وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

بحث علمي أعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الداخلية العامة

التظاهرات السريرية خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي

CLINICAL EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF ULCERATIVE COLITIS

إشراف المدرِّس الدكتور : ميلاد النعمة

إعداد الدكتور : محمود الحريري

مخطط البحث

المقدمة

-تعريف التهاب الكولون القرحي

-الأعراض السريرية

-التظاهرات السريرية خارج المعوية :

- الإصابات المفصلية
- الاختلاطات العينية
- الجلد و الأغشية المخاطية
- أمراض الكبد و الصفراء
- الاختلاطات الوعائية
- الاختلاطات القلبية
- الاختلاطات الرئوية القصبية
- الاختلاطات الدموية
- الاختلاطات الاستقلابية و اضطرابات الغدد الصم

-التشخيص

-التشخيص التفريقي

-اختلاطات التهاب الكولون القرحي

-التدبير

-أهمية البحث و أهدافه

-طريقة البحث و مواده

-النتائج و المناقشة

-الاستنتاجات و التوصيات

-الملخص باللغة العربية

-الملخص باللغة الانكليزية

-المراجع

الدراسة النظرية

تعريف

التهاب الكولون القرحي هو مرض مزمن يتصف بالتهاب مخاطية ، سطحي ، منتشر ، و محدود بالكولون ، يصيب المستقيم في 95% من الحالات ، وقد يمتد بشكل داني و يصيب الأجزاء الأخرى من الكولون[1,2] .

ما يزال الداء مجهول السبب و يعتقد أن هناك دور للمناعية الذاتية على الرغم من أن الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل ، بالإضافة إلى العوامل الجينية[3] .

أهم ما يميزه هو الاسهال المدمّى ، و يتصف السير السريري بهجمات حادة ونوبات هجوع ، و التي قد تكون عفوية أو نتيجة العلاج[4].

عادة ما يبدأ ظهور المرض في العقد الثاني أو الثالث من الحياة ، و يختلف انتشاره حسب العرق[5,6]، و التوزع الجغرافي ، و العادات[7] .

اللوحة السريرية

يختلف التهاب الكولون القرحي اختلافاً كبيراً في شدته ، صورته السريرية ، الموجودات المخبرية و الشعاعية ، و الإنذار .

يكون البدء عادة مخاتل ، إلا أنه من الممكن أن يظهر بشكل حاد في بعض الحالات و خاصة بعد التهاب الكولون الخمجي أو اسهال المسافرين[8,9,10,11] .

تتراوح الأعراض من كميات صغيرة من النزف المستقيمي – الذي يعد العرض الثابت الأكثر شيوعا و ذلك بسبب اصابة المستقيم – إلى الإسهال الشديد مع نزف

كولوني و إعياء عام ، وذلك حسب الجزء المصاب من الكولون حيث يمكن تقسيم التهاب الكولون القرحي إلى : التهاب المستقيم ، و التهاب السين و المستقيم أو التهاب الكولون الأيسر ، و التهاب الكولون الشامل ، و التهاب الكولون العرطل أو السمي[14] .

أما من حيث الشدة فترتبط شدة الأعراض السريرية لالتهاب الكولون القرحي بطول الجزء المصاب من الكولون و شدة الالتهاب في ذلك الجزء أيضاً[15].

و تقيّم شدة الداء عادة بواسطة معايير ترولوف[16,17] و التي استخدمت لأول مرة عام 1955 في أول دراسة من نوعها لتقييم تحسن المرضى على العلاج بالكورتيزون و استمر استخدامها في معظم الدراسات السريرية حتى الآن.

	خفيف	شديد	صاعق
التغوط مرة/يوم	4>	6<	10<
دم في البراز	متقطع	غالباً	مستمر
الحرارة	طبيعية	37.5˚C<	37.5˚C<
النبض	طبيعي	90<	90<
الهيماتوكريت	طبيعي	%75>	يتطلب نقل دم
سرعة التثقل	30>	30<	30<

ويصنف بناءً على ذلك و لأغراض علاجية وانذارية إلى ثلاث درجات:

- **خفيف** : الأكثر شيوعاً ، اسهال مخاطي مدمى أقل من 4 مرات يومياً بدون ترفع حروري أو فقدان وزن أو تسرع نبض ، قد يترافق مع فقر دم خفيف ، شعاعيا : يعطي نقص العلامات الوعائية مظهر احمرار ، حمامي ، في المخاطية ، لا يوجد قرحات .

- **معتدل :** هو الشكل النموذجي للمرض اسهال مدمى يتألف من بقايا غائطية مع دم وقيح و مخاط و يتكرر أكثر من 4 مرات في اليوم ، مترافق مع ألم بطني خفيف بالإضافة إلى ترفع حروري خفيف (أقل من 37.5 درجة مئوية) و تسرع نبض (أقل من 90 / الدقيقة) و فقر دم . شعاعياً : يترافق مع امتداد الإصابة حتى الزاوية الكولونية الطحالية وغياب العلامات الوعائية .

- **الشديد و الصاعق :** الأقل شيوعا ، اسهال شديد أكثر من 6 مرات باليوم و نزف مستمر مترافق مع ألم بطني شديد و حرارة مرتفعة (أكثر من 37.5) و تسرع نبض و نقص شهية و نقص وزن سريع و اعياء و شحوب شديد و فقر دم شديد يحتاج غالبا إلى نقل دم و ارتفاع في سرعة التثفل و يترافق شعاعيا مع امتداد أوسع للإصابة و قرحات و نزف صريح من المخاطية .

أما الشكل السريري لتطور الاصابة[13,18] :

- 60-75% من المرضى يصابون بهجمات متقطعة مع هجوع كامل بين الهجمات .
- 4-10% من المرضى يصابون بهجمة وحيدة بدون أي أعراض لاحقة لمدة تصل إلى 15 سنة .
- 5-15% يعانون من أعراض مستمرة بدون هجوع خلال فترة المرض .

التظاهرات الجهازية خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي

تحدث هذه التظاهرات أحياناً كثيرة عند الأشخاص المصابين بمرض التهاب الكولون القرحي وغالباً ما تعيق تدبير هؤلاء المرضى وتترافق بمعدلات اختلاطات ووفيات عالية عموماً. وتم تحديد ما يزيد عن 100 من التظاهرات الجهازية المرتبطة بهذا المرض و التي تصيب أجهزة الجسم كافة. وعلى ضوء وتيرة حدوث هذه التظاهرات وتوقيت حدوثها بات من المرجح أن تكون هذه الاضطرابات ذات طبيعة جهازية. والتظاهرات خارج المعوية قد تسبق أو ترافق التهاب الكولون القرحي الموجود في الأساس. ولكنها قد تعقبه أحياناً وبالتالي تبدو ناتجة عن المرض ذاته أو عن آلية مرضية متزامنة . وقد تحدث عدة تظاهرات خارج معوية عند المريض نفسه ويمكن في حالات كثيرة أن تكون وليدة الصدفة[19]

لقد أثبتت الدراسات أن الشخص المصاب بواحدة من هذه التظاهرات خارج المعوية يكون مؤهباً جداً للتعرض لتظاهرات أخرى خارج معوية. وإن تزايد معدل حصول تظاهرات خارج معوية عديدة بشكل مترافق يرجح وجود آلية إمراضية مشتركة عند الجميع[19,20].

إن التفسير الأكثر منطقية لهذه التظاهرات هو كونها ظواهر ذات طبيعة مناعية. ويؤكد هذه النظرية وجود معقدات مناعية دورانية عند العديد من المرضى المصابين بالتهاب كولون قرحي مترافق بتظاهرات خارج معوية لكن ليس كافة المرضى المصابين توجد لديهم المعقدات المناعية هذه كما أن كثير من المرضى الذين ليس لديهم تظاهرات خارج معوية كانت لديهم معقدات مناعية دورانية[20,21].

الاختــلاطـات المـفصلية

يعد التهاب المفاصل أشيع التظاهرات خارج المعوية حدوثاً مع التهاب الكولون القرحي ، و تتراوح معدلات الحدوث بين (4–23 %) وتختلف بدرجة كبيرة حسب إذا كانت المجموعة تضم فقط المرضى الذين لديهم موجودات موضوعية وعلامات شعاعية تشخيصية غير طبيعية – تؤكد الإصابة – أو تشمل كذلك المرضى المصابين بآلام مفصلية عرضية[22].

و يمكن تقسيمه إلى:

أ- **التهاب المفاصل المحيطي:**

بنسبة تتراوح بين 15–20% من المرضى المصابين بالتهاب الكولون القرحي ، ولقد تم تقسيم التهاب المفاصل المحيطي إلى قليل المفاصل وكثير المفاصل أما التهاب المفاصل المحيطي قليل المفاصل (عدد المفاصل المصابة 4 أو أقل)، فهو غير متناظر، متنقل ، و يصيب المفاصل الكبيرة عادةً : الركبة – الكاحل – المرفق – الورك ، و يتظاهر بهجمات محددة لذاتها تستمر عدة أسابيع فقط و غالباً ما تحدث بشكل متزامن مع نكس في التهاب الكولون القرحي[23].

أما التهاب المفاصل المحيطي عديد المفاصل (عدد المفاصل المصابة 5 أو أكثر) فهو أقل شيوعاً و يصيب المفاصل الصغيرة عادة ، ويميل هذا النمط لأن يكون متناظراً ويتخذ سيراً مزمناً مستقلاً عن التهاب الكولون القرحي . تلاحظ التغيرات الشعاعية و التشوهات عند أقل من 25% من الاصابات ، و يكون العامل الرثواني سلبي عادة[24].

يترافق التهاب المفاصل المحيطي عادة مع حدوث التهاب العنبة و الحمامى العقدة .

يوجد أحياناً التهاب الأصبع واعتلال مرتكز العظم بالإضافة إلى ال 20% تقريباً من مرضى التهاب الكولون القرحي ذوي التهاب المفاصل و الفقار تملك نسبة مئوية مشابهة آلاماً مفصلية أو أعراضاً لآلام عضلية ليفية[22,25].

توحي المعطيات المتوفرة عن التهاب المفصل المحيطي المترافق مع التهاب الكولون القرحي بالتهاب غير نوعي في الغشاء الزليل للمفاصل المصابة ،ولقد عزلت خلايا تائية متعلقة بمستقبلات مستضدية متماثلة من كل من الكولون والغشاء الزليل عند المريض نفسه ، و وجد الـ HLA-B27 عند حوالي 70% من المرضى ذوي التهاب الكولون القرحي وال AS ، ولكن عند أقل من 15% من المرضى ذوي التهاب الكولون القرحي والتهاب المفاصل المحيطي أو التهاب الكولون القرحي لوحده[25].

ب- **التهاب المفاصل المحوري:**

التهاب الفقار اللاصق : بنسبة 3-6% من المرضى المصابين بالتهاب كولون قرحي. و هو أشيع ب 30 مرة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي بشكل عام منه في الأشخاص الطبيعيين . على الرغم من أن التهاب الفقار المقسط أشيع عند الذكور بتسعة أضعاف إلا أنه في سياق الداء المعوي الالتهابي يصيب الاناث أكثر [23,25].

تكون أعراض وعلامات التهاب الفقار مشابهة لتلك التي نراها مع حالات التهاب الفقار اللاصق مجهول السبب، حيث يكون العرض الأولي عادة ألماً غير حاد، ذي بدء مخاتل ،يشعر به عميقاً في الناحية القطنية السفلية أو الإليوية ،يرافقه تيبس صباحي في أسفل الظهر لمدة قد تصل إلى عدة ساعات ،هذا الألم عادة يخف بالحركة ويزداد بالراحة . قد نشاهد التهاب مفاصل يصيب مفاصل الورك والكتف و

الركبة مترافق مع التهاب الفقار اللاصق. يجب التأكيد على أنه مبكراً في سير الحالات الخفيفة قد تكون الأعراض خفيفة وغير نوعية، وقد يكون الفحص الفيزيائي طبيعياً بالكامل .

فعالية الاصابة غير مرتبطة بفعالية الداء المعوي و علاج الداء المعوي لا يؤثر في سير التهاب الفقار المقسط[26] .

على الرغم من عدم ازدياد نسبة ايجابية الـ HLA-B27 عند مرضى التهاب الكولون القرحي ، إلا أن 80% من مرضى التهاب الفقار المقسط المرافق لالتهاب الكولون القرحي ايجابي الـ HLA-B27 [25,26] .

شعاعياً يلاحظ تغيم الحواف القشرية للعظم تحت الغضروفي ،يليه التآكل و التصلب فتأخذ الفقرة شكلاً مربعاً، و يؤدي ترقي التآكلات إلى تمدد كاذب للحيز المفصلي و تظهر الزوائد العظمية الرباطية على طول الوجه الأمامي و الجانبي للقرص بين الفقرات و تغيب التقوسات في العمود الفقري ليصبح أكثر استقامة و يعطي مظهر عمود الخيزران في النهاية .

ما يزال علاج التهاب الفقار المقسط المرافق لالتهاب الكولون القرحي يشكل معضلة حقيقية ، حيث لم تظهر أي من العلاجات الدوائية فائدة حقيقية ، باستثناء بعض الدراسات الحديثة التي تشير إلى فعالية العلاج بالـ INFLIXIMAB .

التهاب المفصل الحرقفي العجزي: قد يشاهد مع التهاب الفقار المقسط إلا أنه غالباً يشاهد لوحده .حيث يتظاهر بألم أسفل الظهر ، مترقي ببطء ، و غير متوافق مع الفعالية الالتهابية للداء المعوي .

أظهرت بعض الدراسات وجود تغيرات شعاعية تشير إلى التهاب المفصل العجزي الحرقفي عند أكثر من 20% من مرضى التهاب الكولون القرحي و كان معظمهم لا يشكو من ألم أسفل الظهر[27].

ت- **تظاهرات أخرى :**

1. اعتلال المفصل العظمي الضخامي
2. التهاب الغضاريف الناكس
3. ذات عظم و نقي في الفخذ و/أو الحوض

ترقق العظام المرافق لالتهاب الكولون القرحي

من الشائع نسبياً وجود ترقق أو نقص في كثافة العظم عند مرضى التهاب الكولون القرحي ، و تبلغ حوالي 18-42% حسب الدراسات[28,29] ، و هي أقل من ذلك 0-5% في المرضى المشخصين حديثاً بالتهاب الكولون القرحي[30] ، و يفسر ذلك بتأثير الآلية الالتهابية المزمنة و الاستخدام المزمن للستيروئيدات مع سير المرض بالإضافة لعوامل الخطورة الأخرى مثل قصور الأقناد و تأثير سوء الامتصاص و سوء التغذية[32,33].

تأتي أهمية الترقق العظمي من كونه عامل الخطورة الأهم في ازدياد نسبة حدوث الكسور العظمية عند مرضى التهاب الكولون القرحي ، ويمكن استخدام هذه العوامل المؤهبة لتوجيه الاجراءات التشخيصية والعلاجية بشكل أفضل[34].

عوامل الخطورة لازدياد معدل حدوث الكسور :

1. نقص الكثافة المعدنية العظمية BMD .
2. استخدام الستيروئيدات المزمن : حيث تثبت الدراسات أن تخلخل العظام أشيع عند المرضى المعالجين بالستيروئدات و تصل إلى 52% مقارنة بـ 28% عند المرضى غير المعالجين بالستيروئيدات[35,36] .

