الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

القيمة التشخيصية للكالبروتكتين بالبراز لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن

رسالة علمية مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأمراض الهضمية عند الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

فراس وليد الخوري

إشراف

الأستاذة الدكتورة لينا خوري

رئيس قسم طب الأطفال

كلية الطب البشري–جامعة دمشق

2021 م

شُكر وإهداء

الحمدلله أولاً ودائماً وأبداً، الحمدلله الذي وفّقني ورَعاني طيلة مشوار الأعوام الخمسة في مشفى الأطفال الجامعي، وأسأله دوام الرعاية والتوفيق في قادم الأيام.

"ابني الغالي ..." بتلك العبارة كانت تستهلّ معظم أحاديثها معي، وهي كانت الأم الحاضنة والمعلمة والملهمة. أُستاذتي الغالية، الأستاذة الدكتورة لينا خوري، قد تخذلني عبارات الشكر والعرفان ولكنّك أعلم بما في القلب. من أعماقِ قلبي أقدّم لك جزيل الشكر لإشرافك على بحثي هذا، وإرشادك الدائم، ودعمك المستمر.

أتقدّم كذلك بالشكر والامتنان لجميع أساتذتي الأطباء أصحاب الفضل خلال سنوات الاختصاص، وأخصّ بالذكر الأستاذ جابر محمود، والأستاذة نهلة الخياط، والأستاذ مازن الحداد، الذين كانوا منارةً وقدوةً تعلّمنا منهم الكثير.

والشكر موصولٌ أيضاً للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة التحكيم الكرام، على ثقتهم وعلى ملاحظاتهم القيّمة التي أغنَت هذا البحث ورمّمت ثغراته.

ولا أودّ أن أنسى زميلاتي وزملائي الأطباء طلاب الدراسات العليا، وكافة الكادر التمريضي والخدمي في المشفى عامةً، وفي وحدة أمراض جهاز الهضم خاصةً، الذين كانوا الجنود المجهولين وراء إنجاز هذا البحث.

وأمّا عائلتي الثانية رفقاء الدرب وشركاء الاختصاص بأيامه المرّة والحلوة، إيمان، بشار، ريما، يارا، خلود، رامي، رنيم وجميع أصدقائي الرائعين، كنتم بحقّ خير عونٍ وسند، لكم في القلب والعقل والروح، وهجٌ وذكرٌ وأثرٌ لا يزول.

أخيراً وليس آخراً، إلى من احتضنتموني طوال ثلاثين عاماً، مقدّمين الحب والدعم، ومانحين العزم والقوّة والطموح للوصول لما أنا عليه اليوم، أبي، أمي، وأختي رغد، أقدم لكم شكري الخالص وأهديكم نتاج هذا العمل المتواضع.

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
• **الملخص**	1
• **الجزء التمهيدي (الإطار العام)**	2
أولاً–المقدمة	3
ثانياً–الإشكالية والتساؤلات البحثية	3
ثالثاً–هدف البحث وأهميته	4
رابعاً–حدود البحث	4
خامساً–مناهج البحث وأدواته	4
سادساً–مكونات البحث	6
سابعاً–الدراسات العالمية المرجعية	6
• **الجزء الأول (أدبيات البحث–المراجعة النظرية)**	7
– **الفصل الأول–المقدمة (Introduction)**	8
– **الفصل الثاني–الألم البطني المزمن (Chronic abdominal pain)**	11
1. مصطلحات وتعاريف (Terminology and definitions)	11
2. الوبائيات (Epidemiology)	14
3. الآلية الإمراضية (Pathogenesis)	16
○ العوامل المؤهبة والآليات الإمراضية للألم البطني الوظيفي (Predisposing Factors & Pathophysiological mechanisms for-functional abdominal pain)	19
4. الأسباب (Etiologies)	29
○ الاضطرابات العضوية (Organic disorders)	30
○ الاضطرابات الوظيفية (Functional disorders)	33
5. التقييم الأولي (Initial evaluation)	38
○ القصة المرضية والسوابق (History)	38
○ الفحص السريري (Clinical examination)	40
○ التقييم المخبري (Laboratory evaluation)	42

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
6. التقييم الإضافي (Additional evaluation)	43
○ المرضى بدون موجودات إنذارية	43
○ المرضى مع موجودات إنذارية	44
7. الإحالة الطبية (Referral)	46
8. التدبير العلاجي (Management)	48
– الفصل الثالث–الكالبروتكتين (Calprotectin)	50
1. البنية الجزيئية والتسمية (Molecular structure and-nomenclature)	50
2. منشأ الكالبروتكتين (Origin of calprotectin)	51
3. الوظائف الحيوية (Biological functions)	52
4. كالبروتكتين المصل (Serum calprotectin)	53
5. كالبروتكتين البراز (Fecal calprotectin)	53
○ قياس ومعايرة كالبروتكتين البراز	54
○ استخدامات كالبروتكتين البراز بأمراض الجهاز الهضمي عند الأطفال	56
• الجزء الثاني (منهج البحث وإجراءاته–الدراسة العملية)	58
– الفصل الأول–مواد وطرائق البحث (Materials and Methods)	59
1. تصميم البحث	59
2. مكان وزمان البحث	59
3. جمهرة البحث	59
4. عينة البحث	60
5. طريقة البحث	60
6. الدراسة الإحصائية	61
7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة	62
– الفصل الثاني–النتائج (Results)	63
▪ الدراسة الإحصائية الوصفية	64
1. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	64

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
2. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر	65
3. توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى أفراد عينة الدراسة	66
4. توزع قيم سرعة تثفل الكريات الحمر (ESR) لدى أفراد مجموعة المرضى	67
5. توزع أفراد مجموعة المرضى حسب نتيجة اختبار (CRP)	68
6. توزع أفراد مجموعة المرضى حسب التشخيص النهائي	69
▪ **الدراسة الإحصائية التحليلية**	71
1. دراسة الفرق في قيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المرضية الثلاث ومجموعة الشاهد	71
2. دراسة العلاقة بين قيم كالبروتكتين البراز والجنس	73
3. دراسة العلاقة بين قيم كالبروتكتين البراز والعمر	74
4. دراسة الفرق في قيم (ESR) بين المجموعات المرضية الثلاث	74
5. دراسة الفرق في نتيجة (CRP) بين المجموعات المرضية الثلاث	77
6. دراسة كالبروتكتين البراز كمشعر إنذاري في التنبؤ عن أسباب الألم البطني المزمن	78
– **الفصل الثالث–المناقشة (Discussion)**	81
o محددات وصعوبات الدراسة	86
– **الفصل الرابع–الاستنتاجات (Conclusions)**	87
– **الفصل الخامس–المقترحات والتوصيات (Suggestions and Recommendations)**	88
• **المراجع (References)**	89
• **الملاحق (Appendices)**	92
• **Abstract**	94

قائمة الجداول (LIST of TABLES):

العنوان	الصفحة
جدول (1): التعاريف المستخدمة حالياً لوصف الألم البطني عند الأطفال	13
جدول (2): العوامل المؤهبة لاضطرابات الألم البطني الوظيفية	21
جدول (3): الموجودات الإنذارية في تقييم الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن	30
جدول (4): التشخيص التفريقي لأسباب الألم البطني المزمن لدى الأطفال والمراهقين	33
جدول (5): معايير (ROME IV) لاضطرابات الألم البطني الوظيفية عند الأطفال والمراهقين	37
جدول (6): التقييم المخبري للأطفال المصابين بالألم البطني المزمن (مع موجودات إنذارية)	45
جدول (7): الوظائف الحيوية للكالبروتكتين	52
جدول (8): توزع أفراد مجموعات المرضى حسب الجنس	64
جدول (9): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر	65
جدول (10-1): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة	66
جدول (10-2): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة	67
جدول (11): توزع قيم (ESR) لدى مجموعات المرضى	68
جدول (12): توزع أفراد مجموعة المرضى حسب نتيجة اختبار (CRP)	68
جدول (13): توزع الأفراد المرضى حسب التشخيص النهائي	69
جدول (14): توزع أفراد مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ حسب التشخيص النهائي	69
جدول (15): توزع أفراد مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ حسب التشخيص النهائي	70
جدول (16): توزع أفراد مجموعة (IBD) حسب التصنيف النهائي	71
جدول (17-1): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة	71
جدول (17-2): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة	72
جدول (18-1): الفرق في متوسط قيم (ESR) بين المجموعات المرضية	75
جدول (18-2): الفرق في متوسط قيم (ESR) بين المجموعات المرضية	76
جدول (19): الفرق في نتيجة (CRP) بين المجموعات المرضية	77
جدول (20): مقارنة نتائج اختبارات كالبروتكتين البراز، CRP،ESR بين مجموعات مرضى الدراسة	83
جدول (21): مقارنة نتائج الدراسة لدينا مع الدراسات العالمية السابقة	86

قائمة الأشكال (LIST of FIGURES):

العنوان	الصفحة
شكل (1): شيوع الاضطرابات الوظيفية لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن (في دراسة نرويجية)	15
شكل (2): التوزع الجغرافي للألم البطني الوظيفي عند الأطفال	16
شكل (3): نموذج تشارك العوامل الحيوية، البيئية، والنفسية الاجتماعية بالحدثية الألمية	17
شكل (4): السبل العصبية الواردة الناقلة للألم المزمن	18
شكل (5): نماذج الألم البطني الرجيع	19
شكل (6): الآليات الإمراضية للألم البطني الوظيفي عند الأطفال	24
شكل (7): المواقع من القشرة الدماغية المسؤولة عن إدراك الألم البطني والسبل الناقلة لحس الألم	25
شكل (8): مفهوم التأثير المتبادل للعوامل الفيزيائية، النفسية والاجتماعية المساهمة بحدوث (FGID)	29
شكل (9): مقياس تقدير شدة الألم عند الأطفال حسب (Wong-Baker)	39
شكل (10): خوارزمية تشخيص الألم البطني الوظيفي عند الأطفال	42
شكل (11): خوارزمية مقاربة الألم البطني المزمن عند الأطفال	47
شكل (12): خوارزمية العلاج لدى الأطفال المصابين بالألم البطني الوظيفي	49
شكل (13): البنية الجزيئية للكالبروتكتين	50
شكل (14): تواجد الكالبروتكتين ضمن الخلايا الالتهابية	51
شكل (15): الجزيئات المضادة للمكروبات ضمن العدلات بما فيها الكالبروتكتين	52
شكل (16): مخطط بياني يوضح مستويات كالبروتكتين البراز لدى الأطفال الأصحاء بعمر أقل من 4 سنوات	54

قائمة الصور (LIST of PICTURES):

العنوان	الصفحة
صورة (1): التقرحات الفموية لدى طفل مصاب بداء كرون	41
صورة (2): طغوات (زوائد) جلدية (skin tags) حول الشرج، وشق شرجي عند الساعة (7) لدى طفل مصاب بداء كرون	41

قائمة المخططات (LIST of CHARTS):

العنوان	الصفحة
مخطط (1): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	64
مخطط (2): المدرج التكراري لأعمار مجموعة الشاهد	65
مخطط (3): المدرج التكراري لأعمار مجموعة المرضى	66
مخطط (4): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة	67
مخطط (5): المدرج التكراري لقيم (ESR) لدى الأفراد المرضى	68
مخطط (6): متوسط قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات الدراسة	72
مخطط (7): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين الذكور والإناث لدى مجموعات الدراسة	73
مخطط (8): العلاقة بين العمر وعيار كالبروتكتين البراز لدى أفراد العينة حسب معامل ارتباط (Pearson)	74
مخطط (9): الفرق في متوسط قيم (ESR) بين المجموعات المرضية	75
مخطط (10): توزع نتيجة (CRP) عند المجموعات المرضية	77
مخطط (11): منحني (ROC) لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة الألم البطني الوظيفي	78
مخطط (12): منحني (ROC) لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة الألم البطني العضوي	79
مخطط (13): منحني (ROC) لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة (IBD)	80
مخطط (14): مقارنة نسبة إيجابية اختبارات كالبروتكتين البراز، CRP،ESR بين مجموعات مرضى الدراسة	84

قائمة الاختصارات (LIST of ABBREVIATIONS):

