الجمهورية العربية السّورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق – كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

إعطاء سكروز الحديد في الوريد مقابل مكملات الحديد الفمويّة لعلاج فقر الدّم بسبب نقص الحديد عند مرضى الدّاء المعوي الالتهابي

بحث علميّ أعدّ لنيل درجة الماجستير

في الأمراض الهضميّة

إعداد الطالبة

ابتسام محمد حيدر

إشراف

الأستاذ الدّكتور :

د. رائد أبو حرب

2022م

الفهرس

الملخص باللّغة العربيّة	2
الجزء التمهيدي	1
الفصل الأول : الدّراسة النّظريّة	5
أولاً : المقدّمة	5
ثانياً : الوبائيات	6
ثالثاً : السببيّات	8
رابعاً : الإنذار	11
خامساً : المراضة	11
سادساً : تظاهرات IBD	12
سابعاً : فقر الدّم	13
ثامناً : الفيزيولوجية المرضيّة لفقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى IBD	14
تاسعاً : علاج فقر الدّم	20
الفصل الثّاني : الدّراسة العمليّة	26
أولاً : أهداف الدّراسة	26
ثانياً : وصف الدّراسة وحدودها الزّمانية والمكانيّة	26
ثالثاً: الطرائق المستخدمة في الدّراسة	27
رابعاً: الدّراسة الإحصائية	28
خامساً: النتائج	31
سادساً: المناقشة	51
سابعاً: الخلاصة	53
ثامناً : التّوصيات	54
المراجع	55
الملخص باللّغة الإنكليزيّة	61

إعطاء سكروز الحديد في الوريد مقابل مركبات الحديد الفموية لعلاج فقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى الدّاء المعوي الالتهابي

الملخص

أهمية البحث وخلفيته :الدّاء المعوي الالتهابي هو مرض مزمن يتصف بأنه يمر بفترات من النّكس والهجوع .

يشكل فقر الدّم أكثر التظاهرات خارج الهضميّة شيوعاً لدى مرضى IBD إذ يقدر واحد من أصل ثلاثة مرضى لديهم Hb أقل من 12 غ /د.ل.

يرتبط فقر الدّم بعوز الحديد ارتباطاً وثيقا بنوعيّة الحياة ،فهو يشكل مشكلة مهمّة في التّدبير العلاجيّ عند المرضى المصابين بأمراض مزمنة.

هدف البحث : تعيين المصدر الأفضل لإعطاء الحديد عند مرضى IBD المصابين بفقر دم بعوز الحديد لتحسين الخضاب والفيرتين.

طرائق البحث : الدّراسة مضبوطة معشاة مفتوحة randomized, controlled ,open-label

وشملت الدّراسة 111 مريضاً IBD ممّن يعانون من فقر دم بعوز الحديد و المراجعين للعيادة الهضميّة أو المقبولين في الشعبة الهضميّة لمشفيي المواساة والأسد الجامعي في دمشق في الفترة ما بين كانون الثّاني عام2019 م وكانون الثّاني 2021 م.

حيث Hb أقل من 13 غ / د.ل أو هيماتوكريت <39 % للرجال أو

Hb< 12غ / د.ل أو هيماتوكريت< 36 % للمرأة غير الحامل .

مع اشباع ترانسفرين <20 % أو تركيز الفيرتين <20 ميكروغرام / ليتر .

حيث أُجريت تحاليل خضاب وهيماتوكريت و حديد و فيرتين وإشباع الترانسفرين و سعة رابطة و سرعة تثفل و CRP لجميع المرضى ثمّ قُسّم المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين :

مجموعة أُعطيت حديد وريدي 7مغ حديد /كغ من سكروز الحديد جرعة أولى ، ثمّ اتبعت بإعطاء المرضى خمس دفعات من الحديد 200 مغ أسبوعيّاً لمدة 5 أسابيع متتاليّة.

المجموعة الثّانية أُعطيت الحديد الفموي على شكل سلفات الحديد 100– 200 مغ باليوم لمدة 6 أسابيع، ثمّ أُعيدت التّحاليل السّابقة للمجموعتين.

النتائج :

شملت الدّراسة 111 مريضاً وُزّعوا عشوائيّاً على مجموعتين ، 56 مريضاً تلقوا مكمّلات الحديد الفموية مقابل 55 مريضاً تلقوا الحديد الوريدي .

بالمقارنة بين المجموعتين وجد أن المرضى الذين تلقوا العلاج بالحديد الوريدي كانوا أكثر تحملاً للعلاج (98.2 مقابل 76.8%) مع آثار جانبية هضمية أقل نسبياً من الذين تلقوا العلاج بالحديد الفموي (18.1% مقابل37.5%) ونسبة ارتفاع الهيموغلوبين (ارتفاع HB>2 غ /د.ل) أعلى في المجموعة التي تلقت الحديد الوريدي (67.3% مقابل 48.2%) ،في حين لم نجد اختلافاً في ارتفاع الفيرتين(44% مقابل 42.9%) أو تفعيل المرض (1.8% مقابل 5.4%) بين المجموعتين.

الخلاصة : لم يكن هناك فرق كبير بين الحديد الفموي والوريدي في تحسين الفيرتين أو تفعيل المرض عند مرضى فقر الدّم بعوز الحديد ،الّذين يعانون من IBD في هذه الدّراسة، في حين كان هناك أفضليّة للحديد الوريدي في تحسين الخضاب وأفضل تحملاً من الناحية الهضمية، وبسبب كلفته يمكن اعتماده في الحالات التي تحتاج تحسين سريع للخضاب أو في حال عدم التّحمل الهضمي لمكمّلات الحديد الفموي.

الجزء التمهيدي

المقدمة :

الدّاء المعوي الالتهابيّ مرض مزمن يتّصف بنوب نكس لنشاط مناعي التهابي في الجهاز الهضمي.

داء كرون (CD) والتهاب الكولون القرحي(UC) هما الشّكلان الرّئيسيان للدّاء المعوي الالتهابي ،هناك حالات أخرى أقل شيوعاً لكنه يتم التّعرف عليها على نحوٍ متزايد، تشترك ببعض المميّزات والأعراض مع الدّاء المعوي الالتهابي، لكنّها تختلف بالأسباب.

يشترك CD و UC بكثير من الأعراض السريريّة والوبائيّات ،وهذا يشير إلى أن الأسباب الكامنة قد تكون متشابهة ، في حوالي 10% من الحالات يكون من الصّعب التّمييز بين CD و UC بالاعتماد على المظاهر السريريّة على أنّه في أغلب الأحيان يعدّان مرضين مختلفين بالعلاج والإنذار .

الأشخاص المصابون ب CD عادة ما يعانون من إسهال وآلام في البطن وفي كثير من الأحيان تكون مصحوبةً بفقد وزن . في UC غالباً ما يعاني المرضى من إسهال مدمى مع زحير، يتميّز CD عن UC بوجود اختلاطات مثل التّضيقات والنّواسير والّتي غالباً ما تتطلب جراحة.

إن مسبّبات IBD غير مفهومة تماماً، و لكن يعتقد عموماً بأنّها تنتج عن خلل في التنظيم المناعي النّاجم عن الكائنات الحيّة الدّقيقة للجهاز الهضمي الّتي تتأثر بالعوامل البيئيّة والوراثيّة للأفراد المعرضين للإصابة ، لذلك يهدف العلاج الطبي لمرضى IBD إلى السّيطرة على الالتهاب وتحسين الأعراض ولكنه ليس شافياً.[1]

يترافق IBD مع كثير من التّظاهرات الهضميّة، مثل : النزف ،الانثقاب ،التضيّقات، النواسير، والأمراض حول الشّرج .

أمّا التّظاهرات خارج هضميّة تحدث في حوالي 20–25% من مرضىIBD ، في بعض الأحيان تكون أكثر شدّة من IBD نفسه، ويعدّ فقر الدّم أحد أكثر التّظاهرات خارج الهضميّة شيوعاً لدى مرضى IBD وهو متعدّد العوامل ينتج أساساً عن فقدان الدّم المعوي المزمن من الغشاء المخاطي المعوي الملتهب.

أهداف الدّراسة :

فقر الدّم أحد أكثر التّظاهرات خارج الهضميّة شيوعاً لدى مرضى **IBD** ،إذ يقدّر واحد من أصل ثلاثة مرضى لديهم خضاب أقل من 12 غ / د.ل .
ويرتبط فقر الدّم بعوز الحديد ارتباطاً وثيقاً بنوعية الحياة فهو يشكل مشكلة مهمّة في التّدبير العلاجي عند المرضى المصابين بأمراض مزمنة، لذلك فإنّ هذه الدّراسة تهدف إلى المقارنة بين إعطاء سكروز الحديد في الوريد مقابل مركبات الحديد الفمويّة(سلفات الحديد) لعلاج فقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى الدّاء المعوي الالتهابي ، ذلك لمعرفة المصدر الأفضل لإعطاء الحديد عند مرضى IBD من الناحية السريريّة (تحسين الخضاب و الفيريتين) ومن الناحيّة الاقتصاديّة.

تصميم الدّراسة :

مكان الدّراسة:

مشفى المواساة والأسد الجامعي في دمشق.

نمط الدّراسة:

اعتمد البحث أسلوب الدّراسة المضبوطة المعشاة المفتوحة

.randomized, controlled,open-label

زمن الدّراسة:

تمت الدّراسة خلال المدّة بين كانون الثاني عام 2019م وكانون الثاني عام 2021 م .

عينة الدّراسة: االمرضى المراجعين للعيادة الهضميّة والمرضى المقبولين في الشعبة الهضميّة لمشفيي المواساة والأسد الجامعي في دمشق .

معايير الاشتمال :

مرضى IBD(بمرحلة الهجوع حيث CRP < 5 مغ/ل) المراجعون للشعبة أو العيادة الهضميّة ممّن لديهم فقر دم بعوز الحديد حيث

_ الرجال Hb أقل من 13 غ / د.ل أو هيماتوكريت <39 % أو

_ امرأة غير حاملHb < 12غ / د.ل أو هيماتوكريت <36 %

مع إشباع ترانسفرين <20 % أو تركيز الفيرتين < 20 ميكروغرام / ليتر .

معايير الاستبعاد :

مرضى IBD لديهم فقر دم مع إشباع ترانسفيرين>20 % أو تركيز الفيرتين >20 ميكرو غرام / ليتر.

مراحل العمل :

تمّ إدخال جميع مرضى IBD المراجعين للشعبة أو العيادة الهضميّة ممن لديهم فقر دم بعوز الحديد ويحقّقون معايير الاشتمال في الدّراسة، فقد بلغ العدد الكلي للمرضى المراجعين لمشفى المواساة 288 مريضاً (عدد المقبولين في الشعبة 101 مريض) والعدد الكلي لمراجعي مشفى الأسد الجامعي 102 مريض (عدد المقبولين في الشعبة الهضمية 44 مريضاً) تراوحت أعمارهم بين 20–38 عاماً ، بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الاشتمال 111 مريضاً .

أجريت التحاليل الآتية : خضاب _ هيماتوكريت _ حديد _ فيرتين _ سعة رابطة – CRP إشباع التّرانسفيرين للمرضى جميعاً ثمّ قُسّم المرضى بالطريقة العشوائيّة المنهجيةً (أعطي المرضى أرقاماً تسلسليّة) إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى (الأرقام الفرديّة) وبلغ عددها 56 مريضاً تمّ إعطائها مكمّلات الحديد الفموية على شكل سلفات الحديد 100– 200 مغ باليوم لمدة 6 أسابيع .

المجموعة الثّانية(الأرقام الزوجيّة) بلغ عددها 55 مريضاً تمّ إعطائها حديد وريدي 7 مغ حديد / كغ من سكروز الحديد جرعة أولى ،ثمّ اتبعت بإعطاء المرضى خمس دفعات من الحديد 200 مغ أسبوعياً لمدة 5 أسابيع متتالية، أعيدت جميع التحاليل السابقة للمرضى.