تتناسب الكثافة العظمية تناسباً عكسياً مع مدة و كمية الستيروئيدات المستخدمة خلال سير المرض[37] .

3. تقدم العمر.
4. قصة سابقة لحدوث كسور الهشاشة (fragility fracture).
5. انخفاض مشعر كتلة الجسم .
6. قصة عائلية لكسر في عنق الفخذ .
7. التدخين و الكحول .

تضمن المعالجة[38]:

1-تعديل نمط الحياة : تمارين حمل وزن منتظمة ، الاقلاع عن التدخين و الكحول.

2-البيسفوسفونات (Bisphosphonates) و تعتبر خط العلاج الأول[38] ، وهي بأشكالها المختلفة تزيد من الكثافة العظمية للعمود الفقري والورك وتنقص من خطورة حدوث الكسور[39,40].

3-الكالسيتونين باعتباره ينقص من الخسارة العظمية عند المرضى الموضوعين على الستيروئيدات ويقلل من خطر حدوث الكسور في الأجسام الفقرية.

الجرعة المنصوح بها 100 وحدة تحت الجلد أو 200 وحدة إرذاذ بالأنف كل يوم. ويعطى معها كمية من الكالسيوم وفيتامين D .

4-المعالجة الهرمونية المعيضة .

5-هرمون جارات الدرق (PTH).

6-الكالسيوم (من 1000-1500 ملغ/يوم).

7-فيتامين D (800-1000 وحدة دولية يومياً).

الاختلاطات الكبدية و الصفراوية

كانت أولى العلامات والأعراض الكبدية المرضية المرافقة لالتهاب الكولون القرحي حدوث تشحم شديد في الكبد ،ومنذ ذلك الحين أكدت تقارير عديدة وجود ارتباط بين التهاب الكولون القرحي وبعض أمراض الكبد و الصفراء[41]. وهذه تشمل وجود آفات كبدية مثل تشحم الكبد والتهاب ماحول الأوعية الصفراوية وتشمع الكبد والتهاب الكبد الفعال المزمن والداء النشواني و الورم الحبيبي و الخراجات وشذوذات الطرق الصفراوية مثل سرطان المرارة والقناة الصفراوية والتهاب الطرق الصفراوية التصلبي البدئي وآفات متفرقة أخرى منها خثرة الوريد البابي وانسداد الأوردة الكبدية[42,41].

ولعل أعلى معدل حدوث تبدلات نسيجية هي تلك التي تم فيها الحصول على خزعات كبدية اسفينية عند مرضى يخضعون للعلاج الجراحي من التهاب الكولون القرحي.

وتكون المعدلات أقل بكثير في حال استخدام عملية الخزع بالإبرة لأخذ العينات وقد يكون لذلك علاقة بالتوزع الخاص للتبدلات المرضية.

وتبقى طبيعة العلاقة بين مرض التهاب الكولون القرحي والأمراض الكبدية الصفراوية بصورة عامة غامضة.

التهاب ما حول الأقنية الصفراوية:

و هو أشيع الاختلاطات الكبدية و يحدث عند 50-80% من مرضى التهاب الكولون القرحي[43] .

غير عرضي عادة و يترافق مع ارتفاع الفوسفاتاز القلوية و أقل شيوعاً منها ارتفاع البيليروبين . ومع استخدام تقنية ال(M.R.C.P) تبين أن عدداً كبيراً من المرضى المصابين بالتهاب ما حول الأقنية الصفراوية يعانون من وجود آفات تصلبية في الأقنية الصفراوية ، مما دعا بالبعض لاعتباره أحد مظاهر التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي ، و يسمى أيضاً (small duct primary sclerosing cholangitis) ، إلا أنه لم يتم إثبات ذلك حتى الآن !

عادة تصيب مرضى التهاب كولون قرحي مع إصابة كولونية واسعة وهناك ثلاث أطوار لهذه الآفات:

1-الطور الحاد.

2-الطور تحت الحاد ويترافق مع حدوث تليف حول بابي.

3-آفات مزمنة مع تليف حول الأقنية الصفراوية .

لا يوجد علاج فعال .

التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي:

هو مرض كبدي ـ صفراوي مزمن يتصف بحدوث التهاب و تليف في الطرق الصفراوية داخل و خارج الكبد و يؤدي لحدوث ركودة صفراوية و تليف كبدي وقصور الكبد. يحدث التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي لدى 1–4% من المصابين بالتهاب الكولون القرحي[44] ، إلا أن معظم المرضى (50–75%) المصابين بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي لديهم داء معوي التهابي ، لذلك يستطب إجراء تنظير كولون عند جميع المرضى حتى بدون أعراض معوية[44] .

و على الرغم من أن هذا المرض يصيب الأشخاص الذكور صغار السن غالباً ، إلا أنه من الممكن مشاهدته عند أشخاص من فئات عمرية مختلفة. ويتظاهر التهاب الطرق الصفراوية التصلبي البدئي بوهن عام وحكة ويرقان و قد يبقى المريض بدون أعراض حتى مرحلة متقدمة من الداء و الأشيع أن يكتشف في سياق فحوصات مخبرية غير طبيعية كإرتفاع قيم الفوسفاتاز القلوية أو الخمائر الكبدية (ALT,AST) أو البيليروبين[45] .

يتطور إلى تشمع كبد ، قصور كبد ، موت خلال 5–10 سنوات[46] .

يشخص عادة عن طريق الـ (ERCP) أو الـ (MRCP) .

لا يوجد علاج قطعي حاسم لهذا المرض ، فالعلاج الدوائي غير فعال كما لا يفيد استئصال الكولون في وقف سير المرض[47] .

أمّا الـ Ursodeoxycholic acid فيمكن أن يخفف من الاضطرابات المخبرية (ALP,LFTs) لكنه لا يغير من سير المرض أيضاً .

إن نجاح زراعة الكبد عند مرضى تصلب الطرق الصفراوية البدئي جعل هذا الداء من أهم استطبابات زراعة الكبد عند البالغين .

يحمل هذا المرض خطورة تطور كارسينوما طرق صفراوية تقارب 10-15% على مدى العمر، كما تزداد خطورة تطور سرطان كولون أيضاً و لذلك ينصح بإجراء تنظير كولون و خزعات بشكل سنوي[48] .

تشحم الكبد:

وهو آفة عكوسة لا تسبب حدوث تليف بحد ذاتها. ويكون عادة من النوع الحويصلي الكبير كما تم وصف وتحديد كافة أنواع وأشكال توزعه.

تتطور عادة بسبب المرض المضني المزمن و سوء التغذية و العلاج بالستيروئيدات. معظم المرضى الذين لديهم ارتشاح شحمي كبدي لا تكون لديهم أعراض كبدية على الرغم من وجود ضخامة كبدية[50].

تليف الكبد :

تتراوح معدلات الإصابة بتليف الكبد المترافق مع التهاب الكولون القرحي بنسبة1-5%.

تختلف المعدلات بشكل ملحوظ بين مريض وآخر وغالباً ما يترافق تشمع الكبد بوجود إصابة كولونية واسعة ويحدث عادة بعد تشخيص التهاب الكولون القرحي[49-51].

سرطان الطرق الصفراوية:

تنشأ على حساب الظهارة في الطرق الصفراوية داخل أو خارج الكبد ، و من النادر أن تحدث كسرطانة معزولة و غالباً ما تحدث في سياق مرض آخر .

تتراوح نسبة حدوث سرطان الطرق الصفراوية المترافق بالتهاب الكولون القرحي بين 1-4% أي بنسبة 10 أضعاف معدل حدوثه عند الأشخاص السليمين ، والنسبة أعلى من ذلك أيضاً في حال ترافق التهاب الكولون القرحي مع التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي[52,53] .

و يعتبر التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي أهم عوامل الخطورة لتطور سرطانة الطرق الصفراوية ، حيث تشخص ثلث الحالات تقريباً عند مرضى التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي مع أو بدون التهاب كولون قرحي[54] .

كما تكون الإصابات لدى الذكور أعلى منها لدى الإناث. يصيب الذكور بين العقد الرابع والخامس من العمر إذا كانوا مصابين بالتهاب كولون قرحي. لكن لدى السليمين تظهر هذه الأورام عادة في العقد السابع من العمر[54,55,56].

تحدث عادة خارج الكبد و في الجزء العلوي (حول السرة) 67% من الحالات ، و في 27% من الحالات في الجزء السفلي من القناة و في 6% داخل الكبد[58] .

سريرياً تترافق بتدهور سريع في الحالة العامة و نقص وزن و يرقان و ألم في الربع العلوي الأيمن من البطن و قد يكون اليرقان هو العرض الوحيد وهو الأشيع و قد تكون غير عرضية أبداً [59]. يكون تشخيص وتدبير هذه الأورام مشابه لتلك مع المصابين بسرطان قناة صفراوية غير المترافق بالتهاب كولون قرحي. الإنذار سيء[54-59].

الاختلاطات العينية

يوجد العديد من التظاهرات العينية عند المصابين بالتهاب الكولن القرحي، و أهم الاختلاطات العينية المعروفة التهاب ما فوق الصلبة والتهاب العنبيّة ومرض الساد واعتلال القرنية وتقرحات القرنية واعتلال الشبكية المصلي المركزي وأكدت الدراسات وجود علاقة وثيقة بين الآفات العينية و التظاهرات الأخرى خاصة التي تصيب المفاصل[60,61,62].

1. التهاب القزحية والتهاب العنبية :

آفة التهابية تصيب الغرفة الأمامية للعين ، أقل شيوعاً من التهاب ما فوق الصلبة و التهاب الصلبة و لكنها أكثر خطورة منها . تصيب حوالي 0.5-3% من مرضى التهاب الكولون القرحي و هي أشيع عند الإناث [63,64].

تتظاهر بصداع و تشوش رؤية و ألم عيني و رهاب ضوء و احتقان ملتحمة .

معظم المرضى لديهم التهاب مفاصل مرافق .

تشخص بواسطة المصباح الشقي الضوئي و تعالج بموسعات الحدقة و الستيروئيدات و يمكن استخدام الـ (Infliximab) في الحالات المعندة [65].

2. التهاب ما فوق الصلبة و التهاب الصلبة :

أقل خطورة من السابق و يتظاهر بحرقة في العينين و احتقان في الصلبة و تعالج بالستيروئيدات .

الجلد والأغشية المخاطية

تتراوح نسبة إصابة الجلد والأغشية المخاطية المرافقة لالتهاب الكولون القرحي بين 5% و 10% وتشمل هذه التظاهرات ما يلي:

الحمامى العقدة:

تعد هذه الحالة من التظاهرات الجلدية المهمة لالتهاب الكولون القرحي و تشاهد في حوالي 10% من المرضى ، هي عقيدات حمراء مؤلمة مقببة يتراوح حجمها بين (1) سم وحتى عدة سنتيمترات. تتوضع عادة على الوجه الأمامي للأطراف وخاصة السفلية . ترتبط فعاليتها بفعالية الإصابة المعوية ، وتتطور بعدها غالباً ، وقد تترافق مع تظاهرات أخرى مفصلية ، عينية....

العلاج هو بالسيطرة على الاصابة المعوية و علاجها[66] .

تقيح الجلد المواتي:

عبارة عن آفة جلدية تقرحية ترافق أحياناً التهاب الكولون القرحي وتحدث بمعدلات بين 1–5% وتبدو الآفات الجلدية بالفحص العياني عبارة عن تقرحات منفصلة ذات مركز تنخري وحواف متآكلة متشققة مع جلد قرمزي اللون يحيط بالآفة والتي غالباً ما تصيب الأطراف السفلية كما قد تظهر في أي منطقة من الجسد (الطرف العلوي ، الصدر ، و حتى الوجه أيضاً)[67,68].

تتطور الآفات من بثور صغيرة الحجم تتجمع لتشكل التقرح المؤلم التقليدي خلال بضعة أيام عادة.

على الرغم من ظهورها دائماً تقريباً في الفترة حول التهاب الكولون الحاد ، إلا أنها لا ترتبط بالضرورة بفعالية الداء المعوي ، وقد تظهر قبل الإصابة المعوية بسنوات و تأخذ سيراً مستقلاً عن الداء المعوي.

قد تنكس الآفات وتظهر ثانية بعد الاستجابة الأولية للمعالجة الدوائية وقد تختفي بعد إجراء جراحة استئصال الكولون ، إلا أن الاستجابة للعلاج سيئة بشكل عام[70,71,72] .

آفـــات متنوعة أخرى :

1. متلازمة سويت Sweet syndrome[73]

التهاب جلد حاد ، تتصف بظهور عقيدات مؤلمة مرتفعة على الوجه و الطرفين العلويين و الجذع ، وقد تترافق مع حمى و وهن .

تظهر الخزعة ارتشاح شديد بالعدلات ، بدون التهاب أوعية مرافق .

تستجيب بسرعة عادة للعلاج بالستيروئيدات .

2. آفـــات الفم

التهاب الفم التقرحي و القلاعي الراجع

الاختـــلاطات الوعائـية

تزداد نسبة حدوث الاختلاطات الخثارية الوريدية أو الشريانية (3-4) أضعاف عند مرضـى التهـاب الكولـون القرحـي ، و تصـيب حـوالي 1-2% مـنهم [74,76]. و هـي غالباً ما تحدث لدى المرضـى المصابين بداء فعال . ورغم كون هذه النسب ضئيلة لكن نسبة 25% من المرضـى المصابين الذين تناولتهم إحدى الدراسات[76] تعرضوا للوفاة نتيجـة اختلاطـات حـادة. وتبين لـدى هذه الفئـة من المرضـى أن الاختلاطـات الانصـمامية الخثاريـة تحـدث بصـورة غالبـة فـي الأوردة المحيطيـة العميقـة. نـادراً مـا تشـاهد حـالات إنصـمام شـرياني عنـد هـؤلاء المرضـى وغالبـاً مـا يحـدث بعـد العمـل الجراحي. وقد وجدت حالات خثار وريدي بابي و ورید کبدي وترافقت تلك الاصابات بمعدلات وفيات عالية[77,76].

ومن المعتقد عموماً أن سبب حدوث الخثار مع التهاب الكولون القرحي هو قابلية التخثر العالية ، حيث تشير الدراسات الحديثة إلى ارتفاع معدل الفيبرينوجين وفرط الصفيحات الدموية والعامل V والعامل VIII و نقص العامل المضاد للتخثر III ، و هنـاك اضـطرابات أخـرى تشـمل اضـطراب معـدل فيتـامين K وبـروتين C و S غالبـاً تحـدث مـع الحـالات المرضـية الشـديدة وبعـد العمـل الجراحـي والإصـابة بإنتانـات معينة[78,79].

الاختلاطـات القلبيـــة الـوعائيـة

يعتبر اختلاط التهاب التامور مع أومن دون انصباب جنبي حالة نـادرة مـع التهـاب الكولـون القرحـي ،والسـبب غيـر معـروف ،يـتم التشـخيص اعتمـاداً علـى شـكل الألـم والتبدلات في تخطيط القلب الكهربائي ويفيد العلاج بالستيروئيدات القشرية.

