستقيم بشكل حقن شرجية enemas أو تحاميل suppositories، يسمح استخدام الحقن الشرجية بإيصال الدواء إلى الزاوية الطحالية عند حوالي 95% من المرضى، بينما يمكن استخدام التحاميل لعلاج الالتهاب الذي يمتد مسافة 15 إلى 20 سم من حافة الشرج.

-يمكن استخدام الميسلامين عن طريق المستقيم كعلاج وحيد عند مرضى التهاب المستقيم القرصي ulcerative proctitis أو التهاب الكولون الأيسر left-sided colitis أو كعلاج مساعد للعلاجات الفموية عند وجود التهاب كولون أكثر امتداداً more extensive colitis.

-تعتبر هذه المركبات فعالة في إحداث الهدأة Inducing Remission عند وجود التهاب كولون قرصي قاصي Distal Ulcerative Colitis خفيف إلى متوسط الشدة، تتراوح الجرعات المستخدمة لإحداث الهدأة من 1 إلى 4 غرام بشكل حقن شرجية تعطى مرة واحدة مساءً، أو بجرعة 1 إلى 1.5 غرام بشكل تحاميل تعطى مرة واحدة مساءً أو مقسمة على جرعتين خلال اليوم. (186,187)

-تعتبر الحقن الشرجية من الميسلامين أكثر فعالية من الحقن الشرجية من الستيروئيدات الموضعية عند وجود التهاب بالقسم البعيد من الكولون distal colitis، وإن مشاركة الميسلامين الموضعي والفموي أكثر فعالية من أي منهما بمفرده عند وجود التهاب بالكولون الأيسر left-sided colitis أو التهاب بكامل الكولون Pancolitis. (186,187,188,189)

-تعتبر مركبات 5ASA المعطاة عن طريق المستقيم فعالة كعلاج صيانة عند وجود التهاب كولون أيسر left-sided colitis أو التهاب مستقيم proctitis. تتراوح فترة جرعات الصيانة الفعالة من جرعة واحدة باليوم إلى جرعة

كل 3 أيام .الميسالامين الموضعي فعال مثل الميسالامين الفموي، وقد تكون المشاركة بين الميسالامين الموضعي والفموي أكثر فعالية من الميسالامين الفموي وحده كعلاج صيانة. (190,191)

5-2-القشرانيات السكرية (الستيروئيدات) Glucocorticoids:

-هناك العديد من مبادئ استخدام الستيروئيدات في علاج داء كرون والتهاب القولون القرحي:

- استخدام جرعة فعالة تعادل 40 ملغ إلى 60 ملغ من البريدنيزون prednisone، عادة ما يؤدي استخدام جرعات أقل في بداية العلاج إلى رفع الجرعة لاحقاً وإعطاء جرعات مطولة لتحقيق الاستجابة.
- عدم استخدام جرعة زائدة overdose، فالمرضى الذين لا يستفيدون من جرعة 40 ملغ إلى 60 ملغ من البريدنيزون من غير المرجح أن يستفيدوا من جرعات فموية أعلى أو من استخدام هذه الجرعات لفترة طويلة، يحتاج مثل هؤلاء المرضى إلى ستيروئيدات وريدية أو استبدال الستيروئيدات بالأدوية البيولوجية.
- عدم استخدام الستيروئيدات لفترات طويلة، يجب اعتبار المرضى الذين تنكس أعراضهم أثناء سحب الستيروئيدات معتمدين على الستيروئيدات corticosteroid-dependent، في هذه الحالة يجب الانتقال للعلاج بمعدلات المناعة أو الأدوية البيولوجية لإيقاف الستيروئيدات، لا يجب البدء بالستيروئيدات دون وجود استراتيجية لإنهاء العلاج بها.
- توقع الآثار الجانبية، وخاصة هشاشة العظام في الاستخدام قصير الأمد.

5-2-1-الستيروئيدات في علاج داء كرون Glucocorticoid Treatment of Crohn Disease:

-تستخدم الستيروئيدات عند المرضى الذين لديهم داء كرون خفيف إلى متوسط الشدة لم يستجيبوا على العلاج الأولي أو عند المرضى الذين لديهم داء كرون متوسط الشدة إلى شديد، يتم البدء بجرعة 40 ملغ إلى 60 ملغ/يوم من البريدنيزون، ثم يتم سحب الجرعة تدريجياً خلال 6 إلى 12 أسبوع، تبلغ معدلات الاستجابة حوالي 80% بحلول نهاية الشهر الأول من العلاج. (192)

-الستيروئيدات غير فعالة عند استخدامها كعلاج طويل الأمد، فقد أظهر التحليل التلوي meta-analysis فشل الوقاية من النكس عند استخدام الستيروئيدات كعلاج صيانة خلال 6 أو 12 أو 24 شهر. بمجرد إعطاء الستيروئيدات لا يمكن إيقافها دون نكس الأعراض عند العديد من المرضى، حتى عند إنقاص جرعتها بشكل تدريجي، تعرف هذه المشكلة بالاعتماد على الستيروئيدات glucocorticoid dependence. من بين مرضى داء كرون الذين تلقوا العلاج بالستيروئيدات لأول مرة، لم يلاحظ أي استجابة (مقاومة للستيروئيدات glucocorticoid resistance) عند 20% من المرضى في أول 30 يوماً، من بين 80% الذين استجابوا استجابة كاملة أو جزئية، 55% حدثت لديهم استجابة طويلة الأمد، و45% حدث لديهم نكس أو لم يتمكنوا من سحب العلاج خلال سنة. (192,193)

-تشمل عوامل الخطر المرتبطة بالاعتماد على الستيروئيدات:

- التدخين.
- العمر الصغير عند حدوث المرض.
- وجود إصابة كولونية.
- عدم وجود داء تليفى تضيقى non-fibrostenotic disease.

-تشمل الآليات التي يمكن أن تساهم في مقاومة الستيروئيدات:

- التنظيم الأعلى up-regulation لجين المقاومة متعددة الأدوية up-regulation of the multidrug resistance (mdr) gene.
- زيادة المستويات المصلية للغلوبولين الرابط للستيروئيدات glucocorticoid-binding globulin.

علاوة على ذلك، فإن 29% فقط من المرضى الذين يحققون استجابة سريرية على الستيروئيدات يحققون استجابة تنظيرية. (194,195,196,197,198)

-في محاولة للحد من التأثيرات الجهازية غير المقصودة للعلاج بالستيروئيدات، تم تطوير ستيروئيد جديد. بوديزونيد Budesonide هو مركب ستيروئيدي يختلف هيكلياً عن البريدنيزون prednisone، وجود السلاسل الجانبية للأستيل $16\alpha, 17\alpha$ (16 $\alpha, 17\alpha$ -acetyl side chains) يسمح بتعزيز التأثير الموضعي المضادة للالتهاب

وتعزيز الألفة affinity لمستقبلات الستيروئيدات مقارنة مع البريدنيزون. بالإضافة إلى ذلك، فإن للبوديزونيد استقلاب كبدي أولي يصل إلى 90%، حيث يتم تحويله إلى مستقبلات ذات نشاط بيولوجي ضئيل أو معدوم. (199)

-انتوكورت Entocort عبارة عن مستحضر بوديزونيد فموي دقاقي التحرر بشكل متحكم فيه controlled ileal release يتكون من حبيبات دقيقة مغلفة من يودراجيت إل 100 (Eudragit L 100) مع مركب إيثيل سليولوز ethyl cellulose داخلي، يقوم بتحرير البوديزونيد عند درجة باها $5.5 < (PH > 5.5)$ ، حيث يتم امتصاص حوالي 50% إلى 80% من البوديزونيد في المنطقة الدقاقية الأعورية ileocecal region.

-وقد أظهرت الدراسات أن البوديزونيد بجرعة 9 ملغ/يوم يتفوق على الدواء الغفل والميسالامين وأقل فعالية بحوالي 15% من البريدنيزولون في تحقيق الهدأة، لكن مع آثار جانبية أقل وتأثير أقل على المحور الكظري adrenal axis. (200)

-أظهر التحليل التلوي لجميع الدراسات التي قيمت فعالية البوديزونيد في علاج داء كرون إلى أن البوديزونيد كان متفوقا على الدواء الغفل في إحداث الهدأة ولكن ليس في منع النكس، وبالتالي فإن كل من القشرانيات السكرية Glucocorticoids الجديدة والتقليدية غير فعالة كعلاج صيانة في داء كرون. (201)

-في ضوء الاستجابة الأفضل بالمقارنة مع الميسالامين وسلامته النسبية، يمكن اعتبار البوديزونيد الخط الأول للمرضى الذين يعانون من داء كرون متوضع في الدقاق أو المنطقة الدقاقية الأعورية أو الكولون الأيمن، بالإضافة إلى ذلك، يمكن تحويل بعض المرضى العتمدين على الستيروئيدات التقليدية بنجاح إلى البوديزونيد.

-لا ينبغي استخدام الستيروئيدات لأكثر من 12 أسبوع، وأن يقتصر استخدامها على دورة واحدة (course) خلال 4 إلى 8 أسابيع.

5-2-2-الستيروئيدات في علاج التهاب الكولون القرصي Glucocorticoid Treatment of UC:

5-2-2-1-العلاجات المقدمة عن طريق الفم Orally-Administered Therapies:

-بجرعات تعادل 40 إلى 60 ملغ/يوم من البريدنيزون الفموي، تعتبر الستيروئيدات علاجا فعالا كخط أول عند مرضى التهاب الكولون القرصي متوسط الشدة إلى شديد. (202,203)

-على الرغم من عدم وجود دراسة للمقارنة بين فعالية الستيروئيدات الفموية والوريدية، فإن الستيروئيدات الوريدية تستخدم عادة عند وجود مرض شديد severe disease، تشمل الستيروئيدات الوريدية المستخدمة الهيدروكورتيزون hydrocortisone (100 ملغ وريدي كل 8 ساعات)، البريدنيزولون prednisolone (30 ملغ وريدي مرتين يوميا)، أو ميثيل بريدنيزولون methylprednisolone (16 إلى 20 ملغ وريدي كل 8 ساعات). (204,205)

-كما هو الحال في داء كرون، ليس للستيروئيدات دور كعلاج صيانة عند مرضى التهاب الكولون القرصي، يستفيد المرضى المعتمدون على الستيروئيدات steroid-dependent، أو المرضى غير القادرين على سحب الستيروئيدات دون نكس الأعراض، من إضافة عوامل تجنب الستيرويد steroid-sparing agent مثل معدلات المناعة Immunomodulator أو الأدوية البيولوجية.

-يجب استخدام معدلات المناعة أو الأدوية البيولوجية عند المرضى المعتمدين على الستيروئيدات، الذين يحتاجون إلى دورتين (2 courses) من الستيروئيدات لإحداث الهدأة خلال سنة واحدة، أو المرضى الذين يتطلب علاجهم استخدام ستيروئيدات وريدية لإحداث الهدأة.

-على الرغم من أن الدراسات لم تظهر فائدة للبوديزونيد الفموي التقليدي في علاج التهاب الكولون القرصي، فقد أظهر استخدام تركيبة خاصة من البوديزونيد الفموي تسمى Multi Matrix (MMX) Budesonide، توفر تحرر مثالي على كامل طول الكولون، فعالية في علاج التهاب الكولون القرصي الخفيف إلى متوسط الشدة. (206,207)

-تمت الموافقة على استخدام MMX budesonide بجرعة 9 ملغ يوميا لمدة 8 أسابيع من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA في علاج التهاب الكولون القرصي خفيف إلى متوسط الشدة، وكما هو الحال مع مستحضرات الستيروئيدات الأخرى، لا توجد بيانات تدعم دور MMX budesonide كعلاج صيانة عند مرضى التهاب الكولون القرصي.

5-2-2-2-العلاجات المقدمة عن طريق المستقيم Rectally-Administered Therapies:

-تعتبر الستيروئيدات الموضعية بتركيباتها السائلة liquid والرغوية foam علاجاً فعالاً قصير الأمد في التهاب الكولون القرصي القاصي الذي يصل حتى الزاوية الطحالية. (208,209)

-تبين أن الستيروئيدات الموضعية أقل فعالية من الميسالامين الموضعي في إحداث الهدأة في التهاب الكولون القرصي القاصي Distal UC، ومع ذلك، فإن مشاركة الستيروئيدات الموضعية والميسالامين الموضعي أكثر فعالية من أي منهما بمفرده في العلاج قصير الأمد في التهاب الكولون القرصي القاصي Distal UC. (210)

-على الرغم من أن الامتصاص الجهازى للستيروئيدات الموضعية أقل بكثير بالمقارنة مع الطريق الفموي، فإن العلاج طويل الأمد بالستيروئيدات الموضعية يمكن أن يسبب تأثيرات جانبية لذلك يجب تجنبه.

-أثبتت العديد من الدراسات أن البوديزونيد بشكل حقن شرجية فعال في علاج التهاب الكولون القرصي القاصي Distal UC. وقد أظهرت الدراسات أن الحقن الشرجية من البوديزونيد ذات فعالية مماثلة أو حتى متفوقة على الحقن الشرجية من البريدنيزولون، ولكن أقل فعالية من الحقن الشرجية من الميسالامين. (211,212,213,214)

-إن الجرعة المثالية للبوديزونيد بشكل حقن شرجية هي 2 ملغ/100 مل مرة واحدة يومياً. (211,215,216)

-وكما هو الحال مع الستيروئيدات الأخرى، فإن الحقن الشرجية من البوديزونيد غير فعالة كعلاج صيانة في التهاب الكولون القرصي. (216)

5-3-معدلات المناعة Immunomodulators

5-3-1-الثيوبورينات Thiopurines:

-من بين معدلات المناعة المختلفة، الثيوبورينات هي الأكثر استخداماً في الداء المعوي الالتهابي IBD وهي الأازاثيوبيرين (AZA) و6-ميركاببتوبورين (6-MP) mercaptopurine، هذه الأدوية هي مضاهئات للبيورين purine analogs تتداخل في استقلاب الحمض النووي ونمو الخلايا لتنتج آثاراً سامة على الخلايا للمفاوية.

-يتم تحويل الأازاثيوبيرين AZA بشكل غير إنزيمي nonenzymatically في الدوران المحيطي إلى 6-ميركاببتوبورين 6-MP، والذي يتم استقلابه عبر سلسلة من السبل الأنزيمية إلى مستقلبات فعالة وغير فعالة.

-المستقلبان الرئيسيان لل 6-MP هما:

• 6-ثيوغوانين (6-TG) 6-Thioguanine

• 6-ميثيل ميركاتوبورين (6-MMP) 6-methylmercaptopurine

-يعتقد أن مستقبلات 6-TG مسؤولة عن التأثير المعدل للمناعة للأزوثيوبورين و 6-ميركاتوبورين، وكذلك التأثير المثبط لنقي العظم، في حين يعتقد أن السمية الكبدية مرتبطة بمستقبلات 6-MMP.

-تلعب خميرة ناقلة ميثيل الثيوبورين (Thiopurine methyltransferase (TPMT دوراً أساسياً في استقلاب الثيوبورينات، الأشخاص الذين لديهم طفرة متحيزة متماثلة اللواقح homozygous for

a recessive mutation ونسبتهم 0.3% لديهم فعالية منخفضة أو معدومة من خميرة TPMT مما يؤدي إلى إنتاج مستويات عالية من 6-TG، من غير المرجح أن يتحمل هؤلاء الأشخاص أدوية الثيوبورين حيث يتطور لديهم نقص شديد بالكريات البيض وغيرها من الآثار الجانبية.

-في المقابل، فإن الأشخاص الذين لديهم طفرة متغايرة اللواقح heterozygous ونسبتهم 10% لديهم فعالية متوسطة من خميرة TPMT مما يؤدي إلى إنتاج مستويات مرتفعة بشكل معتدل moderately high من 6-TG، عادة ما يحتاج هؤلاء الأشخاص إلى جرعات أقل من الدواء تعادل 50% من الجرعة المثلّى حسب الوزن، ومن المرجح أن تحدث لديهم استجابة علاجية. (217,218)

لذلك يجب قياس فعالية خميرة TPMT عند كل المرضى قبل البدء بالعلاج ب AZA أو 6-MP.

-يمكن الوصول إلى حالة مستقرة من إنتاج كريات الدم الحمراء لمركب 6-TG في وقت مبكر يصل إلى 14 يوماً بعد بدء العلاج، ولكن أظهرت الدراسات أن متوسط هذه المدة يصل إلى 55 يوماً. (219,220)

-تعتبر الثيوبورينات خياراً فعالاً كعلاج موفر للستيروئيدات steroid-sparing medications، كما تقي من حدوث التمنيع immunogenicity عند استخدامها مع العلاجات البيولوجية وحيدة النسلية.

5-3-1-1- Thiopurine Treatment of Crohn Disease: علاج داء كرون

-يستخدم AZA في علاج داء كرون بجرعة 2 إلى 2.5 ملغ/كغ/يوم و 6-MP بجرعة 1 إلى 1.5 ملغ/كغ/يوم، يجب أن يتم توقيت إدخال أدوية الثيوبورين مع وضع بداية عملها البطيئة في الاعتبار، حيث يحتاج العديد من

المرضى إلى نظام سحب طويل long, tapering regimen للمستبروئيدات لسد الفترة الزمنية حتى يصبح الثيوبورين ساري المفعول.

-عندما لا يستجيب المريض للعلاج بالثيوبورين بعد 3 إلى 4 أشهر من العلاج، فمن المفيد قياس مستويات مستقبلات الثيوبورين لتحديد الأفراد غير الملتزمين بالعلاج noncompliant أو الذين يتناولون جرعات غير كافية under-dosed أو الأفراد الذين لديهم تحويل shunting.

-يشير التحويل shunting إلى نشاط عالي لخميرة TPMT يؤدي إلى مستويات منخفضة من 6-TG ومستويات عالية 6-MMP، وفي حال كانت نسبة 6-MMP إلى 6-TG أكبر من 10 فمن غير المرجح أن تحقق مستقبلات الثيوبورين فائدة سريرية. يمكن أن يستفيد هؤلاء المرضى من إضافة الألوپورينول allopurinol الذي يثبط انزيم الاكزانثين أوكسيداز (XO) Xanthine oxidase، حيث يقوم هذا الانزيم بتحويل 6-MP إلى حمض 6-ثيوريك 6-thiouric acid بالتنافس مع انزيم hypoxanthine phosphoribosyltransferase مما يؤدي إلى نقص إنتاج 6-TG، ومن هنا تظهر فائدة إضافة الألوپورينول عند هؤلاء المرضى. (218,221)

-أظهرت دراسة اختبرت هذه الفرضية أنه من خلال إنقاص جرعة الثيوبورين بمقدار 25% إلى 50% من الجرعة الأساسية وإضافة جرعة منخفضة (100 ملغ يوميا) من الألوپورينول، ارتفعت مستويات 6-TG بشكل ملحوظ، مع انخفاض متزامن في مستويات 6-MMP مع حدوث تحسن سريري، على الرغم من أن هذه الاستراتيجية تتطلب متابعة دقيقة لعدد كريات الدم البيضاء WBC، إلا أنها أثبتت أنها آمنة وجيدة التحمل. (222,223)

-بالإضافة إلى دوره كعلاج وحيد في داء كرون، تشير الدراسات إلى أن الثيوبورين قد يكون له دور هام في حال مشاركته مع الأدوية البيولوجية، حيث أظهرت التجارب السريرية clinical trials أن المرضى المعالجين بالثيوبورين بالمشاركة مع الدواء البيولوجي المضاد للعامل المنخر للورم anti-TNF biologic لديهم مستويات أقل من الأجسام المضادة للدواء anti-drug antibody ومستويات مصلية أعلى من الدواء البيولوجي. (224)

-تلاحظ بعض الآثار الجانبية بشكل متكرر عند المرضى المعالجين بالثيوبورين، تكون هذه الآثار الجانبية شديدة بما يكفي لإيقاف الدواء عند 10% من المرضى. تحدث الآثار الجانبية التي تؤدي إلى إيقاف الدواء بعد وقت قصير من إعطاء الدواء، عادة خلال الشهر الأول من إعطاء الدواء. (225)

يحدث الغثيان عادة خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج في حوالي 8% من المرضى، ولكن عادة ما يتراجع تدريجياً.