الدّراسات العالميّة المجراة على مرضى IBD المصابين بفقر دم بعوز الحديد :

الدّراسة الاولى : أجراها Bonovas S, Florino G, Allocca M ,et al عام 2016 وكانت دراسة مضبوطة معشاة مفتوحة متعددة المراكز حيث تمّ فيها مراجعة خمس دراسات سابقة شملت الدّراسة 694 مريضاً ،وقد أظهرت الدّراسة أنّ الحديد الوريدي كان أفضل من حيث ارتفاع الخضاب (نسبة الارجحية OR: 1.57 ، فاصلة الثقة 95% CI: 1.23) وكان معدل التوقف عن العلاج بسبب عدم التحمل أقل في مجموعة الحديد الوريدي (OR:0.27 ، فاصلة الثقة 95% CI: 0.13) وكان حدوث الآثار الجانبية الهضمية أقل.

الدّراسة الثانية :أجراها Thomas W.lee, Michael R. Kolber, et al عام 2012 م

إذ شملت الدراسة 203 مرضى كانت فيه الأفضلية للحديد الوريدي في زيادة الهيموغلوبين وأقل إحداثاً للآثار الجانبية الهضمية مع عدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في زيادة الفيرتين وتفعيل المرض.

الدّراسة الثّالثة : أجراها Kulnigg S, Stoinov S , Simanenkov V, et al عام 2008 م

حيث شملت الدّراسة 61 مريضاً أظهرت الدّراسة أفضلية للحديد الوريدي في تحسين الخضاب وتحسين الفيرتين مع عدم وجود فرق بين الحديد الفموي والوريدي من حيث تفعيل المرض.

الدّراسة الرّابعة :أجراها .Olver Schroder, Mckisch O, Seidler U , et al

عام 2005 م وكانت دراسة مضبوطة معشاة مفتوحة متعددة المراكز شملت 46 مريضاً، ظهر فيها عدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في زيادة الخضاب ، و أظهرت أيضاً عدم وجود فرق في زيادة الفيرتين مع أفضلية للحديد الوريدي من حيث التحمل وأقل إحداثاً للآثار الجانبيّة الهضمية .

الدّراسة الخامسة :أجراها Erichsen K, Ulvik Rj, Nysaeter G, et al عام 2005 م شملت 277 مريضاً تبين أنّ الحديد الوريدي أفضل من حيث تحمل المريض وزيادة الخضاب كما تبين أنّ الحديد الفموي يؤدي إلى تفاقم المرض، إذ ارتبط مع زيادة نشاط المرض وزيادة الألم البطني عند دراسته بوصفه عرضاً مستقلاً وعدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في إحداث الغثيان والإسهال والإقياء عند دراسة كل عرض على حدة .

مكونات البحث :

الفصل الأول: وهو الدّراسة النّظرية ويتحدث عن الإطار النّظري لموضوع دراستنا وعن التّعاريف الأساسيّة ويتضمن مقدمة تعريف بIBD والوبائيات والسببيّات والإنذار والمراضة والتّظاهرات الهضميّة وخارج الهضميّة وفقر الدّم والفيزيولوجية المرضية لفقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى IBD وعلاج فقر الدّم.

الفصل الثّاني: ويتضمن الدّراسة العمليّة وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها في مدة الدّراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث ويتكون من هدف الدّراسة ووصف الدّراسة(الحدود الزمانيّة والمكانيّة) والطّرائق المستخدّمة في الدّراسة والدّراسة الإحصائيّة والنتائج (يحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا) ثم المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالميّة وأخيراً الخلاصة والتّوصيات وهو خلاصة ماتوصلنا إليه في هذا البحث .

الفصل الأول : الدّراسة النّظرية

أولاً– المقدّمة :

الدّاء المعوي الالتهابيّ مرض مزمن يتّصف بنوب نكس لنشاط مناعي التهابي في الجهاز الهضمي.

داء كرون (CD) والتهاب الكولون القرحي(UC)هما الشّكلان الرّئيسيان للدّاء المعوي الالتهابي ،هناك حالات أخرى أقل شيوعاً لكنه يتم التّعرف عليها على نحوٍ متزايد ،هي التهاب الكولون الكولاجيني ،التهاب الكولون اللمفاوي والشّعاعي ،التهاب الكولون النّاجم عن الأدوية ،التي تشترك ببعض المميّزات والأعراض مع الدّاء المعوي الالتهابي، لكنّها تختلف بالأسباب.

يشترك CD وUC بكثير من الأعراض السريريّة والوبائيّات، وهذا يشير إلى أن الأسباب الكامنة قد تكون متشابهة، في حوالي 10% من الحالات يكون من الصّعب التّمييز بين CD و UC بالاعتماد على المظاهر السريريّة على أنّه في أغلب الأحيان يعدّان مرضين مختلفين بالعلاج والإنذار .

CD هو داء التهابي مزمن يصيب أي جزء من الجهاز الهضمي من الفم حتّى الشّرج، لكن مع ميل لإصابة الجزء القاصي من الأمعاء الدّقيقة والقسم الدّاني من الكولون، بينما UC يصيب المستقيم والكولون فقط . غالباً ما تكون الإصابة في CD متقطّعة، تشمل جميع الطّبقات من الغشاء المخاطي للطّبقة المصليّة ، في حين أنّ الإصابة في UC تبدأ من المستقيم وتكون مستمرّة وسطحيّة تؤثر فقط في الطّبقة الظهاريّة للمخاطيّة .

الأشخاص المصابون ب CD عادة ما يعانون من إسهال وآلام في البطن وفي كثير من الأحيان تكون مصحوبةً بفقد وزن . في UC غالباً ما يعاني المرضى من إسهال مدمى مع

زحير، يتميّز CD عن UC بوجود اختلاطات مثل التّضيقات والنّواسير والّتي غالباً ما تتطلب جراحة.

إن مسبّبات IBD غير مفهومة تماماً، و لكن يعتقد عموماً بأنّها تنتج عن خلل في التنظيم المناعي النّاجم عن الكائنات الحيّة الدّقيقة للجهاز الهضمي الّتي تتأثر بالعوامل البيئيّة والوراثيّة للأفراد المعرضين للإصابة ، لذلك يهدف العلاج الطبي لمرضى IBD إلى السّيطرة على الالتهاب وتحسين الأعراض ولكنه ليس شافياً.[1]

ثانياً– الوبائيّات :

تحدّثت التّقارير الأولى عن IBD بعد الثّورة الصناعيّة في العالم الغربي[2] ،فقد وصف صموئيل ويلكسIBD في عام 1859م عندما كتب عنه " التهاب الكولون مجهول السّبب" وميّزه في ذلك الحين عن الزّحار العصوي الذي كان أكثر شيوعاً، كما أبلغ عن الاكتشاف المرضي للكولون المتوسع المصحوب بالحالات الشّديدة لالتهاب الكولون والمعروف اليوم بالتهاب الكولون السّمي[3]وفي عام 1875 م قدّم الدّكتور ويلكس مصطلح التهاب الكولون القرحي الّذي لم يكن معروفاً سابقاً.

ارتفع معدّل حدوث UC بسرعة في أمريكا الشّمالية وأوروبا في العقود الأولى من القرن العشرين[4]، وفي عام 1913م نشر **T.K Dalziel** سلسلة حالات لمرضى مصابين بالتهاب الأمعاء الدّقيقة الّتي سبقت دراسة **BurrilCrohn**, **leon Ginzburg and Gordon** **Oppenheimer** التّاريخيّة عام 1932م الّتي وصفت الالتهاب الحبيبي للدّقاق النّهائي ، وهي الّتي أطلقوا عليها اسم التهاب الكولون الإقليمي ،الّذي سميّ لاحقاً داء كرون[5].وبعد الخمسينيات من القرن الماضي تسارع حدوث الدّاء المعوي الالتهابي بسرعة في أجزاء العالم الغربيّ، في القرن العشرين كشفت مراجعة منهجيّة لأكثر من 200 دراسة عن زيادة معدّل

حدوث CD و UC ، ففي البداية كان تشخيص UC أكثر شيوعاً من CD ، مع ذلك ففي النّصف الأخير من القرن العشرين ازداد تشخيص CD في كثير من المناطق ،الّتي تجاوزت تشخيص UC في العالم الغربي[4].وفي مطلع القرن الحادي والعشرين أظهرت مراجعة منهجيّة تغيّراً جذريّاً في حدوث IBD. فقد أفادت معظم الدّراسات التي أجريت منذ عام 1990 م حتى عام 2015 م أنّ معدّل الإصابة لكل من CD و UC تتراوح بين 5 – 15 لكل 100000 نسمة لكلّ منهما، مع أنّ بعض البلدان أبلغت عن معدّل إصابة أعلى تراوح بين 20– 30 لكل 100000نسمة[6].

ثالثاً– السّببيّات :

تحدّد ثلاث خصائص مسبّبات الدّاء المعوي الالتهابي IBD، هي:

1– الاستعداد الوراثيّ.

2– الاستجابة المناعيّة المتغيّرة وغير المنتظمة.

3– استجابة متغيّرة لكائنات الأمعاء الدقيقة .

ومع ذلك لم يُحدّد بعد الحدث المحفّز لتنشيط الاستجابة المناعيّة في IBD.

تشمل العوامل المحتملة المتعلقة بهذا الحدث كائناً مسبّباً (لم يحدّد بعد) أو استجابة غير مناسبة.

ليس هناك آليّة نوعيّة مسؤولة على أنّها السّبب الرّئيسيّ، لكنَّ كثيرون يفترضون بأن استجابة اللمفاويات عند الأشخاص المصابين ب IBD تكون متعدّدة النّسيلة ، إذ يؤدّي التّنشيط غير الملائم لجهاز المناعة إلى استمرار التهاب السّبيل الهضمي مع استجابة التهابيّة حادّة (عدلات) ومزمنة (لمفاويّات ومنوسجات).

وتمّ اقتراح عدد من العوامل البيئيّة كعوامل خطورة في IBD ولكنّ القيود المفروضة على الدّراسات تحول دون استخلاص استنتاجات مؤكدّة والارتباط الأكثر تأكيداً هو التّدخين، إذ يزيد من خطر الإصابة بداء

كرون ،مع ذلك فإنّ التّدخين الحالي يحمي من الإصابة ب UC ، في حين يزيد التّدخين السّابق من خطر UC.كما تم وصف كثير من العوامل الغذائيّة ، ففي بعض الدّراسات تبيّن أنّ تناول كمية كبيرة من الألياف والفواكه والخضراوات يقي من IBD [7]، في حين وجدت الدّراسة أنّ تناول البروتين الحيواني العالي (اللحوم أو الأسماك) يزيد من خطر الإصابة بIBD [8].

الوراثة :

الأشخاص المصابون بIBD لديهم قابليّة وراثيّة للإصابة بالمرض[9]، قد أدّت الأبحاث الكثيرة على مدى العقد الماضي إلى تحسين الفهم لدور هذه الجينات ،فقد لوحظ أنّ هذه الجينات تبدو مؤهبة (أي تسمح بحدوث IBD) لكنها ليست مسببّة (أي إنّ مجرّد وجود الجين لا يعني بالضّرورة أنّ المرض سوف يتطور).

الأقارب من الدّرجة الأولى لديهم خطر متزايد من 5– 20 ضعفاً للإصابة، مقارنة بالأفراد من العائلات غير المصابة[10].

طفل أحد الوالدين المصاب بIBD لديه خطر بنسبة 5% ،تظهر الدّراسات على التّوائم توافقاً بنسبة 70% في التّوائم المتطابقة مقابل 5– 10% في التّوائم غير المتطابقة، ومن بين المرضى الّذين يصابون ب IBD يقدّر إنّ 10– 25% لديهم قريب درجة أولى مصاب بالمرض.

وتظهر الدّراسات انّ التوائم أحاديّة الأمشاج تبدي توافقاً مع CD وبدرجة أقل مع UC.

وقد أدّى الاكتشاف المبكر لكروموسوم 16(جين IBD_1) إلى تحديد ثلاث نيكلوتيدات مفردة متعددّة الأشكال في جين Nucleotid _binding Oligomerzation Domain containing2 (NOD2) ويسمّى الآن CAspase_Recruitment Domain15(CARD15) بوصفه الجين الأول المرتبط بوضوح ب IBD(على نحو خاص CD).

CARD15 هو جين متعدّد الأشكال يشارك في جهاز المناعة الخلقي ،يحتوي الجين على أكثر من 60 نوعاً مختلفاً منها ثلاثة تشغل دوراً في 27% من مرضى داء كرون وعلى نحو أساسي كرون

اللفائفي[11]، وفي دراسة أخرى على مجموعة يهوديّة و مجموعة غير يهوديّة حدّدت اثنين من النيكلوتيدات المفردة في جين IL23R الّذي يرّمز وحدة فرعيّة واحدة من بروتين مستقبل انترلوكين23، كما وصفت الطّبيعة الواعدة لبعض العلاجات الّتي تعيق وظيفة IL23 [12] .