اختلاطات رئوية قصبية

منذ أن سلط عليها الضوء لأول مرة من قبل الباحث كرافت[80] و فريقه عام (1976) لوحظ أن هنالك العديد من التظاهرات الرئوية القصبية لالتهاب الكولون القرحي ، إلا أنها نادرة بشكل عام[81] ، و تتظاهر بسعال أو ألم صدري أو زلة تنفسية و ذلك حسب الجزء المصاب من الجهاز التنفسي ، وبعضها لا يلاحظ إلا في سياق الفحوصات و الاجراءات الشعاعية الروتينية ، حيث تظهر إحدى الدراسات أن حوالي نصف مرضى التهاب الكولون القرحي لديهم موجودات شعاعية غير طبيعية بالتصوير الطبقي المحوري ، وبعض هذه التغيرات الالتهابية له علاقة مباشرة بالآلية التهابية في الأمعاء[82,83] .

و يمكن تقسيمها إلى :

1-أمراض تصيب الطرق الهوائية الصغيرة و الكبيرة [84,85].

2-أمراض تصيب البرانشيم الرئوي[86,87] .

3-التهاب المصليات/التهاب الجنب[88] .

4-الصمة الرئوية [74,75,90].

و هي بشكل عام تحدث عند النساء أكثر من الرجال ، ما عدا التهاب المصليات فهو يحدث بنسبة متساوية تقريباً بينهم [89,90].

غالباً ما تحدث بعد بدء الإصابة المعوية و غالباً في سياق اصابة غير فعالة (مرحلة الهداة) ، أما التهاب الجنب فهو يحدث غالباً بشكل مرافق لداء معوي فعال[88,89,90] .

اختلاطات دموية

يلاحظ فقر الدم عند حوالي ثلث مرضى التهاب الكولون القرحي[91] ، و الأشيع أن يكون بعوز الحديد و ذلك بسبب النزف هضمي ، و من العوامل المسببة أيضاً الالتهاب المزمن و العلاج الدوائي (sulfasalazine و methotrexate)[92,93]

اختلاطات استقلابية واضطرابات في الغدد الصم

لوحظ حدوث نقص نمو مترافق مع تأخر النضج الجنسي عند الأطفال المصابين بالتهاب كولون قرحي وتبلغ نسبة الاصابة (5%-10%)[94].

يعاني الأطفال المصابين بالتهاب كولون قرحي مع سوء تغذية من الهزال وقصر القامة. لم يتم تحديد وجود اضطرابات وشذوذات غدد صم محددة هنا. ومن العوامل المسببة لنقص النمو سوء التغذية بسبب القهم ونقص تناول البروتين والفيتامينات ونقص المعادن. كما أن المعالجة بالأدوية القشرية تلعب دورها هنا لكنها ليست الإصابة الوحيدة.

الداء النشواني:

اختلاط نادر جداً أقل من 1%.

التشخيص:

إن تشخيص مرض التهاب الكولون القرحي يجب أن يكون سريرياً، شعاعياً، تنظيرياً ،نسيجياً.

1-القصة المرضية و الفحص السريري:

يجب أن تكون القصة المرضية كاملة و تشمل السؤال عن السفر مؤخراً و الإنتانات و استعمال الأدوية و خاصة المضادات الحيوية و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) ، و من المهم أيضاً السؤال عن العادات الشخصية و خاصةً التدخين (سابقاً و في الوقت الحالي) .

يجب الاهتمام أيضاً بالقصة العائلية و لا نغفل الأمراض المناعية عند الأهل كالـ (صدف ، أكزيما ، التهابات المفاصل ، أمراض الكبد و الجهاز الهضمي)

بالإضافة إلى الإسهال و النزف ، يجب أن تشمل القصة شدة الأعراض و تواترها و وجود السلس البرازي و نقص الوزن و الحمى و التظاهرات خارج المعوية (الألم المفصلي ، ألم أسفل الظهر ، آفات جلدية ، ألم عيني أو شكايات عينية أخرى ، القلاع الفموي)

ما خلا الألم البطني بالجس العميق ، يكون الفحص السريري غالباً ضمن الحدود الطبيعية عند معظم مرضى التهاب الكولون القرحي . تقتصر الموجودات الأكثر أهمية على التهاب الكولون القرحي متوسط الشدة فأكثر .

2- الفحوصات المخبرية :

إن الموجودات المخبرية غير نوعية عموماً، وتعكس غالباً شدة النزف والالتهاب، فقد يكون هناك فقر دم ناجم عن فقد الدم المزمن ونقص الحديد.
فرط الكريات البيض وارتفاع سرعة التثفل تشاهد غالباً في الحالات الشديدة من الإصابة المترافقة مع الحمى.

وتعكس اضطرابات الشوارد وخاصة نقص البوتاسيوم شدة الإسهال ،كما أن نقص الألبومين شائع في الإصابة الواسعة بسبب فقد الألبومين خلال المخاطية المتقرحة.

إن إرتفاع الفوسفاتاز القلوية والترانس أميناز وانخفاض زمن البروترومبين قد يشير إلى إصابة كبدية صفراوية مرافقة.

فحص براز و تحري البيوض و الطفيليات و نفي الإسهال الانتاني و خاصةً المطثيات الصعبة [95].

و إن ارتشاح ظهارة الخبيئات و الصفيحة الخاصة بالعدلات ، تعتبر علامة واسمة في التهاب الكولون القرحي و تلاحظ العدلات أيضاً ضمن لمعة الكولون حيث تطرح مع البراز و إن غياب الكريات البيض يستبعد الآلية الالتهابية للإسهال و يوجهنا نحو الأسباب الأخرى كمتلازمة الأمعاء الهيوجة مثلاً ...

حديثاً هناك العديد من الفحوصات المخبرية و التي ما تزال تحتاج الكثير من البحث و الدراسة لتأكيد دورها في تشخيص و كشف حالات التهاب الكولون القرحي و منها (Lactoferrin,Calprotectin)[96-101] .

الواسمات المصلية : ما يزال دورها في تشخيص التهاب الكولون القرحي ضعيفاً ، وذلك لضعف الحساسية و النوعية و قدرة الاستقصاءات الأخرى على تشخيص التهاب الكولون القرحي[102,103] .

أهمها (pANCA) حيث تبلغ الإيجابية 50-80% و عادة ما يبقى ثابتاً خلال سير المرض ، ولكن لسوء الحظ قد يكون إيجابياً أيضاً عند المصابين بداء كرون و خاصة المشابه لالتهاب الكولون القرحي (ulcerative colitis-like pattern)

و غالباً ما تستخدم كوسيلة تشخيصية مساعدة للتمييز بين التهاب الكولون القرحي و داء كرون ، خاصة في التهاب الكولون غير المحدد (indeterminate colitis)[104]

3-التنظير الهضمي :

أهم الوسائل التشخيصية ، حيث يمكن دائماً غالباً تشخيص التهاب الكولون القرحي بالتنظير الهضمي السفلي .و يُظهِر التهاب مستمر و منتشر ، يبدأ من المستقيم و يمتد بشكل داني متنوع حسب المرضى ,

و ينصح دائماً بتحديد الحواف القريبة للالتهاب (نهاية المخاطية الملتهبة و مكان اتصالها بالمخاطية السليمة) لأهمية ذلك في تحديد الإنذار و العلاج .

تظهر المخاطية السليمة ناعمة ، نيرة و بلون زاه و تعكس ضوء التنظير كما و تظهر الفروع الوعائية المخاطية أيضاً .

أما في التهاب الكولون القرحي فيمكن مشاهدة عدة آفات[105] :

1. وذمة المخاطية و الاحمرار و زوال النموذج الوعائي الناعم .
2. التحبب .
3. القرحات الناعمة و القرحات الكبيرة .
4. النزف الصريح .
5. البوليبات/السليلات الكاذبة .

بدايةً تظهر المخاطية متوذمة و محمرة و محببة و يزول انعكاس الضوء عليها ، ويكون التحبب ناعماً أو خشناً و الأخير يمثل تقرحات مجهرية أو نقطية ناعمة و تترافق مع هشاشة و سهولة نزف قد تكون عفوية أو محرضة بالتنظير.

و من الشائع أيضاً وجود نتحة مخاطية ـ قيحية تغطي المخاطية الملتهبة .

أما الحالات الشديدة فيلاحظ فيها قرحات صريحة كبيرة ، وتكون مستمرة متلاصقة و منتشرة دون أن تترك منطقة سليمة بينها ،وتمتد الإصابة من المستقيم بشكل صاعد إلى باقي الكولون .

مع شفاء التهاب الكولون القرحي تصبح القرحات بؤرية ، حيث تشفى المخاطية و يظهر نسيج متحبب مكان القرحات و في النهاية يعاد تشكل النموذج الوعائي السليم و لكن يكون غير منتظم في البداية[106,107] .

و في أماكن الالتهاب الشديدة قد يظهر النسيج المتحبب و يتبارز على شكل بوليبات كاذبة تشبه كثيراً البوليبات الغدية ، و يصعب التفريق بينهما أحياناً ، و هي لا تحمل أي خطورة تسرطن .

4-الخزعة :

بينما تغيب أي معايير نسيجية مشخصة لتهاب الكولون القرحي ، يبقى تخرب البنية الهندسية هو المعيار الأهم ، حيث يعتبر تخرب البنية الغدية و الرشاحة الالتهابية من أهم الموجودات المرضية بالدراسة النسيجية للخزعات .

حيث ترتشح العدلات بقاعدة الخبيئات و تغزوها و تشكل خراجات ضمنها و في الحلات الأشد تتخرب الظهارة لتشكل قرحات .

و تكون التغيرات الالتهابية عادة سطحية ، إلا في حالة التهاب الكولون الصاعق حيث تتصدع الطبقة العضلية بالقرحات العميقة تاركة الطبقة المصلية لوحدها تحمي جدار الأمعاء [108,109].

التشخيص التفريقي:

يجب أن يفرق التهاب الكولون القرحي عن:

1-داء كرون.
2-التهابات الكولون الانتانية الجرثومية والطفيلية .
3-التهاب الكولون الشعاعي .
4-التهاب الكولون الغشائي الكاذب.
5-سرطان الكولون.
6-داء الرتوج السيني.
7-البواسير و الشقوق الشرجية .

الاختلاطات Complications :

تصنف هذه الاختلاطات إلى :

صغيرة وهي الاختلاطات غير المهددة للحياة وكبيرة وهي التي تهدد حياة المريض بشكل كبير.

الاختلاطات الصغيرة تتضمن: بوليبات كاذبة 15%، شقوق شرجية12% ،الخراجات قبل الشرجية أو المستقيمية 4-6% ،تدلي المستقيم2%.

هذه الآفات تتردد بشكل اكبر في المصابين بالتهاب كولون شامل بالنسبة للمصابين بالتهاب المستقيم والسين، لكن هذا قد يعود فقط للاسهالات الشديدة التي تشاهد في التهاب الكولون الشامل أكثر من التهاب المستقيم والسين.

الاختلاطات الكبيرة تتضمن: ضخامة الكولون السمية، الانثقاب الكولوني ،النزف الصاعق والتسرطن والتضيق.

الـتـدبـيـــــــر

التدبير الدوائي لالتهاب القولون القرحي.

الزمر الدوائية الرئيسية في علاج التهاب الكولون القرحي هي :

1. الأمينوساليسيلات (Aminosalicylates)
2. المضادات الحيوية (Antibiotics)
3. الستيروئيدات القشرية (Corticosteroids)
4. معدلات المناعة (Immunomodulators)
5. العلاجات الحيوية (Biologic Therapies)

و سنتناولها بشيء من التفصيل :

1. الأمينوساليسيلات (Aminosalicylates)

تعتبر أولى العلاجات المستخدمة و الخط العلاجي الأول في السيطرة على التهاب الكولون القرحي خفيف إلى متوسط الفعالية و كذلك في المحافظة على الهدأة [110].

لها تاريخ طويل في الاستخدام السريري مما سمح بدراستها بشكل واسع جداً ، و يعتبر السلفاسالازين (Sulfasalazine) المركب الطليعي في هذه الزمرة و يعتمد كدواء مرجعي في جميع الدراسات الحديثة للمقارنة بين فعالية الأدوية المصنعة حديثاً .

يتألف من مركبين : مضاد حيوي و يدعى (Sulfapyridine) و هو مسؤول عن أغلب الأعراض الجانبية للدواء و مضاد التهاب (5-aminosalicylic acid) هو الجزء الفعال من الدواء و المسؤول عن التأثير العلاجي[111] .

إن السلفاسالازين و الـ 5-ASA هي عوامل مضادة للالتهاب تعترض إنتاج حمض الأركيدونيك. بالرغم من أن الآلية النوعية المحددة لعمل هذه المستحضرات في علاج التهاب القولون القرحي لا يزال مجهولاً ،إلا أن هنالك أدلة على أنها تثبط إنتاج الغلوبيولينات المناعية و الانترليوكينات ، كما و تضعف اللمفاويات و وحيدات الخلايا و تعمل كمزيل للجذر الأكسجيني و الجذور الحرة[111,112].

يجب الانتباه إلى أن تأثير مركب ال (5-ASA) هو موضعي (تأثير مباشر على المخاطية) و لذلك لا بد أن يصل هذا الجزيء إلى مكان المخاطية الملتهبة للحصول على التأثير العلاجي[111-113] .

يمكن تقسيمها إلى الأدوية القديمة الحاوية على السلفا و الأدوية الحديثة غير الحاوية على السلفا .

الفاعلية الدوائية :

- سلفاسالازين ومستحضرات 5-ASA الأحدث هي علاج فعال لالتهاب الكولون القرحي الخفيف و المتوسط الشدة ، وتعتبر الخط العلاجي الأول في هذه الحالات .
- تفيد في تحريض الهدأة و المحافظة عليها. حيث يحدد السلفاسالازين نشاط المرض ويحرض خمود الأعراض في (40-80%) من المرضى[14].
- تظهر تأثيرها خلال (2-4) أسابيع [14,15].
- تتعلق الاستجابة بالجرعة .

- أظهرت المراجعة المنهجية للدراسات التي تناولت تأثير الأدوية الحديثة (Cochrane Systematic Review)[116,117] أفضلية خفيفة للمركبات الحديثة –مقارنة بالسلفاسالازين– في السيطرة على الهجمات الحادة و حصول الهدأة ، في حال تم مراعاة كمية المادة الفعالة (5–ASA) في كل منها .
- تشير الدراسات الحديثة إلى أن الميسالامين الموضعي أفضل من السلفاسالازين الفموي لوحده في تحسين الأعراض في التهاب الكولون القاصي الخفيف و المعتدل . من الممكن أن يكون العلاج المشترك فموي و موضعي أكثر فعالية من أي منهما على حدى [118,119,120].
- لها فائدة مثبتة في انقاص معدلات النكس ، على الرغم من أن جرعة 4 غرام/يوم هي الأكثر فعالية في منع النكس ، إلا أن 25% من المرضى لا يمكنهم تحمل التأثيرات الجانبية الناتجة عنها .
- بالنظر إلى كمية المادة الفعالة ، فإن قدرة المركبات الحديثة غير الحاوية على السلفا في انقاص معدلات النكس هي مشابهة تقريباً –وليست أعلى– للسلفاسالازين ، و هذا التأثير مرتبط بالجرعة أيضاً و لكن على العكس من السلفاسالازين ، يكون تحمل هذه المركبّات أفضل مما يجعلها أفضل قليلاً في منع النكس [116–121].