ACTH	**Adrenocorticotropic hormone**	**GGT**	**Gamma-glutamyl transferase**
ALP	**Alkaline phosphatase**	**GI**	**Gastrointestinal**
ALT	**Alanine transaminase**	**HCG**	**Human Chorionic Gonadotropin**
ASA	**Acetylsalicylic acid**	**HSP**	**Henoch-Schonlein purpura**
ASCA	**Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies**	**IBD**	**Inflammatory bowel disease**
AST	**Aspartate aminotransferase**	**IBS**	**Irritable bowel syndrome**
AUC	**Area under curve**	**IBD-U**	**IBD-unclassified**
CBC	**Complete blood count**	**IgA**	**Immunoglobulin A**
CBT	**Cognitive behavioral therapy**	**IgE**	**Immunoglobulin E**
CD	**Crohn's disease**	**MRP**	**Myeloid-related protein**
CF	**Cystic fibrosis**	**NSAIDs**	**Non-steroidal anti-inflammatory drugs**
CI	**Confidence interval**	**O&P**	**Ovum & parasite**
CMP	**Comprehensive metabolic panel**	**p-ANCA**	**Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody**
CNS	**Central nervous system**	**PPV**	**Positive predictive value**
CRH	**Corticotropin releasing hormone**	**PPIs**	**Proton pump inhibitors**
CRP	**C-reactive protein**	**NPV**	**Negative predictive value**
ENS	**Enteric nervous system**	**RAP**	**Recurrent abdominal pain**
ESR	**Erythrocyte sedimentation rate**	**ROC**	**Receiver operating characteristic**
ELISA	**Enzyme-linked immunosorbent assay**	**RLQ**	**Right lower quadrant**
FAP	**Functional abdominal pain**	**RUQ**	**Right upper quadrant**
FAPDs	**Functional abdominal pain disorders**	**SERT**	**Selective reuptake transporter**
FCC	**Fecal calprotectin concentration**	**TSH**	**Thyroid stimulating hormone**
FGID	**Functional gastrointestinal disorder**	**tTg**	**Tissue transglutaminase**
FMF	**Familial Mediterranean fever**	**UC**	**Ulcerative colitis**
FT4	**Free thyroxine**	**5HT**	**5-hydroxytryptamine**

الملخص

المقدمة: إن الألم البطني المزمن أحد أهم وأشيع الشكاوى المشاهدة لدى الأطفال والمراهقين، ويشكل تحدياً تشخيصياً للكثير من الأطباء. وفي الممارسة السريرية يتم اللجوء للعديد من الاستقصاءات التشخيصية الغازية والمكلفة، والتي قد تكون ليست بذات فائدة أو يكون المريض بمعزلٍ عنها. إن تجنّب مثل هذه الإجراءات بات يشكل أهميةً كبرى لدى الأطباء الممارسين، وهناك العديد من البحوث الجارية حول هذا الموضوع للتوصل لاختبارٍ سهلٍ وبسيطٍ، ومساعدٍ بالتشخيص. توجد حالياً دلائل متنامية تظهر أهمية دور اختبار معايرة كالبروتكتين البراز كمشعرٍ بسيط وغير غازٍ يساهم بتحديد سبب الألم البطني المزمن، وبالتفريق بين اضطرابات السبيل الهضمي الوظيفية والأمراض العضوية (وبشكلٍ خاص داء الأمعاء الالتهابي) التي تحتاج لاستقصاءاتٍ أكثر (مثل التنظير الهضمي وغيره).

الأهداف: تهدف هذه الدراسة لتحديد مدى فائدة عيار كالبروتكتين البراز عند الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن، للتمييز بين أسباب الألم البطني الوظيفية والعضوية.

الطرائق: تمّت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وخلال مدة عامٍ واحدٍ (بدءاً من شهر شباط 2020). وقد شملت 97 طفلاً بعمرٍ وسطي 7 سنوات، منهم 81 طفلاً مريضاً مصاباً بالألم البطني المزمن إضافةً لمجموعة الشاهد التي ضمّت 16 طفلاً سليماً. تمّ إجراء معايرة لكالبروتكتين البراز لدى جميع الأطفال باستخدام تقنية "مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم". وبحسب التشخيص النهائي للمرض المسبب للألم البطني المزمن تم تقسيم أفراد عينة الدراسة المرضى لثلاث مجموعات: مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: 19 طفلاً، مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ (عدا داء الأمعاء الالتهابي): 41 طفلاً، مجموعة مرضى داء الأمعاء الالتهابي: 21 طفلاً.

النتائج: كانت قيم كالبروتكتين البراز منخفضةً لدى مجموعتي الشاهد والألم البطني وظيفي المنشأ، وبقيمٍ وسطيةٍ بلغت (20 مكغ/غ، 35 مكغ/غ) على التوالي، وكانت جميع قيم الكالبروتكتين ضمن مجموعة الشاهد أقلّ من (50 مكغ/غ) ومعظمها أقل من (100 مكغ/غ) لدى مجموعة الألم البطني الوظيفي. بينما ارتفعت القيم لدى مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ حيث بلغت القيمة الوسطية (110 مكغ/غ)، وارتفعت بشكل أشد لدى مرضى داء الأمعاء الالتهابي بقيمة وسطية للكالبروتكتين بلغت (783 مكغ/غ). وقد وجدت فروق هامة إحصائياً بقيم كالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة. وكانت القيمة الحدية لتنبؤ الإصابة بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية ≤89.5 مكغ/غ (بحساسية بلغت 90.5%، ونوعية 100%).

الاستنتاج: إن عيار كالبروتكتين البراز مشعر ممتاز يسمح بالتفريق بين أدواء الأمعاء الالتهابية، الأمراض العضوية والالتهابية الأخرى بالسبيل الهضمي، والاضطرابات الوظيفية. وإن وجود تراكيز عالية للكالبروتكين بالبراز يترافق مع احتمالية أعلى للإصابة بمرض عضوي بالسبيل الهضمي ويسمح باستبعاد الاضطرابات الوظيفية كسبب للألم البطني المزمن.

الكلمات المفتاحية: الألم البطني المزمن، الأطفال، كالبروتكتين البراز، داء الأمعاء الالتهابي، الاضطرابات الوظيفية.

الجزء التمهيدي
(الإطار العام)

أولاً–المقدمة:

يُعَدُّ الألم البطني المزمن أحد أهم وأكثر الشكاوى شيوعاً لدى الأطفال. وهو ينجم عن العديد من الأمراض العضوية والوظيفية، والتي تتظاهر بأعراضٍ وعلاماتٍ متنوعة مما قد يصعب أحياناً من الوصول للتشخيص النهائي. إن حجر الأساس لمقاربة وعلاج الألم البطني المزمن يكمن بالتمييز بين الأسباب الوظيفية والعضوية، وهذا بدوره يستدعي عادةً اللجوء للكثير من الاستقصاءات التشخيصية الموسعة، والمرهقة، والمكلفة. وبناءً عليه، ظهرت الحاجة لوجود اختباراتٍ بسيطةٍ وغير راضة، تختصر الجهد والوقت والمال، وتساهم بالتوصل لسبب الألم البطني المزمن عند الأطفال.

ثانياً–الإشكاليّة والتساؤلات البحثية:

إن الألم البطني المزمن من أشيع الشكاوى المشاهدة لدى الأطفال والمراهقين وهو يشكل تحدياً تشخيصياً في بعض الحالات وذلك بسبب قلة الدلائل على أمراض الجهاز الهضمي مما يجعل وضع التشخيص النهائي صعباً لدى الكثير من الأطباء.

من المعروف أن للألم البطني المزمن أسباباً عديدة ومتنوعة، عضوية ووظيفية، وتتظاهر بأعراض وعلامات متعددة قد تكون مثيرة للقلق أحياناً. وعلى الرغم من أن معظم حالات الألم البطني المزمن ناجم عن أسباب وظيفية، إلا أنه بالممارسة العملية فإن الوصول للتشخيص النهائي عادة ما يتطلب طرقاً تشخيصيةً متعددة قد تكون باضعةً أحياناً وتتضمن دراسات شعاعية وتنظيرية. وبالتالي فإن معظم المرضى المصابين بالألم البطني المزمن قد يتعرضون للعديد من الاستقصاءات التشخيصية المرهقة وغير الضرورية، والمستهلكة للوقت والمكلفة.

إن تفادي هذه الإجراءات التي قد تترافق مع بعض المخاطر بات يشكل هاجساً ذا أهمية كبيرة وبشكل خاص لدى المرضى الأصغر سناً. وهناك العديد من الأبحاث الجارية حول اختبارات بسيطة غير غازية قد تستخدم للتفريق بين اضطرابات الجهاز الهضمي العضوية والوظيفية عند الأطفال، وبناءً عليه قمنا بدراسة عيار

تراكيز كالبروتكتين البراز الذي قد يكون ذا فائدة بالتشخيص التفريقي لأمراض الجهاز الهضمي المختلفة عند الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن.

ثالثاً–هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث لتحديد مدى فائدة عيار كالبروتكتين البراز لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن وذلك للتمييز بين أدواء الأمعاء الالتهابية، وأمراض الجهاز الهضمي العضوية الالتهابية الأخرى، والاضطرابات الوظيفية. وبالتالي تقليل الحاجة للدراسات التشخيصية الغازية والمرهقة وبطبيعة الحال تخفيف العبء المادي والمعنوي على الأطفال المرضى وذويهم.

رابعاً–حدود البحث:

صغر حجم العينة المدروسة نسبياً (وماله من تأثير سلبي على النتائج الإحصائية المرجوة) وذلك نتيجة لظروف جائحة مرض فيروس كورونا المستجد (COVID-19) مما أدى لضعف التواصل مع المرضى ومتابعتهم. إضافة لعدم توفر بعض الاختبارات الضرورية للتشخيص في مشفى الأطفال الجامعي.

خامساً–مناهج البحث وأدواته:

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة رقابية حشدية مستقبلية محكومة بالشاهد. في وحدة أمراض جهاز الهضم، مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وخلال مدة عام من بداية شهر شباط لعام 2020 وحتى نهاية شهر كانون الثاني لعام 2021. ويشمل الأطفال المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادات بالمشفى، والذين يعانون

من الألم البطني المزمن مع مراعاة معايير إدخال واستبعاد محددة. إضافةً لمجموعة الشاهد التي تتألف من أطفال لم يعانوا من أي ألم بطني ولم يتلقوا أي علاج دوائي خلال فترة الشهر السابق للدخول بالدراسة.

- معايير الإدخال:

1. الألم البطني الممتد لفترة أكثر من 8 أسابيع مع أو بدون أعراض مرافقة بما فيها الإسهال المزمن، الإمساك، وخسارة الوزن.
2. العمر من 4 حتى 14 سنة.
3. لا يوجد تشخيص أو علاج دوائي سابق.
4. لا توجد مظاهر مرافقة لإنتان حاد (إنتان بالسبيل التنفسي العلوي أو السفلي على سبيل المثال).
5. أخذ الموافقة المستنيرة لأهل أو أوصياء الطفل المريض.

- معايير الاستبعاد:

تتضمن: 1–المعالجة بالصادات الحيوية، أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs)، أو مثبطات مضخة البروتون (PPIs) خلال فترة شهر قبل الإدخال بالدراسة. 2–الألم البطني الممتد لفترة أقل من 8 أسابيع. 3–العمر أصغر من 4 سنوات. 4–المريض مشخص سابقاً.

2. طريقة البحث:

تمت متابعة الأطفال في عينة الدراسة سريرياً، ومخبرياً، وشعاعياً، وتنظيرياً كل حسب حالته، وذلك بعد إعلام الأطفال وذويهم حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. وقد سجلت القصة المرضية والسوابق والنتائج المخبرية على استمارات خاصة بالدراسة. ثم تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft-Excel 2019 ، ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (25). وأخيراً تم عرضها وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

سادساً–مكونات البحث:

- الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتضمن المراجعة النظرية لموضوع البحث. ويتحدث عن الألم البطني المزمن (التعاريف، الآليات الإمراضية، الأسباب، التقييم، والتدبير)، ثم عن الكالبروتكتين (البنية الجزيئية، المنشأ، الوظائف الحيوية، المعايرة، والاستخدامات)، وذلك ليكون لدى القارئ الإلمام الوافي لمعظم أدبيات البحث.
- الجزء الثاني: وهو القسم العملي ويتضمن منهج البحث وإجراءاته، والدراسة العملية المتبعة للوصول للنتائج النهائية للبحث. ويشمل الفصول الآتية:
  - مواد وطرائق البحث: وتتضمن تصميم البحث، مكان وزمان البحث، عينة البحث، طريقة البحث، الدراسة الإحصائية المتبعة، والاعتبارات الأخلاقية للبحث والموافقة المستنيرة.
  - نتائج البحث: وتتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية.
  - المناقشة: وتتضمن استعراض النتائج التي توصلنا إليها، إضافة لمحددات وصعوبات الدراسة، ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
  - الاستنتاجات: وتتضمن تلخيص لنتائج البحث والاستنتاجات المستقاة منها.
  - المقترحات والتوصيات: وتتضمن التوصيات المستقبلية والمقترحة على ضوء نتائج دراستنا والمعوقات التي واجهتنا.