و وُصفت طّفرات كثيرة أخرى تمنح القابليّة للإصابة بكرون ومنها:

C- Chemokine receptor type 6 (CCR6),Interleukin12B(IL12B) , Singnal transducer and activator of transcription (STAT3) ,Janus kinas(JAK2) ,Leucine_rich repeat kinase 2(LRRK2) ,Protein tyrosine phosphatase non receptor type 22 (PTPN22)[13]

أمّا الاستعداد الوراثيّ لالتهاب الكولون القرحي فهو أقل شدّة من كرون، لكنّه يتكون من مجموعة من المواقع الجينيّة الّتي تظهر تداخلاً كبيراً مع كرون ،وتشير البيانات إلى أنّ التأثيرات الجينيّة تزيد من خطر الإصابة بأحد أشكال IBD وتقلل مخاطر الإصابة بآخر، فعند السّكان اليابانيين يزيد النّمط (Human leukocyte antigen)HLA-CW* 1202-B* 5201-DRB1* 1502 من خطر الإصابة ب UC وتقلّل من CD [14].

رابعاً- الإنذار :

معدّل الوفيات يتراوح بين 1,4- 5 أضعاف من عامّة السّكان ، يبدو أنّ معظم هذه الزّيادة هي في داء كرون أما UC فلديهم تقريباً معدّل الوفيات نفسه لدى عامّة الناس[15].

تشير غالبية الدّراسات إلى زيادة طفيفة ولكنّها مهمّة في الوفيات المرتبطة ب IBD.

المرضى الّذين يعانون من IBD أكثر عرضة لتطور الأورام الخبيثة، فالأشخاص المصابون ب CD لديهم معدّل أعلى للإصابة بالخباثات في الأمعاء الدّقيقة ،أمّا المرضى الّذين لديهم التهاب كولون شامل وخاصة UC هم أكثر عرضة للإصابة بأورام الكولون الخبيثة بعد 8- 10سنوات من المرض لذلك

يجرى حالياً تنظير كولون على فترات تتراوح من عام إلى عامين بمجرّد الإصابة بالمرض لأكثر من10سنوات[16].

خامساً– المراضة :

تتعلّق المراضة بالمضاعفات الطّويلة الأمد المتعلّقة بالمرض، فضلاً عن العلاج الطّبي المطوّل، خاصّة نتيجة التّعرض للستيروئيد.

سادساً– تظاهرات IBD :

1–التظاهرات الهضميّة :

يترافق IBD مع كثير من التّظاهرات الهضميّة، مثل : النزف ،الانثقاب ،التضيّقات ،النواسير ، والأمراض حول الشّرج مثل: خرّاجات حول الشّرج أو الحوض ،التهاب الكولون السّميّ ،الأورام الخبيثة.

2–التظاهرات خارج الهضمية :

تحدث في حوالي 20–25% من مرضىIBD ،في بعض الأحيان تكون أكثر شدّة من IBD نفسه وتشمل هشاشة العظام و فرط الخثار وفقر الدّم و الحصيّات المراريّة و التهاب الطّرق الصفراويّة المصّلب البدئيّ و التهاب المفاصل و التهاب القزحيّة و تقيّح الجلد المواتي و الحمامى العقدة و انحلال الجلد الفقاعي المكتسب و متلازمة سويت (الاعتلال الجلدي الحاد بالعدلات) و داء كرون الجلدي الانتقالي[17] .

سابعاً– فقر الدّم :

هو أحد أكثر التّظاهرات خارج الهضميّة شيوعاً لدى مرضى IBD وهو متعدّد العوامل ينتج أساساً عن فقدان الدّم المعوي المزمن من الغشاء المخاطي المعوي الملتهب، كما ينقص الالتهاب المزمن في الغشاء المخاطي للإثني عشر والقسم الدّاني للصائم من امتصاص الحديد الغذائي ،علاوة على ذلك فإنّ الالتهاب يحفز السّيتوكينات وبروتينات الطّور الحاد التي تزيد من مستويات الهيبسدين فينقص

امتصاص الحديد كما أن بروتينات الطور الحاد تعيق توافر الحديد من البلاعم لتكوين الكريّات الحمر وتنقص النّشاط البيولوجي للاريثروبيوتين على نحوٍ مستقل عن الهبسدين، كما تؤدي إلى ضعفٍ في تكاثر الخلايا سليفة الكريات الحمر. ويحدث أحيانا أو يتفاقم فقر الدّم بسبب الأدوية المستخدمة لعلاج IBD مثل الميتوتركسات أو بسبب تناول مثبطات البروتون ونقص الفيتامينات (عوز B12 وعوز حمض الفوليك) ونقص الشهية أثناء النوبات الحادة إضافة للإصابة المستمرة ب HP [18-19].

يؤثر فقر الدّم ونقص الحديد تأثيراً كبيراً في نوعيّة حياة المرضى ، مع ذلك فإنّ فقر الدّم لدى مرضى IBD لا يزال يعاني من نقص في التّشخيص والعلاج، إذ يبلغ متوسط الزّيارات السّنويّة لغرفة الطّوارئ في الولايات المتحدّة لفقر الدّم حوالي 209000 وهذا ما يزيد زيادة كبيرة من تكاليف الرّعاية الصحيّة لدى مجموعة المرضى المعرضين للإصابة بفقر الدّم ، مثل مرضى IBD [20].

فقر الدّم بعوز الحديد يؤثر في أعضاء مختلفة، فهو يؤثر في الجهاز الحركي(ضعف الوظيفة الإدراكية ،التّعب ،متلازمة القلق ،الاكتئاب) و جهاز المناعة (ضعف إنتاج أنواع الاكسجين التّفاعلية وتغيرات في وظائف الخلايا) ، والجهاز التنفسي القلبي (ضيق التنفس و تسرع القلب وخفقان وتضخم القلب وخطر الإصابة بفشل قلبي) ،الجهاز الوعائي (الشحوب) ، الجهاز التّناسلي (فقدان الرّغبة الجنسيّة واضطرابات الطمث)، ولذلك يمكن للتّشخيص المبكر والتدبير لنقص الحديد أن يقلل الاستشفاء ويحسّن نوعية الحياة ،ويقلّل من فقدان العمل ، وفي النّهاية خفض تكاليف الرّعاية الصحيّة[21-22].

ثامناً– الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى IBD

يشكل الحديد جزءاً رئيسيّاً في تركيب الهيموغلوبين في كريات الدّم الحمراء وفي تركيب الميوغلوبين في العضلات ، فهو يحتوي على الهيموغلوبين والميوغلوبين بما يقارب ثلثي إجمالي الحديد في الجسم ويعدّ الحديد ضروريّاً لمجموعة واسعة من العمليّات البيولوجية في الجسم.

ينتج نفص الحديد في مرضى IBD عن عوامل عدّة ، منها زيادة فقدان الحديد بسبب النّزيف من السّبيل الهضمي ،انخفاض امتصاص الحديد بسبب متلازمة الأمعاء القصيرة ، فقدان الشّهيّة أثناء نوبات المرض الحادّة[23] .

مالايقل عن3–4 غ من الحديد الّذي يوازن فيه بين الفقد الفزيولوجي للحديد والمتناول الغذائي منه ، حيث يدمج معظم الحديد في الهيموغلوبين، ثمّ يخزن الباقي على شكل فيرتين أو ميوغلوبين أو داخل أنزيمات تحتوي على حديد.

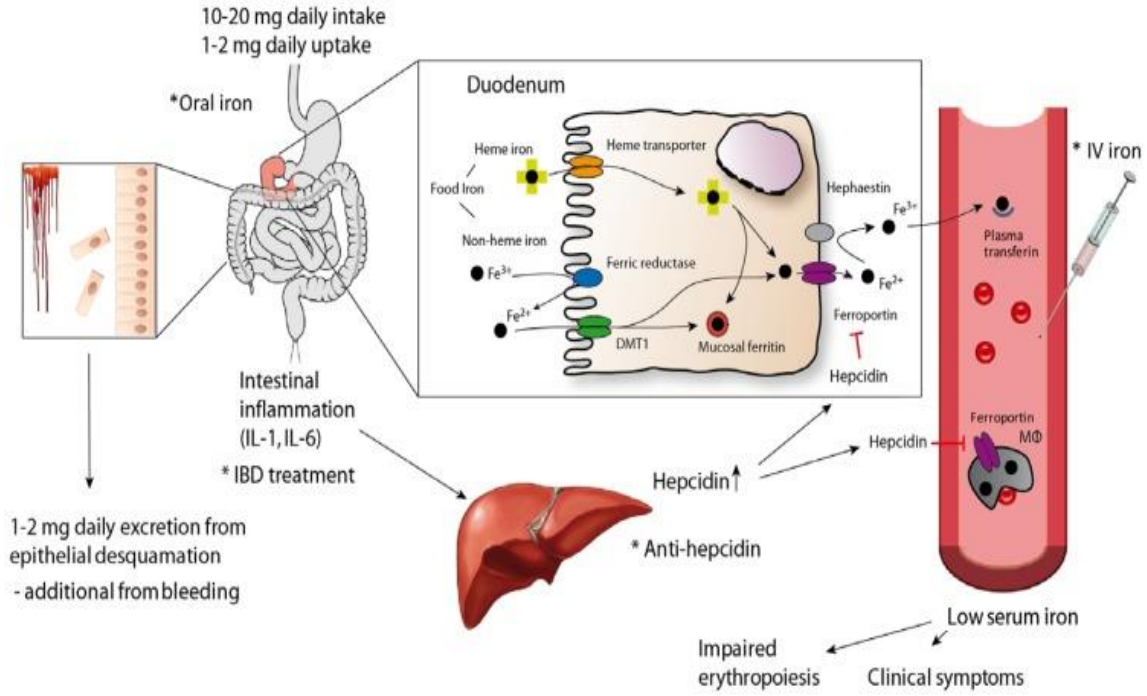
يحتاج تصنيع الهيم من 20–25 مغ يوميّاً يأتي ما يقارب1–2 مغ منه عن طريق الوارد الغذائي، ويتم الحصول على الباقي بإعادة تدوير الحديد الموجود في الكريّات الكهلة[24-25].

يبلغ متوسط فقدان الحديد الإجمالي حوالي 1–2 مغ /اليوم ، يحصل غالباً عن طريق البراز والتجدد الخلوي للجلد والأمعاء، في حين تفقد كميات أكبر في أثناء الحيض[26-27].

ينظّم استتباب الحديد في الجسم على نحوٍ منهجيّ عن طريق آليات عدّة معقدّة ، من بينها تفاعل الببتيد المشتق من الكبد (الهبسيدين) مع المصدر الرّئيسي للحديد الخلوي فيروبورتين[28].

عثر على الفيروبورتين بشكل أساسي في ظهارة الأمعاء (في الغالب في الإثني عشر) والبلاعم (**Macrophages**) والخلايا الكبدية الّتي تشكل المخازن الخلويّة الرئيسيّة للحديد.