التأثيرات الجانبية :

شائعة و معظمها يتعلق بالتركيز المصلي للسلفابيريدين (Sulfapyridine) ، يمكن تقسيمها إلى[123] :

عدم تحمل أو حساسية بالإضافة إلى وجود تأثيرات أخرى من طبيعة سمية مباشرة .

- **عدم التحمل :**

يتظاهر بـ (غثيان ، القياء ، تعب ،صداع ، عسر هضم) ، وهي تتعلق بالجرعة و يمكن السيطرة عليها غالباً بتناولها مع الوجبات و زيادة الجرعة بشكل تدريجي[124] .

معظم هذه الأعراض تحدث خلال الأيام أو الأسابيع القليلة التالية لاستخدام الدواء و تزول بإيقافه .

- **التفاعلات التحسسية أو الأليرجائية :**

على العكس من السابق فهي لا تتعلق بتركيز السلفابيريدين المصلي (Sulfapyridine) كما و أنها أقل شيوعاً [124,125].

و تشمل : الطفح و الحمّى و انحلال الدم و التهاب الكبد و التهاب الرئة التحسسي و التهاب البنكرياس و تدهور التهاب الكولون .

- من التأثيرات الجانبية الأخرى أيضاً تأثيرها المباشر على النطاف و اضطرابات الحركية و الشكل ، و أيضاً تتداخل مركبات السلفا مع امتصاص الفولات و تعتبر أحد أسباب فقر الدم الملاحظ عند المرضى المعالجين و لذلك ينصح دائماً بتناول حمض الفوليك خلال المعالجة بها .

2. المضادات الحيوية (Antibiotics)

أثبت تحليل المعطيات (Meta Analysis)[126] المجرى لعشر دراسات شملت 530 مريض دور و فائدة المضادات الحيوية كعلاج داعم للستيروئيدات القشرية و الميسالامين في علاج مرضى التهاب الكولون القرحي .

و منهـا [127,128,129](Ciprofloxacin, Metronidazole, Rifaximin, Tobramycin)

تعتبـر الخـط العلاجـي الأول فـي تـدبير بعـض الاختلاطـات (pouchitis) حيـث يعتبر السيبروفلوكساسين و الميترونيدازول الأكثر استخداماً و نجاحاً [130,131].

3. الستيروئيدات القشرية (Corticosteroids)

تعتبر حجر الأساس في العلاج الحاد لالتهاب الكولون القرحي المتوسط–الشديد و الصاعق [132].

و لها ثلاثة أشكال : فموية و موضعية و خلالية .

- **الستيروئيدات القشرية الفموية (Oral corticosteroids)**

أهـم اسـتطباباتها هـو عـلاج مرضـى التهـاب الكولـون القرحـي معتـدل الشـدة الخـارجيين (خـارج المشـفى) . و هـي غيـر مسـتطبة و غيـر مفيـدة فـي المحافظـة على الهدأة في التهاب الكولون القرحي ، بالإضافة إلى أنّ الاعتماد شائع[133] .

الأكثـر اسـتخداماً هـو البريـدنيزون (prednisone) و تعـادل القـوة المكافئـة 4:1 مقارنة بالهيدروكورتيزون [134,135].

تظهـر شـكل تـأثير مـن نمـط (جرعـة ـ اسـتجابة) بـين 20–60 مغ/يـوم ، وتكـون غير فعالة بجرعة أقل من 15 مغ/يوم [136,137].

بشكل عام تعتبر قادرة على تحقيق الهدأة عند حوالي 70% من المرضى ، و في دراسة أخرى فإنها تحقق الهدأة بعد 4 أسابيع عند 50% من المرضى تقريباً و 30% يحقق استجابة جزئية[133,138] .

لسوء الحظ فإن 16% من المرضى لا يستجيبون للعلاج الفموي بالستيروئيدات ، وبعد سنة كان أقل من نصف المرضى في هدأة سريرية ، و 20% يحتاجون استئصال كولون .

لا يوجد دراسات عشوائية بحثت موضوع الإيقاف التدريجي (Tapering) و لكن معظم التوصيات تنصح باستخدام 40–60 مغ/يوم حتى حدوث التحسن السريري و من ثم انقاص الجرعة 5–10 مغ/أسبوع حتى الوصول إلى جرعة 20 مغ/يوم و من ثم انقاصها بمعدل 2.5 مغ/أسبوع ...

التأثيرات الجانبية عديدة و قد تصيب أي جهاز و أهمها[132,133,139] :

- اضطرابات جهازية : اضطرابات سكر الدم ، ارتفاع التوتر الشرياني ، اضطرابات شحوم الدم ، حبس الماء و الصوديوم ، انخفاض البوتاسيوم ، قلاء استقلابي.
- اضطرابات العظم الاستقلابية : ترقق العظام و النخر العظمي[139] .
- العينية : الساد و الزرق و لذلك ينصح بإجراء فحص عيني دوري عند جميع المرضى ذوي الاستخدام المزمن .
- كوشينغ .
- تغيرات نفسية و عاطفية .
- الانتانات .
- جلدية و مخاطية : بطء شفاء الجروح و القرحات الهضمية .

- **الستيروئيدات القشرية الموضعية (Topical corticosteroids)**

و هي مستحضرات معدة للتطبيق ضمن المستقيم ، تحاميل (Suppositories) و رغوة (Foam) و رحضات شرجية (Enema) .

بشكل عام تصل التحاميل حتى 10 سم و الرغوة حتى 10–20 سم و تستطيع الرحضان أن تصل حتى الزاوية الطحالية ، وهي تتنوع بشكل كبير .

تعتبر منذ فترة طويلة مقاربة علاجية هامة في تدبير مرضى التهاب الكولون القرحي ؛ كونها الخط العلاجي الأول في تدبير المرضى المصابون بداء معوي محدود في الكولون البعيد (السين و المستقيم) ، و لدورها أيضاً كعلاج مشارك في الداء الأكثر امتداداً [140,141].

حيث تفضل التحاميل أو الرغوة في حال إصابة المستقيم المعزولة ، بينما تظهر المستحضرات السائلة كالرحضة الشرجية أو الرغوة فعالية أفضل في التهاب السين و المستقيم ، أما في حال امتداد الالتهاب أقرب من ذلك فإن الرحضات هي الأفضل [140–142].

- **الستيروئيدات القشرية الخلالية (Parenteral corticosteroids)**

العلاج الأساسي لمرضى التهاب الكولون القرحي الشديد ــ الصاعق داخل المشفى .

لم توضح العلاقة (جرعة ـ استجابة) في الدراسات السريرية حتى الآن ، ولا يوجد دليل واضح على أفضلية أكبر لجرعة أعلى من 84–60 مغ/يوم من الميتيل بريدنيزولون (Methylprednisolone) أو ما يكافئها من الهيدروكورتيزون 300 مغ/يوم [143].

4. معدلات المناعة (Immunomodulators)

و تسمى أيضاً مثبطات المناعة (Immunosuppressants) و هي العلاجات الحيوية التي تستهدف الجهاز المناعي و تحديداً العمليات الخلوية .

تنظم عادةً في عائلتين و ذلك حسب آلية تأثيرها :

1. مضادات الاستقلاب و تشمل (azathioprine و methotrexate و 6-mercaptopurine) .
2. مضادات الكالسينورين و تشمل (cyclosporine و tacrolimus)

و تستخدم عادة عند المرضى المعتمدين على الستيروئيدات أو المعندين عليها .

الأزاثيوبرين و الميركابتوبورين (azathioprine و 6-mercaptopurine)

تثبط استقلاب البورين و بالتالي تثبط إنتاج و تجديد الـ DNA مما يؤدي إلى تثبيط التكاثر الخلوي [144]، و بشكل مباشر أو غير مباشر يتأثر العديد من الأنماط الخلوية بهذه الآلية و أهمها الكريات البيض (اللمفاويات و الخلايا البلاسمية)[145,146,147].

يُستقلَب الأزاثيو إلى الميركابتوبورين و الذي يخضع أيضاً للاستقلاب الكبدي لينتج عنه عدة مُستقلَبَات أهمها نكليوتايد الغوانين (6-thioguanine nucleotides) و الذي يعتبر المادة الفعالة الرئيسية في هذه السلسلة .

استخدامها الرئيسي و الفائدة الأساسية هي دورها في المحافظة على الهدأة المحرضة بالستيروئيدات و خصوصاً عند المرضى المعتمدين عليها (steroid-sparing effect) ، أكثر من كونها علاج وحيد لتحريض الهدأة ، و تظهر الدراسات العشوائية أن جرعة 1.5-2.5 مغ/يوم من الأزاثيوبرين فعالة أيضاً في

المرضى الذين لم يستجيبوا على الستيروئيدات القشرية أو في حال عدم القدرة على إيقافها عندهم [149,150].

من فوائدها أيضاً ايقاف الستيروئيدات و إنقاص معدلات الاستشفاء و الجراحة أيضاً [151].

تحتاج مدة طويلة للوصول للتأثير المطلوب ، حوالي 3–6 أشهر . و تبلغ فعاليتها في المحافظة على الهدأة حوالي 50% . معدل حدوث الهدأة كان 58% في إحدى الدراسات و قد يصل إلى 87% عند المرضى الذين تلقوا علاج مدة 6 أشهر . و معدل النكس كان 87% عند الذين أوقفوا العلاج ، و هذه النتائج (نجاحها العالي و معدل النكس العالي عند إيقاف الدواء) يدعم بقوة استخدامها كعلاج طويل الأمد عند مرضى التهاب الكولون القرحي [152,153,154].

هناك فائدة قليلة من إضافة الأمينوساليسيلات إلى الأزاثيبوبرين[155] .

التأثيرات الجانبية و الاختلاطات : تثبيط النقي و التهاب الكبد و الانتانات و الأورام (لمفوما) [156,157].

الميثوتريكسات (methotrexate)

مثبط تنافسي لأنزيم (DHFR) ، يمنع تشكل الـ DNA و إنتاج البورين ، مما يؤدي لإنقاص تركيز السيتوكينات المرتفعة عند مرضى التهاب الكولون القرحي [158].

لم تثبت فعاليته في التهاب الكولون القرحي عندما يعطى بجرعة أسبوعية تكافئ 12.5 مغ/يوم .

لـم تـدرس فعاليـة الجرعـات الأعلـى و لا حتـى فعاليـة الشـكل الخلالـي بشـكل كافٍ[159] .

السايكلوسبورين و التاكروليموس (cyclosporine و tacrolimus)

أهم دور لها هو استخدامها بالطريق الوريدي في التهاب الكولون الشديد المعند على الستيروئيدات .

لها معدل استجابة يبلغ 76–86% و هو أقل من ذلك بالنسبة للتاكروليموس 47–66% و لكن ما تزال تحتاج إلى دراسات أكثر لتؤكد ذلك [160,161,162].

5. العلاجات الحيوية (Biologic Therapies)

أهمها الـ Infliximab

و هي أضداد وحيدة النسيلة للعامل المنخر للورم (TNF alpha) ، تعطى بالتسريب الوريدي خلال فترة ساعتين .

فعالة في العلاج الحاد و تحسين نوعية الحياة عند المرضى المصابين بداء متوسط ـ شديد الفعالية ، حيث يعطى بجرعة 5–10 مغ/كغ في الأسبوع (0,2,6) و من ثم كل 8 أسابيع .

نتائج الدراسات المجراة (**ACT 1,2**)[163,164]على الـ Infliximab :

- أثبتت الدراسات فعاليته في تحريض الهدأة و المحافظة عليها ، في كلا الجرعتين .

- في حال عدم الاستجابة بعد الجرعة الثانية فمن غير المرجح الاستفادة من الجرعة الثالثة .
- بالنسبة للمرضى الذين أظهروا تحسن ملحوظ على الجرعات الأولى ثم تناقصت الاستجابة في الجرعات اللاحقة ، ينصح بزيادة الجرعة إلى 10 مغ/كغ أو انقاص الفترة الفاصلة بين الجرعات .
- في حال عدم الاستجابة على جرعة 10 مغ/كغ ، كل 4 أسابيع ، ينصح بإيقاف العلاج[164] .

التأثيرات الجانبية و الاختلاطات[165] :

- تفاعلات تحسسية : تحدث عند 10% من المرضى تقريباً ، معظمها خفيف ـ متوسط الشدة وتتظاهر بـ هبات ، صداع ، ألم صدري ، سعال ، زلة تنفسية ، حمى ، عرواءات ، حكة .
- المناعة الذاتية : أظهرت الدراسات (ACT1,ACT2) تشكل أضداد الـ ANA و الـ Anti-dsDNA عند 30% و 10% على الترتيب و لكن لحسن الحظ فإن أقل من 1% من المرضى يظهر لديهم الداء الشبيه بالذئبة (lupus-like illness) .
- الانتانات : خاصة بالعوامل الممرضة داخل الخلوية ، السل ، التهاب الكبد البائي[166,167] .
- الخباثات : تظهر بعض الدراسات زيادة معدل حدوث اللمفوما[168].

يعتبر مضاد استطباب عند مرضى قصور القلب غير المعاوض[169,170] ، و التهاب العصب البصري و التصلب المتعدد ، بالإضافة إلى الانتانات الفعالة [171].

الدراسة العملية

الفرضية البحثية:

يفترض أن يشاهد العديد من التظاهرات خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي ، كما يفترض أن يكون هناك علاقة مباشرة مع امتداد الإصابة المعوية و شدتها .

السؤال البحثي:

ما هي نسبة انتشار التظاهرات خارج المعوية في التهاب الكولون القرحي ؟

هل هناك علاقة بين التظاهرات خارج المعوية و امتداد الإصابة أو شدتها ؟

هدف البحث

1. تسليط الضوء على التظاهرات السريرية خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي و تشخيصها باكراً و معالجتها ، و الذي من دوره أن يحسن الإنذار و نوعية الحياة .
2. تحديد شدتها بالفحص السريري و الاستقصاءات المخبرية والشعاعية .
3. تحديد نسب هذه التظاهرات .

تصميم الدراسة

❖ **نمط الدراسة**

مستقبلية ، وصفية

❖ **مكان الدراسة**

مستشفى الأسد الجامعي

مستشفى المواساة الجامعي

❖ **زمان الدراسة**

من 1-9-2013 إلى 1-9-2014

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين كانت نتيجة الخزعة عندهم غير حاسمة أو لم نتمكن من تأكيد التشخيص .
- المرضى الذين لم نتمكن من تأكيد تشخيص التظاهرات خارج المعوية عندهم .

معايير الاشتمال:

- جميع مرضى التهاب الكولون القرحي بغض النظر عن العلاج أو مدة المرض .

مراحل العمل :

سيتم دخول كل مريض لديه التهاب كولون قرحي و يحقق شروط الدراسة في البحث العلمي مع الانتباه إلى النقاط التالية و تدوينها في الملف الخاص بكل مريض :

1. الجنس ، العمر ، العادات ، السوابق المرضية ، السوابق العائلية .
2. الاستجواب و الأعراض السريرية المرافقة .
3. الفحص السريري كاملاً .
4. الأعراض خارج المعوية و علاقتها مع الهجمة ، و الاستقصاءات اللازمة و المجراة في سياق ذلك ، مفصلية ، عينية ، جلدية ، كبدية ..... إلخ .
5. تقدير شدة الهجمة و ذلك حسب معايير ترولوف (عدد مرات التغوط ، الألم البطني ، الحرارة ، النبض ، سرعة التثفل ، الخضاب) .