-التهاب البنكرياس لوحظ عند 3% إلى 4% من المرضى، يحدث نتيجة تفاعل ذاتي التحساس idiosyncratic reaction، عادة في الشهر الأول من العلاج. يؤدي إيقاف الدواء إلى تراجع التهاب البنكرياس، لا ينبغي إجراء إعادة التحدي rechallenge لأي من الدوائين (AZA,6-MP)، لأن نكس التهاب البنكرياس مؤكد الحدوث.

-يتطور ارتفاع بمستويات ناقلات الأمين aminotransferase عند حوالي 3% من المرضى، وقد ارتبط ارتفاعها بوجود مستويات عالية جداً من 6-MMP. يمكن للارتفاعات الخفيفة بمستويات ناقلات الأمين أن تعود إلى طبيعتها دون أي تدخل، أو بإنقاص الجرعة. الاستثناء الوحيد هو في حدوث التهاب كبد ركودي cholestatic hepatitis أو فرط التصنع التجديدي العقيدي nodular regenerative hyperplasia، في هذه الحالة يجب إيقاف العلاج بالثيوبورين.

-تنشيط نقي العظم Bone marrow suppression تأثير جانبي شائع للعلاج بالثيوبورين. على الرغم من أن نقص الكريات البيض leukopenia يحدث في وقت مبكر عند المرضى الذين لديهم فعالية منخفضة أو معدومة من خميرة TMPT (متماثلتي اللواقح homozygous)، فقد لا يكون هذا النقص ذو صلة فقط بالنمط الجيني لخميرة TPMT ويمكن أن تحدث في أي وقت أثناء العلاج، لذلك يجب مراقبة تعداد الدم العام complete blood count (CBC) كل 1 إلى 3 أشهر طيلة فترة العلاج، وتواتر أكبر (كل أسبوعين إذا كانت فعالية TMPT طبيعية، وأسبوعياً إذا كانت فعالية TMPT متوسطة [متغايري اللواقح heterozygous]) أول 8 إلى 12 أسبوعاً من إدخال الدواء أو زيادة الجرعة. عادة ما يكفي إيقاف العلاج مؤقتاً لمدة أسبوع أو أسبوعين مع تعديل الجرعة إلى عودة عدد الكريات البيض إلى قيمته الطبيعية. (226)

-لطالما كانت البيانات المرتبطة بالعلاج بالثيوبورين مصدر قلق للمرضى و مقدمي الرعاية الصحية health care provider.

في الداء المعوي الالتهابي IBD، يبدو أن هناك ارتباطاً بين التعرض للثيوبورين واللمفوما lymphoma، وتحديدًا لمفوما لا هودجكين (NHL) non hodgkin lymphoma، يبلغ معدل الإصابة بلمفوما لا هودجكين NHL حوالي 4 إلى 9 لكل 10,000 مريض سنوياً. تشير الدراسات إلى أنه بمجرد إيقاف الثيوبورين، يعود خطر الإصابة باللمفوما إلى وضعة القاعدي. (227,228)

يبدو أن سرطان الجلد غير الميلانيني (NMSC) له ارتباط واضح بالتعرض للثيوبورين، ولكن ليس الميلانوما. أظهرت الدراسات زيادة خطر NMSC بمقدار 4 إلى 6 أضعاف عند المعالجين بالثيوبورين، ولكن تقل نسبة الخطورة عند إيقاف العلاج بالثيوبورين. (229,230,231)

-بمجرد أن تثبت فعالية العلاج بالثيوبورين، فإن السؤال الذي يطرح نفسه هو كم من الوقت يمكن أن نستمر بالعلاج. تتفق معظم الدراسات أن علاج الصيانة بالأزاثيوبيرين AZA ينبغي أن يستمر لأكثر من ثلاث سنوات ونصف، ولا ينبغي اتخاذ قرار سحب العلاج بالثيوبورين إلا بعد مناقشة المخاطر والفوائد المحتملة بين الطبيب والمريض. (232)

5-3-1-2- Thiopurine Treatment of UC علاج التهاب الكولون القرحي

-هناك بيانات أقل قوة تدعم فعالية AZA في علاج التهاب الكولون القرحي، على الرغم من ذلك فإنه لا يزال يستخدم على نطاق واسع في علاجه.

-إن استخدام AZA كعلاج صيانة في التهاب الكولون القرحي مبني إلى حد كبير على فعاليته المثبتة في علاج داء كرون CD بدلاً من أي فعالية مثبتة في علاج التهاب الكولون القرحي UC.

- تبين أن استخدام AZA كعلاج صيانة عند المرضى الذين لديهم التهاب كولون قرحي شديد وحدثت عندهم هدأة remission باستخدام السيكلوسبورين cyclosporine، ينقص من معدلات استئصال الكولون.

5-3-2- Methotrexate(MTX) الميثوتريكسات

5-3-2-1- Methotrexate Treatment of Crohn الميثوتريكسات في علاج داء كرون

:Disease

-تستخدم الميثوتريكسات عادة في علاج الصدف psoriasis والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis.

-على الرغم من أن التأثير السام للخلايا للميثوتريكسات يعزى إلى تثبيط تصنيع DNA و RNA من خلال تثبيط انزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، إلا أن فعاليته في الأمراض المناعية قد تكون بسبب تثبيط

انزيمات أخرى معتمدة على حمض الفوليك، وتنشيط السيتوكينات الالتهابية وزيادة إنتاج السيتوكينات التنظيمية regulatory cytokines. (233)

-في تجربة معشاة ذات شواهد (RCT) randomized controlled trials، تمت دراسة مرضى لديهم داء كرون فعال على الرغم من العلاج بالبريدنيزون لمدة 3 شهور على الأقل (12.5 ملغ/يوم على الأقل) ومع محاولة فاشلة واحدة على الأقل لسحب العلاج. تم وضع المرضى إما على حقن عضلية من الميثوتريكسات بعبارة 25ملغ مرة واحداً أسبوعياً أو على الدواء الغفل placebo بينما يتم سحب البريدنيزون على مدى 16 أسبوعاً. 39.4% من المرضى المعالجين بالميثوتريكسات حدثت لديهم هداة مع إيقاف البريدنيزون بالمقارنة مع 19.1% من المعالجين بالدواء الغفل placebo، حدثت الاستجابة عند معظم المرضى بحلول الأسبوع الثامن من العلاج.

-تم إجراء دراسة متابعة عشوائية للمرضى الذين حققوا الهدأة بحلول الأسبوع 16 على الميثوتريكسات العضلي بجرعة 25ملغ مرة واحدة أسبوعياً، حيث تم وضع المرضى إما على حقن عضلية من الميثوتريكسات بجرعة 15ملغ مرة واحدة أسبوعياً أو على الدواء الغفل placebo. بحلول الأسبوع 40، 65% من المرضى المعالجين بالميثوتريكسات حافظوا على الهدأة بالمقارنة مع 39% من المرضى المعالجين بالدواء الغفل placebo، وبالتالي تبين أن MTX فعالة كعلاج محدث للهدأة وكعلاج صيانة. (234,235)

من بين المرضى الذين نكسوا على جرعة الصيانة (15ملغ أسبوعياً)، أكثر من نصفهم تمكن من تحقيق الهدأة مرة أخرى عند رفع الجرعة إلى 25ملغ أسبوعياً.

-على الرغم من أن الجرعات الفموية أكثر ملاءمة على المدى الطويل، إلا أن الدراسات لم تجد دليلاً على الفعالية عند مقارنة الجرعات الفموية بالدواء الغفل، يمكن تفسير ذلك بوجود امتصاص معوي متفاوت للميثوتريكسات خاصة بوجود إصابة شاملة لمعظم الأمعاء الدقيقة.

-بالإضافة إلى دورها كعلاج وحيد، مثل الثيوبورين، تم دراسة دور MTX كعلاج مشارك للأدوية البيولوجية تحت فرضية أنها تثبط التمنيع اتجاه هذه الأدوية.

-يجب إعطاء حمض الفوليك مع MTX بجرعة 1 إلى 2 ملغ/يوم لمنع نقص حمض الفوليك (من خلال تثبيط انزيم مختزلة الديهيدروفولات dihydrofolate reductase) وكذلك أعراض الغثيان والتهاب الفم stomatitis.

-قد يحدث ارتفاع بمستويات ناقلات الأمين أحياناً aminotransferase، ولكن ارتفاعها لا يرتبط عادة بوجود تليف كبدي hepatic fibrosis، يتم إجراء خزعة كبد بشكل روتيني عند مرضى الصدف بعد إعطاء جرعات تراكمية تصل إلى 1.5 و 3 و 5 غرام، ولكن لم يتم اعتماد هذه التوصيات على نطاق واسع عند مرضى RA و IBD، حيث يبدو أن خطر تطور التليف الكبدي لدى هؤلاء المرضى أقل. (236)

في الممارسة السريرية، يتم إجراء خزعة الكبد عادة عند وجود ارتفاع مستمر بناقلات الأمين أو عند احتمالية وجود سبب بديل لاضطراب وظائف الكبد liver abnormality.

-يعتبر MTX مُجهض قوي ومشوه بشدة، يجب على النساء في سن النشاط التناسلي استخدام MTX فقط مع وسائل منع الحمل عالية الفعالية ويجب إيقاف العلاج قبل 3 إلى 6 شهور من التخطيط للحمل.

5-3-2-2-الميثوتريكسات في علاج التهاب الكولون القرصي Methotrexate Treatment of UC:

-يفتقر MTX إلى البيانات التي تدعم استخدامه في علاج التهاب الكولون القرصي.

-أجريت دراسة METEOR المعشاة على 111 مريض تم وضعهم إما على MTX عضلي بجرعة 25ملغ أسبوعياً أو على الدواء الغفل placebo لمدة 24 أسبوعاً، في نهاية التجربة، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية في حدوث هداة خالية من الستيروئيدات أو حدوث شفاء تنظيري بين المجموعتين. (237)

-ولم تظهر الدراسات اللاحقة فائدة من استخدام MTX العضلي بجرعة 25ملغ أسبوعياً كعلاج محدث للهدأة أو علاج صيانة عند مرضى UC.

5-3-3-السيكلوسبورين (Cyclosporine(CSA):

-السيكلوسبورين هو مثبط قوي للمناعة المتواسطة بالخلايا من خلال مسار تثبيط الكالسينيورين المشابه للتاكروليموس، يستخدم بشكل أساسي في الداء المعوي الالتهابي IBD عند وجود التهاب كولون قرصي شديد معند على العلاج بالستيروئيدات UC steroid-refractory.

-في التجربة المعشاة ذات الشواهد (RCT) الأولية للسيكلوسبورين تم وضع 20 مريضاً لم يستجيبوا على العلاج بالهيدروكورتيزون الوريدي IV hydrocortisone لمدة 7 أيام على الأقل إما على CAS أو على placebo، استجاب 9 (82%) من أصل 11 مريضاً تلقوا العلاج بالسيكلوسبورين بشكل تسريب وريدي مستمر continuous IV infusion بجرعة 4 ملغ/كغ/اليوم، بالمقارنة مع عدم حدوث استجابة عند أي من المرضى التسعة الذين تلقوا الدواء الغفل placebo. كان وقت الاستجابة سريعاً بمتوسط 7 أيام. بعد تحويل CSA من الطريق الوريدي إلى الطريق الفموي، 44% فقط من المرضى الذين استجابوا في البداية احتاجوا إلى استئصال كولون Colectomy خلال فترة متابعة استمرت 6 أشهر. (238)

-وقد أظهرت الدراسات أن إضافة AZA أو 6-MP للمرضى الذين استجابوا للسيكلوسبورين الوريدي ينقص من معدل النكس أو استئصال الكولون. بإضافة AZA فإن احتمال حدوث هدأة remission طويلة الأمد (سنة واحدة على الأقل) عند المرضى الذين استجابوا للسيكلوسبورين الوريدي أكبر مما هو عليه عند المرضى الذين استجابوا للستيرويدات الوريدية. (239,240)

-وبالتالي يمكن اعتبار CSA علاجاً جسرياً bridge therapy عند مرضى التهاب الكولون القرحي المعند على العلاج بالستيرويدات ريثما يبدأ عمل AZA أو 6-MP أو ريثما يتم إجراء جراحة انتقائية elective surgery.

-أظهرت الدراسات أن جرعة 2 ملغ/كغ ذات فعالية مماثلة لجرعة 4 ملغ/كغ وريدياً عند مرضى التهاب الكولون القرحي الشديد، حيث كان متوسط مستويات السيكلوسبورين في البلازما 237 نانوغرام/مل عند المرضى الذين تلقوا جرعة 2 ملغ/كغ و 332 نانوغرام/مل عند المرضى الذين تلقوا جرعة 4 ملغ/كغ.

-عند حدوث استجابة على السيكلوسبورين الوريدي، يمكن تبديل الطريق الوريدي إلى الطريق الفموي بما يعادل 2 ملغ من الدواء عن طريق الفم مقابل كل 1 ملغ من الدواء عن طريق الوريد. يمكن إعطاء الدواء على جرعتين يومياً، ويجب الاستمرار بالسيكلوسبورين الفموي ريثما يتم انتظار الجراحة أو ريثما يبدأ مفعول علاج الصيانة البديل. (241)

-اثنان من التجارب المعشاة ذات الشواهد RCTs قارنت فعالية السيكلوسبورين CSA والانفليكسيماب infliximab في علاج التهاب الكولون القرحي الشديد severe UC. في إحدى التجربتين تم وضع 115 مريضاً لديهم التهاب كولون قرحي شديد معند على العلاج بالستيرويدات steroid-refractory severe UC إما على CSA أو انفليكسيماب infliximab، فشل العلاج، والذي تم تعريفه بأنه عدم حدوث استجابة بعد 7 أيام من العلاج، كان نسبته متشابهة في المجموعتين (60% من المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين و 54% من المرضى المعالجين

بالإنفليكسيماب) وكذلك متوسط وقت الاستجابة، كما خضعت نسبة متقاربة من المرضى في كلا المجموعتين لاستئصال الكولون (17% من المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين و 21% من المرضى المعالجين بالإنفليكسيماب).

-أظهرت كلتا التجربتين أن السيكلوسبورين CSA والإنفليكسيماب Infliximab لهما نفس الفعالية كعلاج إنقاذي rescue therapy عند مرضى التهاب الكولون القرصي الشديد. كما تم استخدام CSA كعلاج إنقاذي من الخط الثالث third-line salvage therapy عند المرضى غير المستجيبين للعلاج الستيروئيدات الوريدية والإنفليكسيماب Infliximab على الرغم من أن هذه المجموعة من المرضى ذات خطورة عالية لتطور مضاعفات انتانية خطيرة أو الحاجة لاستئصال الكولون. (242,243,244)

-ارتبط استخدام CSA بالعديد من الآثار الجانبية منها المذل paresthesias، رعاش tremors، صداع headache، فرط أشعار hypertrichosis، ضخامة اللثة gingival hyperplasia.

-تشمل الآثار الجانبية الخطيرة:

- فرط التوتر الشرياني hypertension

- اختلاجات seizures

- اضطرابات شاردية electrolyte abnormalities

- ارتفاع مستويات ناقلات الأمين

- سمية كلوية nephrotoxicity

- تأق anaphylaxis

- انتانات انتهازية opportunistic infections

هذه الاختلاطات غالباً ما تكون معتمدة على الجرعة dose dependent.

-يجب قياس المستويات المصلية للشوارد والكرياتينين والكوليسترول وناقلات الأمين قبل البدء بالعلاج بالسيكلوسبورين

-يجب تجنب العلاج بالسيكلوسبورين عند المرضى الذين لديهم نقص بتصفية الكرياتينين creatinine clearance لتقليل خطر السمية الكلوية.

-في حال كان مستوى الكوليسترول أقل من 120 ملغ/دل، يجب تقديم دعم تغذوي للمريض لتحسين مستوياته المصلية قبل بدء العلاج بالسيكلوسبورين، لأن انخفاض مستوى الكوليسترول يرتبط بزيادة خطر تطور الاختلاجات .seizures

-أثناء العلاج الوريدي، يجب مراقبة مستويات السيكلوسبورين يومياً، ويجب تعديل الجرعة لتحقيق تركيز (يقاس قبل ساعة من بدء الجرعة) بين 200 و 400 نانوغرام/مل. يجب مراقبة المستويات المصلية للشوارد والكرياتينين يومياً أو كل يومين، ويجب إنقاص جرعة CSA عندما يرتفع مستوى الكرياتينين بمقدار 20% إلى 30% فوق الرقم القاعدي.

-أثناء العلاج الفموي، يجب مراقبة المستويات المصلية للسيكلوسبورين أسبوعياً، والمستويات المصلية للشوارد والكرياتينين كل أسبوع إلى أسبوعين.

-يجب أن يتلقى المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين لفترة طويلة علاج وقائي بالتريميثوبريم /سلفاميثوكسازول trimethoprim/sulfamethoxazole للوقاية من الإصابة بالمتكيس الرئوي الكاريني Pneumocystis jiroveci pneumonia.

-يبدو أن هناك دور ضئيل للسيكلوسبورين في علاج داء كرون. وقد أظهرت سلسلة من التجارب المعشاة ذات الشواهد RCTs الحاجة إلى جرعات عالية من السيكلوسبورين ليكون فعالاً في علاج داء كرون والنواسير، ولكن بتكلفة عالية وآثار جانبية غير مقبولة، علاوة على ذلك، فإن الجرعات المنخفضة، على الرغم من أنها أكثر أماناً إلا أنها ليست فعالة في الحفاظ على الهدأة. (239,245)

5-4-العلاجات البيولوجية Biologic Therapies:

5-4-1-مضادات العامل المنخر للورم Anti-Tumor necrosis factor (anti-TNF)

:theraby

-إن آلية عمل Anti-TNF تشمل أكثر من ارتباطها الاسمي بالعامل المنخر للورم TNF، ترتبط هذه الأضداد بالعامل المنخر للورم المنحل soluble TNF وتقوم بتصفيته، كما أنها ترتبط بالعامل المنخر للورم المرتبط بالخلايا cell-bound TNF، من خلال الآلية الأخيرة، فإن الإنفليكسيماب infliximab والأداليموماب adalimumab يحرضان حدث موت خلوي مبرمج apoptosis للخلايا التي تعبر عن العامل المنخر للورم الغشائي membrane TNF. لا يحرض الإتانيرسيبت Etanercept حدوث الموت الخلوي المبرمج، وهذا يفسر عدم فعاليته في علاج IBD. على الرغم من أن السيرتوليزوماب بيغول certolizumab pegol لا يحرض حدوث الموت الخلوي المبرمج، لكنه يستخدم في علاج داء كرون. لذلك، من المرجح أن تكون آلية عمل Anti-TNF متعددة العوامل، وكلها تشير إلى القدرة على التحكم في الاستجابة المناعية. (246,247,248)

-الإنفليكسيماب infliximab والأداليموماب adalimumab والسيرتوليزوماب بيغول certolizumab pegol تستخدم في علاج داء كرون متوسط الشدة إلى شديد.

-بينما يستخدم الإنفليكسيماب infliximab والأداليموماب adalimumab والغوليموماب golimumab في علاج التهاب الكولون القرصي متوسط الشدة إلى شديد.

5-4-1-1-إنفليكسيماب infliximab:

-ضد خميري (جزء بشري 75% وجزء حيواني [فأري] 25%) وحيد النسيلة antibody chimeric monoclonal يستخدم في علاج داء كرون والتهاب الكولون القرصي.

-يستخدم كعلاج محدث للهدأة remission بجرعة 5 ملغ/كغ في الأسابيع 0,2,6 ثم كعلاج صيانة بجرعة 5 ملغ/كغ كل 8 أسابيع.

-تصل الجرعة العظمى إلى 10 ملغ/كغ كل 4 أسابيع.

5-4-1-2-أداليموماب adalimumab:

-ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يستخدم في علاج داء كرون والتهاب الكولون القرصي.

-يعطى بجرعة ثابتة تحت الجلد بغض النظر عن وزن الجسم كعلاج محدث للهدأة بجرعة 160 ملغ في الأسبوع 0 ثم بجرعة 80 ملغ في الأسبوع 2 ثم يعطى بعد ذلك كعلاج صيانة بجرعة 40 ملغ كل أسبوعين.

5-4-1-3- سيرتوليزوماب بيجول Certolizumab pegol:

- ضد بشري مكون من شذفة رابطة للمستضد Fab fragment مرتبطة ببولي ايثيلين غليكول polyethylene glycol يستخدم فقط في علاج داء كرون.