وبالتّالي يتيح **Ferroportin** نقل الحديد من الخلايا إلى الدّورة الدموية للحفاظ على المستويات الكامنة من الحديد.(**شكل 1**)



شكل (1)

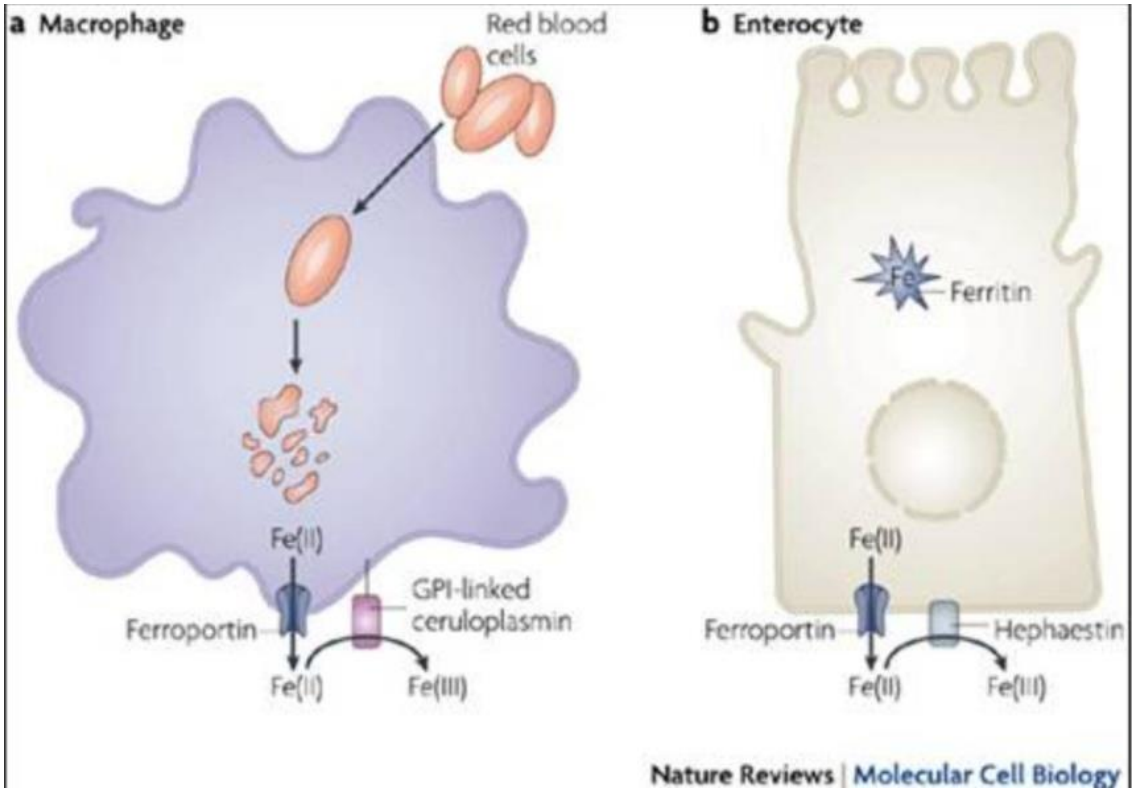
يحدث امتصاص الحديد في مخاطية الإثني عشر والقسم الدّاني من الصّائم حيث يتم إرجاع الحديد الغذائي الحر من الشّكل الثلاثي Fe^{+3}(Ferric) بوساطة الحمض المعدي الذي يفعل أنزيم نازعة الهيدروجين إلى الشّكل الثنائي Fe^{+2}(Ferrous).

يمتص الحديد الثنائي من السطح اللمعي للقسم الدّاني من الأمعاء الدّقيقة ،ثمّ ينقل الشّكل المرجع للحديدFe^{+2} إلى الخلايا المعويّة بوساطة ناقل قمّي (DMT1) Divalent metal transporter 1.

ينقل الحديد من الخلايا المعويّة إلى البلازما بوساطة الفيروبورتين بعد أن تتم أكسدة الحديد من الشكل Fe^{+2}إلى الشّكل الثلاثيFe^{+3} بتواسط Hephaestin ،عند وصول الحديد إلى الدّوران يرتبط بالتّرانسفيرين الموجود في الدّوران ليمر على نحوٍ أولي عبر الجملة البابيّة إلى الكبد الّذي يعدّ المكان الرئيسيّ لتخزين الحديد. تأخذ الخلايا الكبديّة الحديد المرتبط بالتّرانسفيرين عبر مستقبل التّرانسفرين TFR1 كما ينقل إلى نقي العظام الذّي يعد المكان الرّئيسي لاستخدام الحديد إذ يؤخذ الحديد من قبل الخلايا سليفة الكريات الحمر ليُستخدم في اصطناع الهيم.

كما تجري إعادة استخدام الحديد الهيمي عن طريق بلعمة الكريات الحمر الكهلة من قبل البلاعم، ويمكن لحديد البلاعم أن يخزن كفيرتين أو يتحرر إلى البلازما، إذ تجري أكسدته إلى Fe^{+3} من قبل Glycosylphosphatidylinositol linked ceruloplasmin (GPI–Linked Ceruloplasmin) ويتم نقله عبر التّرانسفيرين ليعاد استخدامه من جديد.

(شكل 2)



شكل (2)

يؤدي استهداف **Ferroportin** بوساطة الهيبسدين إلى تثبيط **Ferroportin** ومنع خروج الحديد الخلوي من الخلايا إلى المصل، وكذلك يمنع تحرر الحديد من بلاعم الجهاز الشبكي البطاني الموجود في نقي العظم وخلايا كوبفر الكبديّة والطحال وهذه ما يؤدي إلى انخفاض توافر الحديد للخلايا سليفة الكريات الحمر[29].

يحفّز تكوين الهيبسدين وإطلاقه عن طريق فرط الحديد والمحفّزات الالتهابية مثل **IL-1** أو **IL-6** ومن قبل عديد السكاريد الشحمي الجرثومي، في حين يمنع تركيبه بسبب نقص الحديد ونقص الأكسجة وفقر الدّم[28-29].

الهيبسدين يستهدف الفيروبورتين على سطح الخلية وهذا ما يؤدي إلى منع خروج الحديد الخلوي[30]في حين أنّ المستويات المنخفضة من الهيبسدين تسمح بالنّقل الفعّال للحديد من الخلايا المعويّة والبلاعم إلى الدّورة الدّموية لتعويض نقص الحديد، وبذلك عندما تكون مستويات الهيبسدين مرتفعة يحتفظ بالحديد داخل الخلايا وينقص مستويات الحديد بالدّم[31]. **(شكل 1)**

علاوة على ذلك يمكن أن تمنع السّيتوكينات الالتهابية امتصاص الحديد مباشرة وتحفّز قبط الحديد والاحتفاظ فيه داخل الخلايا على نحوٍ مستقل عن الهيبسدين[28].

كما أنّ مستويات الهيبسدين المتداولة لها تأثير في فعاليّة العلاج بالحديد الفموي ، يمكن أن تتنبأ بعدم الاستجابة ، وقد أظهرت البيانات التّجريبيّة انخفاض التّعبير المعوي للفيروبورتين وامتصاص الحديد لدى الأفراد الّذين يعانون من زيادة مستويات الهيبسدين نتيجة للالتهاب ، ونتيجة لذلك يتطور فقر الدّم ويتميز بانخفاض مستويات الحديد المنتشر ونقص تكوين الكريات الحمر المقيد بالحديد مع وجود مخازن عالية من الحديد في الجهاز الشّبكي البطاني ، الّتي تنعكس بمستويات طبيعيّة أو عالية من الفيرتين .

وثمّة دوراً آخر للسيتوكينات يقوم على زيادة تعبير الهيبسدين إضافة إلى تأثيرها المباشر في الاحتفاظ بالحديد في الشّبكة البطانية ومنع امتصاص الحديد[19]، وينعكس هذا من انخفاض اشباع التّرانسفيرين الّذي يكون أقل من 16-20%.

وتُسهم أيضاً السّيتوكينات والكيموكينات إسهاماً أكبر في فقر الدّم عن طريق التأثير سلباً في نشاط الأريثروبوتين ومنع تكاثر الخلايا السّليفة للكريّات الحمر وتمايزها، إضافة إلى إنقاص عمر الكريّات الحمر .

الأهم من ذلك يعاني مرضى IBD النّشط من فقدان دم مزمن بسبب نزف الغشاء المخاطي الذي غالباً ما يسبب نقصاً حقيقيّاً في الحديد، يتضح ذلك من انخفاض مستويات الفيرتين ،هذا يؤدي إلى تصنيع مثبطات الهيبسدين مثل الأريثروفيرون وعامل النّمو

Growth Differentiation Factor 15(GDF-15) .و يؤدي نقص الأكسجة أيضاً إلى تثبيط تشكيل الهيبسدين عن طريق عامل النّمو المشتق من الصّفيحات(PDGF-BB)

Platlet-derived growth factorsubunit BB[32-33]، وفي وجود كل من الالتهاب ونقص الحديد الحقيقيّ بسبب النزف تنخفض مستويات الهيبسدين ، بذلك تهيّمن الإشارات التّنظيميّة للنّقص على إشارات تحريض الهيبسدين النّاجم عن الالتهاب ، بذلك فإنّ المرضى الّذين يعانون من نقص حديد حقيقيّ حتّى في وجود التهاب قادرون على امتصاص كميات كبيرة من الحديد في الأمعاء.

يضاف إلى ذلك أنّ نقص الفيتامينات|(Vit B12, Vit D وحمض الفوليك) بسبب التهاب الأمعاء أو استئصال الأمعاء الواسع يسهم في الإصابة بفقر الدّم، ثمّ إنّ الأدوية المستخدمة لعلاج IBD مثل PPI ، سلفاسالازين و الميتوتركسات و الثيوبورين جميعها تؤدي إلى تفاقم فقر الدّم عن طريق التّأثير سلباً في امتصاص الحديد أو تكوين الكريّات الحمر[34].

تاسعاً- علاج فقر الدّم :

العلاج الرّئيسيّ لفقر الدّم هو علاج الأمراض الكامنة المسبّبة لفقر الدّم ، إذ يؤدي إلى تحسين مستويات الهيموغلوبين مالم تكن هناك عوامل فيزيولوجية مرضية أخرى ، ففي فقر الدّم الشديد (Hb 7-8 غ/د.ل) ولاسيما الّذي يتطور بسرعة ، كما هو الحال في النّزف الحاد ، أو إذا كان المريض يعاني من أمراض مصاحبة ، مثل أمراض القلب الإكليليّة ،أو أمراض الرئة المزمنة الّتي يحتاج المريض فيها إلى تصحيح فقر الدّم بسرعة عن طريق نقل الكريّات الحمر،

نظراً إلى أنّ الاختلال في توازن الحديد هو السّبب الرّئيسي لفقر الدّم في مرضى IBD فإنّ استراتيجيّة العلاج تعتمد على التّمييز بين مركبات الحديد المتاحة حاليّاً.

الحديد الفموي :

كثيراً ما تستخدم مركبات الحديد الفمويّة لعلاج فقر الدّم النّاجم عن نقص الحديد ، ذلك لسهولة الإعطاء والتّكلفة المنخفضة والأمان ويكون الحديد تنائيّاً أو ثلاثي التكافؤ .

المستحضرات الأكثر استخداماً هي أملاح كبريتات الحديد ،غلوكونات الحديد ، فومارات الحديد فهي تساعد على امتصاص الحديد من الخلايا المعويّة[35].

وعلى الرّغم من عدم تحديد الجرعة المثلى للحديد لدى مرضى IBD فإنّ الجرعة الموصى بها عموماً هي 100 – 200 مغ / اليوم ولكن وجد أنّه كحد أقصى 10 – 20 مغ / اليوم فقط تمتّص عند مرضى IBD الّذين يعانون من عوز الحديد، وبسبب النّسبة العالية من الحديد غير الممتّص الموجودة في الأمعاء فإنّ تناول مركبات الحديد عن طريق الفم يرتبط بآثار جانبية معديّة معويّة مثل الغثيان والإقياء والإسهال والآلام البطنية والإمساك الّتي تصل إلى 20 % من المرضى.

وقد أفادت دراسة حديثة أنّ مالتول الحديد (مركب حديد قيد الدّراسة) هو خيار علاجي بديل فعّال لفقر الدّم الناجم عن نقص الحديد لدى مرضى IBD الّذين لا يستجيبون أو لا يتحمّلون الحديد في المنتجات الحديديّة عن طريق الفم فقد كان أكثر تحملاً من النّاحية الهضميّة، وقد أدّى أيضاً إلى زيادة أسرع في مستوى الهيموغلوبين[36].

يفضل تناول الحديد على معدة فارغة لزيادة الامتصاص ، لكن بسبب الآثار الجانبية الهضمية يبدأ بتناول الحديد عن طريق الفم بجرعة منخفضة بعد الوجبات وإذا استطاع المرء تحملّها بشكل جيّد يمكن زيادة الجرعة ، ثمّ إنّه يجب إعطاء الحديد قبل ساعتين من تناولPPI .

بسبب ضعف ذوبان الحديد من الأفضل امتصاصه بشكل Fe^{+2} وفي وسط حمضي خفيف لذلك يمكن إضافة حمض الأسكوربيك 250 مغ أو نصف كوب عصير برتقال لتعزيز امتصاص الحديد.