معايير ترولوف

	خفيف	متوسط	شديد
التغوط مرة/يوم	4>		6<
دم في البراز	متقطع		غالباً
الحرارة	طبيعية		37.5 ْC<
النبض	طبيعي		90<
الهيماتوكريت	طبيعي		%75>
سرعة التثفل	30>		30<

6. الفحـوص المخبريــة : P-ANCA ، سـرعة ،خضــاب ، تعـداد ، فوسـفاتاز قلوية، ترانس أميناز ،البروتين الكلي في المصل ،فحص البراز.
7. نتيجة تنظير الكولون و الموجودات كاملة : حيث تم إجراء تنظير كولوني شامل للبحث عن تقرحات سطحية ،هشاشة ، بوليبات كاذبة، امتداد الإصابة ، مفرزات مخاطية. وكانت موجودات الإصابة الفعالة:
   a. مخاطية هشة، محتقنة، متوذمة، حمراء اللون، نازفة.
   b. منظر لمخاطية حبيبية تنزف لأي تماس ويغطي المخاطية نتحة مخاطية قيحية.
   c. إصابة المخاطية شاملة لا يفصلها مناطق سليمة.

8. الخزعة :حيث تم إجراء من (5-8) خزع حسب امتداد الإصابة ،وتم اعتماد فعالية الإصابة نسيجياً من خلال :
   a. وجود خراجات خبيئة في الغدد المخاطية.
   b. غياب تدريجي للخلايا الكأسية المخاطية.
   c. ارتشاح التهابي في المخاطية يتكون من لمفاويات ،مصورات ،حامضات.

9. صور شعاعية حسب التوجه السريري للإصابة المفصلية: صورة صدر خلفية أمامية ،صورة للمفصل الحرقفي العجزي ،صورة للعمود الفقري الظهري والقطني بالوضعين ،وصورة للركبتين بالوضعين ،صور مختلفة لأمشاط اليدين و القدمين والمعصم، والمرفق.

10. طبقي محوري أو رنين مغناطيسي للمفاصل المصابة عند اللزوم.

11. إيكو بطن.

حجم العينة و طريقة أخذ العينة :

شملت الدراسة 50 مريضاً من مراجعي قسم الأمراض الداخلية/الهضمية في مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي ، في الفترة الممتدة بين 2013/09/01 ولغاية 2014/09/01.

تراوحت أعمارهم بالنسبة للذكور من (15–75) سنة ، للإناث من (20–60) سنة.

لقد تم تشخيص التهاب الكولون القرحي لدى هؤلاء المرضى بالاعتماد على تكامل المعطيات السريرية ، و المخبرية ، والتنظيرية ،و النسيجية .

النتائج المتوقعة:

مشاهدة العديد من التظاهرات السريرية خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي .

هناك علاقة مباشرة بين التظاهرات السريرية خارج المعوية و امتداد الإصابة المعوية و شدة الالتهاب .

النتائج و المناقشة

النتائج :

تضمنت الدراسة 51 مريضاً بينهم 29 ذكراً و 22 أنثى ، تراوحت أعمارهم بين (15–75) سنة للذكور و(20–60) سنة للإناث.

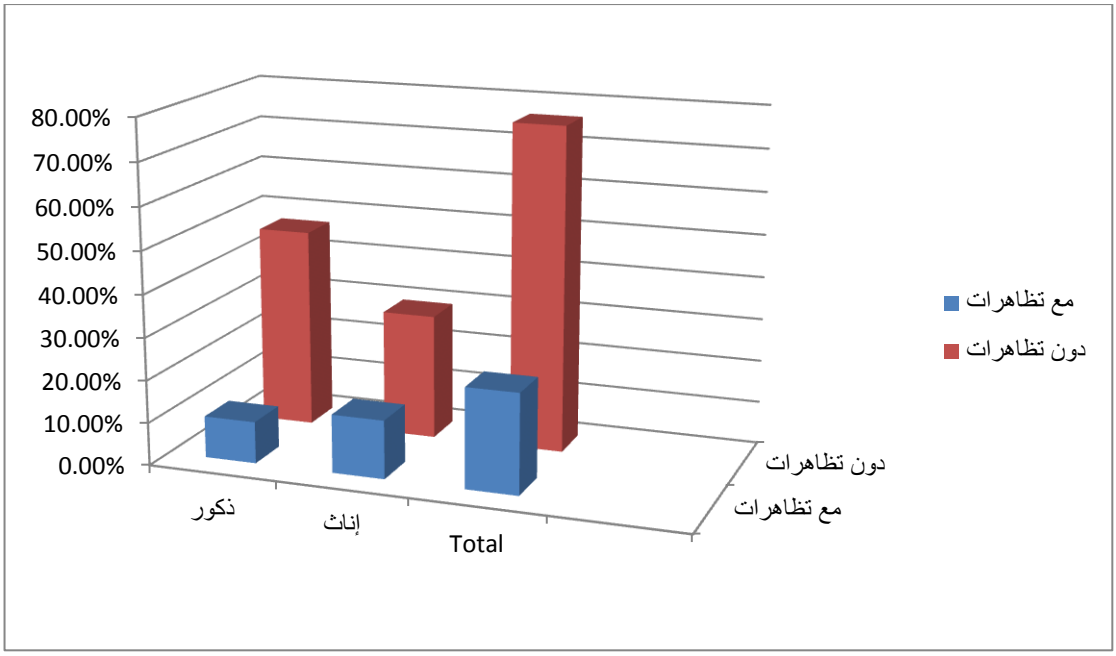
1–تم تصنيف المرضى تبعا لوجود تظاهرات خارج معوية أو غيابها :

جدول (1): يوضح مرضى الـU.C مع و دون تظاهرات خارج المعوية.

	دون تظاهرات خارج معوية	**مع** تظاهرات خارج المعوية
عدد المرضى	24 ذكور (47%)	5 ذكور (9.8%)
	15 إناث (29%)	7 إناث (13.7%)
العدد الكلي	39 مريض (76%)	12 مريض (23.5%)
فترة المرض	3 سنوات	6 سنوات

يلاحظ من خلال الجدول السابق : أن نسبة التظاهرات خارج معوية هي **23.5%** من مجموع المرضى ، وهي عند الإناث (13.7%) أكثر من الذكور (9.8%) .

كانت مدة الإصابة أطول عند المرضى الذين لديهم تظاهرات خارج معوية .



التظاهرات خارج معوية

مخطط رقم (1) يوضح النسبة المئوية لمرضى الـUC مع أو دون تظاهرات خارج معوية.

و نستعرض فيما يلي التظاهرات السريرية خارج المعوية التي شوهدت في الدراسة :

1- الإصابة المفصلية :

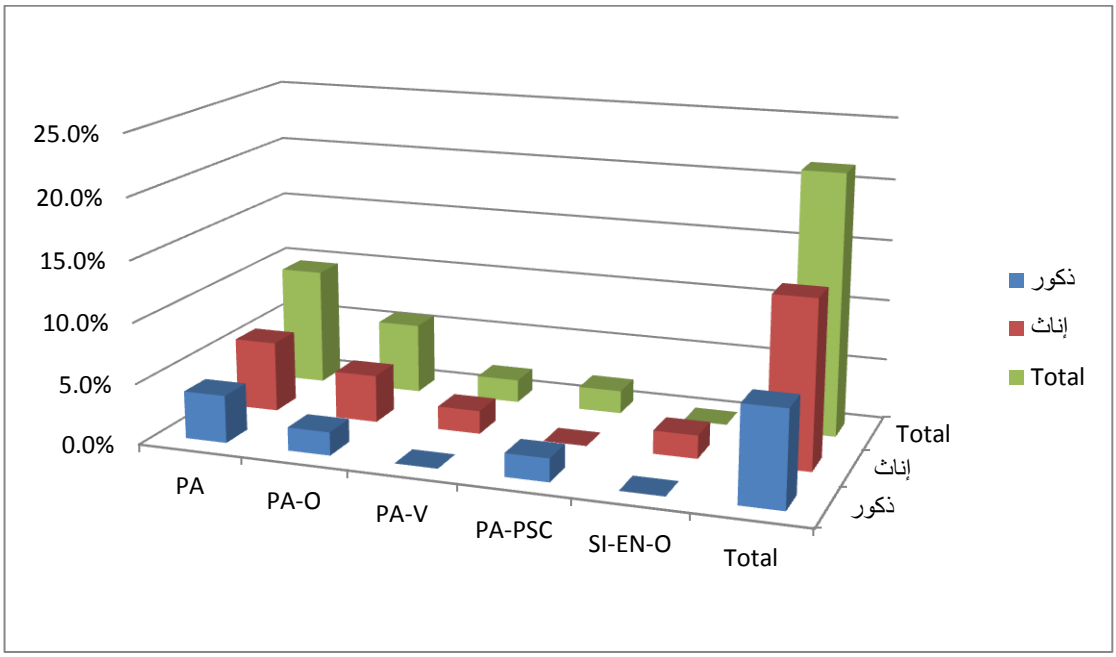
لقد وجدت التظاهرات المفصلية عند 11 مرضى (21.5%) منهم 4 ذكور و 7 إناث ، نصفهم تقريباً (5 مرضى) مترافقة مع تظاهرات أخرى ، وكانت التظاهرات السريرية المفصلية الأكثر شيوعاً هي : آلام مفصلية محيطية على مستوى الركبتين والكاحلين خاصةً ، ترافقت أحياناً مع علامات موضعية من سخونة وتورم ، يبوسة صباحية ، آلام حرقفية عجزية ، ألم أسفل الظهر . وقد كان للاستقصاءات الشعاعية دوراً هاماً جداً في تأكيد التوجه السريري ،حيث أجري للمريض صور شعاعية متنوعة :صورة صدر خلفية أمامية، صورة للعمود القطني بالوضعين ،صورة للمفصل الحرقفي العجزي، وصور مختلفة للمفاصل حسب التوجه السريري.

لقد تم تقسيم التظاهرات المفصلية إلى :

- التهاب مفاصل محيطي
- التهاب فقار لاصق
- التهاب مفصل حرقفي عجزي

الجدول رقم (2) يوضح نسبة حدوث التظاهرات المفصلية عند مرضى التهاب الكولون القرحي:

	ذكور	إناث
التهاب المفاصل المحيطي	2 (%3.9)	3 (%5.8)
التهاب المفاصل المحيطي– تظاهرات عينية	1 (%1.9)	2 (%3.9)
التهاب المفاصل المحيطي – تظاهرات وعائية	–	1 (%1.9)
التهاب المفاصل المحيطي – التهاب طرق صفراوية مصلب	1 (%1.9)	–
التهاب فقار مقسط	–	–
التهاب مفصل عجزي حرقفي – حمامى عقدة – تظاهرات عينية	–	1 (%1.9)
	4 (%7.8)	7 (%13.7)
العدد الكلي	11 مرضى (%21.5)	



مخطط رقم (2) PA : هو التهاب مفاصل محيطي ،SI: التهاب مفصلي حرقفي عجزي ،O: تظاهرات عينية ، V:تظاهرات وعائية ، EN:حمامى عقدة .

يلاحظ من خلال الجدول السابق أن نسبة حدوث التهاب المفاصل المحيطي كظاهرة مستقلة كانت تقريباً متساوية بين الذكور(2 مريضين) و الإناث(3 مريضات) : 3.9% ذكور، 5.8% إناث.

أما وجود تظاهرين أو أكثر فقد وجدت 3 حالات (5 مرضى) اجتماع (التهاب مفاصل محيطي + إصابة عينية) ، (التهاب مفاصل محيطي + التهاب وريد خثري) ، (التهاب مفاصل محيطي + التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي) .

وبالنتيجة فإن نسبة وجود التهاب المفاصل المحيطي عند مرضى التهاب الكولون القرحي ـ في دراستنا ـ كانت عند 10 مرضى (19.6%) ، بينما كانت نسبة حدوث التظاهرات المفصلية بشكل عام 11 مرضى (21.5 %) .

وقد أظهرت الصور الشعاعية التي أجريت للمفاصل المحيطية المصابة (الركبتين – الكاحلين – المرفقين – المعصمين – أمشاط اليدين والقدمين) تبدلات مفصلية مهمة : عدم انتظام الحواف المفصلية ، إئتكالات عظمية ، انقراصات مفصلية ، نابتات عظمية.

***التهاب المفصل الحرقفي العجزي:**

يظهر الجدول رقم (3) نسبة حدوث التهاب المفصل الحرقفي العجزي عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

الجدول (3): يوضح نسبة حدوث التهاب المفصل الحرقفي العجزي عند مرضى التهاب الكولون بالمشاركة مع تظاهرات أخرى.

	ذكور	**إناث**
التهاب مفصل عجزي حرقفي فقط	–	–
التهاب مفصل عجزي حرقفي – التهاب المفاصل المحيطي	–	–
التهاب مفصل عجزي حرقفي – حمامى عقدة – تظاهرات عينية	–	1 (%1.9)
	0	1 (%1.9)
العدد الكلي	1 (%1.9)	

يلاحظ من خلال الجدول السابق أن التهاب المفصل الحرقفي العجزي وجد عند مريضة واحدة فقط ، عمرها 25 سنة ، وأظهرت الصورة الشعاعية البسيطة للمفصل الحرقفي العجزي تكثف في الحواف المفصلية ، وقد تم تأكيد التشخيص من خلال إجراء مرنان للمفصل الحرقفي العجزي. وكانت الإصابة متشاركة مع التهاب عنبة و حمامى عقدة .

***التهاب الفقار اللاصق:**

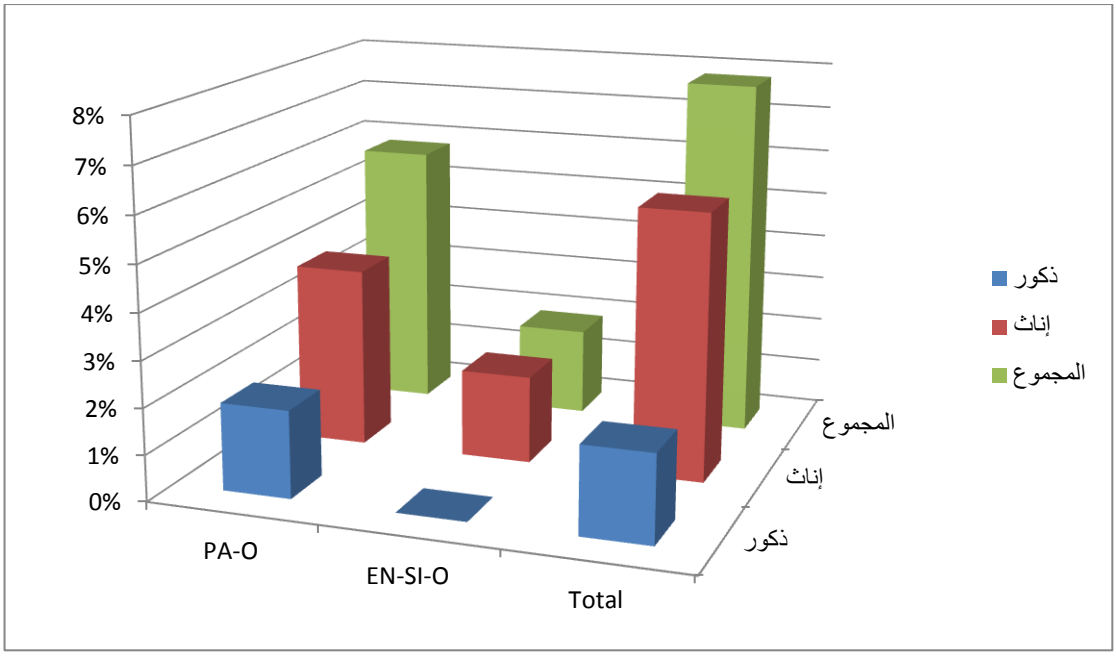
لم يسجل أي حالة خلال فترة الدراسة .