- يعطى تحت الجلد ويستخدم كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة بجرعة ثابتة 400 ملغ تعطى في الأسبوع 0 والأسبوع 2 والأسبوع 4 ثم كل 4 أسابيع.

5-4-1-4- غوليموماب Golimumab:

- ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يستخدم فقط في علاج التهاب الكولون القرحي.

- يعطى تحت الجلد ويستخدم كعلاج محدث للهدأة بجرعة 200 ملغ في الأسبوع 0 ثم 100 ملغ في الأسبوع 2 ثم علاج صيانة حسب وزن الجسم:

• الوزن ≤ 80 كغ نعطي 100 ملغ كل 4 أسابيع.

• الوزن > 80 كغ نعطي 50 ملغ كل 4 أسابيع.

5-4-1-5- الآثار الجانبية لمضادات العامل المنخر للورم:

- عادة ما يكون العلاج بمضادات العامل المنخر للورم جيد التحمل. حيث أظهرت إحدى أكبر التجارب السريرية وأطولها أمداً، والتي انسحب منها 16% من المرضى بسبب الآثار الجانبية لمضادات العامل المنخر للورم، أن تفاعلات مكان الحقن Injection site reactions وتفاعلات التسريب Infusion reactions قد حدثت بنسب متفاوتة وكانت نسبتها أعلى عند المرضى المعالجين بالإنفليكسيماب Infliximab مقارنة مع مضادات العامل المنخر للورم الأخرى. (249)

- عادة ما ترتبط تفاعلات التسريب مع الإنفليكسيماب infliximab بوجود الأجسام المضادة للإنفليكسيماب (ATI) antibodies to infliximab، والتي تتطور عند 10% إلى 20% من مرضى داء كرون المعالجين بالإنفليكسيماب، المرضى الذين تتطور لديهم الأجسام المضادة للإنفليكسيماب ATI غالباً ما تحدث لديهم تفاعلات

تسريب حادة، تتظاهر بضيق الصدر chest tightness ، زلة تنفسية dyspnea ، طفح جلدي Rash، وانخفاض ضغط الدم hypotension أو حتى تأق anaphylaxis، وقد تبين أنه من غير المرجح أن تتطور الأجسام المضادة للإنفليكسيماب ATI عند المرضى المعالجين بشكل متزامن بالستيروئيدات ومعدلات المناعة.

-تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة Delayed hypersensitivity reactions، تتظاهر بألم مفصلي شديد severe polyarthralgia، ألم عضلي myalgia، شرى urticaria، أو طفح جلدي rash، تحدث عادة بعد يومين إلى 12 يوماً من التسريب. حيث تظهر التراكيز العالية من ATI عند هؤلاء المرضى بعد حدوث مثل هذه التفاعلات، ولكن ليس بالضرورة أن تكون موجودة قبل إعادة التسريب. (250)

-يبدو أن عامل الخطر الرئيسي لفرط الحساسية المتأخر هو وجود فترة طويلة (ربما 6 أشهر) بين مواعيد التسريب، مما يؤدي إلى استجابة إكارية للأضداد anamnestic antibody response. وقد تبين أن فرط الحساسية المتأخر أقل شيوعاً عندما يتم تسريب الدواء بموعده دون تأخير وعندما يتم إعطاء معدلات المناعة بشكل متزامن مع Anti-TNF. (251)

-إن تشكل مثل هذه الأضداد ليس خاصاً بالإنفليكسيماب Infliximab ويمكن ملاحظتها عند استخدام الأدوية البيولوجية الأخرى، فقد بينت الدراسات تشكل الأضداد عند 2.6% من مرضى داء كرون المعالجين بالأداليموماب adalimumab لمدة سنة كعلاج صيانة، كما تشكلت أضداد اتجاه السيرتوليزوماب certolizumab عند 10% من المرضى المعالجين به. (252,253,254,255)

-تظهر أضداد النواة Antinuclear antibodies (ANAs) عند 50% من المرضى المعالجين بالإنفليكسيماب بعد سنتين من العلاج، و 30% من المرضى الذين ظهرت عندهم ANA تتطور لديهم أضداد الحمض النووي مزدوج السلسلة anti-double-stranded (ds) DNA، ارتبطت جميع Anti-TNF بردود فعل مناعية متناقضة يمكن أن تحاكي بعض الأمراض التي تستخدم Anti-TNF في علاجها. (256)

-الذئبة المحرصة بمضادات العامل المنخر للورم Anti-TNF-Induced lupus غير شائعة، وتتطور عند أقل من 2% إلى 3% من المرضى المعالجين بها. وعلى النقيض من مرضى الذئبة الدوائية التقليدية، فإن مرضى الذئبة المحرصة بمضادات العامل المنخر للورم نادراً ما تتطور لديهم أضداد الهستون anti-histone antibody المميزة للذئبة الدوائية، وعادة ما يكون هؤلاء المرضى إيجابيين ANA و anti-ds DNA. وعند تطور ذئبة محرصة

بمضادات العامل المنخر للورم يجب إيقاف هذا الصنف الدوائي والانتقال لصنف بيولوجي آخر، لأنها يمكن أن تتكس عند استخدام أي من مضادات العامل المنخر للورم. (257)

-يمكن أن يحدث طفح جلدي صدفى الشكل محرض بمضادات العامل المنخر للورم Anti-TNF-induced psoriaform skin reaction عند 5% من المرضى المعالجين بها، ويمكن أن يحدث في أي مكان من الجسم ولكنه غالبا ما يشمل فروة الرأس والراحتين والأخمصين، وغالبا ما يستجيب للعلاج بالستيروئيدات الموضعية ولكن في بعض الأحيان يتطلب إضافة MTX أو إيقاف Anti-TNF. (258)

-في التجارب السريرية clinical trials، وصلت نسبة الإنتانات infections إلى 57% عند المرضى المعالجين بمضادات العامل المنخر للورم، لكن معدل الإنتانات كان مشابها لأولئك المعالجين بالدواء الغفل placebo. (259)

يجب أن يخضع أي مريض يشتبه في إصابته باختلاطات قححية pyogenic complication لداء كرون أو أي إنتان خطير إلى إجراء نزح كاف drainage والعلاج بالصادات antibiotics قبل بدء العلاج بمضاد العامل المنخر للورم أو استمراره.

لوحظ حدوث إعادة تفعيل للسل عند استخدام Anti-TNF، لذلك يجب تحري وجود السل عند جميع المرضى قبل البدء بالعلاج بمضادات العامل المنخر للورم. (260)

كما لوحظ حدوث إعادة تفعيل لفيروس التهاب الكبد ب HBV عند استخدام Anti-TNF، لذلك يجب تحري وجود إصابة فعالة أو مزمنة لالتهاب الكبد ب HBV قبل بدء العلاج بمضادات العامل المنخر للورم. (260)

-يعتبر وجود آفة مزيلة للنخاعين Demyelinating disease أو وجود قصور قلب heart failure مضاد استطباب لاستخدام Anti-TNF.

-وكما ذكر سابقا فإن الخباثات المرتبطة بالعلاج ولاسيما الآفات النقوية التكاثرية lymphoproliferative Disorders تعتبر مصدر قلق للمرضى ومقدمي الرعاية الصحية health care provider.

تم وصف تطور اللمفوما التائية الكبدية الطحالية (HSTCL) Hepatosplenic T-cell lymphoma عند مرضى داء كرون الذين عولجوا بمضادات العامل المنخر للورم بالمشاركة مع الثيوبورينات أو بالثيوبورينات (AZA و 6-MP) لوحدها.

تزيد مضادات العامل المنخر للورم من خطر الإصابة بالأورام الميلانينية melanomas، بالمقابل فإنها لا تزيد من خطر تطور سرطان الجلد غير الميلانيني NMSC.

5-4-1-6- تحسين الاستجابة لمضادات العامل المنخر للورم Optimizing Anti-TNF Response:

-تشير الدراسات إلى أنه يمكن تحسين فعالية مضادات العامل المنخر للورم باستخدام 3 مبادئ:

- تقديم العلاج في المرحلة الباكرة من المرض.
- استخدام معدلات المناعة مع Anti-TNF.
- استخدام عيار المستويات المصلية للدواء والأجسام المضادة للدواء لتوجيه القرارات العلاجية فيما يسمى مقارنة العلاج للهدف treat-to-target approach.

-كما لوحظ سابقاً، فإن معدلات المناعة تقلل من إنتاج الأجسام المضادة للأدوية، مما يؤدي إلى زيادة المستويات المصلية للأدوية. حيث أظهر التحليل اللاحق Post-hoc analysis للبيانات المجمعة من التجارب السريرية للإنفليكسيماب infliximab والأداليموماب adalimumab والسيرتوليزوماب certolizumab أنه على الأقل بالنسبة للإنفليكسيماب infliximab، فإن المرضى المعالجين بمضادات العامل المنخر للورم بالمشاركة مع معدلات المناعة كان لديهم معدلات هدأة remission أعلى من المرضى المعالجين بمضادات العامل المنخر للورم لوحدها، بالإضافة إلى ذلك، فإن معدلات شفاء المخاطية mucosal healing كانت أعلى عند المرضى المعالجين بمضادات العامل المنخر للورم مع معدلات المناعة. (224)

-أدت هذه الدراسات إلى النظر بقوة في فعالية العلاج المركب (Anti-TNF) combination therapy مع معدلات المناعة) لاسيما عند المرضى المعالجين لأول مرة بمضادات العامل المنخر للورم anti-TNF naïve patients. ولا يبدو أن فشل العلاج بالثيوبورين سابقاً يؤثر على فعاليته في تقليل تطور الأجسام المضادة للأدوية. (261,262)

-بالمقابل فإن هذه الدراسات قد أظهرت أن العلاج المركب يزيد من خطر تطور الخباثات، لاسيما للمفوما وسرطانات الجلد، وبالتالي، فإن قرار استخدام العلاج الأحادي بمضادات العامل المنخر للورم أو العلاج المركب يجب أن يتم اتخاذه بناءً على الفوائد والمخاطر المتوقعة. (263)

-سابقاً كان تغيير جرعة الدواء أو الانتقال إلى دواء آخر في نفس الصنف يتم بشكل تجريبي، أما الآن فإن توفر قياس العيارات المصلية للدواء والأجسام المضادة للدواء يساعدنا في اتخاذ القرار الصحيح. وإن الوقت الأفضل لعيار مستويات الدواء هو عند فقدان فعالية الدواء.

-عند فقدان فعالية الدواء، نقوم بعيار المستويات المصلية للدواء وللأجسام المضادة للدواء وهنا نميز الحالات التالية:

- وجود مستويات منخفضة من الدواء دون وجود أجسام مضادة للدواء (أو وجودها بعيارات منخفضة): في هذه الحالة تؤدي زيادة جرعة الدواء أو تقصير الفترة بين الجرعات إلى استعادة فعالية الدواء.
- وجود مستويات مصلية كافية من الدواء: في هذه الحالة لا يستفيد المريض من رفع جرعة الدواء أو تقصير الفترة بين الجرعات ويجب التبديل إلى صنف بيولوجي آخر بآلية عمل مختلفة. (264)
- وجود مستويات منخفضة أو غير قابلة للكشف من الدواء undetectable drug levels مع مستويات عالية من الأجسام المضادة للدواء: في هذه الحالة يجب التبديل إلى دواء آخر من مضادات العامل المنخر للورم (دواء آخر من نفس الصنف البيولوجي).

في بعض الحالات قد تكون الأجسام المضادة للدواء عابرة ويمكن التغلب عليها بإضافة المعدلات المناعية (AZA أو 6-MP). (265)

-بالإضافة إلى تحسين فعالية الدواء، فقد تطورت أهداف العلاج من تحسن الأعراض إلى تحقيق الشفاء التنظيري endoscopic healing بما يسمى مقارنة العلاج إلى الهدف treat-to-target approach التي ذكرت سابقاً. حيث أن الفعالية الالتهابية المستمرة حتى وإن لم تسبب أعراضاً، ستؤدي إلى أذيات بنوية غير عكوسة في الأمعاء، مما يؤدي إلى مضاعفات ونتائج أسوأ على المدى الطويل. تدعم الدراسات وجود نتائج أفضل على المدى الطويل إذا تم تحقيق شفاء المخاطية mucosal healing. (266)

5-4-2-العوامل المضادة للإنترجرين Anti Integrin Agents:

-ترتبط هذه الأدوية بجزيئات الإنتجرين الموجودة على سطح الكريات البيض وتمنع ارتباطها بجزيئات الالتصاق الموجودة في البطانة الوعائية، مما يمنع هجرة الكريات البيض إلى موقع الالتهاب وبالتالي تقليل الفعالية الالتهابية.

5-4-2-1-ناتاليزوماب Natalizumab:

-هو ضد بشري وحيد النسيلة يحصر كل من الإنتجرين $\alpha 4\beta 1$ والإنتجرين $\alpha 4\beta 7$ والتي ترتبط بجزيئات الالتصاق intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) و mucosal addressin cellular adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) على التوالي.

-يستخدم في علاج داء كرون والتصلب اللويحي نظراً لوجود مستقبلات للإنتجرين $\alpha 4\beta 1$ في الدماغ.

-يعطى تسريباً وريدياً بجرعة ثابتة 300 ملغ كل 4 أسابيع.

-تراجع استخدام هذا الدواء نتيجة تطور اعتلال الدماغ المترقي متعدد البؤر progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) بعد تطبيقه، وهو مرض عصبي تنكسي مترقي ينجم عن الإصابة بفيروس جون كوننغهام (JC) virus (John Cunningham (JC)).

-تشمل عوامل خطر تطور PML:

- ايجابية فيروس JC.
- علاج سابق بكابتات المناعة immunosuppressant.
- مدة العلاج أكثر من سنتين.

بوجود عوامل الخطر الثلاثة تصل نسبة تطور PML إلى 1%، بينما تصل نسبة تطوره عند الأشخاص سلبية فيروس JC (أي عدم وجود تعرض سابق) إلى صفر تقريباً.

5-4-2-2-فيدوليزوماب Vedolizumab:

- ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يحصر الإنتغرين $\alpha 4\beta 7$ الذي يرتبط بجزيء التصاق نوعي لبطانة أوعية الصفيحة الخاصة للأمعاء هو (MAdCAM-1) mucosal addressin cellular adhesion molecule 1. لا يملك الإنتغرين $\alpha 4\beta 7$ مستقبلات في الدماغ لذلك لا يعتبر PML مصدر قلق عند استخدام Vedolizumab. (267)
- بسبب التأثير الإنتقائي للفيدوليزوماب على الأمعاء فإن تأثيره الجهازى المنشط للمناعة منخفض مما يؤدي إلى نقص التأثيرات الجانبية وأهمها الإنتانات والخباثات.
- أشيع تأثير جانبي للفيدوليزوماب هو التهاب البلعوم الأنفي nasopharyngitis. (268)
- يستخدم في علاج داء كرون والتهاب الكولون القرصي.
- يعطى تسريباً وريدياً كعلاج محدث للهدأة بجرعة 300 ملغ في الأسابيع 0, 2, 6 ثم علاج صيانة بجرعة 300 ملغ كل 8 أسابيع.

5-4-3- العوامل المضادة للإنتروكينات Anti IL-12/IL-23 12/23:

5-4-3-1- أوستيكنوماب Ustekinumab:

- ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يحصر تحت الوحدة P40 المشتركة في كل من الإنتروكين 12 والإنتروكين 23 ليثبط عمل كل منهما حيث يقوم الإنتروكين 12 بتنشيط الخلايا التائية المساعدة 1 بينما يقوم الإنتروكين 23 بتنشيط الخلايا التائية المساعدة 17 والتي تلعب دوراً أساسياً في الآلية المرضية للداء المعوي الالتهابي. (269)
- في عام 2009 تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الدواء والغذاء (FDA) كعلاج للصداف اللويحي. (270)
- وفي عام 2016 تمت الموافقة عليه كعلاج لداء كرون. (271)
- وفي عام 2019 تمت الموافقة عليه كعلاج لالتهاب الكولون القرصي. (272,273)
- يمكن استخدامه كخط أول عند المرضى غير المعالجين بعلاج بيولوجي سابقاً أو كخط ثاني في حال عدم الاستجابة أو عدم تحمل علاجات بيولوجية أخرى مثل Anti-TNF. (274)

حوادث صمية خثارية thromboembolic events مثل الصمة الرئوية pulmonary embolism

الانتانات وخاصة عودة تفعيل فيروس الحلا النطاقي Herpes Zoster.

تأثيرات جانبية دموية مثل نقص العدلات neutropenia، نقص اللمفاويات lymphopenia، فقر دم anemia

اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia مثل ارتفاع HDL و LDL. (276)

الجزء الثاني

القسم العملي

الفصل الأول

خطة البحث

1-1- مقدمة البحث

الداء المعوي الالتهابي مرض يتصف بالتهاب مزمن وناكس في السبيل الهضمي ويشمل داء كرون والتهاب الكولون القرحي، يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الهضمية والتي تشمل الألم البطني و الإسهال والنزف الهضمي ونقص الوزن وأعراض موهنة أخرى تؤثر بشكل كبير على نوعية حياة المرضى وتؤدي إلى تصاعد تكاليف الرعاية الصحية. إن الآلية المرضية للداء المعوي الالتهابي غير واضحة بشكل دقيق، أظهرت الدراسات أن العوامل الرئيسية المسؤولة عن تطور الداء المعوي الالتهابي تتجم عن تفاعل معقد بين المكونات الجينية والعناصر البيئية والاستجابات المناعية غير المنظمة والتبدلات الحاصلة على النبيت الجرثومي. وإن أذية الأمعاء الناجمة عن IBD عادة ماتكون متروية وتراكمية إلى أن تصبح غير عكوسة في معظم الأحيان. لذلك فإن التأخر في تشخيص IBD مرتبط بنتائج سلبية كثيرة، وبالتالي فإن التشخيص المبكر والعلاج الفوري يعتبر أمراً حيوياً لتقليل المضاعفات وتحسين إنذار prognoses المريض.

تشمل العلاجات التقليدية للداء المعوي الالتهابي الأمينوساليسيلات aminosalicylates والستيرويدات corticosteroids ومعدلات المناعة immunomodulators، ومع ذلك فإن هذه العلاجات لا تؤدي إلى نتائج إيجابية عند جميع المرضى، وعندما تفشل تعديلات النظام الغذائي ونمط الحياة، والعلاجات الدوائية التقليدية وغيرها من التدخلات في تخفيف أعراض الداء المعوي الالتهابي، غالباً ما يلجأ الأطباء إلى الخيارات الجراحية. لذلك ظهرت استراتيجيات علاجية جديدة أهمها العوامل البيولوجية biologic agents، ومن أحدث العوامل البيولوجية المستخدمة في علاج الداء المعوي الالتهابي الاوستيكنوماب ustekinumab، هو ضد بشري وحيد النسيلة IgG1 يستهدف تحت الوحدة بي 40 (P40) المشتركة بين الانترلوكين 12 والانترلوكين 23.

1-2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

هل يعتبر الاوستيكنوماب فعالاً كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي؟

1-3- هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

- تقييم فعالية الاوستيكونوماب كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي.

الأهداف الثانوية:

- تقييم التأثيرات الجانبية للاوستيكونوماب.

1-4- أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من اعتماده على قواعد البحث العلمي والاستدلال الإحصائي على النتائج وذلك وفق تصميم البحث.

إن الخروج بنتائج بحثية تؤكد فعالية الأوستيكونوماب في علاج الداء المعوي الالتهابي يدعم الدراسات الخارجية، ويشكل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميماً في المستقبل في بلدنا سورية، مساهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكل أساس التوصيات الطبية بوصفه طباً مسنداً بالدليل.

1-5- مواد وطرائق الدراسة:

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية cohort study-prospective observation study

مكان الدراسة:

العيادة الهضمية والشعبة الهضمية في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

زمن الدراسة:

سيتم جمع العينات بدءاً من شهر حزيران من عام 2020 حتى شهر حزيران من عام 2021.

المجتمع المستهدف:

المرضى المقبولين في الشعبة الهضمية والمراجعين للعيادات الخارجية الذين سيتم علاجهم بالاوستيكنوماب في مستشفى المواساة الجامعي.

حجم العينة:

جميع مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرصي المراجعين لمستشفى المواساة الجامعي والمعالجين بالاوستيكنوماب.