سابعاً–الدراسات العالمية المرجعية:

1. دراسة Berni Canani et al في إيطاليا عام 2004 [21].
2. دراسة Pieczarkowski et al في بولندا عام 2016 [22].
3. دراسة Bonnín Tomàs et al في إسبانيا عام 2007 [23].

الجزء الأول

(أدبيات البحث–المراجعة النظرية)

الفصل الأول–المقدمة (INTRODUCTION):

إن الألم البطني المزمن (chronic abdominal pain) هو واحد من أشيع الشكاوى والأعراض المشاهدة لدى الأطفال والمراهقين بنسبة انتشار تصل حتى (19%) [1]، ويعرف بأنه الألم المستمر بالتظاهر لمدة شهرين على الأقل [2]. قد يتظاهر بشكل متردد ناكس (recurrent)، أو مستمر (continuous)، ومن دون موقع محدد بشكل واضح. يزيد أو ينقص بالشدة مع فترات لاعرضية بين نوبٍ من الألم الشديد الذي قد يتعارض مع النشاطات اليومية. كما أن الأطفال المرضى عادةً ما يشعرون بالقلق والشدة النفسية مما يؤدي للتأثير على حياتهم الاجتماعية وللتغيب المدرسي، وهذا بدوره أيضاً يدفع الأهل للخوف والقلق الشديدين [1].

يمكن تصنيف الأسباب لدى الأطفال والمراهقين لمجموعتين رئيسيتين عضوية ووظيفية، كما أن التشخيص التفريقي لأسباب الألم البطني المزمن يجب أن يشمل أمراض الأعضاء البطنية خارج جهاز الهضم إضافة للأسباب الهضمية. ومن المهم جداً التفريق بين الألم البطني العضوي (organic) واللاعضوي أو الوظيفي (nonorganic or functional). فالعديد من الحالات المرضية الخمجية (infectious)، والالتهابية (inflammatory)، والاستقلابية (metabolic)، والتشريحية (anatomic) قد تكون سبباً للألم البطني المزمن، إلا أن الغالبية العظمى من الأطفال المرضى يكون الألم لديهم وظيفياً دون وجود أي دليل على أي مرضٍ مستبطن مرافق [1].

إن الرعاية الطبية المقدّمة للطفل المصاب بالألم البطني المزمن مكلفةٌ للغاية مادياً ومعنوياً. كما أن الألم البطني المزمن يشكل تحدياً تشخيصياً صعباً للأطباء الممارسين، حيث يتوجب عليهم تحديد أيّ الأطفال المرضى يعانون من مرض عضوي ويحتاجون لاختبارات تشخيصية أوسع وأيّهم لا يستدعي ذلك. ومقاربة التدبير والعلاج لاحقاً تعتمد على ذلك [2,1].

التقييم المبدئي للطفل المريض يتضمن عادة أخذ القصة المرضية (history)، الفحص السريري (physical examination)، الاختبارات المصلية (serologic testing) إضافة لاختبارات البراز (stool-testing). وهناك موجودات إنذارية منبهة (alarm findings) تساعد على تمييز مجموعة الأطفال المرضى

مع خطر أعلى لوجود مرض عضوي، من الأكثرية المصابة بالألم البطني الوظيفي [3]. وعادة لا يحتاج المرضى بدون تلك الموجودات لتقييم أكثر من أخذ القصة المرضية والفحص السريري. ومع ذلك فقد تبين بالممارسة السريرية أن معظم المرضى يتعرضون لاستقصاءات غير ضرورية موسعة قد تكون مشوشة ومثيرة للقلق، ومستهلكة للوقت والمال ومرهقة نفسياً للطفل والأهل [2].

وعلى سبيل المثال، نذكر التنظير الهضمي الذي يعتبر (مع التقييم النسيجي للخزعات من السبيل الهضمي) المعيار الذهبي لتشخيص وتمييز العديد من الأمراض كالتهاب الكولون القرحي (ulcerative colitis) أو داء كرون (crohn's disease)، ولتقييم الاستجابة للعلاج. إلا أن التنظير لا يمكن أن يستخدم بشكل متكرر لأنه إجراء غازيٌ ومكلف، علاوة على أنه استقصاء صعب من ناحية تحضير الطفل المريض وحاجته للتركين أو حتى للتخدير العام. وكذلك الأمر بالنسبة للاستقصاءات الأخرى كالفحوص المصلية، فهي قد تعطي نتائج سلبية بالرغم من وجود أذية عضوية ما، ومن هنا برزت الحاجة لأدوات تشخيصية أخرى موثوقة وغير راضة أو غازية [22].

بناءً على ما سبق، فإن تجنب تلك الاستقصاءات التي تترافق عادة مع مخاطر عديدة بات يشكل أهمية رئيسية وبشكل خاص لدى المرضى الأصغر سناً [14–16]. وهناك العديد من الأبحاث الجارية حالياً حول اختبارات تشخيصية بسيطة غير غازية وغير مكلفة تستخدم للتفريق بين أمراض الجهاز الهضمي الوظيفية والعضوية، ومنها اختبار عيار كالبروتكتين البراز (fecal calprotectin) الذي قد يصبح لاحقاً الوسيلة الأهم بالتشخيص التفريقي لأمراض السبيل الهضمي المختلفة لدى الأطفال واليافعين والبالغين [21–23].

إن الكالبروتكتين هو عبارة عن بروتين يوجد بوفرة ضمن العدلات. فهو يشكل حوالي 60% من مجمل بروتينات الهيولى، وكذلك ضمن الوحيدات، والبالعات، والحمضات. ومن خواصه الارتباط بالزنك والكالسيوم، وتحريض تموت الخلايا السرطانية، والحماية من الجراثيم والفطور. كما يمكن معايرة الكالبروتكتين في البراز، وفي المصل، وفي سوائل الجسم الأخرى [14].

وقد تم إثبات فائدة الكالبروتكتين كعلامة على وجود التهاب بالمخاطية الهضمية من خلال العديد من الدراسات. كما استخدم عيار الكالبروتكتين بالبراز في تشخيص أدواء الأمعاء الالتهابية، ومراقبة شفاء المخاطية وكعامل إنذاري في تفاقم المرض. ومع ذلك فإن الدراسات التي تقيم فائدة الكالبروتكتين بالبراز كاختبار مسحي عند الأطفال المرضى وبالأخص الذين يعانون من الألم البطني المزمن ما زالت محدودة [17,21–23].

الفصل الثاني–الألم البطني المزمن (CHRONIC ABDOMINAL PAIN):

1. مصطلحات وتعاريف (TERMINOLOGY and DEFINITIONS):

في بدايات القرن العشرين، كتب طبيب أطفال بريطاني قائلاً: "لا أعرف عرضاً مبهماً في أسبابه أكثر من الألم البطني عند الأطفال". والآن بعد أكثر من قرن من الزمن، لا يزال الأطباء والباحثون يعانون في فهم هذا الموضوع الغامض [4].

إن السنوات العشرين الماضية قد شهدت نقلة نوعية بالفهم السريري للألم البطني عند الأطفال. والمعايير المنشورة مؤخراً حددت قواعد دقيقة للتشخيص السريري للألم البطني المزمن والناكس. وفي العديد من الحالات أصبح باستطاعة الأطباء في عيادات الرعاية الأولية وضع التشخيص الملائم والبدء بالعلاج منذ الزيارة الأولى.

إن شكوى الألم البطني تبدأ عادة عند قدرة الطفل على توصيف قصة واضحة للألم بشكل دقيق، وذلك بعمر وسطي حوالي 7 سنوات وأحياناً بعمر أصغر. قبل ذلك العمر، يواجه الأطفال صعوبةً بالتمييز والفصل بين الضيق النفسي (أو العاطفي) وبين الألم الجسدي [5].

وقد تم ذكر مصطلح الألم البطني المزمن لأول مرة بالأدب الطبي في عام (1958) من قبل آبلي ونيش (Apley and Naish) وسمي حينها بالألم البطني الناكس (recurrent abdominal pain) ليعبر عن الألم ذي الصفات الآتية: يحدث خلال مدة ثلاثة أشهر على الأقل، بتواتر ثلاث نوب أو أكثر، وشديدٌ معيقٌ للنشاط اليومي. وخلال العقود الماضية فإن تعريف الألم البطني المزمن قد تبدل عدة مرات حتى الوصول للمصطلحات الحالية [9,8].

في عام (1989)، تم عقد مؤتمر في مدينة روما في إيطاليا لوضع معايير تشخيصية معتمدة لأمراض الجهاز الهضمي الوظيفية بما فيها الألم البطني المزمن عند البالغين سميت معايير روما (ROME criteria). وانطلاقاً من هذه المعايير بذلت الجهود لوضع معايير مشابهة عند الأطفال حتى الوصول لمعايير (ROME II)

التي صدرت عام (1999) ثم (ROME III) عام (2006) وأخيراً تمت مراجعتها وتحديثها عام (2016) وصدرت معايير (ROME IV) المعتمدة حالياً [19,7,6,1].

وسنستعرض فيما يلي المصطلحات المختلفة المستخدمة (جدول–1):

- **الألم البطني المزمن (Chronic abdominal pain):**

هو مصطلح يستخدم لوصف الألم البطني المستمر أو المتقطع (سواء بسببٍ وظيفي أو عضوي) والذي يتظاهر لمدة شهرين على الأقل. بعض الأطباء الممارسين يطالب باستمرار تظاهر الألم لمدة ثلاثة أشهر لاعتباره مزمناً [3]، والبعض الآخر يعتبر بأن الألم المزمن هو المستمر لمدةٍ زمنيةٍ أكثر من شهر لشهرين [8]. وحسب معايير (Rome IV) الأخيرة لأمراض الألم البطني الوظيفية فإن الفترة اللازمة لتظاهر الأعراض هي أربعة أيام في الشهر ولمدة شهرين على الأقل [6,3]. وفي الممارسة السريرية، فإن التمييز بين الألم البطني الحاد والمزمن يمكن أن يكون متشابكاً ومتراكباً [3].

- **الألم البطني الناكس (المتردد) (Recurrent abdominal pain-RAP):**

ويُعرّف تقليدياً بأنه الألم الذي يحقق المعايير التالية:

- ثلاث نوب أليمّة أو أكثر، خلال مدة ثلاثة أشهر على الأقل
- ألم شديد معيق للنشاط اليومي
- لا سبب عضوي محدد للألم

سابقاً كان يعتبر تشخيصاً بحد ذاته، لكن حالياً تم الاتفاق على أن مصطلح "الألم البطني الناكس" هو توصيفٌ وليس تشخيصاً أو كياناً مستقلاً، وإنما عرضٌ يتراكب مع السببيات العضوية والوظيفية. ويستخدم لوصف الألم البطني لدى الأطفال المصابين بالاضطرابات الهضمية الوظيفية وكذلك العضوية، ويندرج ضمن مسمى "الألم البطني المزمن" [8].

- **الألم البطني الوظيفي (Functional abdominal pain):**

هو الألم البطني الذي يحدث بغياب وجود أي اضطراب تشريحي، أو التهابي، أو أذية نسيجية.

- **الألم البطني اللاعضوي (nonorganic) أوالألم البطني نفسي المنشأ (psychogenic):**

هما مصطلحان يستخدمان أحياناً بشكل بديل عن الألم البطني الوظيفي [9].

جدول (1): التعاريف المستخدمة حالياً لوصف الألم البطني عند الأطفال [10]

Currently Used Definitions to Describe Childhood Abdominal Pain	
Chronic abdominal pain	Episodic pain, lasting at least one month but more commonly more than three months
Recurrent abdominal pain as defined by Apley and Naish	At least three episodes of pain over at least three months that are severe enough to affect the child's ability to perform normal activities
Functional abdominal pain	Abdominal pain that occurs in the absence of anatomic abnormality, inflammation, or tissue damage
Nonorganic, or psychogenic abdominal pain	A term that is often used interchangeably with functional abdominal pain
Rome IV criteria for functional abdominal pain disorder	Abdominal pain for at least two months

- **الاضطرابات الوظيفية (Functional disorders):**

هي الاضطرابات التي يعاني فيها المريض من مجموعة من الأعراض دون وجود دليلٍ واضح أو شكّ قوي بوجود اضطراب عضوي [3].