2 – التظاهرات العينية:

يظهر الجدول رقم (4) نسبة حدوث التظاهرات العينية عند مرضى التهاب الكولون القرحي .

الجدول (4): يوضح نسبة حدوث التظاهرات العينية.

	ذكور	**إناث**
تظاهرات عينية –التهاب مفاصل محيطي	1 (1.9%)	2 (3.9%)
تظاهرات عينية – التهاب مفصل حرقفي عجزي – تظاهرات جلدية	–	1 (1.9%)
العدد الكلي	**4 مرضى (7.8%)**	



مخطط رقم(3): O :تظاهرات عينية، EN: حمامى عقدة ،PA: التهاب مفاصل محيطي.

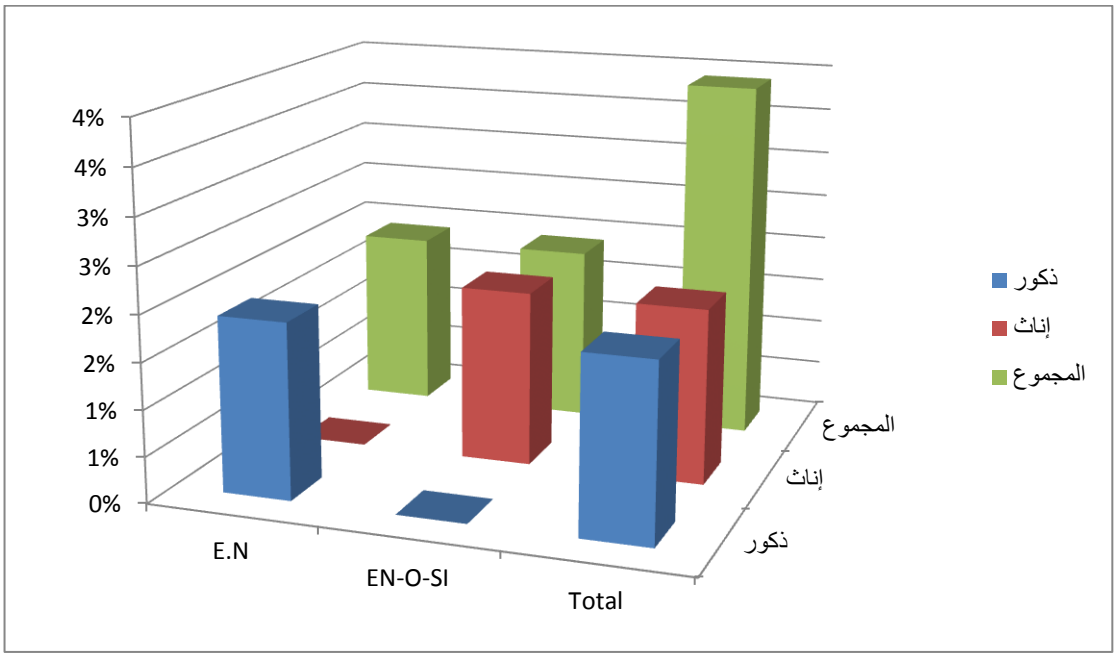
يلاحظ من خلال الجدول السابق : أن التظاهرات العينية وجدت عند 4 مرضى وكانت الاصابة أشيع عند الإناث ، وكانت مقتصرة على القزحية (التهاب العنبة) . حيث وجدت 3 حالات التهاب عنبية متشاركة مع التهاب مفاصل محيطي ، كما وجدت حالة تشاركت فيها مع التهاب المفصل الحرقفي العجزي و الحمامى العقدة . أما التظاهرات العينية الأخرى (التهاب ما فوق الصلبة ،التهاب الملتحمة، التهاب القرنية) فلم نشاهد أية حالة.

3 – التظاهرات الجلدية:

يظهر الجدول رقم(5) نسبة حدوث التظاهرات الجلدية عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

الجدول (5): يوضح نسبة حدوث التظاهرات الجلدية عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

التظاهرات الجلدية	ذكور	إناث
حمامى عقدة	1(%1.9)	–
تظاهرات مفصلية – عينية – حمامى عقدة	–	1(%1.9)
	1(%1.9)	1(%1.9)
العدد الكلي	**2 (%3.9)**	



مخطط رقم (4) يوضح النسبة المئوية لحدوث التظاهرات الجلدية عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

نلاحظ من خلال الجدول السابق : أن التظاهرات الجلدية وجدت عند مريضين وكانت من نوع حمامى عقدة. عند المريض الأول لم تترافق الحمامى العقدة مع أي تظاهرات أخرى ، أما المريضة الثانية فترافقت فيها الحمامى العقدة مع التهاب قزحية و التهاب مفصل حرقفي عجزي .

أما التظاهرات الجلدية الأخرى (تقيح الجلد الغنغريني ، القلاع الفموي) فلم نشاهد أية حالة.

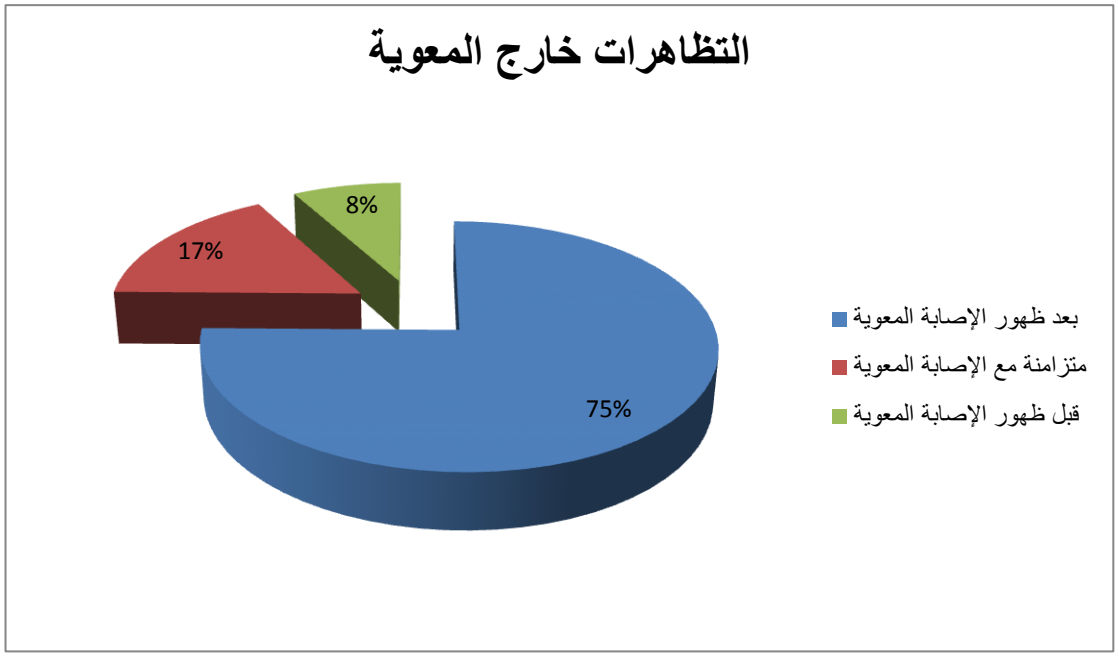
4-التظاهرات الوعائية

وجدت حالة التهاب وريد خثري عند مريضة واحدة ، و ترافقت مع التهاب مفاصل محيطية .

5-التظاهرات الكبدية الصفراوية

وجدت حالة التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي عند ذكر عمره 49 سنة و ترافقت الحالة مع التهاب مفاصل محيطية .

العلاقة بين التظاهرات خارج المعوية و الإصابة المعوية نسبة للزمن :



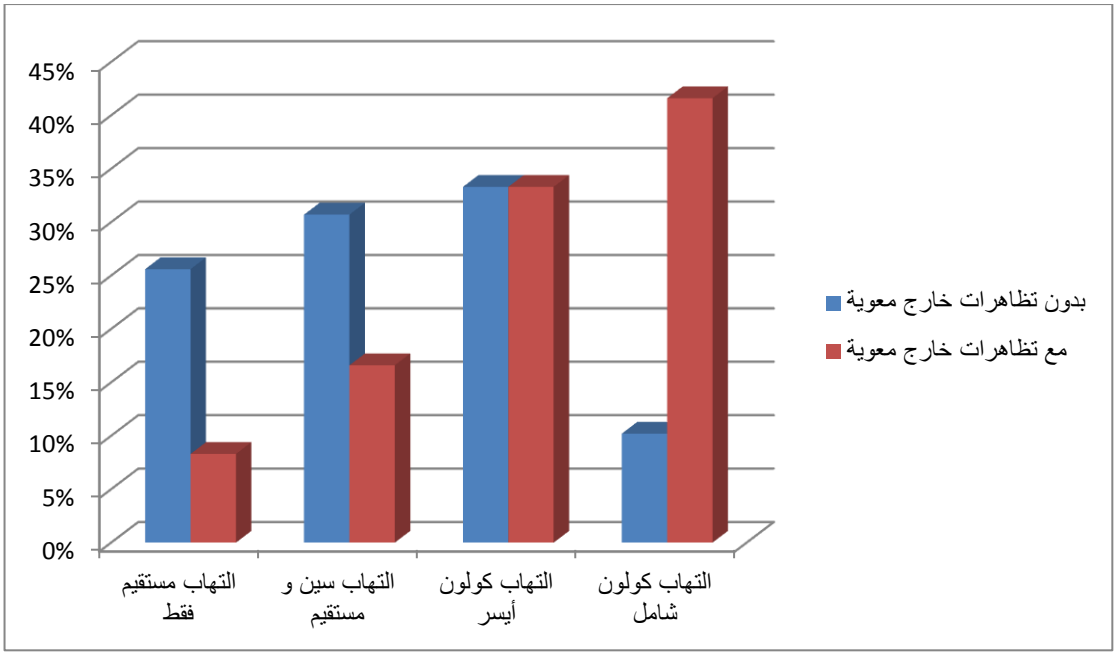
شكل رقم (5) العلاقة بين التظاهرات خارج المعوية و الإصابة المعوية نسبة للزمن

يظهر من الشكل السابق أن معظم التظاهرات خارج المعوية تتطور بعد الإصابة المعويـة (75%) ، وعنـد مريضـين (16.6 %) ظهـرت الإصـابة المعويـة بشـكل متزامن مـع التظـاهرات الأخرى و كانت (التهـاب عنبيـة+التهاب مفاصـل محيطيـة) و (التهاب وريد خثري+التهاب مفاصل محيطية) ، و عند مريض واحد فقط (8.3%) ، ذكر ، 55 سنة ، ظهر التهاب المفاصل المحيطي و كان عديد المفاصل قبل بدء الإصابة المعوية بـ 6 أشهر .

علاقة امتداد الإصابة المعوية مع حدوث التظاهرات المعوية

الجدول رقم (6) يوضح علاقة التظاهرات المعوية مع امتداد الإصابة المعوية

مرضـى التهـاب الكولـون القرحي	التهاب مستقيم	التهـاب سين و مستقيم	التهاب الكولون الأيسر	التهـاب كولـون شامل
مـع تظـاهرات خـارج معوية (12 مريض)	1 مريض % 8.3	2 مريضين % 16.6	4 مرضى % 33.3	5 مرضى % 41.6
بـدون تظـاهرات خـارج معوية (39 مريض)	10 مرضى % 25.6	12 مريض % 30.7	13 مريض % 33.3	4 مرضى % 10.2
51 مريض				

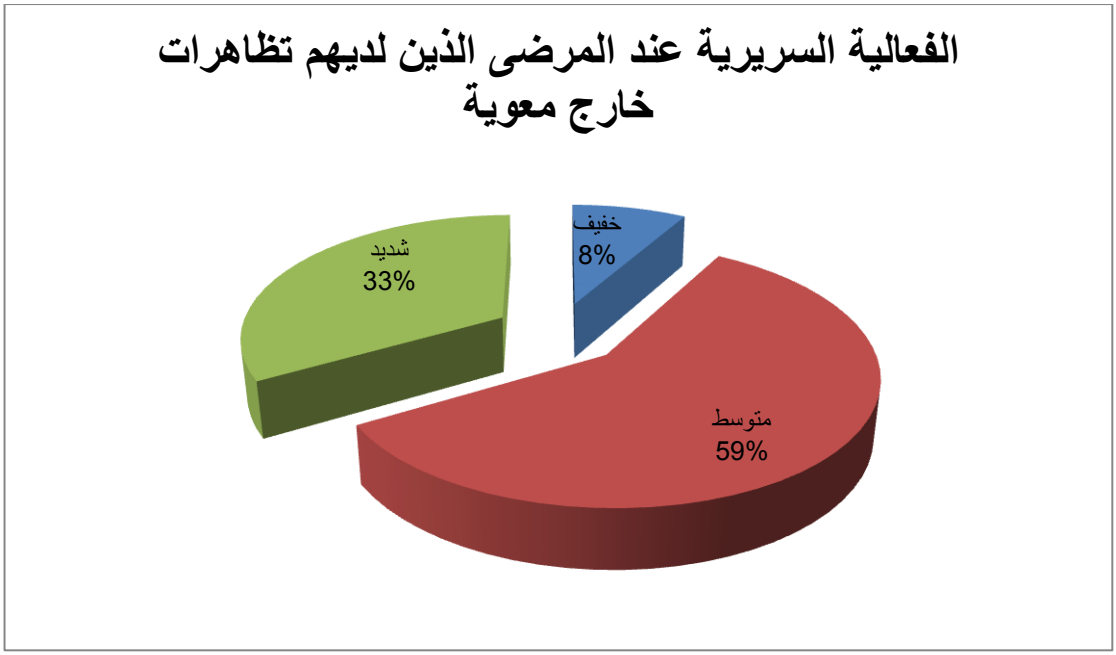


مخطط بياني (6) يوضح علاقة التظاهرات المعوية مع امتداد الإصابة المعوية

علاقة فعالية المرض مع حدوث تظاهرات

الجدول (7): يوضح علاقة فعالية التهاب الكولون القرحي مع حدوث تظاهرات خارج معوية.

الفعالية السريرية /ترولوف/	**مع** تظاهرات خارج معوية	**دون** تظاهرات خارج معوية
خفيف	1 مريض/ 8.3%	20 مريض/ 51.2%
متوسط	7 مرضى/ 58.3%	17 مريض/ 43.5%
شديد	4 مرضى/ 33.3%	2 مريضين/ 5.1%
	12 مريض	39 مريض



شكل رقم (7) يوضح علاقة فعالية التهاب الكولون القرحي مع حدوث تظاهرات خارج معوية

يلاحظ من خلال الجدول السابق: أن المرضى الذين تطورت لديهم تظاهرات خارج معوية وهم 12 مريضاً (5 ذكور و 7 إناث) ، أن الإصابة الكولونية لديهم كانت شاملة (41.6%) مع فعالية سريرية وتنظيرية معتدلة (58.3%) ، بالمقابل فإن المرضى من دون تظاهرات خارج معوية تبين لديهم التهاب الجانب الأيسر في الكولون (33.3%) مع نشاط سريري وتنظيري خفيف (51.2%) .