معايير الاشتمال:

سيتم اختيار المرضى المشخص لهم داء كرون والتهاب كولون قرصي بناء على الموجودات التنظيرية والخزعات والذين لديهم هجمة متوسطة الشدة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو $8 \leq$ نقاط عند مرضى داء كرون ومشعر مايو $6 \leq$ نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرصي وأعمارهم $18 \leq$ سنة والذين سيتم معالجتهم بالاوستيكنوماب كخط أول أو خط ثاني بعد فشل علاجات بيولوجية سابقة.

معايير الاستبعاد:

1. المرضى الذين لديهم قصور قلب.
2. المرضى الذين لديهم خباثة حالية.
3. المرضى الذين لديهم آفات مزيلة للنخاعين (تصلب لويحي).
4. العمر $18 \geq$ سنة
5. المرضى الذين رفضوا المشاركة في البحث.

مراحل العمل:

بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض والاستجواب والفحص السريري سيتم تطبيق دواء الاوستيكنوماب ومتابعة المرضى مدة 48 اسبوع (8 أسابيع علاج هجومي و40 أسبوع علاج صيانة) كالتالي

الأسبوع 0:

سيتم إعطاء المريض الجرعة الأولى من الاوستيكنوماب وريدياً حسب

وزن الجسم

الوزن > 55 كغ: 260 ملغ

الوزن بين 55 كغ و 85 كغ: 390 ملغ

الوزن < 85 كغ: 520 ملغ

عند المرضى الذين حدثت لديهم استجابة سريرية بعد 8 أسابيع من الجرعة الوريدية يتم البدء بعلاج الصيانة

تم تعريف الاستجابة السريرية كالتالي:

عند مرضى داء كرون انخفاض مشعر هارفي برادشو ≤ 3 نقاط عن الرقم القاعدي أو أن يكون أقل من 5 نقاط

عند مرضى التهاب الكولون القرصي انخفاض مشعر مايو الجزئي (دون تنظير) ≤ 2 نقطة

في حال حدوث استجابة سريرية وفق ما سبق نبدأ بجرعة الصيانة 90 ملغ والتي تعطى حقناً تحت الجلد وتعاد هذه

الجرعة كل 8 أسابيع

يتم تقييم المريض خلال علاج الصيانة سريرياً ومخبرياً بإجراء تعداد الدم العام (CBC) والبروتين الارتكاسي C

(CRP) كل 8 أسابيع مع الاستمرار بعلاج الصيانة كل 8 أسابيع في حال تطور أعراض.

بعد 48 أسبوع سيتم تقييم مرضى داء كرون حسب مشعر هارفي برادشو ومرضى التهاب الكولون حسب مشعر مايو

الكامل.

1-6- تحليل البيانات:

فرغت البيانات من الاستمارات ضمن ملف الإكسيل، وأجريت الإحصاءات البسيطة الخاصة، وعدّت القيمة التنبؤية

الأقل من 0.05 مهمة إحصائياً.

1-6-1- الإحصاء الوصفي:

- قمنا بدراسة النسب المئوية والتكرارات.

- استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري).

1-6-2- الإحصاء الاستدلالي:

لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية، قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار كاي التربيعي (كاي -سكوير) لدراسة الاختلاف بين التغيرات.

- اختبار سبيرمان لتقييم الارتباط بين المتغيرات.

- اختبار كروسكال واليس واختبار مان ويتني لدراسة الاختلاف بين المتوسطات.

الفصل الثاني

الدراسة الإحصائية والنتائج

1-2- وصف العينة المدروسة:

شملت الدراسة 47 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتين من المرضى (داء كرون CD – التهاب الكبد القرقي UC)، وفيما يلي وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

1-1-2- وصف العينة حسب مجموعة المرضى:

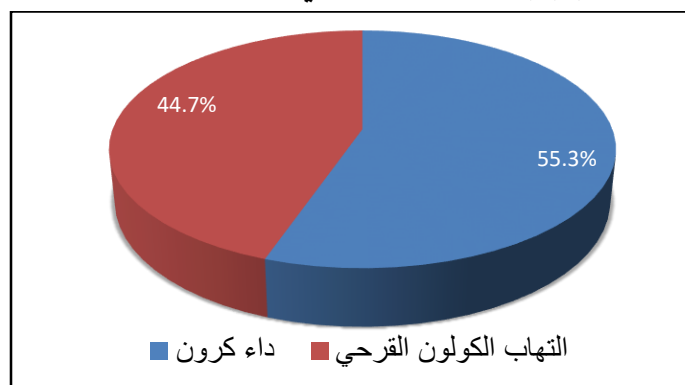
الجدول رقم (3) يبين التوزيع التكراري والنسبي حسب مجموعتي المرضى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مجموعتي المرضى

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	مجموعة المرضى
P-Value	Chi-Square			
0.466	0.532	55.3%	26	داء كرون
		44.7%	21	التهاب الكولون القرقي
		100.0%	47	المجموع

توزع أفراد العينة المدروسة إلى مجموعتي مرضى، الأولى مجموعة داء كرون بنسبة (55.3%)، أما المجموعة الثانية فهي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرقي حيث بلغت نسبة المرضى فيها (44.7%).

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي المرضى نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.466) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد المجموعة داء كرون وعدد أفراد مجموعة التهاب الكولون القرقي عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (1) يبين التوزيع النسبي حسب مجموعة المرضى



2-1-2- وصف العينة حسب الجنس:

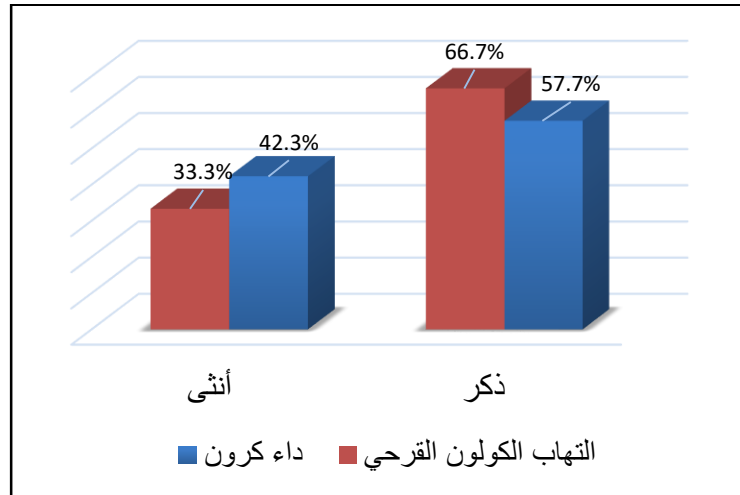
الجدول رقم (4) التوزيع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي المرضى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لمجموعتي المرضى

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرحي	داء كرون			
0.529	0.369	29	14	15	العدد	ذكر	الجنس
		61.7%	66.7%	57.7%	النسبة المئوية		
		18	7	11	العدد	أنثى	
		38.3%	33.3%	42.3%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

توزع أفراد العينة المدروسة إلى ذكور وإناث وفقاً لمجموعتي المرضى، فكانت نسبة الذكور في العينة المدروسة (61.7%)، مقابل (38.3%) من الإناث، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت نسبة الذكور (57.7%) و(42.3%) من إناث، أما مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي بلغت نسبة الذكور (66.7%) و(33.3%) من أفرادها إناث. وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي المرضى نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.529$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق

ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (2) التوزيع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي المرضى



2-1-3- وصف العينة حسب العمر:

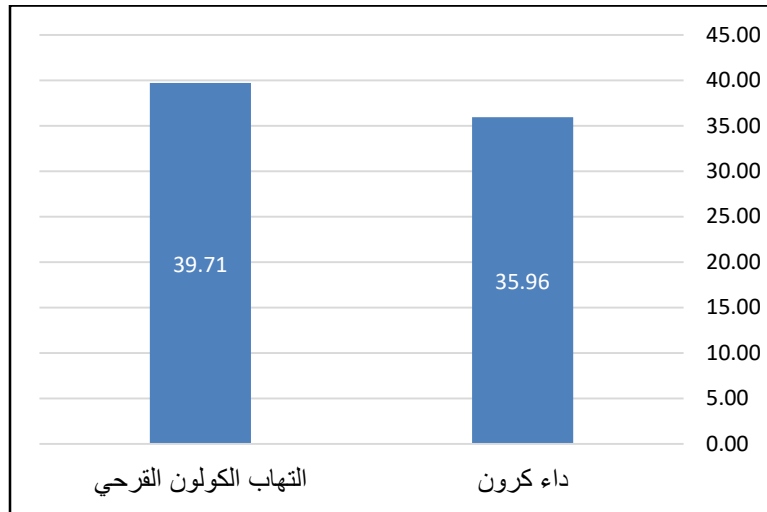
الجدول رقم (5) المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي المرضى ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لمجموعتي المرضى

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	العمر
P-Value	t							
0.303	-1.041	59	18	10.974	35.96	26	داء كرون	
		64	18	13.752	39.71	21	التهاب الكولون القرصي	
		64	18	12.298	37.64	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن أفراد العينة تراوحت أعمارهم من 18 سنة إلى 64 سنة، بمتوسط (37.64 ± 12.298) سنة، وفي مجموعة المرضى داء كرون تراوحت أعمار المرضى بين 18 سنة إلى 59 سنة بمتوسط (35.96 ± 10.974) سنة، أما في مجموعة المرضى التهاب الكولون القرصي كان العمر بين 18 سنة و64 سنة بمتوسط (39.71 ± 13.752) سنة.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.303$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (3) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعي المرضى



2-1-4- وصف العينة حسب التدخين:

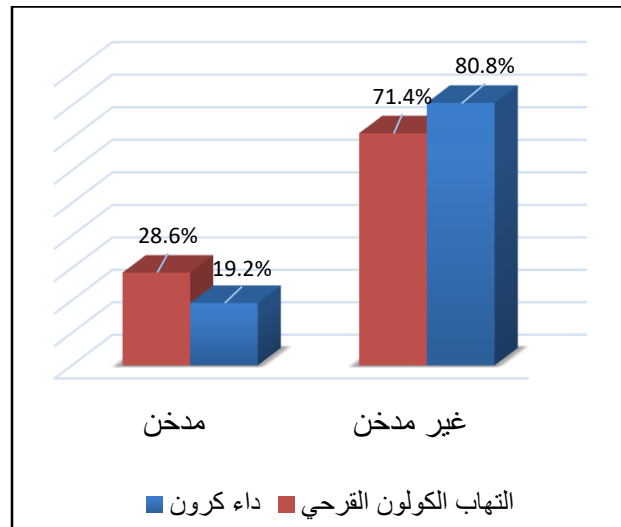
الجدول رقم (6) التوزيع التكراري والنسبي للتدخين وفقاً لمجموعي المرضى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير التدخين وفقاً لمجموعي المرضى

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.740	0.110	36	15	21	العدد	لا	التدخين
		76.6%	71.4%	80.8%	النسبة المئوية		
		11	6	5	العدد	نعم	
		23.4%	28.6%	19.2%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

توزع أفراد العينة المدروسة إلى مدخنين وغير مدخنين وفقاً لمجموعتي المرضى، فكانت نسبة غير المدخنين في العينة المدروسة (76.6%)، مقابل (23.4%) من المدخنين، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت نسبة غير المدخنين (80.8%) و(19.2%) من المدخنين، أما مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي بلغت نسبة غير المدخنين (71.4%) و(28.6%) من أفرادها مدخنين.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات المدخنين وغير المدخنين وفقاً لمجموعتي المرضى نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.740$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المدخنين وغير المدخنين وفقاً لمجموعتي المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (4) التوزيع النسبي حالة التدخين وفقاً لمجموعتي المرضى



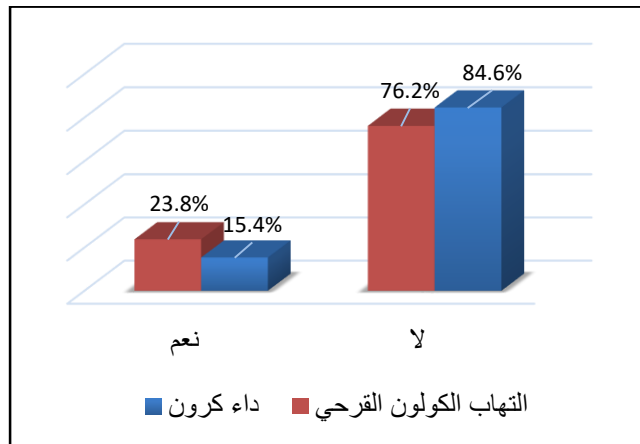
2-1-5- وصف العينة حسب الأمراض المرافقة:

الجدول رقم (7) التوزيع التكراري والنسبي للأمراض المرافقة وفقاً لمجموعتي المرضى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الأمراض المرافقة وفقاً لمجموعتي المرضى

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى					
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرحي	داء كرون				
0.466	0.533	38	16	22	العدد	لا	أمراض مرافقة	
		80.9%	76.2%	84.6%	النسبة المئوية			
		9	5	4	العدد	نعم		
		19.1%	23.8%	15.4%	النسبة المئوية			
		47	21	26	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية			

توزع أفراد العينة المدروسة حسب الأمراض المرافقة وفقاً لمجموعتي المرضى، فكانت نسبة الأمراض المرافقة في العينة المدروسة (19.1%)، مقابل (80.9%) لا يوجد أمراض مرافقة، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت نسبة الأمراض المرافقة (15.4%) و(84.6%) لا يوجد أمراض مرافقة، أما مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي بلغت نسبة الأمراض المرافقة (23.8%) و(76.2%) لا يوجد أمراض مرافقة. وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات وجود أمراض مرافقة أو لا يوجد وفقاً لمجموعتي المرضى نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.466) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات وجود أمراض مرافقة أو لا يوجد وفقاً لمجموعتي المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (5) التوزيع النسبي لمتغير الأمراض المرافقة وفقاً لمجموعتي المرضى



2-1-6- وصف العينة حسب مدة الإصابة:

الجدول رقم (8) المتوسط والانحراف المعياري لمدة الإصابة وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار

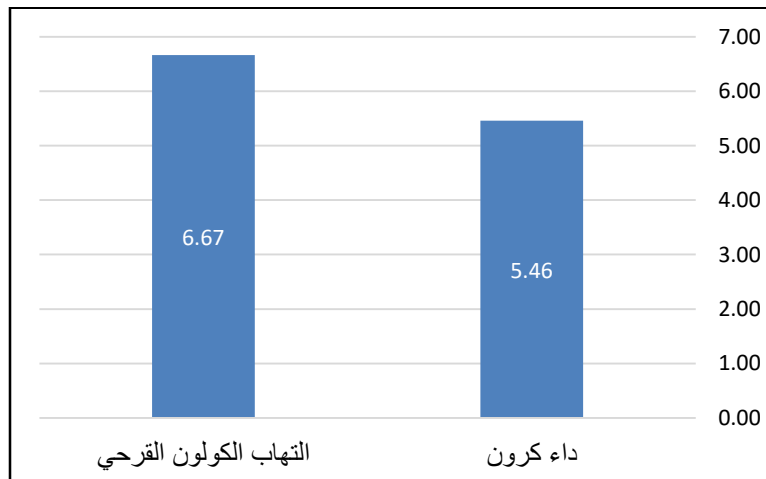
Independent T-Test لمقارنة متوسط مدة الإصابة وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	مدة الإصابة
P-Value	t							
0.442	-0.776	16	1	4.752	5.46	26	داء كرون	
		19	1	5.902	6.67	21	التهاب الكولون القرصي	
		19	1	5.271	6.00	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن مدة الإصابة تراوحت من 1 إلى 19، بمتوسط (6.00 ± 5.271) سنة، وفي مجموعة المرضى داء كرون تراوحت مدة الإصابة بين 1 إلى 16 بمتوسط (5.46 ± 4.752) سنة، أما في مجموعة المرضى التهاب الكولون القرصي كانت مدة الإصابة بين 1 إلى 19 بمتوسط (6.67 ± 5.902) .

وبإجراء المقارنة مدة الإصابة بين مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.442$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مدة الإصابة بالنسبة لمجموعي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (6) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعي المرضى



2-1-7- وصف العينة حسب المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي (Infliximab, Golimumab):

الجدول رقم (9) التوزيع التكراري والنسبي للعلاج السابق وفقاً لمجموعتي المرضى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة

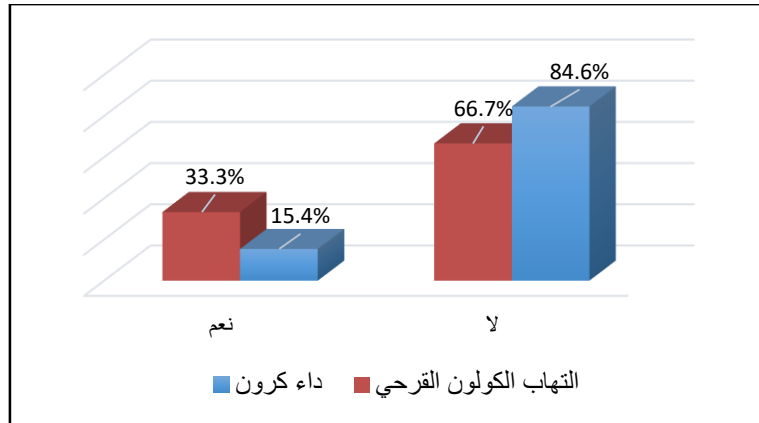
تكرارات متغير العلاج السابق وفقاً لمجموعتي المرضى

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.148	2.088	36	14	22	العدد	لا	المرضى المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي
		76.6%	66.7%	84.6%	النسبة المئوية		
		11	7	4	العدد	نعم	المجموع
		23.4%	33.3%	15.4%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

توزع أفراد العينة المدروسة حسب العلاج السابق وفقاً لمجموعتي المرضى، فكانت نسبة المرضى المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي في العينة المدروسة (23.4%)، مقابل (76.6%) لم يعالج بعلاج بيولوجي، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت نسبة المرضى المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي (15.4%) و(84.6%) لم يعالج بعلاج بيولوجي، أما مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي بلغت نسبة المرضى المعالجين سابقاً بعلاج بيولوجي (33.3%) و(66.7%) لم يعالج بعلاج بيولوجي.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات العلاج السابق وفقاً لمجموعتي المرضى نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.148$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات العلاج السابق بعلاج بيولوجي وفقاً لمجموعتي المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، كما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (7) التوزيع النسبي لمتغير العلاج السابق بعلاج بيولوجي وفقاً لمجموعتي المرضى



2-1-8- وصف العينة حسب نقط المشعر القاعدي:

2-1-8-1- مشعر مايو:

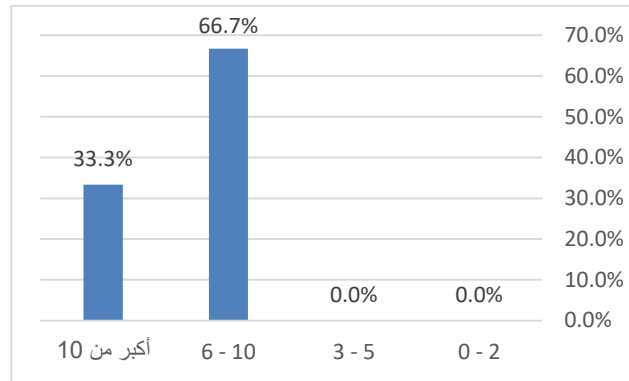
الجدول رقم (10) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر مايو القاعدي وفقاً لمجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر مايو القاعدي

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	النقاط
P-Value	Chi-Square			
0.127	2.333	0.0%	0	2 - 0
		0.0%	0	5 - 3
		66.7%	14	10 - 6
		33.3%	7	أكبر من 10
		100.0%	21	المجموع

من الجدول السابق نجد أن (66.7%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 6 و10، و(33.3%) من أفراد العينة نقاطهم أكبر من 10.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.127) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقط عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (8) التوزيع النسبي لنقط مشعر مايو القاعدي لمرضى التهاب الكولون القرصي



2-8-1-2- مشعر هارفي:

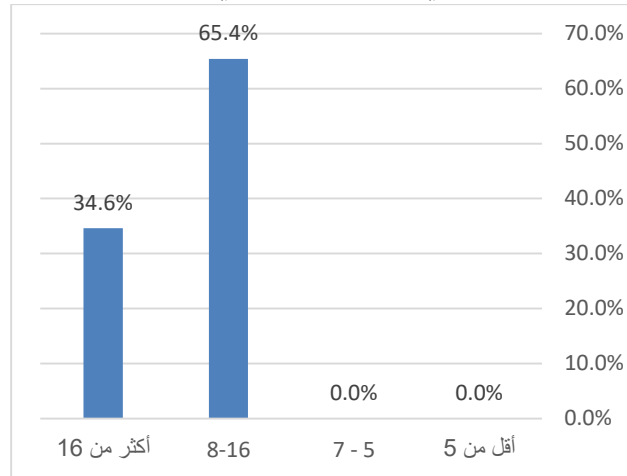
الجدول رقم (11) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر هارفي القاعدي وفقاً لمجموعة مرضى داء كرون ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر هارفي القاعدي

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	النقاط
P-Value	Chi-Square			
0.117	2.462	0.0%	0	أقل من 5
		0.0%	0	5 - 7
		65.4%	17	16-8
		34.6%	9	أكثر من 16
		100.0%	26	المجموع

من الجدول السابق نجد أن (65.4%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر هارفي بين 8 و16، و(34.6%) من أفراد العينة نقاطهم أكبر من 16.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.117) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقط عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (9) التوزيع النسبي لنقط مشعر هارفي القاعدي لمرضى داء كرون



2-2- النتائج:

2-2-1- نقاط المشعر بعد الزيارة الأولى من العلاج:

مشعر مايو:

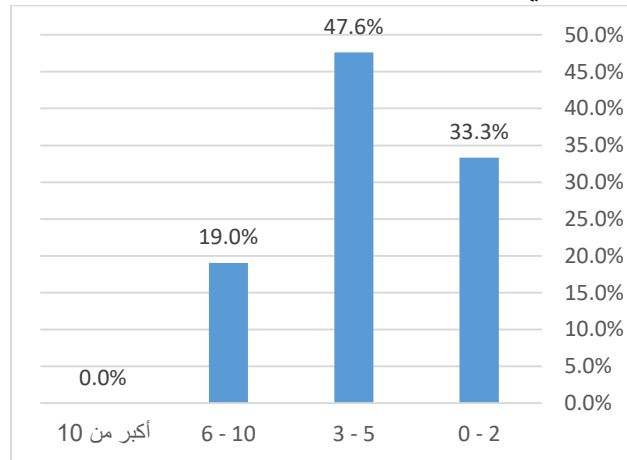
الجدول رقم (12) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر مايو وفقاً لمجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر مايو بعد الزيارة الأولى

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	النقاط
P-Value	Chi-Square			
0.276	2.571	33.3%	7	2 - 0
		47.6%	10	5 - 3
		19.0%	4	10 - 6
		0.0%	0	أكبر من 10
		100.0%	21	المجموع

من الجدول السابق نجد أن (33.3%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 0 و2، و(47.6%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 3 و5، و(19%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 6 و10.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية P -(Value= 0.276) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقط عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (10) التوزيع النسبي لنقط مشعر مايو بعد الزيارة الأولى لمرضى التهاب الكولون القرحي



مشعر هارفي:

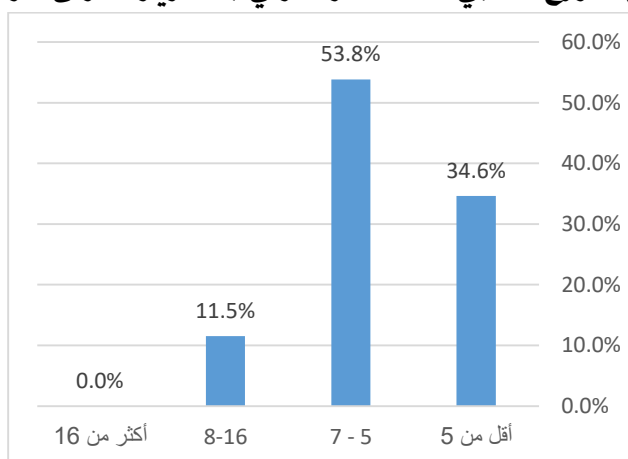
الجدول رقم (13) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر هارفي القاعدي وفقاً لمجموعة مرضى داء كرون ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر هارفي القاعدي

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	
P-Value	Chi-Square			
0.030	7.00	34.6%	9	أقل من 5
		53.8%	14	5 - 7
		11.5%	3	16-8
		0.0%	0	أكثر من 16
		100.0%	26	المجموع

من الجدول السابق نجد أن (34.6%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر مايو أقل من 5 نقاط، و(53.8%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر مايو بين 5 و7، و(11.5%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر مايو بين 8 و16.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $P=0.030$ (Value= 0.030) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha=0.05)$ أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقط عند مستوى دلالة إحصائية $(\alpha=0.05)$ ، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (11) التوزيع النسبي لنقط مشعر هارفي بعد الزيارة الأولى لمرضى داء كرون



2-2-2- الزيادة الثانية:

2-2-2-1- الأعراض:

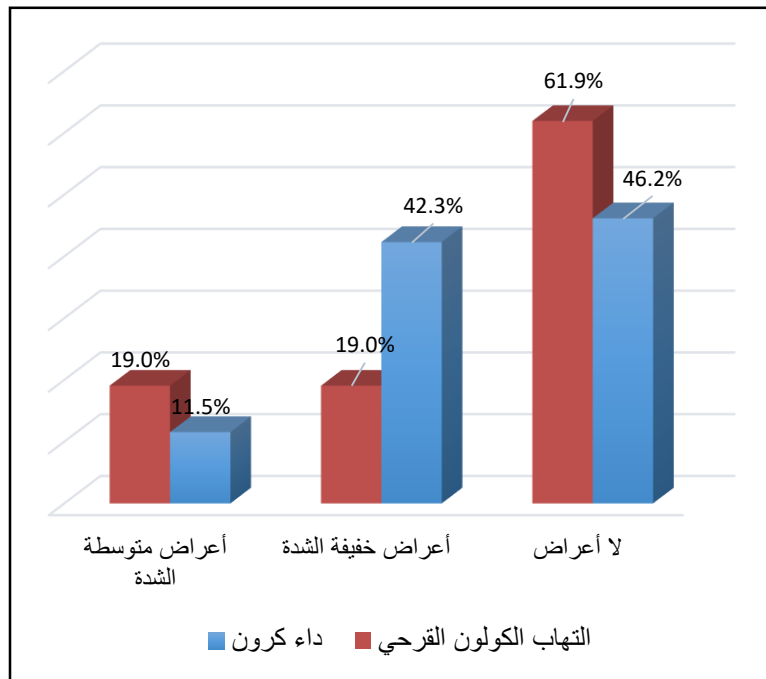
الجدول رقم (14) يبين التوزيع التكراري والنسبي للأعراض بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الأعراض بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.229	2.951	25	13	12	العدد	لا أعراض	الأعراض
		53.2%	61.9%	46.2%	النسبة المئوية		
		15	4	11	العدد	أعراض خفيفة الشدة	
		31.9%	19.0%	42.3%	النسبة المئوية		
		7	4	3	العدد	أعراض متوسطة الشدة	
		14.9%	19.0%	11.5%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الثانية تم حساب التكرارات والنسب المئوية لأفراد العينة فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (53.2%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (31.9%)، أما أفراد العينة الذين لديهم أعراض متوسطة الشدة بلغت نسبتهم (14.9%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (46.2%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (42.3%) و(11.5%) لديهم أعراض متوسطة الشدة، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (61.9%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (19.0%) و(19.0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الأعراض (لا أعراض - خفيفة الشدة - متوسطة الشدة) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.229$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الأعراض وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (12) التوزيع النسبي للأعراض بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



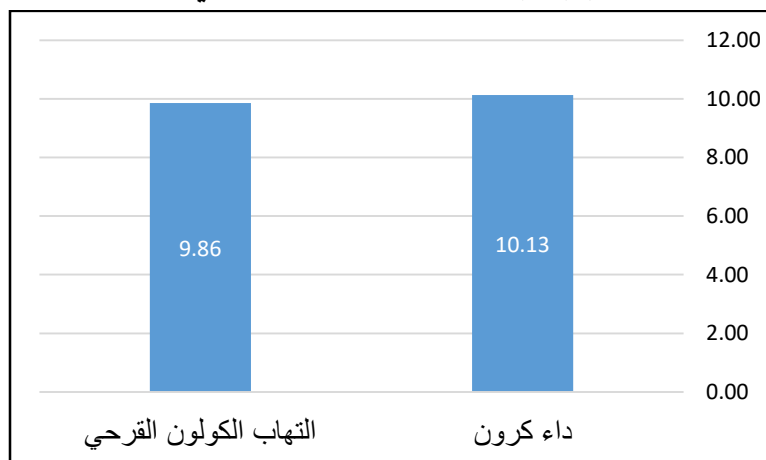
الجدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري HB وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط HB وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	HB
P-Value	t							
0.060	1.926	12	9	0.501	10.13	26	داء كرون	
		10	8	0.478	9.86	21	التهاب الكولون القرصي	
		12	8	0.505	10.01	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط HB لأفراد العينة تراوحت من 9 إلى 12، بمتوسط (10.01 ± 0.505) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت قيمة HB من 9 إلى 12 بمتوسط (10.13 ± 0.501) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت قيمة HB من 8 إلى 10 بمتوسط (9.86 ± 0.478) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط HB مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.060$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط HB أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (13) متوسط HB وفقاً لمجموعتي المرضى



:WBC -3-2-2-2

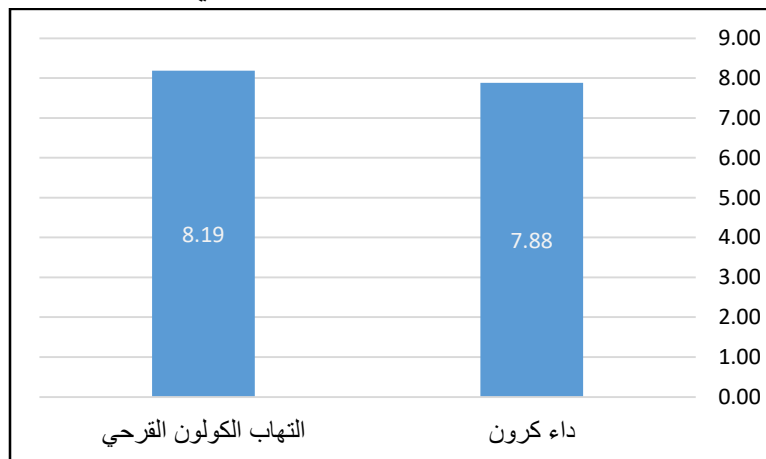
الجدول رقم (16) المتوسط والانحراف المعياري WBC وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط WBC وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري		المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	WBC
P-Value	t								
0.576	-0.564	13	6	1.751		7.88	26	داء كرون	
		12	7	1.965		8.19	21	التهاب الكولون القرصي	
		13	6	1.836		8.02	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط WBC لأفراد العينة تراوحت من 6 إلى 13، بمتوسط (8.02 ± 1.836) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت قيمة WBC من 6 إلى 13 بمتوسط (7.88 ± 1.751) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرقي تراوحت قيمة WBC من 7 إلى 12 بمتوسط (8.19 ± 1.965) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط WBC مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.576$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط WBC أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (14) متوسط WBC وفقاً لمجموعتي المرضى



:CRP -4-2-2-2

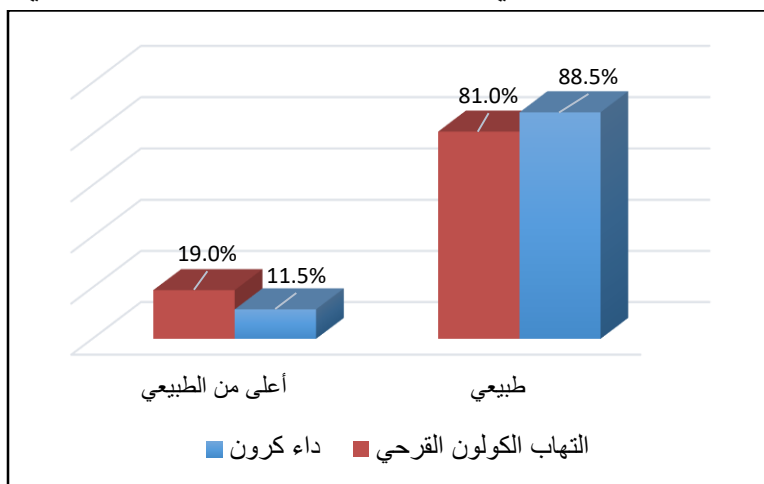
الجدول رقم (17) يبين التوزيع التكراري والنسبي لـ CRP بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات CRP بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.517	0.472	40	17	23	العدد	طبيعي	CRP
		85.1%	81.0%	88.5%	النسبة المئوية		
		7	4	3	العدد	أعلى من الطبيعي	
		14.9%	19.0%	11.5%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الثانية تم حساب التكرارات والنسب المئوية لـ CRP لأفراد العينة فبلغت نسبة الطبيعي (85.1%) والأعلى من الطبيعي (14.9%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الطبيعي (88.5%) والأعلى من الطبيعي (11.5%)، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي فبلغت نسبة الطبيعي (81.0%) والأعلى من الطبيعي (19.0%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات CRP وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.517$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات CRP وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (15) التوزيع النسبي لـ CRP بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



2-2-3- الزيارة الثالثة:

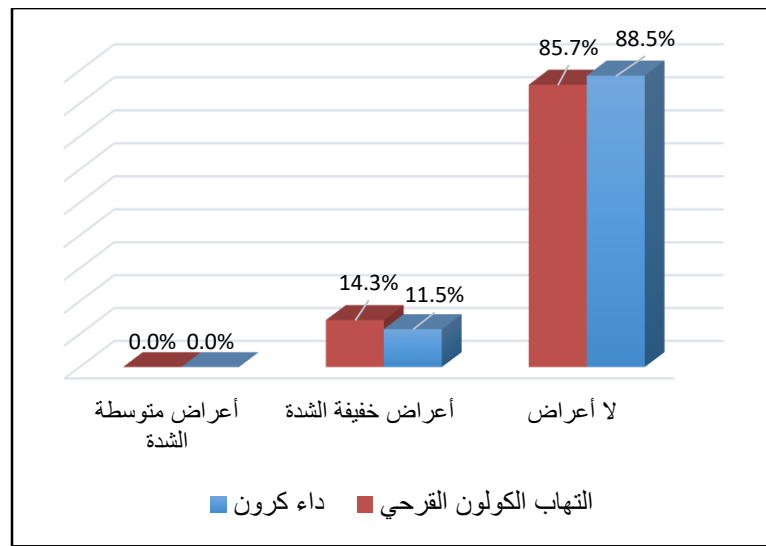
2-2-3-1- الأعراض:

الجدول رقم (18) يبين التوزيع التكراري والنسبي للأعراض بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الأعراض بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرحي	داء كرون			
0.779	0.079	41	18	23	العدد	لا أعراض	الأعراض
		87.2%	85.7%	88.5%	النسبة المئوية		
		6	3	3	العدد	أعراض خفيفة الشدة	
		12.8%	14.3%	11.5%	النسبة المئوية		
		0	0	0	العدد	أعراض متوسطة الشدة	
		0.0%	0.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الثالثة تم حساب التكرارات والنسب المئوية لأفراد العينة فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (87.2%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (12.8%)، أما أفراد العينة الذين لديهم أعراض متوسطة الشدة بلغت نسبتهم (0%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (88.5%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (11.5%) و(0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرحي فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (85.7%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (14.3%) و(0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة. وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الأعراض (لا أعراض - خفيفة الشدة - متوسطة الشدة) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.779$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الأعراض وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (16) التوزيع النسبي للأعراض بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج



HB - 2-3-2-2:

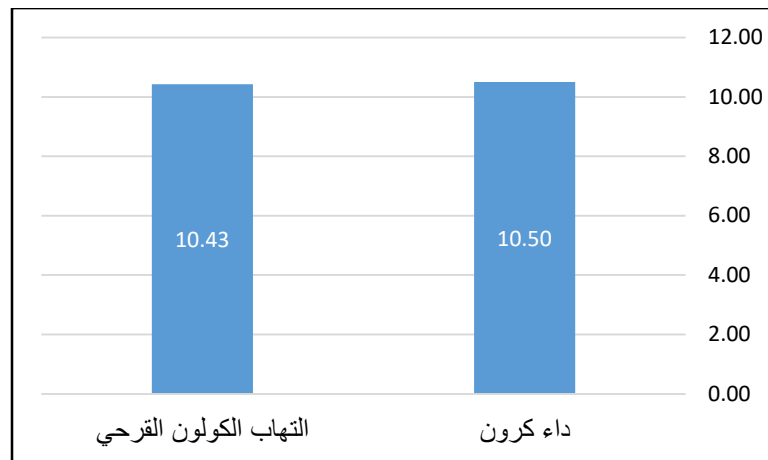
الجدول رقم (19) المتوسط والانحراف المعياري HB وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط HB وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	HB
P-Value	t							
0.766	0.300	13	10	0.860	10.50	26	داء كرون	
		11	9	0.746	10.43	21	التهاب الكولون القرصي	
		13	9	0.804	10.47	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط HB لأفراد العينة تراوحت من 9 إلى 13، بمتوسط (10.47 ± 0.804) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت قيمة HB تراوحت من 10 إلى 13 بمتوسط (10.50 ± 0.860) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت قيمة HB من 9 إلى 11 بمتوسط (10.43 ± 0.746) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط HB لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.766$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط HB لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (17) متوسط HB وفقاً لمجموعتي المرضى



2-2-3-3-WBC:

الجدول رقم (20) المتوسط والانحراف المعياري WBC وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test

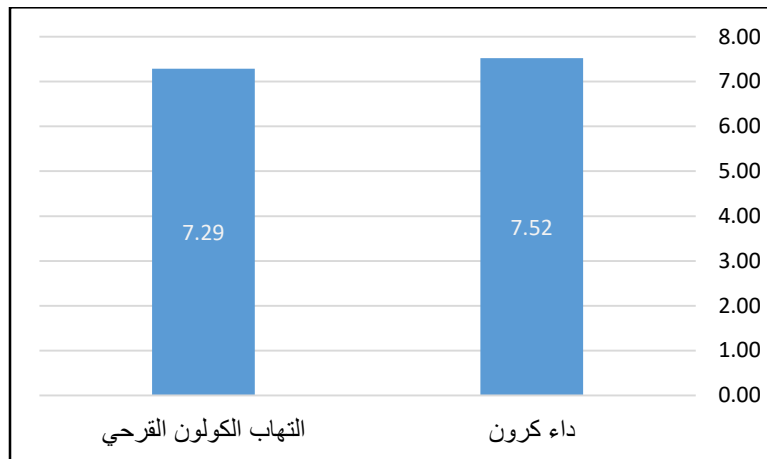
لمقارنة متوسط WBC وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	WBC
P-Value	t							
0.107	1.646	8	7	0.500	7.52	26	داء كرون	
		8	7	0.463	7.29	21	التهاب الكولون القرصي	
		8	7	0.493	7.41	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط WBC لأفراد العينة تراوحت من 7 إلى 8، بمتوسط (7.41 ± 0.493) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت قيمة WBC من 7 إلى 8 بمتوسط (7.52 ± 0.500) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرقي تراوحت قيمة WBC من 7 إلى 8 بمتوسط (7.29 ± 0.463) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط WBC مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.107$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط WBC أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (18) متوسط WBC وفقاً لمجموعتي المرضى



CRP -4-3-2-2:

بينت الدراسة الحالية أن جميع أفراد العينة في الزيارة الثالثة لديهم CRP طبيعي.