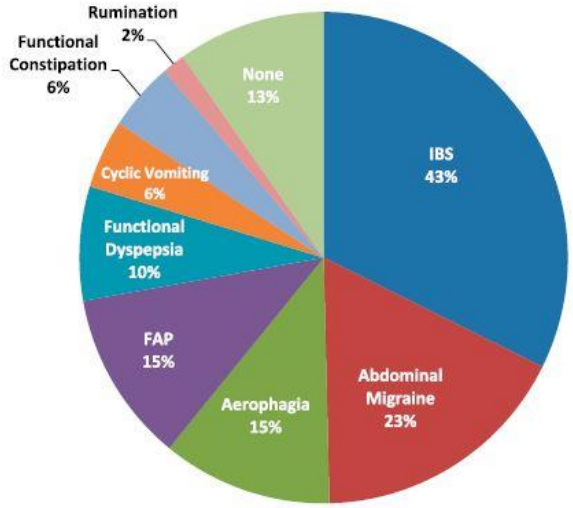
2. الوبائيات (EPIDEMIOLOGY):

إن أول دراسة وبائية عن الألم البطني المزمن كانت في بريطانيا عام (1958) من قبل آبلي ونيش (Apley and Naish) وقد وجدت حينها أن (10.8%) من الأطفال بسن المدرسة يعانون من الألم البطني الناكس [11,6,4]. وعلى الرغم من أن الألم البطني المزمن هو من أشيع الشكاوى المشاهدة لدى الأطفال، فإن نسبة انتشاره غير معروفة بشكلٍ دقيق حتى الآن، وذلك لاختلاف طرق جمع المعلومات واشتمال الأطفال من مختلف المراحل العمرية، مما أدى لصعوبة التحليل للبيانات الوبائية المتزايدة [6].

يراجع الطبيب تقريباً طفل من كل (10) أطفال بسبب الألم البطني المزمن أو المتردد، حيث تقدر نسبة الانتشار (prevalence) بين (0.3–19%) وبوسطي (median) حوالي (8.4%) [5,3,1]. وهو يشكل حوالي (2–4%) من مجمل أسباب مراجعة عيادات أطباء الأطفال، وحوالي (25%) من مجمل استشارات اختصاصيي أمراض الجهاز الهضمي عند الأطفال [2,1]. وقد لوحظ وجود ذروتين للحدوث بعمر (4–6) سنوات، وببداية سن المراهقة (8–10) سنوات. كما أنه أشيع عند الإناث مقارنة بالذكور بنسبة (1.4:1) [3,1].

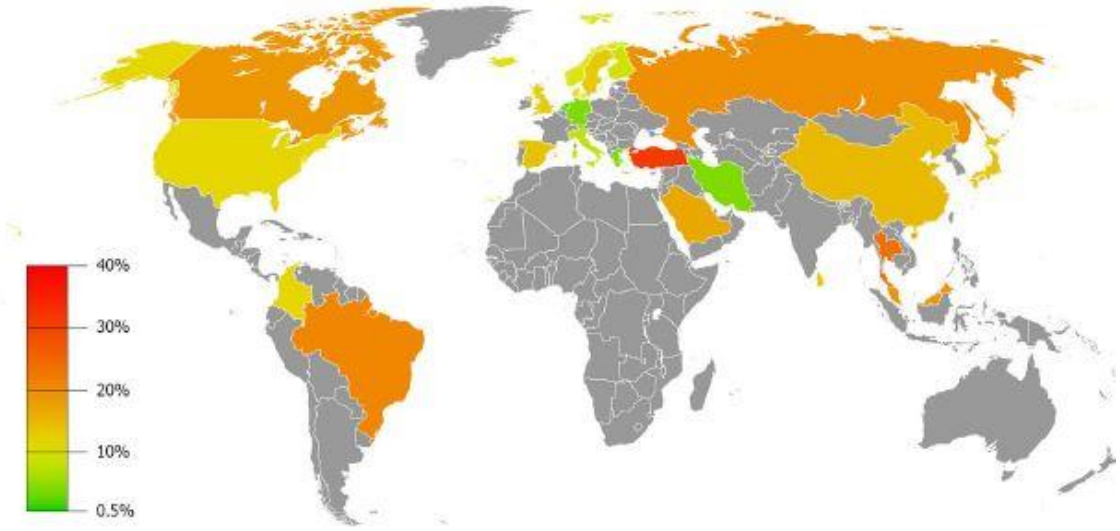
من العوامل الأخرى التي تترافق بازدياد نسبة انتشار الألم البطني المزمن هي الظروف العائلية، الاجتماعية والاقتصادية. وقد لوحظ أنه بحال إصابة أحد الأبوين بشكوى هضمية يزداد احتمال شكاية الطفل من الألم البطني المزمن، كذلك الأمر بالنسبة للبيئات الفقيرة اقتصادياً واجتماعياً حيث تزداد نسبة شيوع شكوى الألم البطني لديهم [1].

وإن معظم حالات الألم البطني المزمن من دون سببٍ مرضي واضح. ففي دراسة نرويجية (شكل–1) للأطفال المصابين بالألم البطني، وُجِد أن حوالي (87%) من الأطفال لديهم أحد اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية وذلك بالزيارة الأولى لهم للطبيب، وتبدل التشخيص لاحقاً لمرض عضوي عند (1–2%) منهم فقط [5].



شكل (1): شيوع الاضطرابات الوظيفية لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن (في دراسة نرويجية) [5]

وفي دراسةٍ تحليلية شمولية أخيرة (meta-analysis) بعام (2015) شملت (58) دراسة وبائية وتضمنت (196472) طفلاً من حول العالم، كانت نسبة شيوع اضطرابات الألم البطني الوظيفية حوالي (13.5%) مع رجحان للإناث بنسبة (15.9%) مقابل نسبة (11.5%) عند الذكور. وترافقت مع وجود القلق، واضطرابات الاكتئاب، والكرب النفسي، والحوادث الحياتية الراضة. كما كانت متلازمة القولون المتهيج (IBS) الأكثر تواتراً بنسبة (8.8%). أما أعلى معدلات الانتشار فكانت في أمريكا الجنوبية (16.8%) وفي آسيا (16.5%) مقارنةً بأوروبا (10.5%) (شكل–2). وحوالي (21%) من الأطفال الذين اشتكوا من الألم البطني، كان حس الألم لديهم شديداً بما فيه الكفاية للتأثير على النشاط اليومي [11,9,3]. وحتى الآن لا توجد دراسات مسحية في سوريا توضح نسب انتشار الألم البطني عند الأطفال.

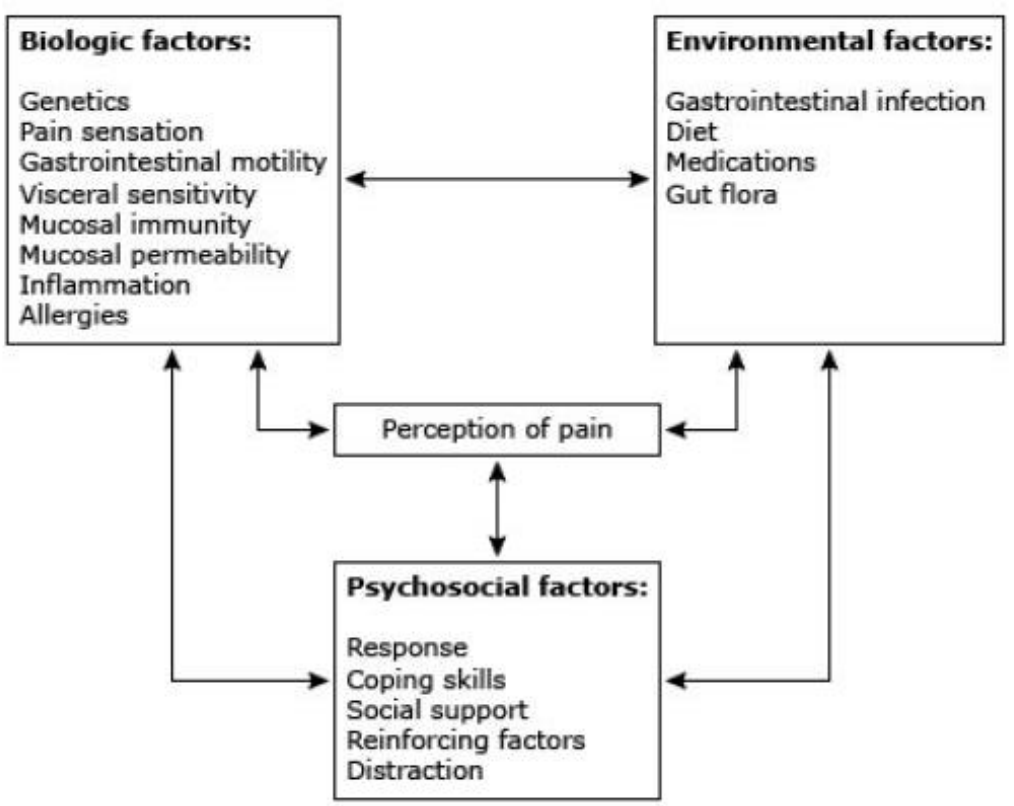


شكل (2): التوزع الجغرافي للألم البطني الوظيفي عند الأطفال [9]

3. الآلية الإمراضية (PATHOGENESIS):

إن البحوث الأساسية والسريرية ازدادت بشدة خلال السنوات الخمس والعشرين الماضية، وأدت لفهم الآلية الإمراضية للألم البطني المزمن [5].

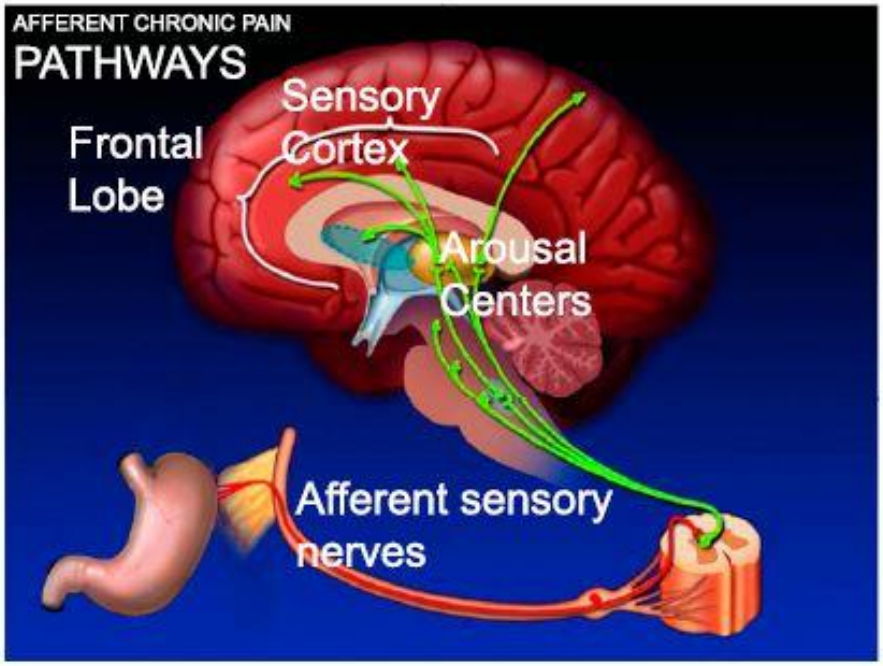
إن المستقبلات الألمية ضمن البطن تستجيب للمنبهات الميكانيكية والكيماوية. وإن التمطيط هو المنبه الميكانيكي الأساسي للألم الحشوي ويتحرض بالتمدد، والتقلص، والانضغاط والانفتال. أما المستقبلات على المخاطية فتستجيب بشكل رئيسي للمنبهات الكيماوية (مثل البراديكينين bradykinin، السيروتونين serotonin، الهيستامين histamine، البروستاغلاندينات prostaglandins والمادة substance P- p) التي تتحرر استجابةً للالتهاب أوالإقفار. وبكل الأحوال، فإن المنبهات بمختلف أنواعها قد تعمل سويةً لإحداث حس الألم. على سبيل المثال، فإن المخاطية المعدية حساسة بشكل أساسي للضغط وللتنبيه الكيماوي; وهذه المنبهات تسبب حس الألم بحال التهاب المخاطية المعدية. إن العتبة لإدراك حس الألم الناجم عن منبه حشوي تختلف حسب الأفراد، وآلية إدراك الألم معقدة للغاية وتتضمن الحدثية النفسية إضافة للحساسية الحشوية. كما أنها تتأثر أيضاً بالعوامل الحيوية، البيئية، والنفسية الاجتماعية (شكل–3). وإن تفسير الجهاز العصبي المركزي لدرجة شدة الألم الحشوي يؤثر كذلك على حدثية إدراك الألم [3].



شكل (3): نموذج تشارك العوامل الحيوية، البيئية، والنفسية الاجتماعية بالحدثية الألمية [3]

إن الألم المزمن ينجم عادةً عن تحسس الألياف العصبية البدئية الواردة (afferent) من الأحشاء للضغط والتمطط (فرط التألم البدئي primary hyperalgesia)، وعن تضخيم الإشارات الألمية من قبل مراكز اليقظة اللانوعية في الدماغ (فرط التألم الثانوي secondary hyperalgesia). عندما تكون النبضة الألمية في مراكز اليقظة (arousal centers) قويةً كفاية، فإن الإشارة الألمية تصعد ليتم إدراكها بالقشرة الحسية للدماغ وذلك في القسمين الأمامي والأوسط للتلفيف الحزمي (anterior and midcingulate gyrus).