بروتين الصويا والكالسيوم الغذائي والحبوب والشّاي و PPI وحاصرات مستقبلات H2 تمنع امتصاص الحديد غير الكيميائي[37].

مركبات الحديد الفمويّة :

Ferric maltol: 30 mg tablet (يحتوي على 30 mg حديد في كل حبة)

غير متوفر لدينا.

Ferrous fumarate: حبوب 325 mg (تحتوي على 106mg حديد بالحبة)

Ferrous gluconate: حبوب 240 mg (تحتوي على 27mg حديد بالحبة)

حبوب 324 mg(تحتوي على 38mg حديد بالحبة)

حبوب 325 mg (تحتوي على 36mg حديد بالحبة)

Ferrous sulfate: حبوب 325mg(تحتوي 56mg حديد بالحبة)

شراب 220mg/5 ml (تحتوي على 44mg/5ml حديد)

محلول فموي 75mg/ml (تحتوي على 15mg /ml حديد)

Polysaccharide_iron complex :

حبوب 50mg(تحتوي على 50mg حديد بالحبة)

محاليل فموية 15mg /ml(تحتوي على 15mg /ml حديد)

أقل إحداثاً للطعم المعدني لكنها غالية الثمن وغير متوفرة في بلادنا.

إضافة إلى carbonyl iron, ferric citrate ,ferrous ascorbate, Ferroussuccinate.

ليس هناك دراسات كثيرة على أفضليّة أحد مركبات الحديد الفموية على غيرها من حيث التحمل، والفعالية، لكن ثمّة دراسة أُجريت عام 2013م شملت 10000 مريض تم إعطاؤهم أشكالاً مختلفة من مركبات الحديد الفمويّة وجد أنّ سلفات الحديد كان أقل الآثار الجانبية الهضمية فقد كانت 43% ل ferrous fumarate و 31% ل ferrous gluconate و 30% ل ferrous sulfate [38].

الحديد الوريدي:

يزيد إعطاء الحديد بالحقن من مستويات الهيموغلوبين بسرعة أكبر من إعطائه عن طريق الفم ، وهذا الخيار مخصص للمرضى الّذين لا يتحملون مكمّلات الحديد الفمويّة ، أو يرغبون في تعويض الحديد بسرعة (مثل المرضى المقرّر لهم إجراء جراحة).

وقد تمت التّوصية سابقاً باستخدام الحديد في الوريد للمرضى الّذين يعانون من التهاب فعّالCRP > 5 مغ/ل لتجاوز الحصار المفروض على الحديد بوساطة الهيبسدين على الرّغم من ندرة البيانات السّريريّة في إثبات مفهوم هذا الاقتراح[39].

المزايا[40]:

- امتلاء مخازن الحديد غير المتأثر بالالتهاب أو استئصال الأمعاء.
- تحمل أفضل نسبيّاً وآثار جانبية أقل.
- جرعة واحدة كافية لبعض المستحضرات، مثل كاربوكسي مالتوز الحديد ، ديكستران الحديد منخفض الوزن الجزيئي.
- الاستخدام المتزامن مع الأريثروبوتين.
- تحسن سريع في فقر الدّم بعوز الحديد.

المساوئ[40] :

- الحاجة إلى مشفى.
- غالي الثّمن.
- يسبب ديكستران الحديد مرتفع الوزن الجزيئي تفاعلات تأقيّة مهدّدة للحياة.

مركبات الحديد الوريديّة :

Ferric carboxymaltos, Ferric gluconate, Ferumoxytol , Iron sucrose,

Iron dextran (منخفض الوزن الجزيئي وعال الوزن الجزيئي), Ferric derisomaltose.

جميع المركبات الوريديّة فعالة في علاج فقر الدّم بعوز الحديد وتختلف بالكلفة وعدد مرات الإعطاء.

ديكستران الحديد مخفض الوزن الجزيئي وكاربوكسي مالتوز الحديد يعطيان جرعةً وحيدةً .

إيزومالتوز و فيرموكسيلات الحديد لها آثار جانبية خطيرة مقارنة بباقي المركبات.

ديكستران الحديد عال الوزن الجزيئي غال الثمن فهو أغلى مركب حديد وريدي وله آثار جانبية خطيرة ولم يعد مستخدماً حالياً.

سكروز الحديد: واحد من أول المستحضرات الوريديّة الّتي استخدمت ، فقد أصبح متاحاً للاستخدام منذ أكثر من 70 عاماً (عام 1949م) . المكون الفعّال هو iron hydroxid – sucrose complex ،هو مستخدم على نطاق واسع في العالم ، فهو الأكثر استخداما في جميع أنحاء العالم مع تجربة سريرية تشمل 25 مليون مريض، وهو الاكثر توافراً واستخداماً في بلادنا بسبب فعاليته وسلامته ، والأفضل تحملاً من بين المركبات الوريدية الأخرى.

وقد أُثبتت فعاليته في مجموعة واسعة من الحالات، مثل مرضى قصور القلب وقصور الكلية المزمن وغيرها من الحالات ، فهو يرتبط بتحسين الحديد والفيرتين مع زيادة مستوى الهيموغلوبين مع العلاج بالعوامل المحرضة لتكوين الكريات الحمر (Erythropoiesis stimulating agents) أو من دونها[41].

الفصل الثّاني :الدّراسة العمليّة

أولاً– أهداف الدّراسة :

الدّاء المعوي الالتهابي هو مرض مزمن ، يتصف بأنّه يمر بفترات من النّكس والهجوع ،ويعد فقر الدّم أحد أكثر التّظاهرات خارج الهضميّة شيوعاً لدى مرضى **IBD** ،إذ يقدّر واحد من أصل ثلاثة مرضى لديهم خضاب أقل من 12 غ / د.ل .

ويرتبط فقر الدّم بعوز الحديد ارتباطاً وثيقاً بنوعية الحياة فهو يشكل مشكلة مهمّة في التّدبير العلاجي عند المرضى المصابين بأمراض مزمنة، لذلك فإنّ هذه الدّراسة تهدف إلى المقارنة بين إعطاء سكروز الحديد في الوريد مقابل مركبات الحديد الفمويّة(سلفات الحديد) لعلاج فقر الدّم بعوز الحديد عند مرضى الدّاء المعوي الالتهابي ، ذلك لمعرفة المصدر الأفضل لإعطاء الحديد عند مرضى IBD من الناحية السريريّة (تحسين الخضاب و الفيريتين) ومن الناحيّة الاقتصاديّة.

ثانياً– وصف الدّراسة وحدودها الزّمانية والمكانية :

اعتمد البحث أسلوب الدّراسة المضبوطة المعشاة المفتوحةrandomized, controlled,open– label وذلك على المرضى المراجعين للعيادة الهضميّة والمرضى المقبولين في الشعبة الهضميّة لمشفيي المواساة والأسد الجامعي في دمشق خلال المدّة بين كانون الثاني عام 2019م وكانون الثاني عام 2021م .

ثالثاً– الطرائق المستخدمة في الدّراسة :

1 _ اختيار عينة الدّراسة : أُختيرت عينة الدّراسة بناءً على معايير اشتمال

معايير الاشتمال_:

مرضى IBD(بمرحلة الهجوع حيث CRP < 5 مغ/ل) المراجعون للشعبة أو العيادة الهضميّة ممّن لديهم فقر دم بعوز الحديد حيث

_ الرجال Hb أقل من 13 غ / د.ل أو هيماتوكريت <39 % أو

_ امرأة غير حاملHb < 12غ / د.ل أو هيماتوكريت <36 %

مع إشباع ترانسفرين <20 % أو تركيز الفيرتين < 20 ميكروغرام / ليتر .

معايير الاستبعاد :

مرضى IBD لديهم فقر دم مع إشباع ترانسفيرين>20 % أو تركيز الفيرتين >20 ميكرو غرام / ليتر.

مراحل العمل :

تمّ إدخال جميع مرضى IBD المراجعين للشعبة أو العيادة الهضميّة ممن لديهم فقر دم بعوز الحديد ويحقّقون معايير الاشتمال في الدّراسة، فقد بلغ العدد الكلي للمرضى المراجعين لمشفى المواساة 288 مريضاً (عدد المقبولين في الشعبة 101 مريض) والعدد الكلي لمراجعي مشفى الأسد الجامعي 102 مريض (عدد المقبولين في الشعبة الهضمية 44 مريضاً) تراوحت أعمارهم بين 20–38 عاماً ، بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الاشتمال 111 مريضاً .

أجريت التحاليل الآتية : خضاب _ هيماتوكريت _ حديد _ فيرتين _ سعة رابطة – CRP إشباع التّرانسفيرين للمرضى جميعاً ثمّ قُسّم المرضى بالطريقة العشوائيّة المنهجيةً (أعطي المرضى أرقاماً تسلسليّة) إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى (الأرقام الفرديّة) وبلغ عددها 56 مريضاً تمّ إعطائها مكمّلات الحديد الفموية على شكل سلفات الحديد 100– 200 مغ باليوم لمدة 6 أسابيع .

المجموعة الثّانية (الأرقام الزوجيّة) بلغ عددها 55 مريضاً تمّ إعطائها حديد وريدي 7 مغ حديد / كغ من سكروز الحديد جرعة أولى ،ثمّ اتبعت بإعطاء المرضى خمس دفعات من الحديد، 200 مغ أسبوعياً لمدة 5 أسابيع متتالية، أعيدت جميع التحاليل السابقة للمرضى.

رابعاً- الدّراسة الإحصائيّة :

اسخدمت الحزمة الإحصائية Statistical package for the social sciences(SPSS24) على العينات الكميّة لإجراء الاختبارات الإحصائيّة الآتية :

a)- اختبار كاي مربع Chi-squared(x^2) لدراسة العلاقة الارتباطية بين متغيري الدّراسة :

حيث يحدد هذا الاختبار فيما إذا كان هناك علاقة بين متغيرين أم أنّ كلاً منهما مستقل عن الآخر.

طريقة الإجراء: توضع بيانات العينة في صورة توزيع تكراري يسمّى التكرار الشّاهد (الّذي يحصل عليه من واقع بيانات العينة المدروسة) وتقارن التكرارات المشاهدة بالتكرارات المتوقعة الّتي نحصل عليها باستخدام التّوزيع النّظري المحدد بفرض العدم.

فإذا تضمن الاختبار عدد n من المفردات موزّعة على عدد j من الخلايا ، وإذا رمزنا للتكرارات المشاهدة ب O ، وللتكرارات المتوقعة ب E فإن إحصائية الاختبار :

$$X^2 = \sum_{j=1}^{n} \frac{(Oj-Ej)}{Ej}$$

فرض العدم : وجود علاقة بين المتغيرين.

الفرض البديل : عدم وجود علاقة بين المتغيّرين.

عندما تكون القيمة المحسوبة x^2 ≤ القيمة الجدولية ← يرفض فرض العدم ويقبل الفرض البديل.

عندما تكون القيمة المحسوبة x^2> القيمة الجدولية ← يقبل فرض العدم.

b)- اختبار الفروض باستخدام القيمة الاحتمالية P-value :

وهو اختبار يُحدد قيمة معينة للاحتمال ويرمز لها بـa وتسمى مستوى المعنوية ،هنا يرفض الفرض العدمي إذا كانت قيمة الاحتمال المشاهد P أقل منها .

c)- معيار فيشر :

وهو اختبار إحصائي لاستقلالية المتغيرات الفئوية ويطبق تطبيقاً شائعاً عندما يكون هناك متغيران ولكل متغير قيمتان محتملتان .

وتستخدم لتحديد ما إذا كان هناك تبعية بين المتغيرين ،أي إذا كانت قيم أحد المتغيرات تختلف اعتماداً على قيمة المتغير الآخر ومع أنّه يستخدم عملياً عندما تكون أحجام العينات صغيرة إلّا أنه يمكن استخدامه لأحجام العينات جميعاً.

فإذا كانت القيمة المطلقة لقيمة فيشر $F \leq 0.05$ فإننا نرفض الفرض العدمي ونقبل الفرض البديل .

d)- نسبة الأرجحية Odd ratio (OR):

هو مقياس للترابط بين مؤثر معين ونتيجة معينة . فهو يقيس ما إذا كان وجود هذا المؤثر مرتبطاً بحدوث النتيجة .

OR=1 يعني أنّ المؤثر ليس له تأثير في النتيجة.