4-2-2- الزيادة الرابعة:

1-4-2-2- الأعراض:

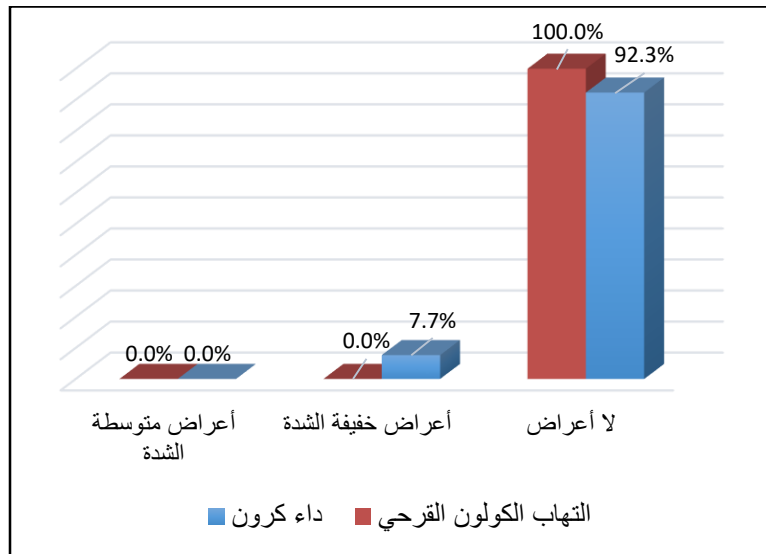
الجدول رقم (21) يبين التوزيع التكراري والنسبي للأعراض بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

كاي مربع لمقارنة تكرارات الأعراض بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.194	1.687	45	21	24	العدد	لا أعراض	الأعراض
		95.7%	100.0%	92.3%	النسبة المئوية		
		2	0	2	العدد	أعراض خفيفة الشدة	
		4.3%	0.0%	7.7%	النسبة المئوية		
		0	0	0	العدد	أعراض متوسطة الشدة	
		0.0%	0.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الرابعة تم حساب التكرارات والنسب المئوية لأفراد العينة فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (95.7%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (4.3%)، أما أفراد العينة الذين لديهم أعراض متوسطة الشدة بلغت نسبتهم (0%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (92.3%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (7.7%) و(0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (100%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (0%) و(0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة. وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الأعراض (لا أعراض - خفيفة الشدة - متوسطة الشدة) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.194) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الأعراض وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (19) التوزيع النسبي للأعراض بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج



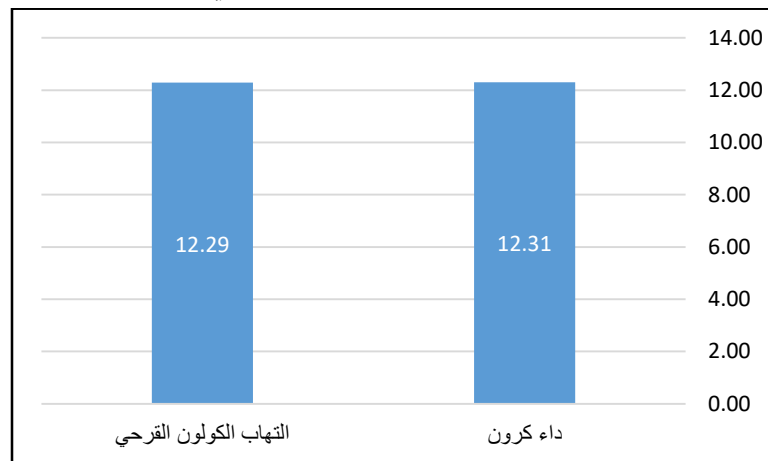
:HB -2-4-2-2

الجدول رقم (22) المتوسط والانحراف المعياري HB وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط HB وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	HB
P-Value	t							
0.938	0.078	14	11	1.123	12.31	26	داء كرون	
		13	11	0.717	12.29	21	التهاب الكولون القرصي	
		14	11	0.954	12.30	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط HB لأفراد العينة تراوحت من 11 إلى 14، بمتوسط (12.30 ± 0.954) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون بلغت قيمة HB تراوحت من 11 إلى 14 بمتوسط (12.31 ± 1.123) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت قيمة HB من 11 إلى 13 بمتوسط (12.29 ± 0.717) . وبإجراء المقارنة بين متوسط HB مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية $(P\text{-Value} = 0.938)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط HB أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ ، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (20) متوسط HB وفقاً لمجموعتي المرضى



2-2-4-3: WBC

الجدول رقم (23) المتوسط والانحراف المعياري WBC وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test

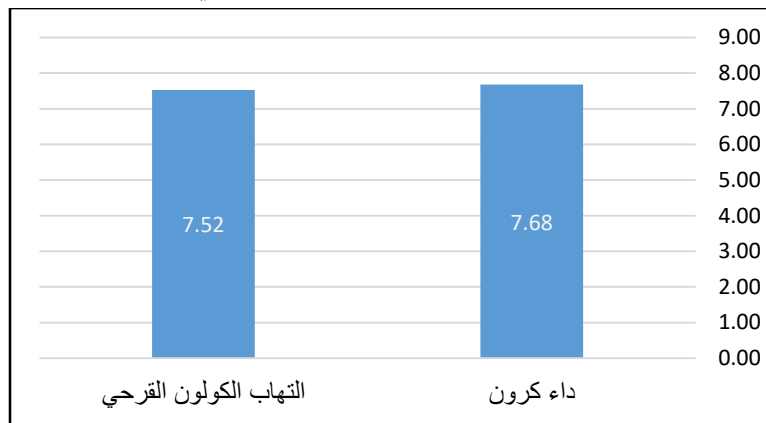
لمقارنة متوسط WBC وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	WBC
P-Value	t							
0.202	1.295	8	7	0.350	7.68	26	داء كرون	
		8	7	0.481	7.52	21	التهاب الكولون القرصي	
		8	7	0.416	7.61	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط WBC لأفراد العينة تراوحت من 7 إلى 8، بمتوسط (7.61 ± 0.416) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت من 7 إلى 8 بمتوسط (8.00 ± 0.002) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت من 7 إلى 8 بمتوسط (7.55 ± 0.503) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط WBC لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.202$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط WBC أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (21) متوسط WBC وفقاً لمجموعتي المرضى



CRP - 4-4-2-2:

بينت الدراسة الحالية أن جميع أفراد العينة في الزيارة الرابعة لديهم CRP طبيعي.

5-2-2-2 - الزيارة الخامسة:

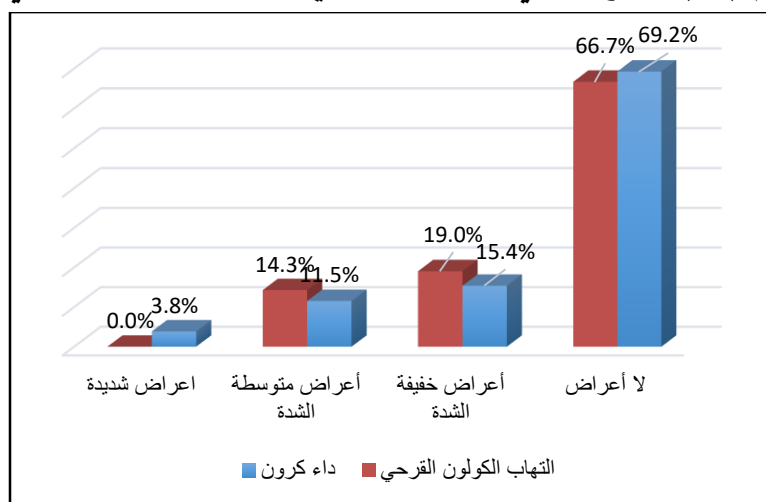
1-5-2-2 - الأعراض:

الجدول رقم (24) يبين التوزيع التكراري والنسبي للأعراض بعد الزيارة الخامسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الأعراض بعد الزيارة الخامسة وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.806	0.979	32	14	18	العدد	لا أعراض	الأعراض
		68.1%	66.7%	69.2%	النسبة المئوية		
		8	4	4	العدد	أعراض خفيفة الشدة	
		17.0%	19.0%	15.4%	النسبة المئوية		
		6	3	3	العدد	أعراض متوسطة الشدة	
		12.8%	14.3%	11.5%	النسبة المئوية		
		1	0	1	العدد	أعراض شديدة	
		2.1%	0.0%	3.8%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الخامسة تم حساب التكرارات والنسب المئوية لأفراد العينة فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (91.5%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (4.3%)، أما أفراد العينة الذين لديهم أعراض متوسطة الشدة بلغت نسبتهم (4.3%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (92.3%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (0%) و(7.7%) لديهم أعراض متوسطة الشدة، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي فبلغت نسبة الذين ليس لديهم أعراض (90.5%) والذين لديهم أعراض خفيفة الشدة (9.5%) و(0%) لديهم أعراض متوسطة الشدة. وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الأعراض (لا أعراض - خفيفة الشدة - متوسطة الشدة) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.129$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الأعراض وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (22) التوزيع النسبي للأعراض بعد الزيارة الخامسة وفقاً لمجموعتي العلاج



HB-2-5-2-2:

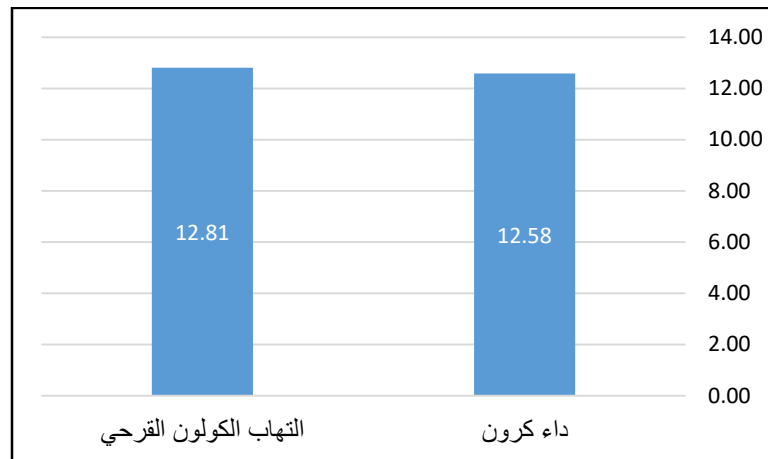
الجدول رقم (25) المتوسط والانحراف المعياري HB وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط HB وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	HB
P-Value	t							
0.377	-0.892	14	10	1.065	12.58	26	داء كرون	
		13	11	0.602	12.81	21	التهاب الكولون القرصي	
		14	10	0.887	12.68	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط HB لأفراد العينة تراوحت من 10 إلى 14، بمتوسط (12.68 ± 0.602) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت من 10 إلى 14 بمتوسط (12.58 ± 1.065) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت قيمة HB من 11 إلى 13 بمتوسط (12.81 ± 0.602) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط HB لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.377$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط HB لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (23) متوسط HB وفقاً لمجموعتي المرضى



2-2-3-WBC:

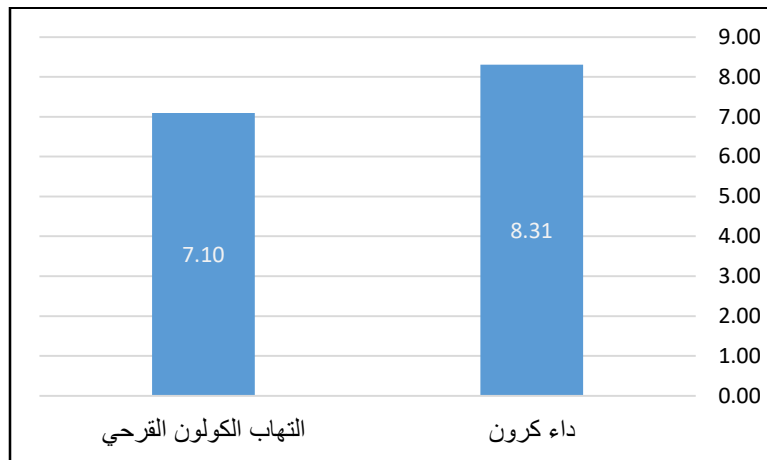
الجدول رقم (26) المتوسط والانحراف المعياري WBC وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط WBC وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	مجموعة المرضى	WBC
P-Value	t							
0.075	1.824	12	8	0.784	8.15	26	داء كرون	
		11	7	0.402	7.81	21	التهاب الكولون القرصي	
		12	7	0.659	8.00	47	المجموع	

من الجدول السابق نجد أن متوسط WBC لأفراد العينة تراوحت من 7 إلى 12، بمتوسط (8 ± 0.659) ، وفي مجموعة مرضى داء كرون تراوحت من 8 إلى 12 بمتوسط (8.15 ± 0.784) ، أما في مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي تراوحت من 7 إلى 8 بمتوسط (7.81 ± 0.402) .

وبإجراء المقارنة بين متوسط WBC لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.075$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط WBC أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي المرضى عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (24) متوسط WBC وفقاً لمجموعتي المرضى



CRP -4-5-2-2:

الجدول رقم (27) يبين التوزيع التكراري والنسبي CRP بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات CRP بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

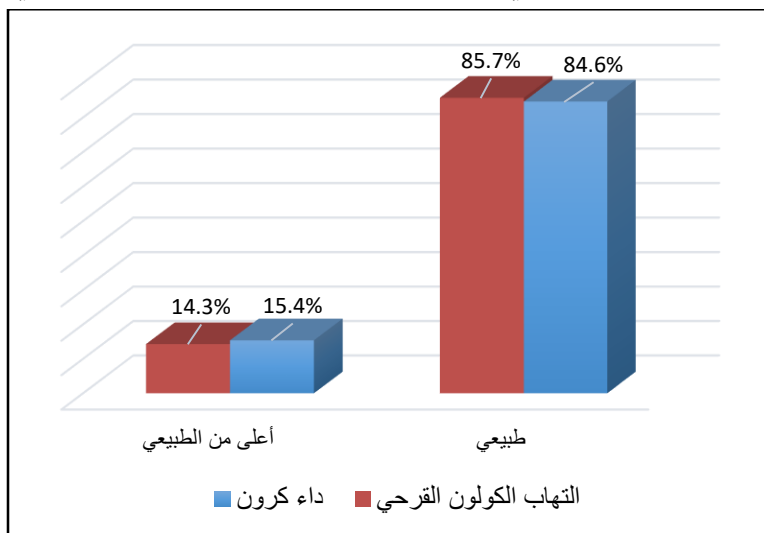
Chi-Square Tests		المجموع	مجموعة المرضى				
P-Value	Chi-Square		التهاب الكولون القرصي	داء كرون			
0.916	0.11	40	18	22	العدد	طبيعي	CRP
		85.1%	85.7%	84.6%	النسبة المئوية		
		7	3	4	العدد	أعلى من الطبيعي	
		14.9%	14.3%	15.4%	النسبة المئوية		
		47	21	26	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الزيارة الخامسة تم حساب التكرارات والنسب المئوية لـ CRP لأفراد العينة فبلغت نسبة الطبيعي (85.1%) والأعلى من الطبيعي (14.9%)، في مجموعة مرضى داء كرون فبلغت نسبة الطبيعي (84.6%) والأعلى من الطبيعي (15.4%)، وفي مجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي فبلغت نسبة الطبيعي (85.7%) والأعلى من الطبيعي (14.3%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات CRP (طبيعي - أعلى من الطبيعي) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.916) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات CRP وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (25) التوزيع النسبي لـ CRP بعد الزيارة الخامسة وفقاً لمجموعتي العلاج



2-2-6- نقط المشعر بعد الزيارة السادسة من العلاج:

مشعر مايو:

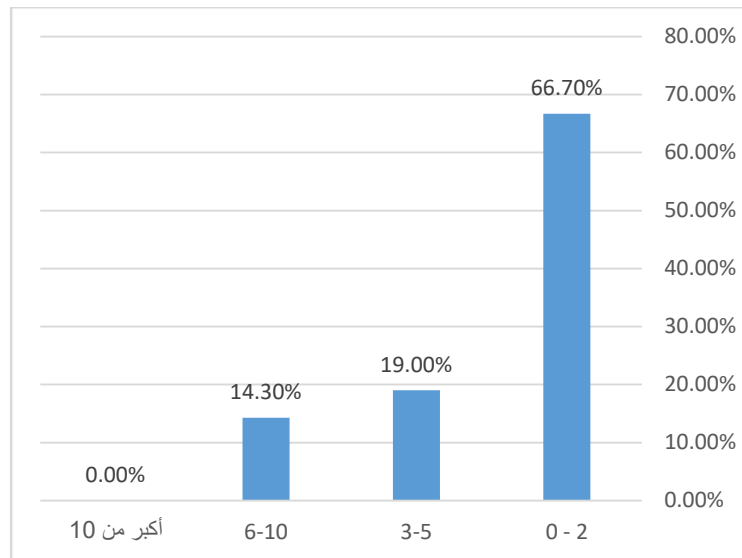
الجدول رقم (28) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر مايو وفقاً لمجموعة مرضى التهاب الكولون القرصي ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر مايو بعد الزيارة السادسة

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	النقاط
P-Value	Chi-Square			
0.005	10.571	66.7%	14	2 - 0
		19.0%	4	5 - 3
		14.3%	3	10 - 6
		0.0%	0	أكبر من 10
		100.0%	21	المجموع

من الجدول السابق نجد أن (66.7%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 0 و2، و(19%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 3 و5، و(14.3%) من أفراد عينة مرضى التهاب الكولون القرصي نقاطهم على مشعر مايو بين 6 و10.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقاط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.005) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقاط عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (26) التوزيع النسبي لنقط مشعر مايو بعد الزيارة السادسة لمرضى التهاب الكولون القرصي



مشعر هارفي:

الجدول رقم (29) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر هارفي القاعدي وفقاً لمجموعة مرضى داء كرون ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر هارفي القاعدي

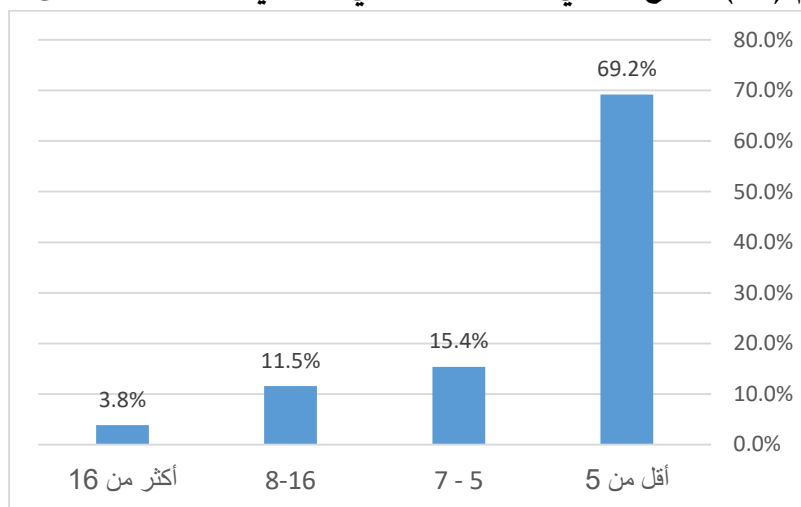
Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	النقاط
P-Value	Chi-Square			
0.001	27.846	69.2%	18	أقل من 5
		15.4%	4	5 - 7
		11.5%	3	16-8
		3.8%	1	أكثر من 16
		100.0%	26	الجموع

من الجدول السابق نجد أن (69.2%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر هارفي أقل من 5 نقاط، و(15.4%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر هارفي بين 5 و7، و(11.5%) من أفراد عينة

مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر هارفي بين 8 و16، و(3.8%) من أفراد عينة مرضى داء كرون نقاطهم على مشعر هارفي أكثر من 16.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات النقط نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النقط عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (27) التوزيع النسبي لنقط مشعر هارفي بعد الزيارة السادسة لمرضى داء كرون



2-3- الدراسة التحليلية:

2-3-1- مقارنة نقاط المشعر قبل العلاج وبعد الزيارة الأولى:

2-3-1-1- مشعر مايو:

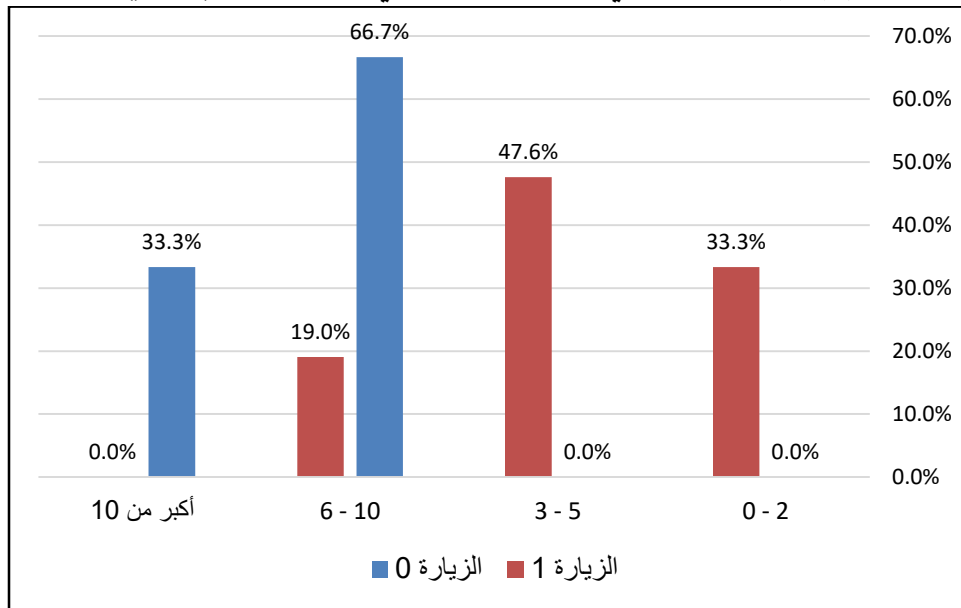
الجدول رقم (30) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر مايو في بداية العلاج وبعد الزيارة الأولى ونتائج اختبار

كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر مايو بين الزيارتين

Chi-Square Tests		أكبر من 10	10 - 6	5 - 3	2 - 0	الزيارة	
P-Value	Chi-Square					العدد	النسبة المئوية
0.001	-4.137	7	14	0	0	الزيارة 0	
		33.3%	66.7%	0.0%	0.0%		
		0	4	10	7	الزيارة 1	
		0.0%	19.0%	47.6%	33.3%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات نقط مشعر مايو بين الزيارتين 0 والزيارة 1 نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات نقط مشعر مايو بين الزيارتين 0 والزيارة 1 عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (28) التوزيع النسبي لنقط مشعر مايو في بداية العلاج وبعد الزيارة الأولى



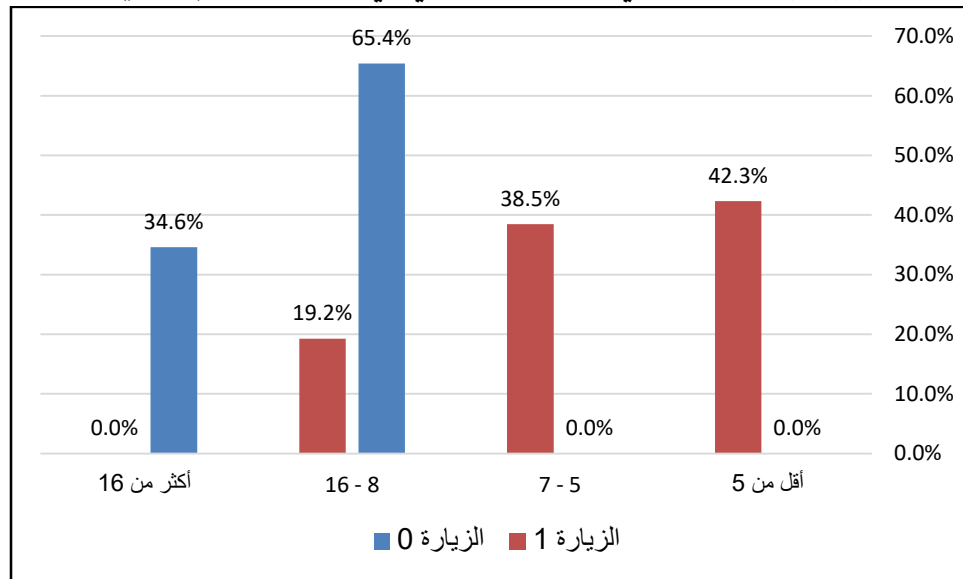
2-1-3-2- مشعر هارفي:

الجدول رقم (31) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر هارفي في بداية العلاج وبعد الزيارة الأولى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر هارفي بين الزيارتين

Chi-Square Tests						الزيارة	
P-Value	Chi-Square	أكثر من 16	8 - 16	5 - 7	أقل من 5		
0.001	-4.579	9	17	0	0	العدد	الزيارة 0
		34.6%	65.4%	0.0%	0.0%	النسبة المئوية	
		0	5	10	11	العدد	الزيارة 1
		0.0%	19.2%	38.5%	42.3%	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن قيمة اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات نقط مشعر هارفي بين الزيارتين 0 والزيارة 1 نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات نقط مشعر هارفي بين الزيارتين 0 والزيارة 1 عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (29) التوزيع النسبي لنقط مشعر هارفي في بداية العلاج وبعد الزيارة الأولى



2-3-2- مقارنة نقاط المشعر بعد الزيارة 0 وبعد الزيارة السادسة:

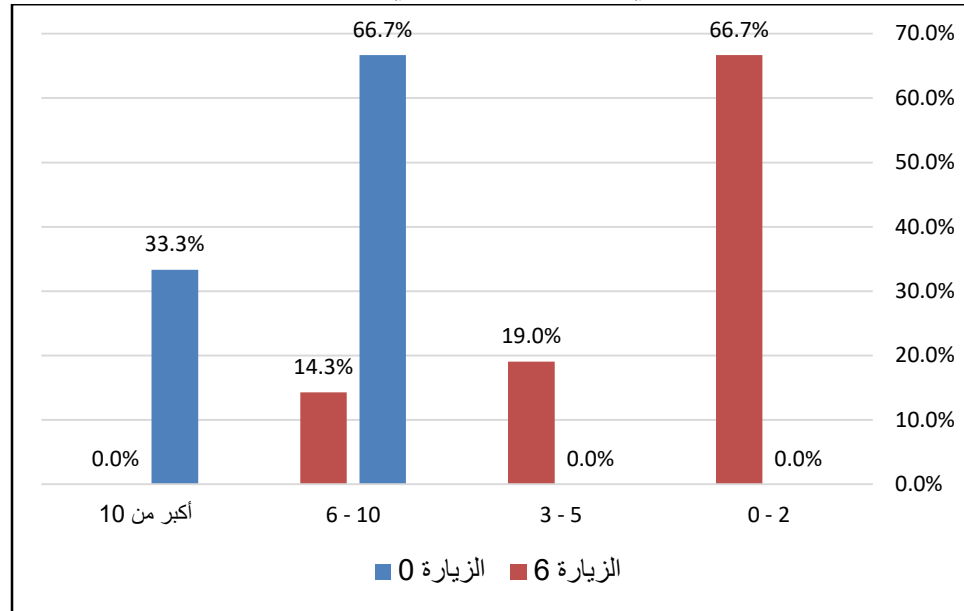
2-3-2-1- مشعر مايو:

الجدول رقم (32) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر مايو في بداية العلاج وبعد الزيارة السادسة ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر مايو بين الزيارتين

Chi-Square Tests						الزيارة	
P-Value	Chi-Square	أكبر من 10	10 - 6	5 - 3	2 - 0	العدد	النسبة المئوية
0.001	-4.245	7	14	0	0	الزيارة 0	
		33.3%	66.7%	0.0%	0.0%		
		0	3	4	14	الزيارة 6	
		0.0%	14.3%	19.0%	66.7%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات نقط مشعر مايو بين الزيارتين الأولى والسادسة نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات نقط مشعر مايو بين الزيارتين الأولى والسادسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (30) التوزيع النسبي لنقاط مشعر مايو في بداية العلاج وبعد الزيارة السادسة



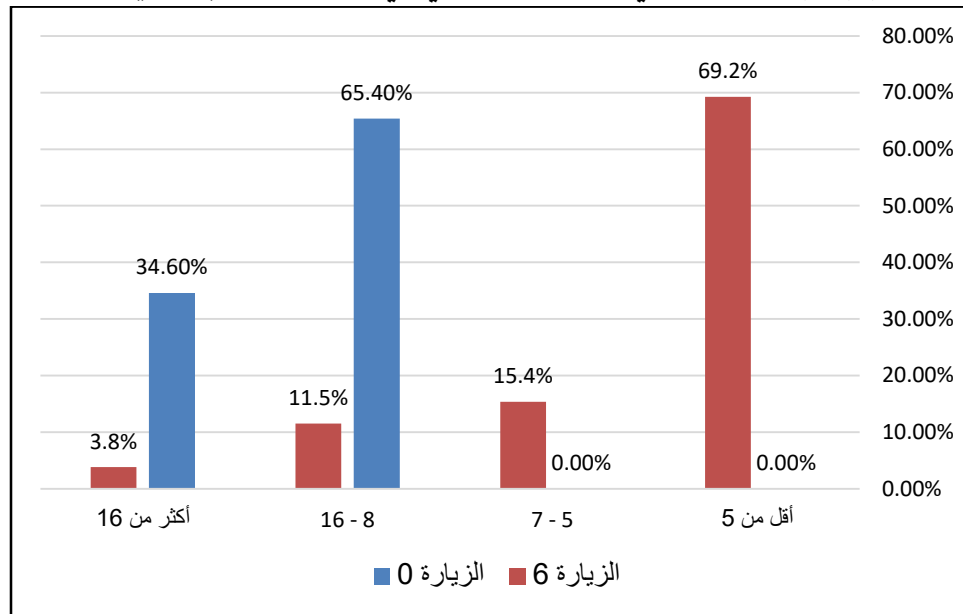
2-2-3-2- مشعر هارفي:

الجدول رقم (33) التوزيع التكراري والنسبي لنقط مشعر هارفي في بداية العلاج وبعد الزيارة الأولى ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نقاط مشعر هارفي بين الزيارتين

Chi-Square Tests						الزيارة	
P-Value	Chi-Square	أكثر من 16	8 - 16	5 - 7	أقل من 5		
0.001	-4.623	9	17	0	0	العدد	الزيارة 0
		34.6%	65.4%	0.0%	0.0%	النسبة المئوية	
		1	3	4	18	العدد	الزيارة 6
		3.8%	11.5%	15.4%	69.2%	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن قيمة اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات نقط مشعر هارفي نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات نقط مشعر هارفي عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (31) التوزيع النسبي لنقط مشعر هارفي في بداية العلاج وبعد الزيارة السادسة



2-3-3- العلاقة بين الاستجابة بعد 48 أسبوع والمتغيرات الديموغرافية:

الجدول رقم (34) العلاقة بين الاستجابة بعد 48 أسبوع والمتغيرات الديموغرافية

Chi-Square Tests		المجموع	الاستجابة				
P-Value	Chi-Square		عدم تحسن	تحسن			
0.488	0.481	38	13	25	العدد	لا	أمراض مرافقة
		80.9%	86.7%	78.1%	النسبة المئوية		
		9	2	7	العدد	نعم	
		19.1%	13.3%	21.9%	النسبة المئوية		
		47	15	32	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		
0.869	0.027	29	9	20	العدد	ذكر	الجنس
		61.7%	60.0%	62.5%	النسبة المئوية		
		18	6	12	العدد	أنثى	
		38.3%	40.0%	37.5%	النسبة المئوية		
		47	15	32	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		
0.718	0.131	36	11	25	العدد	لا	التدخين
		76.6%	73.3%	78.1%	النسبة المئوية		
		11	4	7	العدد	نعم	
		23.4%	26.7%	21.9%	النسبة المئوية		
		47	15	32	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		
0.06	3.36	36	8	28	العدد	لا يوجد	تظاهرات خارج هضمية
		76.6%	53.3%	87.5%	النسبة المئوية		
		11	7	4	العدد	يوجد	
		23.4%	46.7%	12.5%	النسبة المئوية		
		47	15	32	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

0.271	1.212	36	10	26	العدد	لا	علاج بيولوجي السابق	
		76.6%	66.7%	81.3%	النسبة المئوية			
		11	5	6	العدد	نعم		
		23.4%	33.3%	18.8%	النسبة المئوية			
		47	15	32	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية			

1. لا يوجد علاقة بين الأمراض المرافقة والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.488$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الأمراض المرافقة والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).
2. لا يوجد علاقة بين الجنس والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.869$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).
3. لا يوجد علاقة بين التدخين والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.718$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين التدخين والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).
4. لا يوجد علاقة بين تظاهرات خارجية والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.718$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين تظاهرات خارجية والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).
5. لا يوجد علاقة بين العلاج البيولوجي السابق والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.271$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العلاج السابق والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).

العلاقة بين الاستجابة ومدة الإصابة والعمر:

الجدول رقم (35) التوزيع التكراري والنسبي للاستجابة والمتغيرات الديموغرافية ونتائج اختبار كاي مربع للعلاقة بين الاستجابة والمتغيرات الديموغرافية

العمر	مدة الإصابة		
0.008	-0.214	Spearman's Correlation Coefficient	الاستجابة
0.955	0.148	P-Value	

1. لا يوجد علاقة بين العمر والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.955$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والاستجابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).

2. لا يوجد علاقة بين مدة الإصابة والاستجابة لأن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.148$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس ومدة الإصابة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).

الفصل الثالث

المناقشة والمقارنة بالدراسات الأخرى

3-1- المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

بلغ حجم عينة الدراسة 47 مريضاً، 26 مريض لديهم داء كرون و 21 مريضاً لديهم التهاب كولون قرحي، ممن لديهم هجمة متوسطة الشدة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو عند مرضى CD ومشعر مايو عند مرضى UC. وكانت نتائج الدراسة كالتالي:

جميع مرضى الدراسة حققوا معايير الاستجابة بعد 8 أسابيع من العلاج المحدث للهدأة بالأوستيكنوماب، وبالمقارنة مع دراسة Bruce E. Sands وزملائه التي أجريت في الولايات المتحدة عام 2019 بعنوان فعالية الأوستيكنوماب كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة عند مرضى UC، والتي شملت 961 مريض لديهم التهاب كولون قرحي متوسط الشدة إلى شديد حسب مشعر مايو تم توزيعهم عشوائياً لمجموعتين، مجموعة تم إعطاؤها الأوستيكنوماب (إما بجرعة ثابتة 130 ملغ أو حسب الوزن بجرعة 6 ملغ/كغ) ومجموعة تم إعطاؤها الدواء الغُفل، بلغت نسبة المرضى الذين حققوا معايير الاستجابة بعد 8 أسابيع من العلاج المحدث للهدأة

15.6% من المرضى الذين تلقوا جرعة 130 ملغ من الأوستيكنوماب.

15.5% من المرضى الذين تلقوا جرعة 6 ملغ/كغ من الأوستيكنوماب.

5.3% من المرضى الذين تلقوا الدواء الغُفل.

كانت $P\text{-value} < 0.001$ أي أقل من مستوى الدلالة الإحصائية. (7)

وبالمقارنة أيضاً مع دراسة Brian Feagan وزملائه التي أجريت في الولايات المتحدة عام 2016 بعنوان الأوستيكنوماب كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون، ضمت الدراسة مجموعتين من المرضى، المجموعة الأولى 741 مريضاً حدث لديهم عدم استجابة أولية أو ثانوية على Anti-TNF أو تأثيرات جانبية غير مقبولة، والمجموعة الثانية 628 مريضاً حدث لديهم عدم استجابة على العلاجات التقليدية (الستيروئيدات والثيوبورينات والميثوتريكسات) أو تأثيرات جانبية غير مقبولة. تم توزيع المرضى عشوائياً في كلا المجموعتين كما في

الدراسة السابقة تماماً، بلغت نسبة المرضى الذين حققوا معايير الاستجابة بعد 6 أسابيع من العلاج المحدث للهدأة في المجموعة الأولى

34.3% من المرضى الذين تلقوا جرعة 130 ملغ من الأوستيكينوماب

33.7% من المرضى الذين تلقوا جرعة 6 ملغ/كغ من الأوستيكينوماب.

21.5% من المرضى الذين تلقوا الدواء الغُفل.

كانت $P\text{-value} < 0.001$ لكلا الجرعتين (130 ملغ و 6 ملغ/كغ)

أما المجموعة الثانية فكانت نسبة الاستجابة كالتالي

51.7% من المرضى الذين تلقوا جرعة 130 ملغ من الأوستيكينوماب.

55.5% من المرضى الذين تلقوا جرعة 6 ملغ/كغ من الأوستيكينوماب.

28.7% من المرضى الذين تلقوا الدواء الغُفل.

كانت $P\text{-value} < 0.001$ لكلا الجرعتين (130 ملغ و 6 ملغ/كغ). (8)

وفي كلا الدراستين تم توزيع المرضى الذين حققوا معايير الاستجابة على العلاج المحدث للهدأة إلى مجموعتين، مجموعة تم إعطاؤها علاج الصيانة بالأوستيكينوماب بجرعة 90 ملغ تحت الجلد كل 8 أسابيع أو كل 12 أسبوع، ومجموعة تم إعطاؤها الدواء الغُفل، وذلك لمدة 44 أسبوعاً. (7,8)

يعود الاختلاف في نسبة الاستجابة على العلاج المحدث للهدأة بين دراستنا والدراستين السابقتين إلى أنه في دراستنا كانت معايير الاستجابة أقل صرامة مما هي عليه في الدراستين السابقتين، حيث كانت معايير الاستجابة في الدراسة الأولى أن يكون مشعر مايو الكامل ≥ 2 وفي الدراسة الثانية أن يكون مشعر فعالية داء كرون CDAI أقل من 150 نقطة أو أن ينخفض بمقدار 100 نقطة أو أكثر عن الرقم القاعدي.

بلغت نسبة مرضى UC الذين حافظوا على الهدأة بعد 40 أسبوع من علاج الصيانة بالأوستيكينوماب 66.7% وكانت $P\text{-Value} = 0.001$ ، وهذه النتيجة تتوافق مع دراسة Bruce E. Sands وزملائه حيث كانت نسبة المرضى الذين حافظوا على الهدأة بعد 44 أسبوع من علاج الصيانة

38.4% من المرضى الذين تلقوا جرعة 90 ملغ من الأوستيكينوماب كل 12 أسبوع

43.8% من المرضى الذين تلقوا جرعة 90 ملغ من الأوستيكينوماب كل 8 أسابيع

24% من المرضى الذين تلقوا الدواء الغفل

كانت $P\text{-value}=0.002$ للمرضى الذين تلقوا علاج صيانة كل 12 أسبوع بينما كانت $P\text{-value}<0.001$ للمرضى الذين تلقوا علاج صيانة كل 8 أسابيع (كما في دراستنا)

وبلغت نسبة مرضى CD الذين حافظوا على الهدأة بعد 40 أسبوع من علاج الصيانة بالأوستيكينوماب 69.2% وكانت $P\text{-Value}=0.001$ ، وهذه النتيجة تتوافق مع دراسة Brian Feagan وزملائه حيث كانت نسبة المرضى الذين حافظوا على الهدأة بعد 44 أسبوع من علاج الصيانة

48.8% من المرضى الذين تلقوا جرعة 90 ملغ من الأوستيكينوماب كل 12 أسبوع

53.1% من المرضى الذين تلقوا جرعة 90 ملغ من الأوستيكينوماب كل 8 أسابيع

35.9% من المرضى الذين تلقوا الدواء الغفل

كانت $P\text{-value}=0.04$ للمرضى الذين تلقوا علاج صيانة كل 12 أسبوع بينما كانت $P\text{-value}=0.005$ للمرضى الذين تلقوا علاج صيانة كل 8 أسابيع (كما في دراستنا)

وبدراسة العلاقة بين الاستجابة (بعد 8 أسابيع من العلاج المحدث للهدأة وبعد 40 أسبوع من علاج الصيانة) والمتغيرات الديموغرافية، وجدنا أنه لا توجد علاقة بين الاستجابة ووجود علاج بيولوجي سابق، في دراسة Brian Feagan وزملائه كانت نسبة المرضى المعالجين سابقاً ب Anti-TNF والذين حققوا معايير الاستجابة بعد 6 أسابيع من العلاج المحدث للهدأة أقل من نسبة المرضى المعالجين بالعلاجات التقليدية (الستيروئيدات والثيوبورينات والميثوتريكسات). (8)

كما وجدنا أنه لا توجد علاقة بين الاستجابة والتدخين، وهذا يتوافق مع إحدى الدراسات التي أجريت عند مرضى الصدف والتي أظهرت عدم وجود فرق في الاستجابة العلاجية بين المدخنين وغير المدخنين بعد 3 و 6 و 12 شهراً من العلاج بالأوستيكينوماب. (9)

وبالنسبة لباقي المتغيرات الديموغرافية مثل العمر والجنس ومدة الإصابة والتظاهرات خارج الهضمية والأمراض المرافقة، فلم نجد علاقة بين الاستجابة وأي منها.