ولدى الأفراد الأصحاء مع مهارات جيدة للتأقلم (أو التلاؤم) مع الشدة، فإن الإشارات من الفصوص الأمامية للدماغ تنقص انتقال الألم من مراكز اليقظة بالدماغ المتوسط إلى القشرة الحسية. وبالمقابل لدى الأفراد ذوي تجارب الألم السابقة مع ضعف بآليات التلاؤم أو مهارات التأقلم (coping skills)، فإن الإشارات المتوقعة عن الألم والقلق والاكتئاب تزيد نقل وإدراك حس الألم [5].



شكل (4): السبل العصبية الواردة الناقلة للألم المزمن [5]

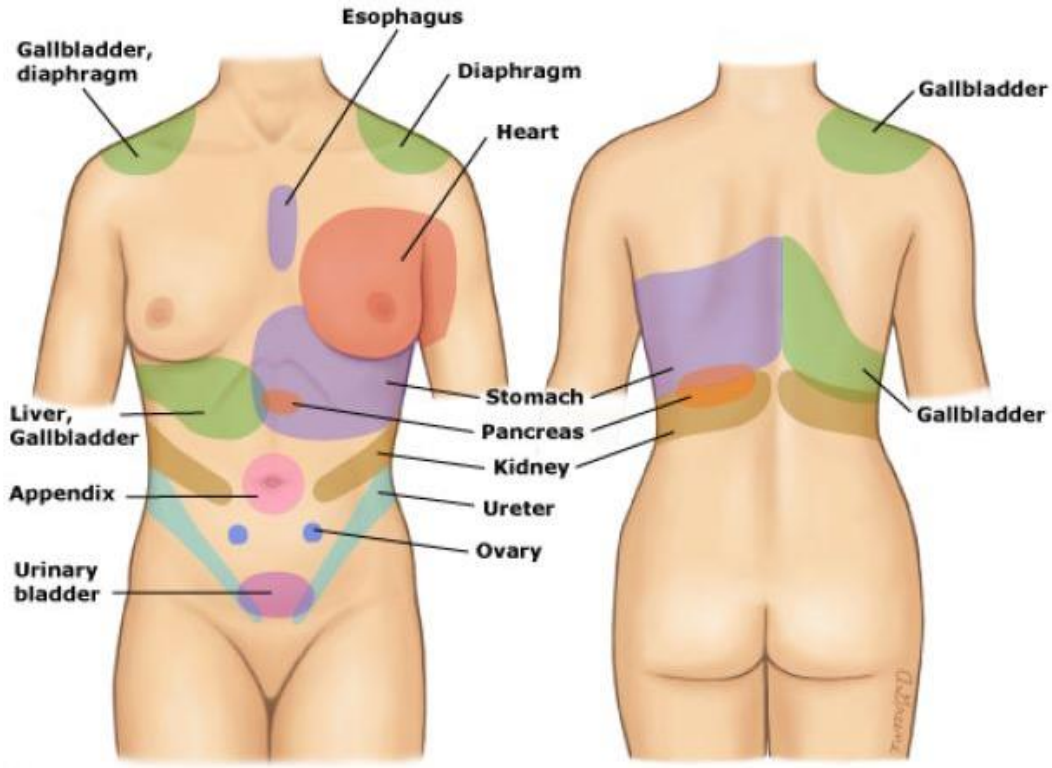
إن الأعصاب الصادرة والواردة تصل بين الدماغ والأمعاء، وكل منهما يؤثر بالآخر (شكل-4). فالألم المزمن قد ينجم عن أذية أولية حقيقية (خمج في السبيل الهضمي على سبيل المثال)، وكذلك في العديد من الأطفال المصابين بالألم البطني الوظيفي فإن التواصل المعوي الدماغي يتشوش بالإحساس الحشوي، حيث يتم إدراك وتفسير الإحساس بحركة تمعجية طبيعية على أنها مؤلمة. إن فرط الحساسية الحشوية يحدث عن طريق عدة آليات: من الإحساس المحيطي في مكان الالتهاب، ومن الإحساس المركزي، وبإعادة تجنيد وتفعيل للأعصاب القريبة غير الفاعلة. وهذه الآليات جميعها تؤهب لحدوث الألم البطني المزمن حتى بعد زوال الأذية المحرضة الأساسية [5,3].

إن الألم البطني الحاد المحرض في الطفولة الباكرة قد يؤهب أيضاً لحدوث الألم البطني المزمن والمتردد لاحقاً. فحدثية غير ضارة كإدخال الأنبوب الأنفي المعدي لسحب المحتويات المعدية بعد الولادة قد تترافق مع تضاعف احتمالية الاستشفاء بسبب الألم البطني خلال العقد الأول للحياة.

كما أن إصابة الوالدين بالألم البطني المزمن قد يزيد أيضاً من خطر إصابة الأبناء بالألم البطني الوظيفي. ويمكن للألم البطني الوظيفي أن يحدث مرافقاً للأمراض العضوية [5].

- الألم الرجيع (referred pain):

في بعض الأحيان يتم فهم وإدراك الألم ذو المنشأ الحشوي على أنه صادرٌ من مكانٍ بعيد، حيث يتوضع الألم الرجيع عادةً على القطاعات الجلدية التي تتشارك التعصيب نفسه مع الأحشاء من نفس المستوى من الحبل الشوكي (شكل-5) [3].



شكل (5): نماذج الألم البطني الرجيع [3]

- **العوامل المؤهبة والآليات الإمراضية للألم البطني الوظيفي (Predisposing Factors & Pathophysiological mechanisms for functional abdominal pain-):**

إن هناك إجماعاً عاماً على أن الألم البطني الوظيفي هو ألمٌ حقيقي، وليس تقليداً مجتمعياً أو محاكاةً للألم عند أحد الوالدين، أو وسيلةً لتجنب تجربة غير مرغوبة. إلا أن الأسباب والآليات الإمراضية غير معروفة ومفهومة بشكل دقيق حتى الآن [1].

والاعتقاد السائد حالياً أن الآلية الإمراضية لمتلازمات الألم البطني الوظيفية تتضمن العلاقة المتبادلة بين التغيرات بالحساسية الحشوية (كما تدعى بفرط الحساسية الحشوية أو فرط التألم الحشوي) وبين الحركية الهضمية المتبدلة [4].

العوامل المؤهبة:

توجد العديد من العوامل المعروفة التي تترافق مع اضطرابات الألم البطني الوظيفية (FAPDs). ومعظم هذه العوامل تندمج مع الآليات الإمراضية الأخرى لتزيد من تأثيراتها على المستويين المركزي والمحيطي وتساهم بشكل ملحوظ بحدوث وتطور تلك الاضطرابات (جدول-2)، (شكل-6، شكل-8) [13,6,4].

i. العمر والجنس (Age and sex):

وجدت الدراسات أن الألم البطني الوظيفي أكثر شيوعاً عند الإناث، وأنه لا يوجد فرق كبير في انتشار اضطرابات الألم البطني الوظيفية عند الأطفال حسب العمر [6].

ii. العوامل النفسية (Psychological factors):

لطالما اعتبرت الشدة النفسية كعامل خطورة لتطور اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية عند الأطفال. والعديد من الدراسات بينت الترابط بين الشدة النفسية وحدوث الألم البطني الوظيفي واعتبرتها كحجر الزاوية لأساس تطوره عند الأطفال.

إن الشدة والضغط النفسي لدى الطفل قد ينجم عن العديد من الأحداث نذكر منها على سبيل المثال: الانفصال عن صديق مقرب، العقاب المتكرر في المدرسة، الفشل في الامتحانات، والقبول المشفوي السابق لسبب آخر. وكذلك فإن تعرض الأطفال للاضطهاد سواءٌ الجسدي، أو الجنسي، أو العاطفي يؤهب لتطور اضطرابات الألم البطني الوظيفية (FAPDs) لديهم. وأيضاً فإن الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن وسبق أن تعرضوا للتعنيف كانت الأعراض لديهم أشد. علاوةٌ على ذلك، قد لوحظت أعراض القلق والاكتئاب لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن أكثر من الأفراد الأصحاء [13,6,4,1].

وحتى الآن لاتزال كيفية تأثير العوامل النفسية بحدوث الألم البطني الوظيفي محل جدل قائم. ومن الآليات المحتملة لذلك هي إحداث تبدلات على مستوى حركية الجهاز الهضمي (gastrointestinal-motility) والحساسية الحشوية (visceral sensitivity)، وعن طريق المحور الوطائي النخامي الكظري (hypothalamo-pituitary-adrenal axis)، والمحور الدماغي المعوي (brain-gut-axis) وذلك لدى الأفراد المؤهبين وبالتالي تطور الاضطرابات الهضمية الوظيفية لديهم [13,6,4,1].

جدول (2): العوامل المؤهبة لاضطرابات الألم البطني الوظيفية [6]

Predisposing Factors of Functional Abdominal Pain Disorders
Female sex
Stressful life events
o Separation from the best friend o Frequent punishment at home/school o Failure in academic examinations o Hospital admission for other illnesses
Exposure to child maltreatment
o Physical abuse o Emotional abuse o Sexual abuse
Early life events
o Neonatal gastric suction o Gestational diabetes in the mother o Pregnancy induced hypertension in the mother o Admission to special care baby unit o Infant colic
Genetic and epigenetic modifications
Other factors
o Henoch-Schonlien Purpura o History of umbilical hernia o History of pyloric stenosis repair o Cow’s milk protein allergy o Bacterial gastroenteritis/Urinary tract infection

iii. الحوادث الحياتية الباكرة (Early life events):

إن سحب المفرزات المعدية هو إجراء شائع في وحدات الحواضن وحديثي الولادة، وقد لوحظ من خلال الدراسات أن هذا الإجراء قد يؤهب لتطور أعراض هضمية مرضية لاحقاً بآلية فرط التألم الحشوي عن طريق الهرمون المطلق لموجهة القشر (CRH). ورغم ذلك، لا يوجد دليلٌ قويّ حالياً بأنه يقود بشكل واضح لحدوث اضطرابات الألم البطني الوظيفية. وأيضاً هناك دراسات أخرى وبعضها على الحيوانات، بيّنت وجود العديد من الحوادث والأمراض في الحياة الباكرة التي تؤثر على الطفل وتؤدي لتبدلات طويلة الأمد بالجهاز العصبي المركزي قد تؤدي لاحقاً لحدوث الألم البطني الوظيفي. ونذكر منها: السكري الحملي وفرط الضغط المحرض بالحمل عند الأم، القبول المشفوي، سوابق فتق سري، قصة إصلاح تضيق عضلة البواب، فرفرية هينوخ شونلاين، والتحسس لبروتين حليب البقر [13,6,4].

iv. العوامل الوراثية والبيئية (Environmental and genetic factors):

اعتبرت العوامل البيئية والوراثية منذ زمن طويل كعوامل خطورة لتطور الألم البطني المزمن سواء عند الأطفال أو البالغين. وقد لاحظت الدراسات لدى البالغين أن المرضى المصابين بمتلازمة القولون المتهيج (IBS) لديهم قصة عائلية مماثلة أكثر من الأصحاء. كما أن الأطفال المولودين لأبوين مصابين، يتلقون الرعاية الصحية لأمراض الجهاز الهضمي أكثر من قرائنهم. وبشكل مشابه فإن الدراسات على التوائم اقترحت حدوث متلازمة (IBS) لدى توائم أحادية الزيجوت (monozygotic) أكثر من التوائم ثنائية الزيجوت (dizygotic) [13,6,4]. وقد تم الكشف عن عدد هائل من الجينات المترافقة مع اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية (عند البالغين) وخصوصاً متلازمة القولون المتهيج. وتضمنت جينات تنظم كل من: مستقبل الهرمون المطلق لموجهة القشر (CRH-receptor1)، ومستقبلات القشرانيات السكرية، والهرمونات الجنسية الأنثوية، والسيروتونين، والحدثية الالتهابية، والكاتيكولامينات [6,4,1].

إضافةً لما سبق، فإن استجابة الأهل للسلوكيات الألمية للطفل تشكل عاملاً مفتاحياً لتطور ونكس الألم البطني لدى الأطفال، والارتكاس المفرط للأهل أثناء النوب الألمية يؤثر على تواتر وشدة الألم البطني. كل هذه الموجودات تقترح وجود دور للتأهب الوراثي والتأثير البيئي والمجتمعي في تطور حدوث اضطرابات الألم البطني الوظيفية لدى الأطفال [6,4,1].