OR<1 يعني المؤثر مرتبط بقلة احتمال حدوث النتيجة.

OR>1 يعني المؤثر مرتبط بزيادة احتمال النتيجة.

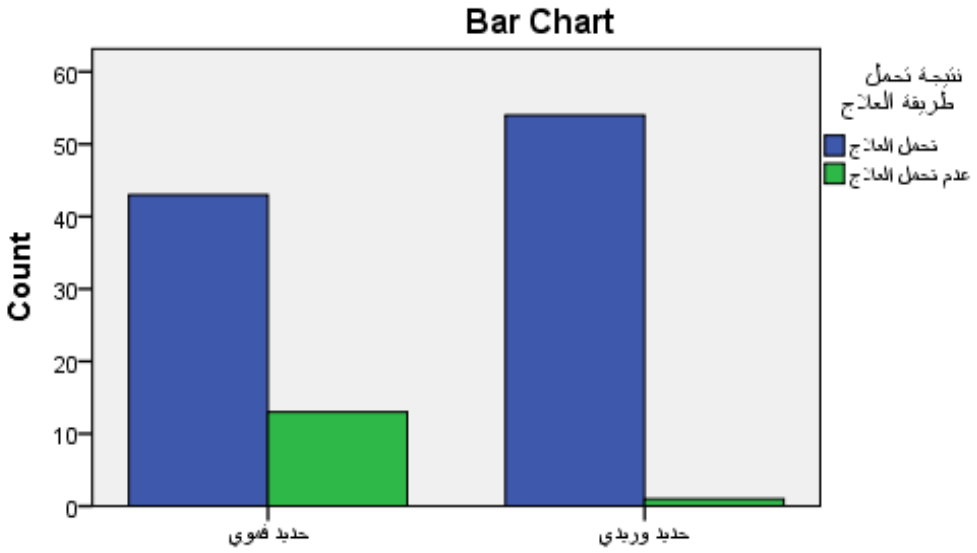
خامساً– النتائج :

1–دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وتحمل المرضى للعلاج:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتيجة تحمل طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتيجة تحمل طريقة العلاج		Total
			تحمل العلاج	عدم تحمل العلاج	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	43	13	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	76.8%	23.2%	100.0%
	حديد وريدي	Count	54	1	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	98.2%	1.8%	100.0%
Total		Count	97	14	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	87.4%	12.6%	100.0%

تبين من الجدول أنّ عدد المرضى الذين تحملوا العلاج بالحديد الفموي 43 أي نسبة76.8 % في حين عدد المرضى الذين تحملوا العلاج بالحديد الوريدي 54 أي نسبة 98.2 %.

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11.525[a]	1	0.001		
Continuity Correction[b]	9.666	1	0.002		
Likelihood Ratio	13.444	1	0.000		
Fisher's Exact Test				0.001	0.001
N of Valid Cases	111				
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.94.					
b. Computed only for a 2x2 table					



مقارنة اعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد

و تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وبين تحمل المرضى للعلاج، إذ كانت قيمة معنوية الاختبار أصغر من مستوى الدلالة المعياري البالغ (0.05) حسب معيار فيشر للدراسات الإحصائية (sig,<0.05)

وهذا يدل على وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد وإعطاء الحديد الوريدي من حيث تقبل المرضى للعلاج ،ذلك لصالح الحديد الوريدي.

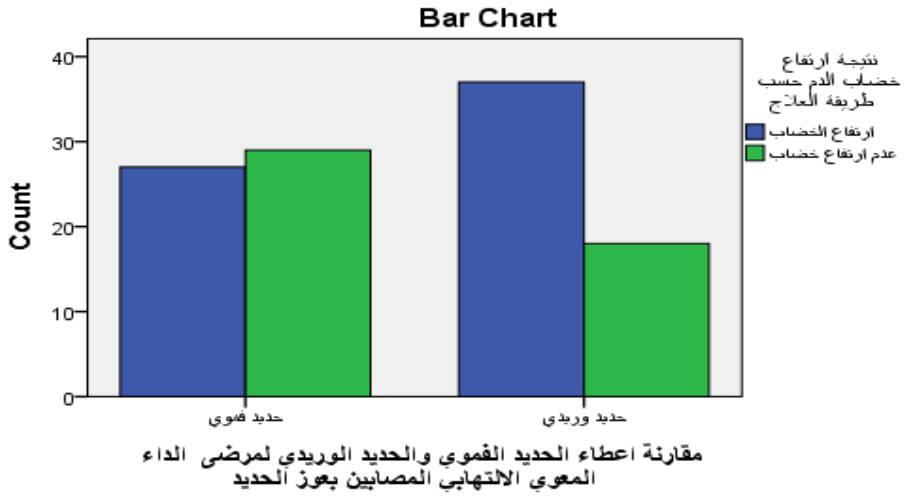
أي إنّ المرضى أكثر تقبلاً للحديد الوريدي مقارنة بطريقة الحديد الفموي.

2- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وارتفاع خضاب الدم:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتيجة ارتفاع خضاب الدم حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتيجة ارتفاع خضاب الدم حسب طريقة العلاج		
			ارتفاع الخضاب	عدم ارتفاع الخضاب	Total
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	27	29	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	48.2%	51.8%	100.0%
	حديد وريدي	Count	37	18	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	67.3%	32.7%	100.0%
Total		Count	64	47	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	57.7%	42.3%	100.0%

تبين من الجدول أنّ عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحصل لديهم ارتفاع بأرقام الخضاب 27 أي نسبة 48.2 % في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحصل لديهم ارتفاع بأرام الخضاب 37 أي نسبة 67.3 %.

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.128[a]	1	0.042		
Continuity Correction[b]	3.385	1	0.066		
Likelihood Ratio	4.158	1	0.041		
Fisher's Exact Test				0.045	0.033
N of Valid Cases	111				
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 23.29.					
b. Computed only for a 2x2 table					



مقارنة اعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد

تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وبين ارتفاع الخضاب ،إذ كانت قيمة معنوية الاختبار أصغر من مستوى الدلالة المعياري البالغ (0.05) حسب معيار فيشر للدراسات الإحصائية (sig,<0.05)

وهذا يدل على وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث ارتفاع خضاب الدم ،ذلك لصالح الحديد الوريدي.

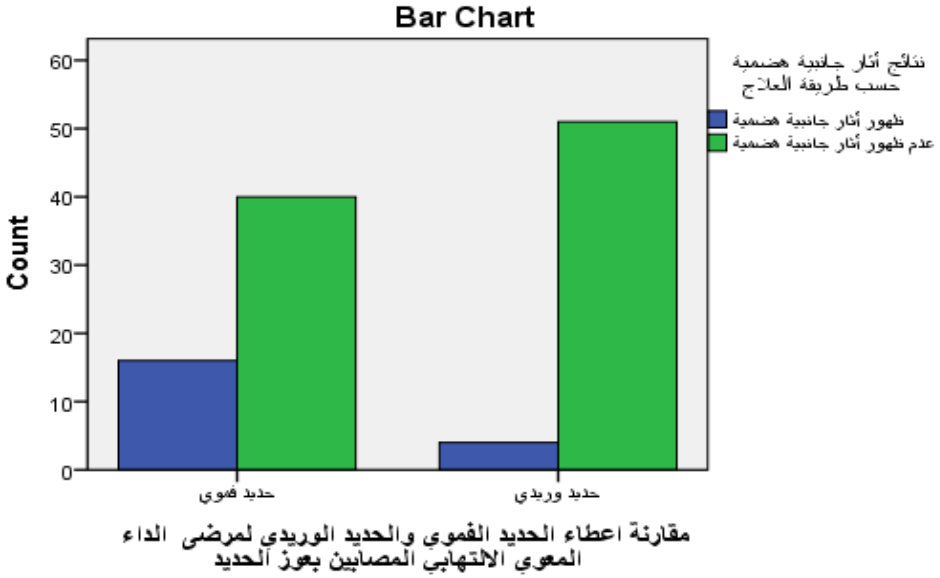
أي إنّ إعطاء الحديد الوريدي أدى إلى إرتفاع خضاب الدم لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد بنسبة أعلى مقارنة بطريقة الحديد الفموي.

3- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث آثار جانبية هضمية:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج أثار جانبية هضمية حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتائج أثار جانبية هضمية حسب طريقة العلاج		Total
			ظهور أثار جانبية هضمية	عدم ظهور أثار جانبية هضمية	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	21	35	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	37.5%	62.5%	100.0%
	حديد وريدي	Count	10	45	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	18.1%	81.9%	100.0%
Total		Count	31	80	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	27.9%	72.1%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم آثار جانبية هضمية 21 أي نسبة 37.5 % في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم آثار جانبية هضميّة 10 أي نسبة 18.1 %.

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.521[a]	1	0.004		
Continuity Correction[b]	7.140	1	0.008		
Likelihood Ratio	9.034	1	0.003		
Fisher's Exact Test				0.006	0.003
N of Valid Cases	111				
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.91.					
b. Computed only for a 2x2 table					



تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث آثار جانبية هضمية(حدوث أي عرض هضمي بعد تناول الدواء: إمساك، إسهال، حرقة خلف القص، الإحساس بطعم معدني بالفم ،غثيان ،إقياء، ألم بطني، عسرة بلع....)

حيث كانت قيمة معنوية الاختبار أصغر من مستوى الدلالة المعياري البالغ (0.05) حسب معيار فيشر للدراسات الإحصائية (sig,<0.05)

وهذا يدل على وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث آثار جانبية هضمية ، ذلك لصالح الحديد الوريدي.

أي إنّ إعطاء الحديد الوريدي أقل تعرضاً لحدوث آثار جانبية هضمية لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد مقارنة بطريقة إعطاء الحديد الفموي.

4- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث غثيان:

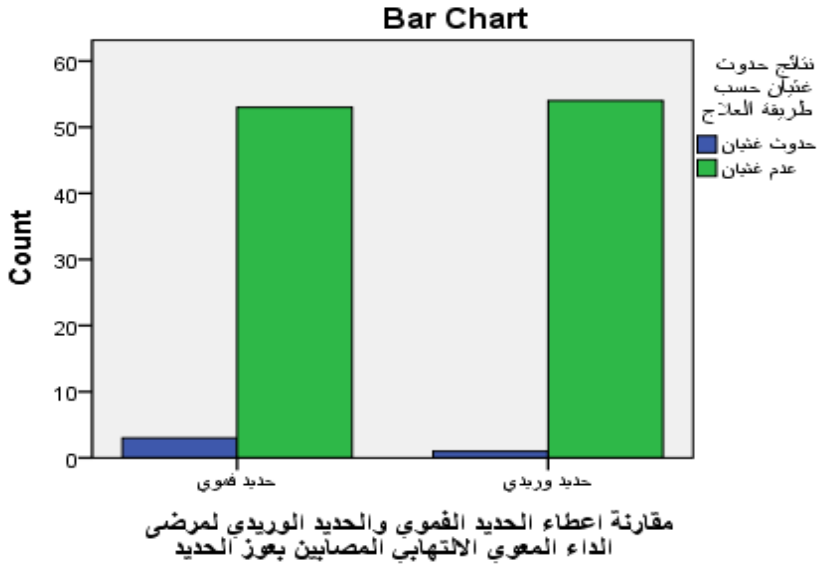
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج حدوث غثيان حسب طريقة العلاج Crosstabulation

			نتائج حدوث غثيان حسب طريقة العلاج		Total
			حدوث غثيان	عدم غثيان	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	3	53	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	5.4%	94.6%	100.0%
	حديد وريدي	Count	1	54	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	1.8%	98.2%	100.0%
Total		Count	4	107	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	3.6%	96.4%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم غثيان 3 أي نسبة 5.4 %

في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم غثيان 1 أي نسبة 1.8 %.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.000[a]	1	0.317		
Continuity Correction[b]	0.241	1	0.623		
Likelihood Ratio	1.047	1	0.306		
Fisher's Exact Test				0.618	0.316
N of Valid Cases	111				
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.98.					
b. Computed only for a 2x2 table					



تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث غثيان ، وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث غثيان.

5- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث إقياء:

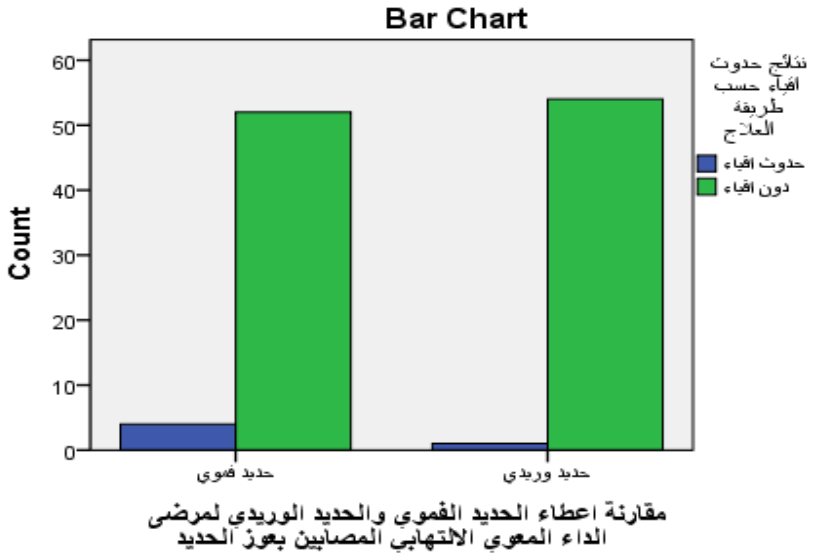
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج حدوث إقياء حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتائج حدوث إقياء حسب طريقة العلاج		Total
			حدوث إقياء	من دون إقياء	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	4	52	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	7.1%	92.9%	100.0%

	حديد وريدي	Count	1	54	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	1.8%	98.2%	100.0%
Total		Count	5	106	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	4.5%	95.5%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم إقياء 4 أي نسبة 7.1 %

في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم إقياء 1 أي نسبة 1.8 %.

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.829[a]	1	0.176		
Continuity Correction[b]	0.800	1	0.371		
Likelihood Ratio	1.956	1	0.162		
Fisher's Exact Test				0.364	0.187
N of Valid Cases	111				
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.48.					
b. Computed only for a 2x2 table					



تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث إقياء ، وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث إقياء.

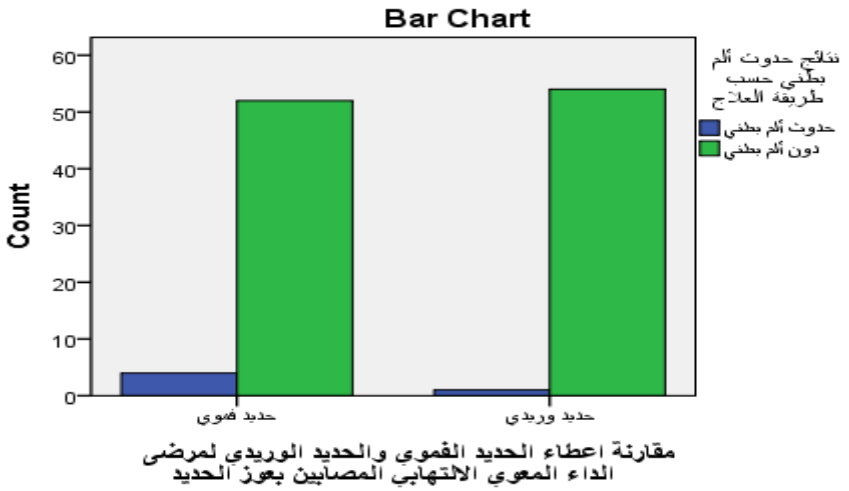
6- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث ألم بطني:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج حدوث ألم بطني حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتائج حدوث ألم بطني حسب طريقة العلاج		Total
			حدوث ألم بطني	من دون ألم بطني	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	4	52	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي و الحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	7.1%	92.9%	100.0%
	حديد وريدي	Count	1	54	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	1.8%	98.2%	100.0%

Total	Count	5	106	111
	within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	4.5%	95.5%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم ألم بطني 4 أي نسبة 7.1 % في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم ألم بطني 1أي نسبة 1.8 %.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.829[a]	1	0.176		
Continuity Correction[b]	0.800	1	0.371		
Likelihood Ratio	1.956	1	0.162		
Fisher's Exact Test				0.364	0.187
N of Valid Cases	111				
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.48.					
b. Computed only for a 2x2 table					



تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث الم بطني.

وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث ألم بطني.

7- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث إسهال:

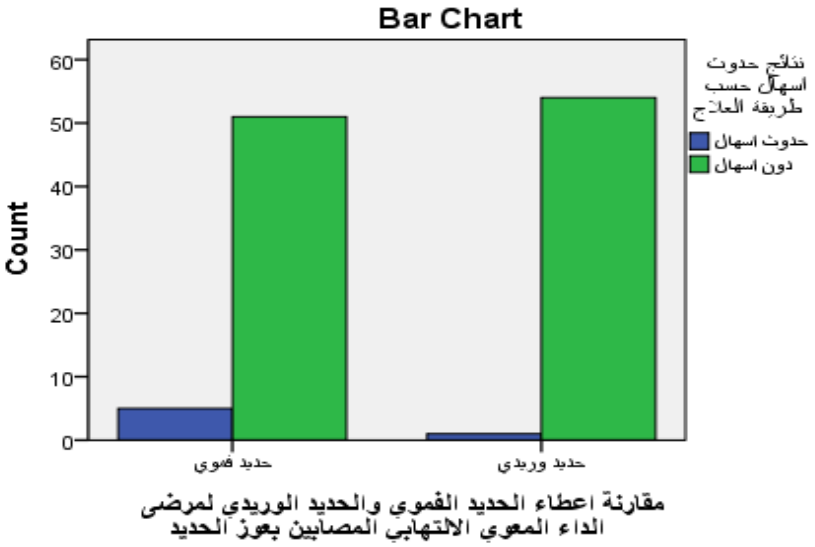
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج حدوث إسهال حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتائج حدوث إسهال حسب طريقة العلاج		Total
			حدوث إسهال	من دون إسهال	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	5	51	56
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	8.9%	91.1%	100.0%

	حديد وريدي	Count	1	54	55
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	1.8%	98.2%	100.0%
Total		Count	6	105	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	5.4%	94.6%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم إسهال 5 أي نسبة 8.9 %

في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم إسهال 1 أي نسبة 1.8 %.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.744[a]	1	0.098		
Continuity Correction[b]	1.529	1	0.216		
Likelihood Ratio	2.988	1	0.084		
Fisher's Exact Test				0.206	0.107
N of Valid Cases	111				
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.97.					
b. Computed only for a 2x2 table					



تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وحدوث إسهال.

وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث إسهال.

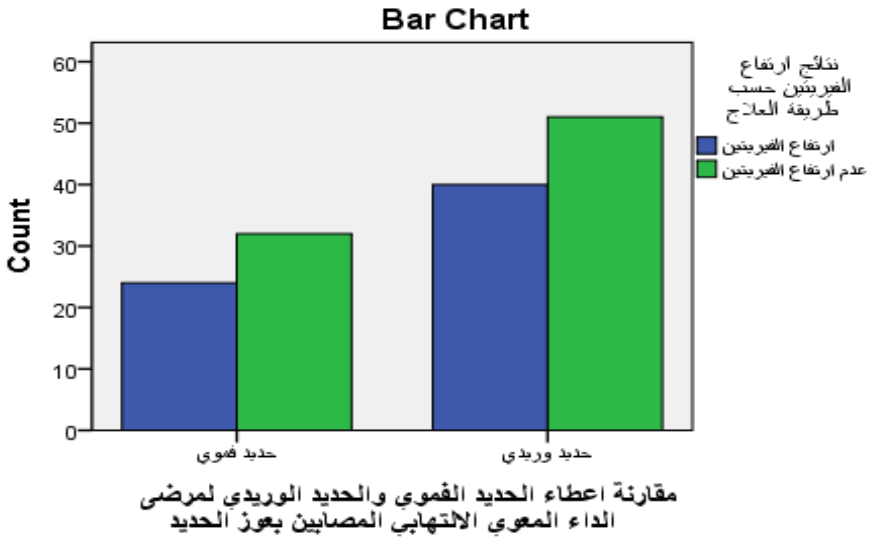
8- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وارتفاع الفيريتين:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * نتائج ارتفاع الفيريتين حسب طريقة العلاج Crosstabulation					
			نتائج ارتفاع الفيريتين حسب طريقة العلاج		Total
			ارتفاع الفيريتين	عدم ارتفاع الفيريتين	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	24	32	56
		% within مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	42.9%	57.1%	100.0%
	حديد وريدي	Count	26	29	55

		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	44.0%	56.0%	100.0%
Total		Count	50	61	111
		within %مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	45.0%	55.0%	100.0%

من الجدول نلاحظ أن عدد المرضى المعالجين بالحديد الفموي وحدث لديهم ارتفاع الفيرتين 24 أي نسبة 42.9 % في حين بلغ عدد المرضى المعالجين بالحديد الوريدي وحدث لديهم ارتفاع الفيرتين 26 أي نسبة 44.0 %.

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0.017[a]	1	0.896		
Continuity Correction[b]	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	0.017	1	0.896		
Fisher's Exact Test				1.000	0.517
N of Valid Cases	147				
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24.38.					
b. Computed only for a 2x2 table					



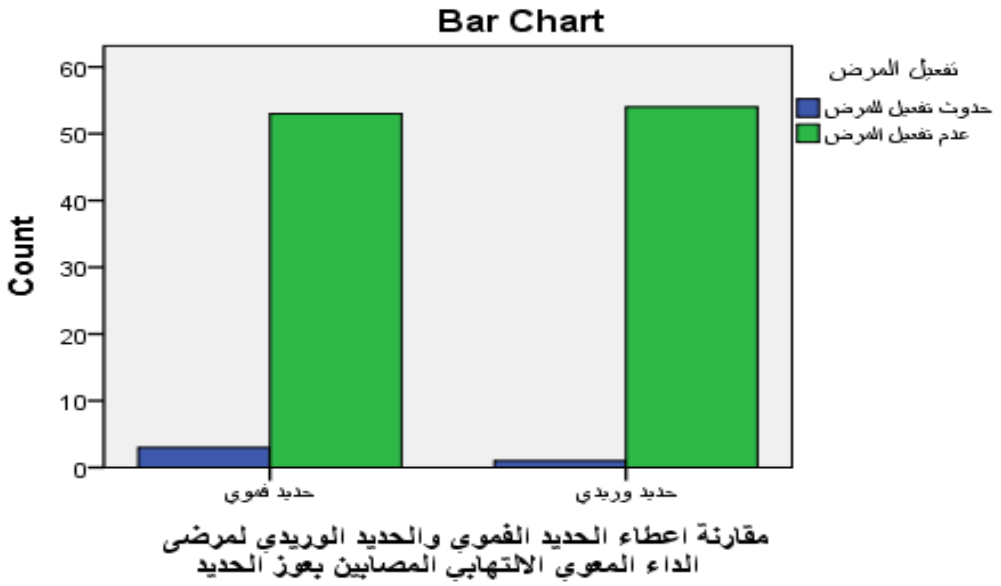
تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وارتفاع الفيريتين ، وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث ارتفاع الفيريتين.

9- دراسة العلاقة بين طريقة إعطاء الحديد وتفعيل المرض:

مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد * تفعيل المرض Crosstabulation					
			تفعيل المرض		Total
			حدوث تفعيل المرض	عدم تفعيل المرض	
مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	حديد فموي	Count	3	53	56
		% within مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	5.4%	94.6%	100.0%
	حديد وريدي	Count	1	54	55
		%within مقارنة إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	1.8%	98.2%	100.0%
Total		Count	4	107	111

	مقارنة إعطاء % within الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد	3.6%	96.4%	100.0%

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.000[a]	1	0.317		
Continuity Correction[b]	0.241	1	0.623		
Likelihood Ratio	1.047	1	0.306		
Fisher's Exact Test				0.618	0.316
N of Valid Cases	111				
a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.98.					
b. Computed only for a 2x2 table					



مقارنة اعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد

تظهر النتائج الإحصائية والرسم البياني التوضيحي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الحديد وتفعيل المرض ، وهذا يدّل على عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث تفعيل المرض.