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الاستنتاجات:

يعتبر الأوستيكنوماب فعالاً كعلاج محدث للهدأة وعلاج صيانة عند مرضى داء كرون ومرضى التهاب الكولون القرصي الذين لديهم إصابة متوسطة الشدة إلى شديدة غير المستجيبين للعلاجات التقليدية (ستيروئيدات، ثيوبورينات، ميثوتريكسات) أو غير المستجيبين للعلاج بأدوية بيولوجية أخرى (مثل Anti-TNF).

4-2- التوصيات:

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا والمعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بما يلي:

- 1- إجراء الدراسة على عينة أكبر للحصول على نتائج أكثر دقة.
- 2- متابعة المرضى لفترة أطول لتقييم فعالية الدواء على المدى البعيد.
- 3- متابعة المرضى لفترة أطول لتقييم التأثيرات الجانبية للدواء على المدى البعيد.

المراجع

- 1.Kaplan GG, Ng SC. Globalization of IBD: perspectives from the Evolution of IBD in the United Kingdom and China. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016;1(4):307–16.
- 2.Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, et al. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:341–8.
- 3.Wilks S. Lectures on pathological anatomy. London: Ongman, B., Green, Longman, & Roberts; 1859.
- 4.Wilks S. Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazette* 1859:264.
5. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417–29.
6. Barnich N, Carvalho F, Glasser A, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007;117:1566–74.
7. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987;166:1471–83.
8. Reinecker HC, Podolsky DK. Human intestinal epithelial cells express functional cytokine receptors sharing the common gamma c chain of the interleukin–2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8353–7.

9. Huang GT, Eckmann L, Savidge TC, et al. Infection of human intestinal epithelial cells with invasive bacteria upregulates apical intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)-1 expression and neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1996;98:572-83.
10. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11:76.
11. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev* 2005; 206:260.
12. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145:745.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:16731-6.
14. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:16731-6.
15. Cader MZ, et al. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013;62:1653-64.
16. Boltin D, Perets TT, Vilkin A, et al. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:106-11.
17. Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134:743.

18. VanDussen KL, Liu TC, Li D, et al. Genetic variants synthesize to produce paneth cell phenotypes that define subtypes of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146:200.
19. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39:596.
20. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007;39:207.
21. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830.
22. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40:1107.
23. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314:1461.
24. Franke A, Balschun T, Sina C, et al. Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL). *Nat Genet* 2010; 42:292.
25. Economou M, Trikalinos T, Loizou K, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2393–404.

26. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:585.
27. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–8.
28. Bain CC, Mowat AM. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev* 2014;260:102–17.
29. Qiu J, Guo X, Chen ZM, et al. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T cell– mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. *Immunity* 2013;39:386–99.
30. Mora JR. Homing imprinting and immunomodulation in the gut: role of dendritic cells and retinoids. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:275–89.
31. Van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G169–74.
32. Villablanca EJ, Cassani B, von Andrian UH, Mora JR. Blocking lymphocyte localization to the gastrointestinal mucosa as a therapeutic strategy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1776.
33. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1556.
34. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272:60.

35. Koizumi M, King N, Lobb R, et al. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 103:840.
36. Malizia G, Calabrese A, Cottone M, et al. Expression of leukocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:150.
37. Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, et al. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through Fc γ R-mediated CD14 macrophage activation. *Gut* 2013; 62:1734.
38. Han X, Uchida K, Jurickova I, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1261.
39. BROBERGER O, PERLMANN P. Autoantibodies in human ulcerative colitis. *J Exp Med* 1959;110:657.
40. Leiper K, Martin K, Ellis A, et al. Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60:1520.
41. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:585.
42. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314:1461.
43. Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, et al. Association of variants of the interleukin-23 receptor gene with susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:972.

44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946.
45. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, 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.
46. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, 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.
47. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 2015; 43:727.
48. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, et al. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 2015; 43:739.
49. 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; 15:857.
50. 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; 5:17.
51. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46.

52. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769.
53. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218.
54. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686.
55. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1424.
56. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:940.
57. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:254.
58. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1559.
59. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350.

60. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336.
61. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143.
62. Mayberry JF, Judd D, Smart H, et al. Crohn's disease in Jewish people—an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion* 1986; 35:237.
63. Karlinger K, Györke T, Makö E, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35:154.
64. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:913.
65. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900.
66. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357:1925.
67. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:313.
68. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120:816.

69. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38:738.
70. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:655.
71. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members—potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111:573.
72. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2939.
73. Price WH. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1979; 16:263.
74. Hayward PA, Satsangi J, Jewell DP. Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJM* 1996; 89:713.
75. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, et al. Hermansky–Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med* 1980; 92:20.
76. Gahl WA, Brantly M, Kaiser–Kupfer MI, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky–Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998; 338:1258.
77. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.

78. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1399.
79. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093.
80. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52:552.
81. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1147.
82. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2113.
83. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013;347:f6633.
84. Wanner M, Martin BW, Autenrieth CS, et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. *Prev Med Rep* 2016; 3:177.
85. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013;145:970.
86. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol* 2016; 22:6296.

87. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:563.
88. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154.
89. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1008.
90. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53:1479.
91. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2016.
92. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:2708.
93. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142:482.
94. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1879.
95. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2440.

96. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728.
97. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:350.
98. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:196.
99. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1946.
100. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:751.
101. Reinisch W, Miehsler WP, Dejaco C, et al. Treatment of peripheral arthropathy in IBD with Rofecoxib, a selective COX-2 inhibitor (abstract). *Gastroenterology* 2001; 120:A277.
102. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:910.

103. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:311.
104. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:203.
105. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394.
106. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309.
107. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:538.
108. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:40.
109. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925.
110. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251.
111. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808.

112. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000; 119:502.
113. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:1464.
114. Chan SS, Luben R, Olsen A, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:575.
115. Mendall MA, Gunasekera AV, John BJ, Kumar D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2011; 56:837.
116. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73.
117. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002; 21:51.
118. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:987-91.
119. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1):31-6.
120. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.

121. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518.
122. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:481–9.
123. Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:212–7.
124. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–23.
125. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1618.
126. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875.
127. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:842–50.
128. Becquemin JP, Majewski M, Fermani N, et al. Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 2008;47:258–63; discussion 263.

129. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW, et al. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342–5.
130. Rao SS, Read NW, Davison PA, et al. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;93:1270–5.
131. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 SupplA:5A.
132. Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*, MacDermott RP, Stenson WF (Eds), Elsevier, New York 1992. p.599.
133. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:137.
134. Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57:68.
135. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351:509.
136. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:73.
137. Yamada. *Textbook of Gastroenterology*, 4, Vol 2.
138. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF, et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471–8.

139. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–54.
140. Farmer R, Hawk W, Turnbull RBJ, et al. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627–35.
141. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(10):585–95.
142. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1982–92.
143. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
144. Gomollon F, Dignass A, Annese V, *et al.*; ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
145. Magro F, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–70.
146. Travis S, Jewell D. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland L, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003: 169–81.

147. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S51–6.

148. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–31.

149. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309–14.

150. Gisbert JP, Bermejo F, Perez–Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190–8.

151. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones—a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:336–44.

152. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955–60.

153. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281–6.

154. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181–5.

155. Yantiss RK, Odze RD. Pitfalls in the interpretation of nonneoplastic mucosal biopsies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:890–904.
156. Turner K, Genta RM, Lujan G, et al. Significance of the epithelioid granuloma in biopsies of Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2271–5.
157. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, et al. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol* 2007;60:1268–72.
158. Warren BF. Classic pathology of ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5 Suppl. 1):S33–5.
159. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with Improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(10):1557–64.
160. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, *et al.* Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125–45.
161. Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S, Stoker J. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:3295–313.
162. Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:134–46.

163. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR] ECCO–ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019 Feb;13((2)):144–64.
164. Smith RL, Taylor KM, Friedman AB, Gibson RN, Gibson PR. Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients With Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2020 May;14((4)):465–79.
165. de Voogd FA, Verstockt B, Maaser C, Gecse KB. Point-of-care intestinal ultrasonography in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;18((4)):209–10.
166. Allan A, Linares L, Spooner H, et al. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:656–61.
167. Irvine E. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27–32.
168. Mary J, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983–9.

169. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505–12.
170. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1465–71.
171. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.
172. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847–69.
173. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617–29.
174. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379–88.
175. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
176. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:987–1003.

177. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465–83. quiz 464, 484.
178. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000544.
179. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann inter Med* 1993;118:540–9.
180. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000544.
181. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. [*Canadian Journal of Gastroenterology*] = *J Can de Gastroenterologie* 2007;21:827–34.
182. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478–85.
183. Khan AKA, Howes DT, Piris J, et al. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21.
184. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188–97.

185. Giaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD. Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparations in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:51–9.
186. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment pharmacol ther* 1995;9:293–300.
187. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263–76.
188. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867–71.
189. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960–5.
190. Andreoli A, Spinella S, Levenstein S, et al. 5-ASA enema versus oral sulphasalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Italian J Gastroenterol* 1994;26:121–5.
191. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143–7.
192. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360–2.

193. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2003;71.
194. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811–8.
195. Franchimont DP, Louis E, Croes F, et al. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:821–5.
196. Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000;118:279–88.
197. Krupoves A, Mack D, Seidman E, et al. Associations between variants in the ABCB1 (MDR1) gene and corticosteroid dependence in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2308–17.
198. Mingrone G, DeGaetano A, Pugeat M, et al. The steroid resistance of Crohn's disease. *J Investig Med* 1999;47:319–25.
199. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian inflammatory bowel disease study group. *N Eng J Med* 1994;331:836–41.
200. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2008:CD000296.

201. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590–9; quiz 600.
202. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
203. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441–3.
204. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* (London, England) 1974;1:1067–70.
205. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, et al. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* (London, England) 1978;2:1086–8.
206. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110. SRC-BaiduScholar:1713–18.
207. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218–26.e1.
208. Truelove SC, Hambling MH. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium; a report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1958;2:1072–7.

209. Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium; a controlled trial employing restricted sequential analysis. *Br Med J* 1958;2:1077–82.
210. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549–53.
211. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a doseranging study. U.S. Budesonide enema study group. *Gastroenterology* 1998;115:525–32.
212. Danielsson A, Hellers G, trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterol* 1987;22:987–92.
213. Lofberg R, Ostergaard TO, Langholz E. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8. SRC BaiduScholar:623–9.
214. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9. SRC–BaiduScholar:557–62.
215. Group DBS. Budesonide enema in distal ulcerative colitis A randomized doseresponse trial with prednisolone enema as positive contro. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1225–30.

216. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scan J Gastroenterol* 2002;37:705–10.
217. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:973–83.
218. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6–mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1149–57.
219. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid– treated Crohn’s disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527–35.
220. Pozler O, Chluddek J, Mal J, et al. Steady–state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis* 2010;4:623–8.
221. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6–MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6–MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904–15.
222. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, et al. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6–mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209–14.

223. Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:363–9.

224. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebocontrolled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2233–40 e1–2.

225. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404–10.

226. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1783–800.

227. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2009;374:1617–25.

228. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–5.

229. Peyrin-Biroulet L, Chevaux J-B, Bouvier A-M, et al. Risk of melanoma in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease is not increased. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1443–4.

230. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621–28 e1–5.

231. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:268–74.

232. Lemann M, Mary J, Colombel J. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128. SRC-BaiduScholar: 1812–18.

233. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001;48(6): 790–1.

234. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292–7.

235. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *New Eng J Med* 2000;342:1627–32.

236. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:31506.

237. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380–8 e4.

238. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New Eng J Med* 1994;330:1841–5.
239. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–92.
240. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am For* 1996;91. SRC – BaiduScholar:2498–2499.
241. V.A.G. P, Haens G, Noman M, et al. Randomized, doubleblind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1025–31.
242. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112–6.
243. Chaparro M, Burgueno P, Iglesias E, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35: 275–83.
244. Weissshof R, Ollech JE, El Jurdi K, et al. Ciclosporin Therapy After Infliximab Failure in Hospitalized Patients With Acute Severe Colitis is Effective and Safe. *J Crohns Colitis*. 2019 Sep 19;13(9):1105–1110.
245. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's relapse prevention trial investigators. *New Eng J Med* 1994;330:1846–51.

246. Osterman MT, Lichtenstein GR. Current and future anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2007;10:195-207.

247. Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria Tlymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.

248. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bow Dis* 2007;13:1323-32.

249. Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.

250. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohn's & Colitis* 2010;4:221-56.

251. Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, et al. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Alimen Pharmacol Therap* 2008;28:221-7.

252. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.

253. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–6.
254. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Eng J Med* 2007;357:228–38.
255. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *New Eng J Med* 2007;357:239–50.
256. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226–31.
257. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, et al. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:99–104.
258. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1318–27.
259. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with antitumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.

260. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1385–97 e10.
261. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
262. Bar-Yoseph H, Waterman M, Almog R, et al. Prevention of antidrug antibody formation to infliximab in Crohn's patients with prior failure of thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:69–75.
263. Melmed GY, Spiegel BM, Bressler B, et al. The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:655–9.
264. Yanai H, Lichtenstein L, Assa 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;13:522–30 e2.
265. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, et al. Suppression of antidrug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1128–34.

266. Spurio F, Aratari A, Margagnoni G, et al. Fasci Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? *Liver Dis* 2012;21. SRC-BaiduScholar:67–73.

267. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *New Eng J Med* 2005;352:2499–507.

268. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.

269. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin–12 and interleukin–23 for treatment of immunemediated disorders. *MAbs* 2011; 3:535.

270. Stelara (ustekinumab) for intravenous and subcutaneous use. Horsham, PA: Janssen Biotech, October 2017 (package insert)

271. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–60.

272. Stelara (ustekinumab) for intravenous and subcutaneous use. Horsham, PA: Janssen Biotech, October 2017.

273. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.

274. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:1519.
275. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood* 2008;111:2155–7.
276. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66:1049–59.

الملاحق:

1- نموذج الاستبيان

المعلومات العامة:

رقم الإضبارة	
الجنس	☐ ذكر ☐ أنثى
تاريخ الولادة	
الوزن(كغ)	
الطول(م)	
كغ/م ² BMI)	
العادات الشخصية	التدخين : ☐ لا ☐ نعم الكمية: الكحول : ☐ لا ☐ نعم الكمية:
السوابق	المرضية : الجراحية : التحسسية: الدوائية: العائلية:

مشعر هارفي برادشو

الحالة العامة

- جيد جداً = 0 نقطة
- أقل من الطبيعي = 1 نقطة
- سيء = 2 نقطة
- سيء جداً = 3 نقاط
- مرعب (Terrible) = 4 نقاط

الألم البطني في 24 ساعة الماضية

- لا يوجد = 0 نقطة
- خفيف = 1 نقطة
- متوسط = 2 نقطة
- شديد = 3 نقاط

وجود كتلة بطنية

- لا يوجد = 0 نقطة
- كتلة محتملة = 1 نقطة
- كتلة مؤكدة = 2 نقطة

عدد مرات الاسهال في 24 ساعة الماضية

مرة

الاختلاطات

- آلام مفصلية = 1 نقطة
- التهاب عنبة = 1 نقطة
- حمامى عقدة = 1 نقطة
- قرحات قلاعية = 1 نقطة
- التهاب جلد مواتي = 1 نقطة
- شق شرجي = 1 نقطة
- خراج = 1 نقطة
- ناسور مكتشف حديثاً = 1 نقطة



مجموع النقاط الكلي

16-8 نقطة هجمة متوسطة الشدة

7-5 نقاط هجمة خفيفة

>5 نقاط هجوع

<16 نقطة هجمة شديدة

مشعر مايو

عدد مرات التغوط

- طبيعي = 0 نقطة
- 1-2 مرة أكثر من الطبيعي = 1 نقطة
- 3-4 مرات أكثر من الطبيعي = 2 نقطة
- $5 \leq$ مران أكثر من الطبيعي = 3 نقاط

النزف المستقيمي

- لا يوجد = 0 نقطة
- خيوط مدماة بأقل من نصف عدد مرات التغوط = 1 نقطة
- خروج دم صريح بأغلب مرات التغوط = 2 نقطة
- خروج دم فقط = 3 نقاط

تقييم الطبيب الإجمالي (Physician Global Assessment)

- طبيعي = 0 نقطة
- مرض خفيف الشدة = 1 نقطة
- مرض متوسط الشدة = 2 نقطة
- مرض شديد = 3 نقاط

مظهر المخاطية بالتنظير

- طبيعية = 0 نقطة
- حمامي مع نقص الارتسامات الوعائية = 1 نقطة
- مخاطية هشة حمامية و سحجات و غياب الارتسامات الوعائية = 2 نقطة
- نزف عفوي وتقرحات = 3 نقاط



مجموع النقاط الكلي

10-6 نقاط هجمة متوسطة الشدة

2-0 نقطة هجوع

10 < نقاط هجمة شديدة

5-3 نقاط هجمة خفيفة الشدة

2- نموذج الموافقة المستنيرة

موافقة مستنيرة للمشاركة في دراسة رقابية

العنوان: تقييم فعالية الاوستيكنوماب كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي.

الباحث الرئيسي: د. علي سليمان (طبيب مقيم وطالب ماجستير في قسم الأمراض الداخلية الهضمية - مستشفى المواساة الجامعي - جامعة دمشق هاتف : 0992482299

الأستاذ المشرف : المدرس الدكتور أحمد وسوف (مستشفى المواساة الجامعي - جامعة دمشق - رئيس شعبة الأمراض الهضمية).

يرجى قراءة هذه الاستمارة بعناية:

يطلب منك السماح ل (د.علي سليمان) باستخدام المعلومات المتعلقة بحالتك الصحية بما في ذلك الصور والاستقصاءات الشعاعية والمخبرية لإجراء بحثها المذكور أعلاه والمعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الهضمية ، يهدف هذا البحث إلى تقييم فعالية الاوستيكونوماب كعلاج هجومي وعلاج صيانة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي

هذه الدراسة هي دراسة رقابية وبالتالي لن تخضع عند مشاركتك فيها لأي إجراءات تداخلية إضافية خاصة بالدراسة وإنما ستستخدم بياناتك فقط في عملية التحليل الإحصائي لاحقاً، وبالتالي فلن يترتب على مشاركتك في هذه الدراسة أي آثار جانبية، ولن تتأثر الرعاية الطبية المقدمة لك بأي شكل من الأشكال في حال رفضك للمشاركة أو موافقتك.

قد تنشر نتائج هذه الدراسة كنسخة مطبوعة أو عبر الإنترنت ضمن (مجلة أو كتاب أو أقراص مدمجة أو غير ذلك من وسائل النشر) لتكون متاحة للقراءة و/أو الطباعة من قبل الآخرين أو العرض في المؤتمرات والندوات العلمية.

تلتزم (د.علي سليمان) بحماية سرية و خصوصية المعلومات الشخصية (الاسم ، تاريخ الميلاد ، رقم السجل الطبي، وغيرها) ونتائج الاستقصاءات الطبية المتعلقة بك بحيث لا يتم التعرف على هويتك عند النشر، و سيسجل الاسم في نموذج الموافقة المستنيرة فقط.

لقد أعلمت بأية فوائد أو مخاطر محتملة قد تنتج عن السماح باستخدام المعلومات الخاصة بي في هذه الدراسة.

الموافقة على المشاركة في الدراسة ونشرها:

لقد أعلمت بأن المشاركة في هذه الدراسة طوعية واختيارية، ولن يترتب على رفضي أي عواقب ولن تتأثر سلباً خدمات مقدمة لي ضمن المؤسسة الصحية في حال الرفض.

لقد قرأت كل ما ورد أعلاه من معلومات.

أسمح لـ (د. علي سليمان) بالوصول إلى جميع المعلومات المتعلقة بحالتي الصحية كما هو مفصل أعلاه، وأعلن بعد اطلاعي على ما سبق إعفاءه وزملاءه والناشرين من أي مسؤولية قانونية أو مساءلة قضائية.

أوافق على المشاركة في هذه الدراسة.

التاريخ:

توقيع المريض

بيان موافقة الشخص الحاصل على الموافقة:

أشهد بأنني قدمت شرحا كاملا ومناسبا للمريض عن طبيعة الدراسة المذكورة أعلاه وأجبت عن أي استفسار لديه:

التاريخ:

توقيع الباحث الرئيسي