الآليات الإمراضية:

إنه لمن الصعوبة البالغة تحديد السبل الأشيع والأهم التي تقود لتطور اضطرابات الألم البطني الوظيفية عند الأطفال، ولكن سنحاول أن نستعرض الآليات المقترحة لذلك (شكل–6، شكل–8).

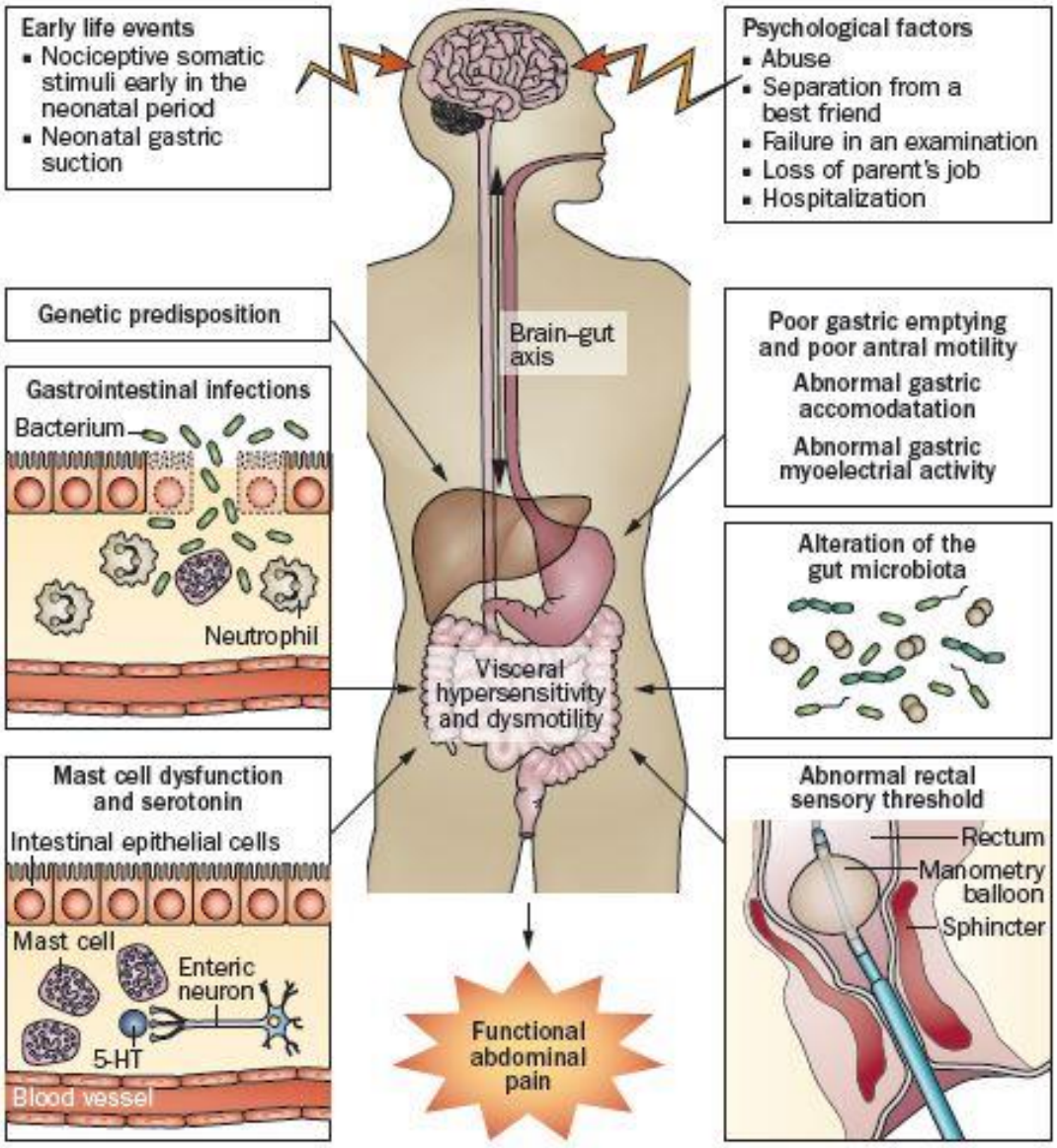
i. المحور الدماغي المعوي (Brain-gut axis):

يشير مصطلح المحور الدماغي المعوي إلى العلاقة المتبادلة وتحويل المعلومات ثنائي الاتجاه بين السبيل الهضمي والدماغ. وذلك بسبب وجود شبكة معقدة ومتكاملة من الاتصالات بين مراكز الإدراك والعاطفة في الدماغ وبين الأمعاء وبشكل متعاكس. ويعتبر الدور المتبدل للمحور الدماغي المعوي أحد أهم الركائز لتطور الأعراض لدى مرضى الألم البطني المزمن الوظيفي. فالعوامل النفسية والحوادث الحياتية تؤثر بالحدثية الألمية عن طريق عدة شبكات في الدماغ، تتفاعل وتؤثر ببعضها البعض، وتقود لظهور التغيرات الفيزيولوجية بالأمعاء (كالتبدل بالحركية وفرط الحساسية الحشوية) وتؤدي بالنهاية لتطور الألم البطني [13,6].

ii. فرط الحساسية الحشوية (Visceral hypersensitivity):

يعد فرط الحساسية الحشوية أحد أهم الآليات الإمراضية للألم البطني المزمن الوظيفي. وأظهرت الدراسات تَرافُق الألم المزمن مع إدراك غير سوي للإحساس الحشوي ووجود فرط بالحساسية أو فرط بالتألم. وكذلك أشارت لاحتمالية وجود استجابة مفرطة للمنبهات خارج السبيل الهضمي. وقد بينت أن الأطفال المصابين بالألم البطني الوظيفي يمتلكون عتبة حساسية أخفض من الأصحاء. وبالدراسات

التصويرية للدماغ (لدى البالغين)، تبين أيضاً أن فرط الحساسية لدى المرضى قد ترافق مع تفعيل للقشرة الحزمية الأمامية (anterior cingulate cortex) أكثر منه لدى الأصحاء [13,6,4,1].



شكل (6): الآليات الإمراضية للألم البطني الوظيفي عند الأطفال [4]

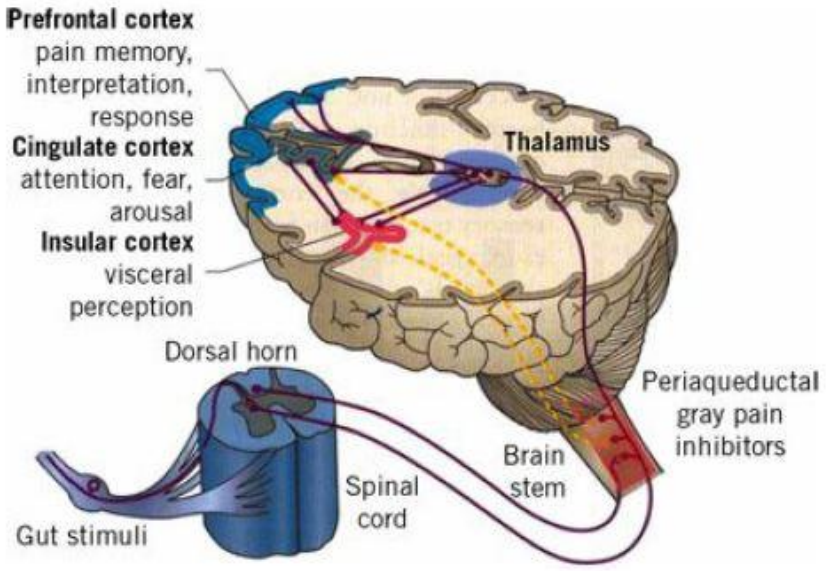
iii. تعديل الألم على مستوى الجهاز العصبي المعوي (Enteric nervous system):

إن الجهاز العصبي المعوي هو عبارة عن شبكة معقدة من العصبونات التي بإمكانها أن تنظم وظائف الأمعاء بشكل ذاتي دون تداخل مباشر من الجهازين العصبيين المركزي والمحيطي. ويمكن تقسيم هذه الشبكة إلى ضفيرتين: الضفيرة العضلية (أورباخ Auerbac) والضفيرة تحت المخاطية (مايسنر Meissner). إن الألياف العصبية الواردة من الجهاز الهضمي تُفَعِّل استجابة موضعية بالأمعاء وكذلك

تنقل المعلومات الحسية للجهاز العصبي المركزي لمعالجتها وتفسيرها. معظم هذه المعلومات المستقبلة من الأمعاء لا يتم إدراكها وإنما تستخدم كمنعكسات تتحكم بالحركية، والإفراز، والجريان الدموي. ويوجد معلومات قليلة جداً عن هذه العملية عند الأطفال [6].

iv. تعديل الألم على مستوى الجهاز العصبي المركزي (Central nervous system):

يزداد الإحساس بالألم نتيجة إزالة التثبيط النازل على المستوى المحيطي، وتضخيم الألم على المستوى المركزي. وتعد القشرة الجزيرية (insular cortex)، والقشرة الحزمية (cingulate cortex)، والقشرة أمام الجبهية (prefrontal cortex) المواقع الأساسية في الجهاز العصبي المركزي التي تنخرط بالحدثية المسؤولة عن إدراك الألم لدى الأفراد المرضى. كذلك معظم الدراسات هي عند البالغين، بينما تندر عند الأطفال (شكل–7) [6,1].



شكل (7): المواقع من القشرة الدماغية المسؤولة عن إدراك الألم البطني والسبل الناقلة لحس الألم [1]

v. النواقل والمستقبلات العصبية (Neurotransmitters and receptors):

إن النواقل العصبية كالسيروتونين (5-hydroxytryptamine،serotonin) تدخل بالآلية الإمراضية لاضطرابات الألم البطني الوظيفية. ويعد السيروتونين مركباً كيماوياً مهماً للتنظيم على مستوى المحور الدماغي المعوي. وهو عبارة عن ناقل عصبي موجود بالأمعاء والجهاز العصبي المركزي، ويتركب

ويتخزن بالأمعاء في مجموعة من الخلايا الظهارية تدعى بالخلايا المعوية المحبة للكروم (enterochromaffin cells)، ويتحرر منها استجابةً للتنبيه ضمن اللمعة. وهذا يقود لتفعيل منعكسات حركية وإفرازية موضعية، بالإضافة لتنبيه الأعصاب الواردة للجملة العصبية المركزية. وللسيروتونين العديد من المستقبلات بعضها متواجد فقط بالأمعاء والبعض الآخر متوضع بالجهاز العصبي. ويتم تنظيم عمل السيروتونين عن طريق ناقل إعادة قبط السيروتونين الانتقائي (5-HT-selective-reuptake transporter,SERT). ورغم أن الدراسات لم توضح حتى الآن الدور الدقيق للسيروتونين، إلا أنه من المحتمل أن السيروتونين يتفاعل مع الأعصاب المحيطية تحت المخاطية ويسهم بتطور الألم البطني عن طريق زيادة الحساسية الحشوية وتنبيه السبل الألمية عند الأطفال المصابين باضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية. وإضافةً للسيروتونين، فقد اقْتُرِح أيضاً وجود دور لمستقبلات الدوبامين (dopamine D2 receptor) بحدوث الاضطرابات الوظيفية. وبكل الأحوال يتوجب إجراء المزيد من الدراسات حول هذا الموضوع لمعرفة الدور الكامل للنواقل العصبية [6,4,1].

vi. <u>الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic nervous system):</u>

يعتبر الجهاز العصبي الذاتي الرابط الأساسي بين الدماغ والأمعاء. ومن المحتمل أن التبدلات بالجهاز العصبي الذاتي والتوازن بين الجهازين الودّي ونظير الودّي، يستطيع التأثير بكل من الدماغ والأمعاء ويشارك بالحدثية المرضية للألم البطني المزمن الوظيفي. ولكن حتى الآن فإن الدلائل العلمية المتوافرة متناقضة ولا تشرح العلاقة الدقيقة بين التغيرات بالجهاز العصبي الذاتي واضطرابات الألم البطني الوظيفية [6].

vii. <u>المحور الوطائي النخامي الكظري (Hypothalamo-pituitary-adrenal axis):</u>

ويعد هذا المحور وسيطاً مهماً بالاستجابة لحالات الشدة النفسية والجسدية. إن تفعيل المحور الوطائي النخامي الكظري يؤدي إلى تحرير الهرمون المطلق لموجهة القشر (CRH) والهرمون الموجه لقشر