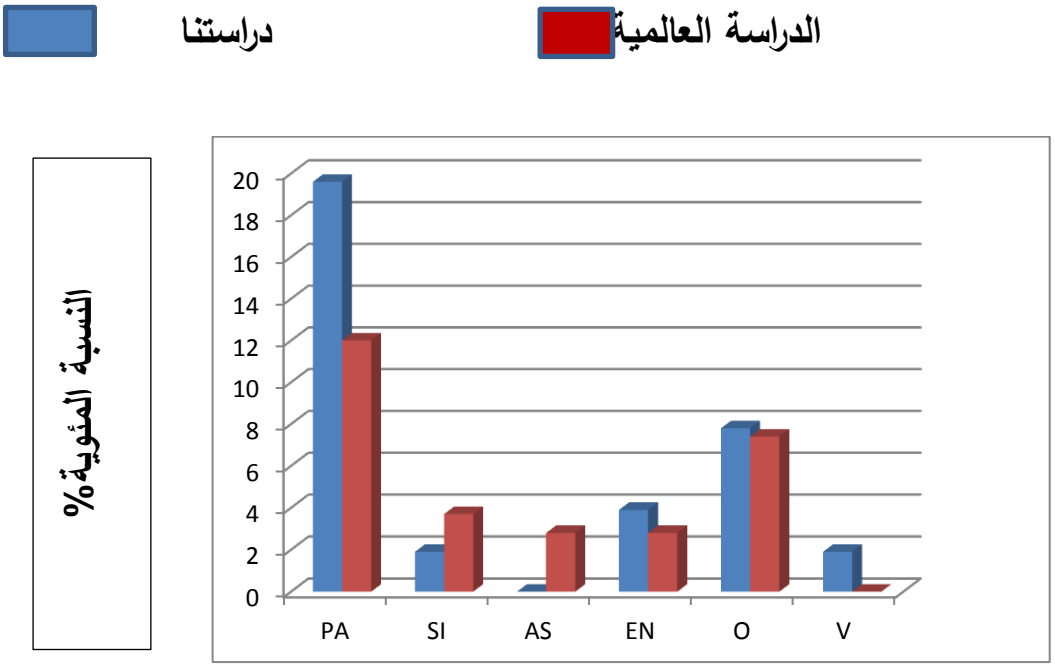
كانت فترة المرض أطول عند المرضى الذين وجدت عندهم تظاهرات خارج معوية (6 سنوات مقابل 3 سنوات للمرضى بدون تظاهرات) .

مقارنة مع الدراسة العالمية:

وأخيـراً يوضـح الجـدول والمخطـط التـالي المقارنـة بـين هـذه الدراسـة والدراسـة المرجعية[172]

جدول رقم (8): مقارنة مع الدراسة العالمية.

	دراستنا	الدراسة العالمية
التهاب مفاصل محيطي (PA)	%19.6	%12
التهاب فقار لاصق (AS)	%0	%2.8
التهاب مفصل حرقفي عجزي (SI)	%1.9	%3.7
تظاهرات جلدية (EN)	%3.9	%2.8
تظاهرات عينية (O)	%7.8	%7.4



مخطط رقم (8) يوضح النسب المئوية لنتائج هذه الدراسة مقارنة مع الدراسة العالمية.

المناقشة:

لقد وجدت التظاهرات خارج المعوية في دراستنا عند 12 مريض (23.5%)، وهي نسبة متقاربة جداً مع الدراسة المرجعية (Biljana R ,et .al,2003)[172] والتي أجريت على 107 مرضى حيث وجدت تظاهرات خارج معوية عند 23 مريضاً منهم ،أي بنسبة 21%. و كذلك كانت نسبة التظاهرات خارج المعوية في الدراسات العالمية المشهورة مثل (Das KM,et al. 1990)[173] ، كما أن غوماست (Gumast V,et . al,2007)[174] أجرى دراسة على 1274 مريض التهاب كولون قرحي حيث أثبت وجود تظاهرات خارج معوية في 21% من الحالات.

- ومع أن عدد الذكور في دراستنا كان أكثر من عدد الإناث فقد كانت التظاهرات خارج المعوية عند الإناث أكثر من الذكور حيث كان عدد الذكور 5(17.2%)، وعدد الإناث 7(31.8%) و كذلك كانت في معظم الدراسات (إناث 62 % ، ذكور 17.5%)
- كانت نسبة حدوث تظاهرة واحدة فقط ــ في دراستنا ــ مشابهة لحدوث تظاهرتين أو أكثر (50%/50%) بينما كانت نسبة حدوث أكثر من تظاهرة واحدة هي 60% في الدراسة المرجعية .
- وقد وجدنا أن 75% من المرضى تطورت لديهم التظاهرات خارج المعوية سريرياً بعد الأعراض المعوية وهي نسبة مشابهة جداً للدراسات العالمية (75-80%). ولم يكن هناك اختلافاً مهماً في مدة المرض بين المرضى الذين لديهم تظاهر واحد وهؤلاء الذين يمتلكون تظاهرات عديدة.
- كانت التظاهرات المفصلية في دراستنا عند 6 مرضى من الذكور و الإناث (54%) مترافقة مع تظاهرات أخرى ، وهذا ما يتفق مع الدراسة المرجعية حيث تشاركت التظاهرات المفصلية مع تظاهرات أخرى في (50 %) من

الحالات ، و كذلك كانت النسبة في العراق(Khalid A. Al Khazraji 2011)(41%)[175] .

- لقد وجد التهاب المفاصل المحيطي عند 6 إناث و4 ذكور ، واعتماداً على تقسيم التهاب المفاصل المحيطي إلى قليل المفاصل وكثير المفاصل فقد وجد التهاب المفاصل المحيطي قليل المفاصل (عدد المفاصل المصابة أقل من5) عند 4 إناث و ذكرين (6 مرضى 60 %) ،وكانت المفاصل المصابة هي الركبة – الكاحل –المرفق ، أما التهاب المفاصل كثير المفاصل فقد وجد عند 2 أنثيين واحدة و 2 ذكرين (مريضين 40 %) وكانت المفاصل المصابة هي المفاصل السنعية السلامية والمفاصل بين السلاميات الدانية لأصابع القدمين ومفصل المعصم والمرفق ، وقد وجد التهاب المفاصل المحيطي (كتظاهر) وحيد في 5 مرضى (50%).
- لقد أظهرت دراسة غوماست (Gumast V, et. al,2007)[174]، وجود التهاب المفاصل المحيطي كتظاهر وحيد بنسبة (6.45%)، أمّا الدراسة المجراة في العراق فكانت (30 %)[175] ، و تشير العديد من الدراسات المجراة في آسيا و أفريقيا إلى تنوع شكل و انتشار التظاهرات خارج المعوية بشكل كبير ، و الذي يقترح بدوره علاقتها المباشرة مع التوزع الجغرافي[175-181] .
- و بشكل مشابه لجميع الدراسات على الاطلاق ، كان التهاب المفاصل المحيطي بشكل عام هو التظاهر الأكثر شيوعاً ، في دراستنا (80 %) .

لقد أظهرت دراستنا وجود حالة التهاب مفصل حرقفي عجزي (1.9%)، وهي نسبة قريبة من الدراسة المرجعية حيث كانت نسبة التهاب المفصل الحرقفي العجزي

(3.7%) ، وفي العراق(Khazraji 2011) (4%)[175] ، أمَّا في ألمانيا (Katja S Rothfuss, et al .2006)[19] فقد وصلت النسبة إلى 18% و ذلك حسب الطريقة التشخيصية المستخدمة (صورة بسيطة ، طبقي محوري ، ومضان ...)

لقد شملت دراستنا التظاهرات العينية والجلدية عند مرضى التهاب الكولون القرحي ، وقد وجدت التظاهرات العينية عند 4 مرضى (7.8%) و كذلك كانت في الدراسة العالمية (7.8%) . أما التظاهرات الجلدية فقد شكلت النسبة الأقل ،واقتصرت على الحمامى العقدة. فقد وجدت عند مريضين (3.9%) و هي قريبة جداً من الدراسة العالمية (2.8%) .

كما وجدت حالة التهاب وريد خثري و ترافقت مع التهاب مفاصل محيطي . و حالة التهاب طرق صفراوية مصلب عند مريض واحد .

لم نجد أي حالة لتقيح الجلد الغنغريني PG أو التهاب فقار مقسط .

لم نتمكن من دراسة التظاهرات الكبدية بشكل كافي بسبب رفض المرضى لإجراء خزعة كبد. علماً أن الدراسات العالمية تشير إلى وجود التظاهرات الكبدية سريرياً ومخبرياً بنسبة 7%، ونسيجياً بنسبة قد تصل إلى 40% !

لقد أظهرت دراستنا أن الإصابة الكولونية تكون أشد وأكثر امتداداً عند وجود تظاهرات خارج معوية، وهي النتيجة ذاتها التي توصل إليها (Biljana R ,et .al,2003)[172].

لقد كان اختبار الـP-ANCA إيجابياً في دراستنا عند 30 مريضاً (58.8%)، وهذا مطابق للدراسات العالمية[102,103,104]، حيث تشاهد الايجابية في (50-80%) من الحالات .

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من خلال هذه الدراسة : يكون المرض أشد وأكثر امتداداً عند المرضى الذين لديهم تظاهرات خارج معوية مقارنة بالمرضى الذين لا يملكون مثل هذه التظاهرات وهذا ما يتفق مع الدراسات العالمية، ونوصي بما يلي:

1- ضرورة تشخيص التهاب القرحي باكراً ما أمكن قبل ظهور التظاهرات خارج المعوية وتفاقم الإصابة.

2- عند الذين لديهم تظاهرات خارج معوية تماثل التظاهرات خارج المعوية لالتهاب الكولون القرحي خاصة منها المفصلية ،مع سلبية الاستقصاءات المصلية (RF) يجب عندها البحث عن الداء المعوي الالتهابي.

3- بما أن التظاهرات خارج المعوية يمكن أن تتطور قبل ظهور الأعراض المعوية لالتهاب الكولون القرحي فمن الضروري أن يجري هؤلاء تنظير هضمي سفلي بغرض تشخيص التهاب الكولون القرحي في الوقت المناسب.

الملخص

التهاب الكولون القرحي (UC) هو مرض التهابي مزمن مجهول السبب. يتظاهر سريرياً بكثرة حدوث الاسهال ،الزحير ،المغص البطني وتهدف هذه الدراسة إلى الكشف المبكر عن التظاهرات السريرية خارج المعوية عند مرضى التهاب الكولون القرحي. تضمنت الدراسة 51 مريضاً مصاباً بالتهاب الكولون القرحي (29 ذكراً و22 أنثى)، تراوحت أعمارهم بالنسبة للذكور من (15–75) سنة ، للإناث من (20–60) سنة ، خلال مراجعتهم لمشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي في الفترة الممتدة بين من 1–9–2013 إلى 1–9–2014. تم تصنيف المرضى تبعاً لوجود تظاهرات خارج معوية أو غيابها. كانت التظاهرات خارج معوية الأكثر شيوعاً التي تم تحليلها هي: (مفصلية –جلدية – عينية). وجدت هذه التظاهرات عند 12 مريضاً (23.5%) (5 ذكور و7 إناث ، تراوحت أعمارهم بين 25–75سنة) كان التهاب المفاصل المحيطي التظاهر الأكثر شيوعاً، حيث وجد عند 10 مرضى (80%). تم تشخيص التهاب القزحية/العنبة في 4 حالات 7.8%. أظهرت دراستنا أن التهاب المفصل الحرقفي العجزي تظاهر مترافقاً مع تظاهرات خارج معوية أخرى حيث تم تشخيص حالة واحدة 1.9% ، تم تشخيص حمامى عقدة عند مريضين 3.9 %.

يكون المرض أشد وأكثر امتداداً عند المرضى المصابين بالتهاب الكولون القرحي مع تظاهرات خارج معوية.

كلمات مفتاحية: التهاب الكولون القرحي – التظاهرات خارج معوية – فعالية المرض.

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an idiopathic chronic inflammatory disorder. The clinical manifestations of UC are diarrhea , tenesmus , and abdominal cramps , the aim of this study is the early detection of the clinical extra intestinal manifestations of UC. This study include 51 patients with ulcerative colitis ,29 males and 22 females. The range of age :male (15-75)years ,female (20-60) years, during their consultation of al Assad university hospital and almouwassat hospital in Damascus, between 1/9/2013 and 1/9/2014. The patients were grouped according to the presence or absence of extra intestinal manifestations .the most common extra intestinal manifestations (EM) (Arthropathy, skin, ocular) have been analyzed. ,these manifestations were found in 12(23.5%) patients (5 males and 7 females ,the rang of age 25-27 year). Peripheral arthritis was the most common EM , it was found in 10(80 %) patients. Iritis/Uveitis was diagnosed in 4 patients (7.8%). Our study showed that sacroliitis manifested associated with other EM ,in one patients 1.9 %. Erythema nodosum was diagnosed in two patients (3.9%). Patients with EM had more extensive and more active UC in average in relation to others.

Key words: ulcerative colitis – extra intestinal manifestations – index activity.

المـراجـع

1. Yamada T, Alpers D.H , Kalloo A.N, Kaplowitz N, Owyang C, Powell D, Et Al. TEXTBOOK OF GASTROENTEROLOGY, 5th ed. 2009.
2. Longo , Fauci , Kasper , Et Al . Harrison's™ , PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18th Edition,2012.
3. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee Of The American College Of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines In Adults : American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105:501–523.
4. Lewis Jd, Gelfand Jm, Et Al. Immunosuppressant Medications And Mortality In Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1428-35.
5. Nguyen GC, Torres EA. Inflammatory Bowel Disease Characteristics Among African Americans, Hispanics, And Non-Hispanic Whites: Characterization Of A Large North American Cohort. Am J Gastroenterology 2006 May;101(5):1012-23.
6. Justin L. Sewell, John M. Inadomi, And Hal F. Yee, Jr. Race And Inflammatory Bowel Disease In An Urban Healthcare System. Dig Dis Sci. 2010 December; 55(12): 3479–3487.
7. Medina C, Vergara M, Casellas F, Lara F, Naval J, Malagelada JR .Influence Of The Smoking Habit In The Surgery Of Inflammatory Bowel Diseas Rev Esp Enferm Di 2010 Nov;90(11):771-8.
8. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. Scand J Gastroenterol 1994;29:265.
9. Thielman NM , Guerrant RL . Clinical practice. Acute infectious diarrhea . N Engl J Med 2004 ; 350 : 38 – 47 .
10. Irving PM , Gibson PR . Infections and IBD . Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008 ; 5 : 18 – 27 .
11. Issa M , Vijayapal A , Graham MB et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 5 : 345 – 51 .
12. Rodemann JF , Dubberke ER , Reske KA et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 5 : 339 – 44 .
13. Robert ME , Skacel M , Ullman T et al. Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases . Am J Clin Pathol 2004 ; 122 : 94 – 9 .
14. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci 1993;38:1137.
15. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut 1988;29:342.