الكلفة الماديّة:

المركب الفموي	كلفة علبة دوائية واحدة بالليرة السوريّة	كلفة الجرعة لمدة 6 أسابيع بالليرة السوريّة
Ferrous fumarate	تتراوح من 13500-5500	تتراوح من 54000-40000
Ferrous gluconate	تتراوح من 5500-4000	تتراوح من 22000-18000
Ferrous sulfate	تتراوح من 1900-1200	تتراوح من 10500-8500
Carbonyl iron	تتراوح من 2600-1800	تتراوح من 15000-11000

المركب الوريدي	كلفة الأمبولة الواحدة 100مغ بالليرة السّورية	كلفة الجرعة لمدة 6 أسابيع
Iron sucrose	تتراوح من 20000-10000	تتراوح من 280000-150000

بالمقارنة بين الجدولين السّابقين نجد أن مركبات الحديد الفموية أرخص ثمناً من الحديد الوريدي.

سادساً- المناقشة :

بدراستنا تبين أن الحديد الوريدي أفضل من الفموي، إذ كان أكثر تقبلاً من قبل المرضى وأقل إحداثاً للآثار الجانبية الهضميّة ،ثمّ إنّ ارتفاع الخضاب فيه أعلى من الحديد الفموي . لم يكن هناك فرق بين الحديد الفموي والوريدي من حيث ارتفاع الفيرتين وتفعيل المرض ،و لم نجد فرقاً واضحاً بينها عند دراسة عدد من الآثار الجانبية الهضمية كل عرض على حدة ، بالمقارنة مع الدّراسات العالميّة :

الدّراسة الاولى : أجراها Bonovas S, Florino G, Allocca M ,et al عام 2016 وكانت دراسة مضبوطة معشاة مفتوحة متعددة المراكز حيث تمّ فيها مراجعة خمس دراسات سابقة شملت الدّراسة 694 مريضاً ،وقد أظهرت الدّراسة أنّ الحديد الوريدي كان أفضل من حيث ارتفاع الخضاب (نسبة الارجحية OR: 1.57 ، فاصلة الثقة 95% CI: 1.23) وكان معدل التوقف عن العلاج بسبب عدم التحمل أقل في مجموعة الحديد الوريدي (OR:0.27 ، فاصلة الثقة 95% CI: 0.13) وكان حدوث الآثار الجانبية الهضمية أقل ،هذا مايتوافق مع دراستنا.

الدّراسة الثانية :أجراها Thomas W.lee, Michael R. Kolber, et al عام 2012 م

إذ شملت الدراسة 203 مرضى كانت فيه الأفضلية للحديد الوريدي في زيادة الهيموغلوبين وأقل إحداثاً للآثار الجانبية الهضمية مع عدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في زيادة الفيرتين وتفعيل المرض ،هذا يتوافق مع دراستنا.

الدّراسة الثّالثة : أجراها Kulnigg S, Stoinov S , Simanenkov V, et al عام 2008 م

حيث شملت الدّراسة 61 مريضاً أظهرت الدّراسة أفضلية للحديد الوريدي في تحسين الخضاب (وهذا يتوافق مع دراستنا) وتحسين الفيرتين (لا تتوافق مع دراستنا) مع عدم وجود فرق بين الحديد الفموي والوريدي من حيث تفعيل المرض (وهذا يتوافق مع دراستنا).

الدّراسة الرّابعة :أجراها .Olver Schroder, Mckisch O, Seidler U , et al

عام 2005 م وكانت دراسة مضبوطة معشاة مفتوحة متعددة المراكز شملت 46 مريضاً، ظهر فيها عدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في زيادة الخضاب وهذا ما يتعارض مع دراستنا، و أظهرت

أيضاً عدم وجود فرق في زيادة الفيرتين مع أفضلية للحديد الوريدي من حيث التحمل وأقل إحداثاً للآثار الجانبيّة الهضمية وهذا يتوافق مع دراستنا.

الدّراسة الخامسة :أجراها Erichsen K, Ulvik Rj, Nysaeter G, et al عام 2005 م

شملت 277 مريضاً تبين أنّ الحديد الوريدي أفضل من حيث تحمل المريض وزيادة الخضاب (تتوافق مع دراستنا) كما تبين أنّ الحديد الفموي يؤدي إلى تفاقم المرض، إذ ارتبط مع زيادة نشاط المرض وزيادة الألم البطني عند دراسته بوصفه عرضاً مستقلاً (لا تتوافق مع دراستنا) وعدم وجود فرق بين الحديد الوريدي والفموي في إحداث الغثيان والإسهال والإقياء عند دراسة كل عرض على حدة (وهذا يتوافق مع دراستنا) .

سابعاً– الخلاصة :

توصلت الدّراسة الحاليّة إلى:

- وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد وإعطاء الحديد الوريدي من حيث تقبل المرضى للعلاج ،ذلك لصالح الحديد الوريدي، أي إنّ المرضى أكثر تقبلا للحديد الوريدي مقارنة بطريقة الحديد الفموي.
- وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث ارتفاع خضاب الدم وذلك لصالح الحديد الوريدي، أي إنّ إعطاء الحديد الوريدي أدى إلى ارتفاع خضاب الدم لمرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد بنسبة أعلى مقارنة بطريقة الحديد الفموي.
- وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث آثار جانبية هضمية وذلك لصالح الحديد الوريدي، أي إنّ إعطاء الحديد الوريدي أقل تعرضا لحدوث

آثارٍ جانبية هضمية لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي المصابين بعوز الحديد مقارنة بطريقة إعطاء الحديد الفموي.

- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث غثيان.
- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث إقياء.
- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث ألم بطني.
- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث حدوث إسهال.
- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث ارتفاع الفيريتين.
- ❖ عدم وجود فرق معنوي بين إعطاء الحديد الفموي وإعطاء الحديد الوريدي من حيث تفعيل المرض.

أي إنّه لم يكن هناك فرق كبير بين الحديد الفموي والوريدي في تحسين الفيرتين أو تفعيل المرض عند مرضى فقر الدّم بعوز الحديد الّذين يعانون من IBD، في حين كان هناك أفضليّة للحديد الوريدي في تحسين الخضاب وأفضل تحملاً من الناحية الهضمية .

ثامناً– التوصيات :

يوصى بفحص منتظم لتحري فقر الدم وعلاجه في حال وجوده حيث يمكن إعطاء مركبات الحديد الفمويّة بسبب رخص ثمنها ، وهي أسهل إعطاء من الحديد الوريدي، ويبقى الحديد الوريدي في حال عدم تحمل الحديد الفموي من قبل المرضى .

المصادر والمراجع

REFERENCES

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- Joseph B. Kirsner, et al. Historical origins of current IBD concept. World J Gastroenterol. 2001 Apr 15;7(2):175-184.

4- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142:46-54.

5- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD, et al. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. J Am Med Assoc 1932;99:1323-9.

6-Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. The worldwide incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet 2017; 23;390(10114):2769-78.

7-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 Sep. 102(9):2016-25.

8-JantchouP,Morois S,Clavel-Chapelon F, Boutron- Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study.**AM J Gastroenterol.** 2010 Oct. 105(10):2195-201.

9-Bengtson MB, Solbrg IC, Aamodt G,Jahnsen J,Moum B, Vatn MH. Rrlationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors:both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. **Inflamm Bowel Dis.**2010 May. 16(5):847-55.

10- Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. **World J Gastroenterol.**2012 Jan 14. 18(2): 105-18.

11- Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. **Lancet.** 2002 May 11 . 359(9318):1661-5.

12- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL3R as an inflammatory bowel disease gene. **Science.** 2006 Dec 1.314(5804):1461-3.

13- Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility Loci for Crohn's disease. **Nat Genet.** 2008 Aug. 40(8):955-62.

14- Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. HLA-CW*1202-B*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. **Gastroenterology.** 2011 Sep. 141(3):864-871.e1-5.

15- WHO, Geneva, Switzerland. Iron deficinecy anemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers.2001.

16- Gomollon F, Gisbert JP, Garcia-Erce JA.Intravenous iron in digestive diseases: a clinical (re)view. **Ther Adv Chronic Dis**

2010; 1:67-75.

17- Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. **Inflamm Bowel Dis** 2014; 20:936–945.

18- Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. **Inflamm Bowel Dis** 2006; 12:1101–1106.

19- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. **N Engl J Med** 2005; 352:1011–1023.

20- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28:7–14.

21- Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, et al. Iron Deficiency Anemia-Bridging the Knowledge and Practice Gap. **Transfus Med Rev** 2014; 28:156–166.

22- Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**2010; 7:599–610.

23- Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease***. Clin Exp Gastroenterol*** 2013; 6:61–70.

24- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. **Cell** 2010; 142:24–38.

25-Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. **Biochemistry** 2012; 51:5705–5724.

26-Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2011; 14:625–634.

27- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. **N Engl J Med** 1999; 341:1986–1995.

28- Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases**.** ***Nat Rev Rheumatol***2013; 9:205–215.

29- Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. **Annu Rev Med** 2011; 62:347–360.

30- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization**. Science** 2004;306:2090-2093.

31- Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications**. Blood** 2009; 113:5277–5286.

32- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. **Nat Genet**2014; 46:678-684.

33- Theurl I, Schroll A, Nairz M, et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. **Haematologica** 2011; 96:1761–1769.

34- Ole Haagen Nielsen, MD, PhD, Mark Ainsworth , MD, PhD ,et al. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore).2015 Jun;94(23):963.

35- Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. **J Trace Elem Med Biol** 2012; 26:115–119.

36- Christoph Gasche, MD. Tariq Ahmad, MD, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis .2015 Mar; 21(3):579-588.

37- Sindhu Kaitha, Muhammad Bashir, and Tauseef Ali. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases. World J Gastrointest Pathophysiol. 2015 Aug 15;6930:62-72.

38- Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo- Branco C , Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):291.

39- Goldberg N.D. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. Clin. Exp. Gastroenterol. 2013;6:61–70.

40- Nairz M., Schroll A., Demetz E., Tancevski I., Theurl I., Weiss G. 'Ride on the ferrous wheel'—The cycle of iron in macrophages in health and disease. Immunobiology. 2015;220:280–294.

41- Josep Comin –Colet, Christian Breymann, Donat R. Spahn, et al. Iron sucrose. Adv Ther.2020 ;37(5):1960-2002.

Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Abstract

BACKGROUND : IBD comprises conditions characterized by chronic or relapsing immune activation and inflammation within the GI tract. Anemia is one of the most common manifestations of IBD. One-third of patients with IBD have hemoglobin levels below 12 g/dL . The anemic state is strongly correlated with quality of life, and is an important problem in the therapeutic management of patients with chronic disease.

METHODS : A randomized-controlled study included 111 IBD patients suffering from iron deficiency anemia who attended the digestive clinic or were admitted to the digestive division of Al-Mowasat and Al-Assad University Hospitals during the year 2019- 2021 where Hb< 13 g / dl or Hct< 39% for men ,Hb< 12 g / dl or Hct< 36% for non pregnant woman. With transferrin saturation < 20% or ferritin concentration< 20 mcg/ l. The following analyzes were performed: Hb, Hct, iron, TIBC, CRP, ESR, Ferritin, transferrin satiation. The interavenous group received asingle dose of iron sucrose of 7 mg iron /kg body

weight, followed by five 200 mg infusion for the following 5 wks. The oral group received iron sulfate 100-200 mg per day for 6 wks.

RESULT : The study included 111 patients who were divided into two groups, 56 patients received oral iron supplement and 55 patients received intravenous iron.

Comparing the two groups, it was found that patients who received intravenous iron therapy were more tolerant of treatment (98.2% versus 76.8%) with relatively fewer gastrointestinal side effects than those who received oral iron treatment(18.1% versus 37.5%). The percentage of hemoglobin rise (Hb> 2g / dl) was higher in the group that received intravenousiron (67.3% versus 48.2%). While we found no difference in ferritin elevation (44% versus 42.9%) or disease activation (1.8% versus 5.4%) between the two groups.

CONCLUSION: There was no difference between oral and intravenous iron in improving ferritin or disease activation in iron deficiency anemia patients with IBD in this study. While there was an advantage for intravenous iron in improving hemoglobin and better gastrointestinal tolerance. Because of it's cost, it can be adopted in cases of digestive intolerance to oral iron supplements.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

College of Medicine

Internal Medicine Department

Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Gastroenterology

by
Ebtesam Mohmmad Haider

Supervisor
Raed Abu Harb

2022