الكظر (ACTH) والكورتيزول. وارتفاع مستويات هرمون (CRH) يعزز الإحساس المركزي، بينما هرموني (ACTH) والكورتيزول يعززان الإحساس المحيطي بالأمعاء [6].

viii. الحركية المعدية المعوية (Gastrointestinal motility):

لقد أظهرت الدراسات وجود اضطراب بالحركية المعدية المعوية لدى الأطفال والبالغين المصابين بالألم البطني الوظيفي. وأهم الاضطرابات الحركية كانت: اضطراب بالكهربية العضلية للمعدة، وبطء الإفراغ المعدي، ونقص حركية الغار، واضطراب بالمطاوعة أو التكيف المعدي، واضطراب بحركة الأمعاء والكولونات. بعض الدراسات وجدت ترابطاً بين اضطرابات الحركية والأعراض، ودراسات أخرى أظهرت علاقة بين تلك الاضطرابات والتعرض للشدة النفسية [6,4,1].

ix. الآليات المتواسطة مناعياً (Immune mediated mechanisms):

تبين من خلال الدراسات أن الحساسية والأمراض التأتبية مترابطة مع اضطرابات الألم البطني الوظيفية. ولكن حتى الآن لم تتوضح العلاقة الدقيقة بين هذه الاضطرابات والغلوبولين المناعي E (IgE) وذلك لقلة الدراسات المجراة وصغر العينات المدروسة. وقد لوحظ ازدياد بعدد الخلايا البدينة (mast cells) على كامل السبيل المعدي المعوي لدى المرضى (بشكل خاص عند مرضى IBS)، وإن إزالة تحبب هذه الخلايا يحرر السيروتونين الذي ينبه بدوره الأعصاب المحيطية تحت المخاطية ويزيد من الحساسية الحشوية التي هي إحدى الآليات المرضية لتطور الألم البطني الوظيفي [6].

x. الالتهاب بالمخاطية المعوية (Inflammation of the intestinal mucosa):

يُقتَرَح أن فرط الحساسية الحشوية المُلاحَظ لدى المرضى يمكن أن يكون أيضاً ثانوياً لتفعيل خلايا الجهاز المناعي وحدوث التهاب منخفض الدرجة. لأن تجمع الخلايا الالتهابية (كالخلايا البدينة، واللمفاويات التائية، والبالعات) يُشاهَد في المخاطية المعوية مترافقاً مع الاضطرابات الوظيفية، وهذه الخلايا المُفعَّلة تحرر العديد من الوسائط الالتهابية (كالانترلوكينات، أكسيد النتريك، الهيستامين،

والبروتياز) التي بدورها تكون قادرةً على التأثير بوظيفة الأمعاء وزيادة الحساسية الحشوية لتسهم بتوليد الشعور بعدم الارتياح والألم البطني [6,4,1].

xi. الاستجابة المناعية التالية للأخماج المعدية (Post infectious immune response):

برهنت الدراسات احتمالية تطور الاضطرابات الألمية الوظيفية بعد الإنتانات المعوية. ومن أشيع الأخماج الهضمية التي تؤدي لذلك نذكر: الإصابة بالعُطيفة بأنواعها (Campylobacter)، والإشريكية الكولونية (Escherichia coli)، والسَّلمونيلة بأنواعها (Salmonella). أما الآليات المحتملة فهي التأهب الوراثي، والحالة النفسية أثناء العدوى، والتبدل باستقلاب السيروتونين، وحساسية العصبونات المعوية، وتفعيل الخلايا المناعية الالتهابية، وتغيير العُضيّات الحية المجهرية بالأمعاء. وبذلك فإن الإنتانات الهضمية تنبه الجهاز المناعي مسببةً التهاباً منخفض الدرجة ويقود إلى حدوث الاضطراب الوظيفي [6,4].

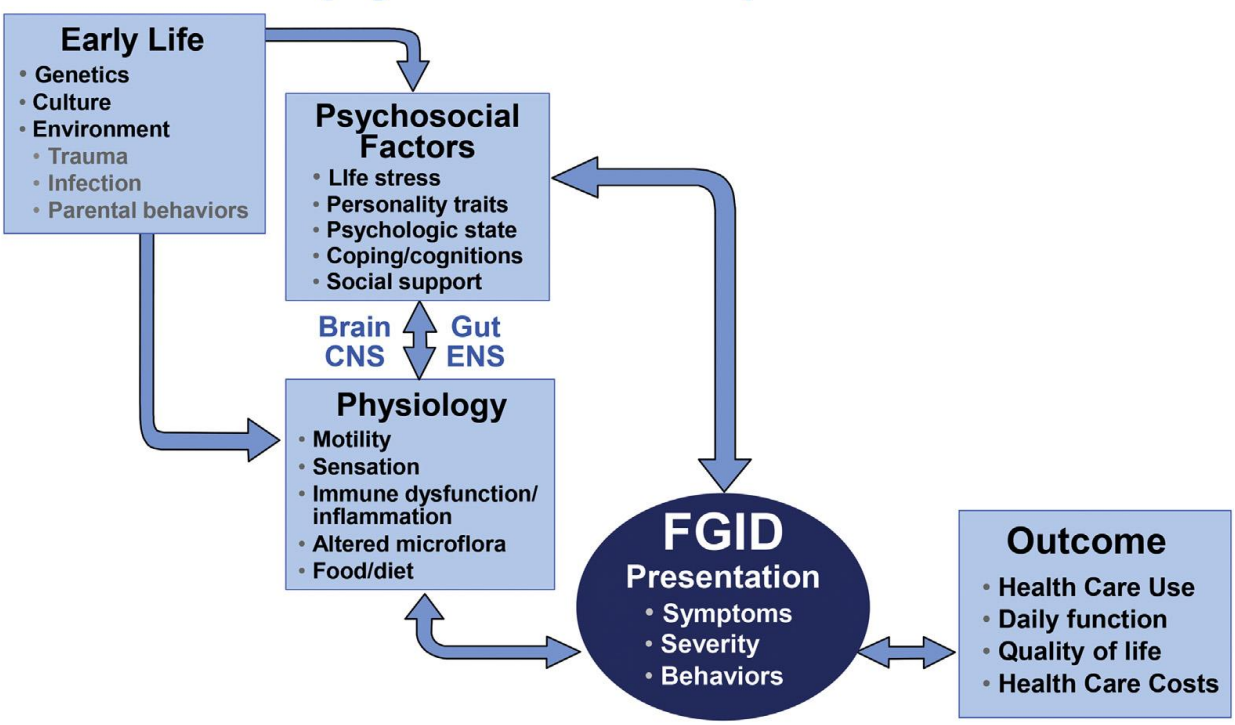
xii. العُضيات الحية المجهرية المعوية (Human gut microbiota):

إن الجراثيم المعوية عند الإنسان عاملٌ مهمٌّ وحاسمٌ بالصحة والمرض. والتعديل على هذه الجراثيم لطالما اعتُبِر منذ زمنٍ طويلٍ ذو دورٍ كامن بتطور اضطرابات الألم البطني الوظيفية. إن جسم الإنسان مأهولٌ من قبل مجموعاتٍ مركبة من الأحياء الدقيقة تقدر بحوالي (10^{14}) جرثومة ويتواجد معظمها بالسبيل الهضمي. كما يلاحظ اختلاف بأنواع الجراثيم المشاهدة حسب أقسام السبيل الهضمي المتعددة (سواء بالمعدة، أو الأمعاء الدقيقة، أو الكولونات). وقد بينت الدراسات لدى المصابين بمتلازمة الكولون المتهيج وجود سيطرة وزيادة بأعداد سلالات معينة من الجراثيم مقابل النقصان بأنواع أخرى، وطرحت احتمال أن تكون هذه العضويات المجهرية ومستقلَباتها أحد الأسباب التي تقود لنشوء اضطرابات الألم الوظيفية عن طريق التأثير بالإحساس الحشوي، والحركية المعوية، وإنتاج الغازات بالأمعاء. وما زلنا بحاجة لدراسات معمقة أكثر لتوضيح وتحديد التبدلات الدقيقة بالجراثيم المعوية ودورها بحدوث الألم البطني [6,4,1].

xiii. الغذاء (Food):

وتوجد أنواعٌ كثيرةٌ من الأغذية التي تزيد الأعراض الهضمية لدى الأطفال، نذكر من أشيعها: حليب البقر، والأغذية الحارة (spicy foods)، والمعجنات (كالبيتزا). إن العلاقة بين عدم تحمل اللاكتوز والسكروز وبين اضطرابات الألم البطني الوظيفية غيرُ واضحة تماماً، وكذلك العلاقة مع الألياف الغذائية مازالت محل جدل قائم [6].

ويبين الشكل التالي (شكل–8) تأثير العوامل والآليات المختلفة المساهمة بحدوث الاضطرابات الوظيفية.



شكل (8): مفهوم التأثير المتبادل للعوامل الفيزيائية، النفسية والاجتماعية المساهمة بحدوث FGID [13]

4. الأسباب (ETIOLOGIES):

تقسم أسباب الألم البطني المزمن عند الأطفال والمراهقين إلى مجموعتين أساسيتين هما الأمراض العضوية واضطرابات الألم البطني الوظيفية، ومعظم الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن لديهم أحد الاضطرابات الوظيفية.

ليس من الضروري أن يكون وجود إحدى الإصابات العضوية أو الوظيفية نافياً لوجود الأخرى، فكلتا الحالتين (العضوية والوظيفية) يمكن أن تترافقا معاً وتؤثر إحداهما في الأخرى. كما أن ترافق الإمراضيات النفسية شائع وبشكل خاص مع الاضطرابات الوظيفية [3].

الاضطرابات العضوية (Organic disorders): هي الحالات المرضية التي تترافق مع اضطرابات فيزيولوجية، بنيوية، أو كيميائية حيوية. وهي تترافق عادة عند الأطفال مع علامات وموجودات إنذارية منبهة (alarm findings) (جدول–3)، نذكر منها: خسارة الوزن، تباطؤ النمو، تأخر البلوغ، الإقياءات الشديدة، الإسهالات الشديدة، النزف الهضمي، التظاهرات خارج الهضمية، الترفع الحروري غير المفسر، الألم البطني الموضع المستمر، الموجودات المَرَضية بالفحص السريري، والقصة العائلية لمرض مستبطن [3,1].

جدول (3): الموجودات الإنذارية في تقييم الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن [3]

Alarm findings in the evaluation of children with chronic abdominal pain	
Historical findings	Examination findings
Involuntary weight loss	Deceleration in linear growth and/or delayed puberty
Difficulty swallowing (dysphagia) or painful swallowing (odynophagia)	Oral aphthous ulcerations
Significant vomiting (bilious, protracted, projectile, or otherwise worrisome)	Localized right upper quadrant tenderness
Chronic severe or nocturnal diarrhea	Localized right lower quadrant pain
Unexplained fever	Left lower quadrant pain
Urinary symptoms (change in bladder function, dysuria, hematuria, flank pain)	Suprapubic tenderness
Back pain	Hepatomegaly
Family history of IBD, celiac disease, peptic ulcer disease	Splenomegaly
Bloody diarrhea	Costovertebral angle tenderness
Melena (black, tarry stools)	Perianal abnormalities (eg, skin tags, fissures, fistulae)
Skin changes (rash, eczema, hives)	Guaiac-positive stool

وسنستعرض فيما يلي أهم الأسباب العضوية للألم البطني المزمن عند الأطفال والمراهقين: (جدول-4) [3]

- **الأسباب الشائعة:**

- اضطرابات الحمض الهضمي (Acid peptic disorders):

نذكر على سبيل المثال التهاب المريء الجزري (reflux esophagitis)، والتهاب المعدة (gastritis)، والقرحات المعدية والاثني عشرية (gastric & duodenal ulcers)، والإنتان بالملوية البوابية (Helicobacter Pylori infection).

يتوضع الألم عادة بالشرسوف وأعلى البطن. يأتي بالصباح الباكر ويوقظ من النوم ليلاً. يترافق مع الشبع الباكر، والغثيان، والشعور بالحموضة، والتجشؤ. ويكون تحري الدم الخفي بالبراز إيجابياً عادة (بوجود القرحات).

- سوء امتصاص السكريات (Carbohydrate malabsorption):

يتوضع الألم حول السرة وأسفل البطن. ويكون عادةً ماغصاً ويترافق مع نفخةٍ بالبطن وإسهال، الذي يكون عادة كتلياً، مائياً، و/أو رغوياً. ويرتبط بتناول الأطعمة الحاوية على السكاكر سيئة الامتصاص (مثل مُنتَجات الحليب بحالات سوء امتصاص اللاكتوز).

- الداء الزلاقي (Celiac disease):

يكون الألم ماغصاً وغير نوعي، وقليلاً ما يكون عند الشرسوف. ويترافق عادة مع إسهال مزمن، نقص شهية، تمدد بالبطن، نقص كسب وزن، فقر دم بعوز الحديد، وسوء تغذية.