16. Truelove SC , Witts LJ . Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial . Br Med J 1955 ; 2 : 1041 – 8 .
17. Hanauer SB . Inflammatory bowel disease . N Engl J Med 1996 ; 334 : 841 – 8 .
18. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994;107:3.
19. Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger. Extraintestinal Manifestations And Complications In Inflammatory Bowel Diseases. World J Gastroenterol 2006 August 14; 12(30): 4819-4831.
20. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96:1116.
21. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. Inflamm Bowel Dis 2004; 10:207.
22. Fernandez-Herlihy L. The articular manifestations of chronic ulcerative colitis: an analysis of 555 cases. N Engl J Med 1959;261:259.
23. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998;42:387.
24. McEwen, JC, Ling C, Kirsner, JB. Arthritis accompanying ulcerative colitis. Am J Med 1962;33:923.
25. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, et al. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. Lancet 1974;1:956.
26. Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. Prim Care 1984;11:271.
27. Wright R, Lumsden K, Luntz MH, et al. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis. QJM 1965;34:229.
28. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124:795.
29. Van Hogezand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 2006; :59.
30. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Gut 2003; 52:63.
31. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Am J Med 2009; 122:599.
32. Shen B, Remzi FH, Oikonomou IK, et al. Risk factors for low bone mass in patients with ulcerative colitis following ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2009; 104:639.
33. Quint AR, Kaiser FE. Gonadotropin determinations and thyrotropin-releasing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone testing in critically ill postmenopausal women with hypothyroxinemia. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60:464.
34. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population-based study. Ann Intern Med 2000;133:795.

35. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 114:902.
36. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108:417.
37. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995; 37:71.
38. American Gastroenterological Associaton. American Gastroenterological Association Medical Postion Statement: Guidelines in Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. Gastroenterology 2003;124;791.
39. Henderson S, Hoffman N, Prince R. A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101:119.
40. Palomba S, Orio F Jr, Manguso F, et al. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. Osteoporos Int 2005; 16:1141.
41. Christophi C, Hughes ER. Hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. Rug Gynecol Obstet 1985;160:187.
42. Dew MJ, Thompson H, Allan RN. The spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease. QJM 1979;48:113.
43. Mistilis SP. Percholangitis and ulcerative colitis. 1. Pathology, etiology and pathogenesis. Ann Intern Med 1965;63:1.
44. Mihas AA, Murad TM, Hirshowitz BI. Sclerosing cholangitis associated with ulcerative coltis. Am J Gastroenterol 1978;70:614.
45. Weisner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1980;79:200.
46. Cutler B, Donaldson GA. Primary sclerosing cholangitis and obliterative cholangitis. Am J Surg 1969;117:502.
47. Cooperman AM, Judd ES. The role of colectomy in hepatic disease accompanying ulcerative and granulomatous colitis. Mayo Clin Proc 1972;47:36.
48. Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 1997;92:1285.
49. Wewer V, Gluud C, Schlichting P, et al. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1991; 26:97
50. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:491.
51. Riegler G, D'Incà R, Sturniolo GC, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. Scand J Gastroenterol 1998; 33:93.
52. Ritchie JK, Allan RN, Macartney J. Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis. Q J Med 1974;43:263.
53. Ross AP, Braasch JW. Ulcerative colitis and carcinoma of the proximal bile ducts. Gut 1973;14:94.

54. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2009; 50:158.
55. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2002; 36:321.
56. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg 1991; 213:21.
57. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. Hepatology 2000; 31:7.
58. Nakeeb A, Pih HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996;224:463.
59. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broomé U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. Hepatology 1998; 27:311.
60. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol 1982; 14:356.
61. Kaneko E, Nawano M, Honda N, et al. Ulcerative colitis complicated by idiopathic central serous chorioretinopathy with bullous retinal detachment. Dig Dis Sci 1985; 30:896.
62. Schulman MF, Sugar A. Peripheral corneal infiltrates in inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol 1981; 13:109.
63. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. Arch Ophthalmol 1997; 115:61.
64. Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1984;29:570.
65. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol 2005;123:903.
66. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. Medicine (Baltimore) 2008; 87:281.
67. Thornton JR, Teague RH, Low-Beer TS, Read AE. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. Gut 1980; 21:247.
68. Perry HO. Pyoderma ganrenosum. South Med J 1969;62:899.
69. Gelernt IM, Kree I. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis: prevention of the gangrenous component. Nt Sinai J Med 1976;43:467.
70. Soto LD. Diaminodiphenylsulfone and steroids in the treatment of pyoderma gangrenosum. Int J Dermatol 1970;9:293.
71. Friedman S, Marion JF, Scherl E, et al. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2001;7:1.
72. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA 2000;284:1546.

73. Von den Driesch P, Gomez RS, Kiesewetter F, Hornstein OP. Sweet's syndrome: clinical spectrum and associated conditions. Cutis 1989; 44:193.
74. Solem CA, Loftus, EV, Tremaine WJ, et al: Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004;99:97.
75. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston D. et al: The incidence of venous thromboembolic disease among patients with IBD: a population-based study. Thromb Haemost 2001;85:430.
76. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986;61:140.
77. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, et al. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. Gastroenterology 1976;71:844.
78. Hudsom M, Chitolie A, Hutton RA, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 1996;38:733.
79. Lam A, Borda I, Inwood M. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 1975;68:245.
80. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. Arch Intern Med 1976; 136:454.
81. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) 1993; 72:151.
82. Tunc B, Filik L, Bilgic F, et al. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. Acta Gastroenterol Belg 2006; 69:255.
83. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. Thorax 1980; 35:581.
84. Bayraktaroglu S, Basoglu O, Ceylan N, et al. A rare extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: tracheobronchitis associated with ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2010; 4:679.
85. Garg K, Lynch DA, Newell JD. Inflammatory airways disease in ulcerative colitis: CT and high-resolution CT features. J Thorac Imaging 1993; 8:159.
86. Casella G, Villanacci V, Di Bella C, et al. Pulmonary diseases associated with inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2010; 4:384.
87. Marvisi M, Borrello PD, Brianti M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. Eur Respir J 2000; 16:965.
88. Rosenbaum AJ, Murphy PJ, Engel JJ. Pleurisy during the course of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1983; 5:517.
89. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. Eur Respir J 2000; 15:41.
90. Sostegni R, Daperno M, Pera A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2007; 39:239.
91. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP,Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease .Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 429-438

92. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004; 53: 1190-1197
93. Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 2000; 47: 49-56.
94. Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1994; 8:83.
95. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126:1518.
96. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33:14.
97. Delgado-Aros S, Cremonini F. Role of fecal calprotectin test in the work-up of IBS patients. Gastroenterology 2003;124:1164.
98. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:823.
99. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:171.
100. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:841.
101. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;119:15.
102. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. Clin Chem 2006;52:171.
103. Vasiliauskas E. Recent advances in the diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:493.
104. Sandborn WJ, Loftus EV, Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2001;7:192.
105. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002;12:463,viii.
106. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Histological patchiness and sparing of the rectum in ulcerative colitis: refuting the dogma [letter; comment]. J Clin Pathol 1997;50:354.
107. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. Gut 2002;50(Suppl 3):III37.
108. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1999;34:55.

109. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol 1997;50:93.
110. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53(Suppl 5):V1.
111. Greenfield SM, Punchard NA, Teare JP, Thompson RP. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1993;7:369.
112. Nikolaus S, Folscn U, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 2000;47:71.
113. Van Bodegraven AA, Mulder CJ. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete? World J Gastroenterol 2006;12:6115.
114. Baron JH , Connell AM , Lennard-Jones JE et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis . Lancet 1962 ; 1 : 1094 – 6 .
115. DIick AP , Grayson MJ , Carpenter RG et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis . Gut 1964 ; 5 : 437 – 42 .
116. Sutherland L , Macdonald JK . Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis . Cochrane Database Syst Rev 2006 : CD000543 .
117. Sutherland L , Macdonald JK . Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis . Cochrane Database Syst Rev 2006 : CD000544 .
118. Marteau P , Probert CS , Lindgren S e t 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 .
119. 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 . Can J Gastroenterol 2007 ; 21 : 827 – 34 .
120. 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: Th e ASCEND II Trial . Am J Gastroenterol 2005 ; 100 : 2478 – 85 .
121. Willoughby CP , Cowan RE , Gould SR et al. Double-blind comparison of olsalazine and sulphasalazine in active ulcerative colitis . Scand J Gastroenterol Suppl 1988 ; 148 : 40 – 4 .
122. Walker AM, Szneke P, Bianchi LA, et al. 5-Aminosalicylates, sulfasalazine, steroid use, and complications in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997;92:816.
123. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:647.
124. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf 2000;23:429.

125. Ardizzone S, Porro GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. Drug Saf 2002;25:561.
126. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2007;52:2920.
127. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Therap1990;4:123.
128. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1998;115:1072.
129. Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. Dig Dis Sci 1999;44:1220.
130. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Therap 2002;16:909.
131. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Therap 2006;23:1087.
132. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006;130:940.
133. Faubion WA, Jr, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255.
134. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. Immunol Allergy Clin North Am 2005;25:451.
135. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. J Steroid Biochem Mol Biol 2002;83:37.
136. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. Gastroenterol Clin North Am 2004;33:171, vii.
137. Baron JH , Connell AM , Kanaghinis TG e t al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone . Br Med J 1962 ; 2 : 441 – 3 .
138. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:143.
139. Klingenstein G , Levy RN , Kornbluth A et al. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature .Aliment Pharmacol Th er 2005 ; 21 : 243 – 9 .
140. Lennard-Jones JE, Baron JH, Connell AM, Jones FA. A double blind controlled trial of prednisolone-21-phosphate suppositories in the treatment of idiopathic proctitis. Gut 1962;3:207.
141. Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium; a controlled trial employing restricted sequential analysis. BMJ 1958;2(5103):1077.

142. Halvorsen S, Myren J, Aakvaag A. On the absorption of prednisone and prednisolone disodium phosphate after rectal administration. Scand J Gastroenterol 1969;4:582.
143. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1990;12:40.
144. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:329.
145. Szawlowski PW, Al-Safi SA, Dooley T, Maddocks JL. Azathioprine suppresses the mixed lymphocyte reaction of patients with Lesch–Nyhan syndrome. Br J Clin Pharmacol 1985;20:489.
146. Campbell AC, Skinner JM, Hersey P, et al. Immunosuppression in the treatment of inflammatory bowel disease. I. Changes in lymphoid sub-populations in the blood and rectal mucosa following cessation of treatment with azathioprine. Clin Exp Immunol 1974;16:521.
147. Campbell AC, Skinner JM, Maclennan IC, et al. Immunosuppression in the treatment of inflammatory bowel disease.II. The effects of azathioprine on lymphoid cell populations in a double blind trial in ulcerative colitis. Clin Exp Immunol 1976;24:249.
148. Ardizzone S , Maconi G , Russo A *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis . Gut 2006 ; 55 : 47 – 53 .
149. Sandborn WJ . Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine . Gut 2001 ; 48 : 591 – 2 .
150. Sands BE . Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? Gut 2006 ; 55 : 437 – 41 .
151. Chebli LA , Chaves LD , Pimentel FF *e t al.* Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis . Inflamm Bowel Dis ; 24 August 2009 e-pub ahead of print.
152. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut 2002;50:485.
153. George J, Present DH, Pou R, et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol 1996;91:1711.
154. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1990;85:717.
155. Campbell S, Ghosh S. Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1297.
156. Su CG, Stein RB, Lewis JD, Lichtenstein GR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? Dig Liver Dis 2000;32:518.
157. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and longterm toxicity. Ann Intern Med 1989;111:641.
158. Horton RC. Therapeutic progress – review XXXVII. Methotrexate –an immunomodulator with expanding indications. J Clin Pharm Therap 1990;15:89.

159. Chande N, Macdonald J, McDonald J. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006618.
160. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587.
161. Santos J, Baudet S, Casellas F, et al. Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1995;20:285.
162. Treem WR, Cohen J, Davis PM, et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response ,long-term results, and impact on surgery. Dis Colon Rectum 1995;38:474.
163. Rutgeerts P , Sandborn WJ , Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis . N Engl J Med 2005 ; 353 : 2462 – 76 .
164. Clark M , Colombel JF , Feagan BC et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21– 23 June, 2006 . Gastroenterology 2007 ; 133 : 312 – 39 .
165. Lin J , Ziring D , Desai S *et al.* TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety . Clin Immunol 2008 ; 126 : 13 – 30 .
166. Garcia-Vidal C , Rodriguez-Fernandez S , Teijon S *et al.* Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention . Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009 ; 28 : 331 – 7 .
167. Keane J , Gershon S , Wise RP *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent . N Engl J Med 2001 ; 345 : 1098 – 104 .
168. Jones JL , Loft us EV Jr . Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? Inflamm Bowel Dis 2007 ; 13 : 1299 – 307 .
169. Chung ES , Packer M , Lo KH *et al.* Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial . Circulation 2003 ; 107 : 3133 – 40 .
170. Kwon HJ , Cote TR , Cuff e MS *et al.* Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist . Ann Intern Med 2003 ; 138 : 807 – 11 .
171. Clark M , Colombel JF , Feagan BC *et al.* American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21– 23 June, 2006 . Gastroenterology 2007 ; 133 : 312 – 39 .
172. Biljana Radovanović-Dinić1, Aleksandar Nagorni1, Vuka Katić2, Goran Bjelaković1. CLINICAL EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF ULCERATIVE COLITIS , Medicine and Biology Vol.10, No 3, 2003.
173. Das KM, Vecchi M, Sakamak S. A shared and unique epitope(s) on human solitis, scin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. Gastroenterology 1990; 98: 464-469.
174. Gumaste V et al. Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 1457.
175. Khalid A. Al-Khazraji. Descriptive study of Extragastrointestinal Manifestations of Ulcerative Colitis and their relation to disease activity in 100 Iraqi patients . Fac Med Baghdad 2011; Vol. 53, No. 1

176. Sath MB, Al-Quorain A, Al-Gindan Y, Al-Hamdan A. Chronic idiopathic ulcerative colitis Saudi Arabia: A clinicopathological study of 76 cases. Amm Saudi Med 1996; 16: 637-640.
177. Pangprasobchai S, Manatsathit S, Leelakusolvang S, Sattowatthamrong Y, Boongapisit S. Ulcerative colitis in Thailand: a clinical study and long term follow-up. J Med Assoc Thai 2001; 84: 1281-1288.
178. Tromm A, May D, Almer E, Vorget E, Greving I, Schwegler U, Griga T. Cutaneaus manifestations in inflammatory bowel diseases. Z. Gastroenterology 2001; 39: 137-44.
179. Ling KL, Oi CJ, Luman W, Cheong WK, Choen FS, Ng HS. Clinical characteristics of ulcerative colitis in Singapure, a multiracial city-state. J Clin Gastroenterology 2002; 35:144-148.
180. Mir-Majlessi SH, Forouzandeh B, Ghadimi R. Ulcerative colitis in Iran: a review of 122 cases. Am J Gastroenterology 1985; 11:862-866.
181. Xue-Liang Jiang, Hui-Fei Cui. An analysis of 10218 ulcerative colitis in China. World J Gastroenterology 2002; 8: 158-161.