- الجزر المعدي المريئي (Gastroesophageal reflux):

يتوضع الألم بالشرسوف وأعلى البطن. وقد يترافق مع أعراض تنفسية كالسعال المزمن، الوزيز، والتهاب الحنجرة.

- الإنتان بالطفيليات (Parasitic infection):

كالجيارديا ومستخفية الأبواغ، ويكون الألم معمماً، ماغصاً ويترافق مع إسهال ونفخة بالبطن مع وجود قصة تعرض للطفيليات.

- من باقي الأسباب الشائعة نذكر أيضاً: الألم الناجم عن الإمساك (سواء لسبب وظيفي أو عضوي)، والألم العضلي الهيكلي بجدار البطن (musculoskeletal pain)، وألم عسر الطمث عند الإناث (dysmenorrhea).

- **الأسباب الأقل شيوعاً:**

التهاب المريء بالحمضات (eosinophilic esophagitis)، والحساسية الغذائية (food allergy)، وداء الأمعاء الالتهابي (inflammatory bowel disease)، وإنتان السبيل البولي (urinary-tract infection)، والداء الالتهابي الحوضي (pelvic inflammatory disease).

- **الأسباب النادرة:**

البازهر (تجمع مرصوص لمواد متناولة منحشرة بالمعدة أو الأمعاء) (bezoar)، ولمفوما بوركيت (burkitt lymphoma)، والتهاب الكبد المزمن (chronic hepatitis)، والتهاب البنكرياس المزمن (chronic pancreatitis)، وحمى البحر المتوسط العائلية (familial mediterranean fever)، والحصيات الصفراوية (gallstones)، والتهاب المرارة المزمن (chronic cholecystitis)، وكيسة القناة الصفراوية (choledochal cyst)، والتسمم بالمعادن الثقيلة (heavy metal poisoning)، والإقفار المساريقي (mesenteric ischemia)، والحصيات الكلوية (nephrolithiasis)، والتهابات الأوعية (vasculitis)، ومتلازمة الشريان المساريقي العلوي (superior mesenteric artery-syndrome)، والوذمة الوعائية الوراثية (hereditary angioedema)، والحمل عند الإناث (pregnancy).

جدول (4): التشخيص التفريقي لأسباب الألم البطني المزمن لدى الأطفال والمراهقين [3,1]

Differential diagnosis of chronic abdominal pain causes in children and adolescents	
Functional Disorders	Gallbladder, Liver, and Pancreas
Functional abdominal pain-not otherwise specified	Gallstones
	Choledochal cyst
Irritable bowel syndrome	Chronic cholecystitis
Functional dyspepsia	Liver abscess
Abdominal migraine	Chronic hepatitis
Functional constipation	Chronic pancreatitis
GI Tract	Miscellaneous Causes
Gastroesophageal reflux disease	Familial Mediterranean Fever
H. pylori gastritis	Malignancies
Peptic ulcer	Heavy metal poisoning (eg, lead)
Esophagitis	Vasculitis (HSP)
Lactose intolerance	Hereditary angioedema
Celiac disease	Superior mesenteric artery syndrome
Parasitic infection	Mesenteric ischemia
Inflammatory bowel disease	Bezoar
Genitourinary Tract	Food allergy
Urinary tract infection	Psoas abscess
Nephrolithiasis	Foreign body
Dysmenorrhea	Musculoskeletal pain
Pelvic inflammatory disease	Pregnancy

الاضطرابات الوظيفية (Functional disorders):

- **الملامح والمميزات السريرية:** في معظم الحالات فإن الألم البطني الوظيفي غير مميز وغير محدد الموقع بشكل واضح. والنوب الألمية عادة ما تستمر لمدة أقل من ساعة واحدة، تزول عفوياً ويمكن أن تترافق مع أعراض ذاتية (ودية) (autonomic) كالشحوب، والغثيان، والدوار، والصداع، والتعب. كما يمكن أن يتحرض أو يشتد خلال أوقات الجهد أو الشدة النفسية (على سبيل المثال: تغيير المدرسة، وطلاق الأبوين، والرض النفسي). والطفل غالباً يكون معافىً ونشيطاً بين النوب ولكن قد يبدي أعراضاً للقلق أو الاكتئاب (مثل قلق الانفصال، ورهاب المجتمع). لا يوجد أعراض منذرة، والسوابق العائلية عادة إيجابية للشكاوى الهضمية (مثل متلازمة القولون المتهيج IBS، والقلس، والإمساك) [13,3].

- **الانتشار:** في دراسة مسحية أجريت على جمهرة كبيرة كانت نسبة الانتشار الكلية لاضطرابات الألم البطني الوظيفية (وفقا لمعايير Rome IV) تقدر بحوالي (8.2%). أما نسب الانتشار لاضطرابات محددة فكانت كالتالي:
  - عسر الهضم الوظيفي 3%
  - الألم البطني الوظيفي اللانوعي 2.4%
  - متلازمة القولون المتهيج 2.3%
  - الشقيقة البطنية 0.5%

إن نسبة انتشار الإمساك الوظيفي كانت (10.7%). ومع أن تصنيف (Rome IV) لم يضع الإمساك الوظيفي كأحد اضطرابات الألم البطني الوظيفية، إلا أنه يعد أحد أشيع أسباب الألم البطني عند الأطفال [3].

- **اضطرابات نوعية:** إن العديد من اضطرابات الألم البطني الوظيفية عند الأطفال والمراهقين تملك نماذج معروفة للأعراض (جدول-5).
  - **عسر الهضم الوظيفي (Functional dyspepsia):** وهو حس ألم أو عدم ارتياح يتركز في المنطقة الشرسوفية. يتظاهر بحس امتلاء، وشبع باكر، وانتفاخ أو تطبل، وغثيان، وتهوع، وإقياء. ويمكن أن يزداد أو يتفاقم بتناول الطعام. إن الأطفال المصابين بعسر الهضم مع وجود علامات إنذارية منبهة يجب أن يتم تقييمهم للبحث عن اضطراب عضوي (كالداء القرحي على سبيل المثال).

إن تصنيف (ROME IV) للاضطرابات المعدية المعوية عند الأطفال يتضمن نمطين لعسر الهضم الوظيفي:

1. متلازمة الضائقة ما بعد الأكل (Postprandial distress syndrome): وتتظاهر بحس امتلاء بعد الطعام أو شبع باكر بحيث يمنع إكمال تناول وجبة اعتيادية. أما الأعراض المميزة الداعمة للتشخيص تتضمن انتفاخاً أو تطبلاً أعلى البطن، وغثياناً، وتجشؤاً مفرطاً.
2. متلازمة الألم الشرسوفي (Epigastric pain syndrome): وتتظاهر بألم شرسوفي مزعج أو حس حرقة، ولا يخف بعد التغوط. والأعراض المميزة الداعمة للتشخيص تتضمن النوعية الحارقة للألم التي يمكن أن تتحرض أو تخف بعد الطعام، وكذلك قد تحدث أثناء الصيام.

إن الفيزيولوجيا المرضية لعسر الهضم الوظيفي غير واضحة تماماً. وقد وُصِفت بعض الأسباب لدى الأطفال والمراهقين كالشذوذات في النظم الكهربي المعدي، وبطء الإفراغ المعدي، ونقص التكيف أو التوسع المعدي استجابة لتناول الطعام، وعسر الحركية الغاري الاثنا عشري. كذلك اضطراب الوظيفة الحركية، والحساسية الحشوية، والعوامل النفسية الاجتماعية قد تمت دراستها كأسباب مشاركة محتملة لدى البالغين [19,13,6,3].

- **متلازمة القولون المتهيج (Irritable Bowel Syndrome-IBS):** وهي تتظاهر بألم بطني مزمن مع تبدل بعادات التغوط (إسهال أو إمساك) وبغياب وجود أي علامة منذرة. أما الأطفال المصابون بألم بطني مزمن مع تبدل بعادات التغوط وبوجود علامات إنذارية، فيتوجب التقييم والاستقصاء عن الحالات العضوية.

إن متلازمة القولون المتهيج تحدث بتواتر أقل قبل سن المراهقة المتأخرة، وقد تسبق بفترة طويلة من الإمساك أو بنوبة من التهاب المعدة والأمعاء (المرض الحارس sentinel illness). وبالمقارنة مع الأفراد الأصحاء والأطفال المصابين بمتلازمة الألم البطني الوظيفي (كما كانت تسمى حسب (ROME III)، وتدعى حالياً حسب (ROME IV) الألم البطني الوظيفي اللانوعي)، فإن الأطفال المصابين بمتلازمة القولون المتهيج لديهم عتبة ألم أخفض بالمستقيم مع اضطراب بالقلوصية استجابة للوجبات. وأما بالمقارنة مع الأطفال المصابين بعسر الهضم الوظيفي،

فإن المصابين بمتلازمة القولون المتهيج لديهم إحالة شاذة للألم بعد تمدد المستقيم (أي لديهم إحساس بالألم بموقع بعيد عن القطاع الجلدي S3). بالإضافة لذلك، إن المراهقين الذين يعانون من أعراض (IBS) يسجلون حالات قلق واكتئاب أكثر من أقرانهم الأسوياء [19,13,6,3].

- **الشقيقة البطنية (Abdominal migraine):** تمتاز بنوب مترددة من الألم البطني لمدة ستة أشهر على الأقل. ويكون الألم نموذجياً على الخط الناصف عادة، أو غير محدد الموقع، ويتراوح بالشدة من متوسط لشديد. كما يترافق الألم باثنين على الأقل من المظاهر الإضافية والتي تتضمن: القهم، والغثيان، والإقياء، والصداع، ورهاب الضوء، والشحوب. ووجود قصة عائلية لصداع الشقيقة شائعٌ أيضاً [19,13,6,3].
- **الألم البطني الوظيفي اللانوعي (سابقاً، متلازمة الألم البطني الوظيفي (Functional abdominal pain – not otherwise specified):**

إن معايير (ROME IV) استخدمت مصطلح "الألم البطني الوظيفي اللانوعي" لوصف الألم البطني المزمن (لمدة أكثر من شهرين) عند الأطفال ومن دون وجود علامات إنذارية، والذي لا يتوافق مع معايير أي من اضطرابات الألم البطني الوظيفية الأخرى. هذه الفئة تشابه إلى حد كبير، لكن ليست ببديلة، لما يعرف تقليدياً بالألم البطني المتردد أو الناكس. كذلك مصطلحي "الألم البطني اللاعضوي" و "الألم البطني نفسي المنشأ " يُستخدمان بشكل بديل عن الألم البطني الوظيفي [19,13,6,3].

- **الإمساك الوظيفي (Functional constipation):** يصنف الإمساك الوظيفي كاضطراب وظيفي في التبرز لكنه سبب شائع للألم البطني المزمن عند الأطفال. تشخيصه يتطلب اثنين من خمسة معايير تحدث أكثر من مرة في الأسبوع ولمدة أكثر من شهر، وتصف التبدل في تواتر التبرز، حجم البراز، السلس البرازي، الاحتباس الإرادي للبراز، والألم أثناء التبرز (مع عدم كفاية معايير التشخيص لمتلازمة القولون المتهيج) [19,13,3].

جدول (5): معايير ROME IV لاضطرابات الألم البطني الوظيفية عند الأطفال والمراهقين [6]

Rome IV criteria for functional abdominal pain disorders in the child/adolescent	
Universal criterion: After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition	
Functional dyspepsia	In addition to the universal criterion, postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, or pain not associated with defecation on at least four days per month for at least two months
	Subtypes: 2. Post-prandial distress syndrome 3. Epigastric pain syndrome
Irritable bowel syndrome	In addition to the universal criterion, abdominal pain at least four days per month for at least two months that is associated with defecation or with a change in frequency or form of stools, and in children with constipation, pain does not resolve with resolution of constipation
	Subtypes: **1.** IBS with predominant constipation (IBS-C) **2.** IBS with predominant diarrhea (IBS-D) **3.** IBS with mixed bowel habits (IBS-M) **4.** IBS unsubtyped (IBS-U)
Abdominal migraine	In addition to the universal criterion, at least two paroxysmal episodes over six months of intense periumbilical, midline, or diffuse abdominal pain lasting for more than one hour and affecting normal activities, and pain associated with two or more additional symptoms (anorexia, nausea, vomiting, headache, photophobia, or pallor)
Functional abdominal pain - not otherwise specified	In addition to the universal criterion, occurs at least four times per month for at least two months and includes episodic or continuous abdominal pain not associated with eating or menses; does not meet criteria for pain with dyspepsia, irritable bowel syndrome, or abdominal migraine

5. التقييم الأولي (INITIAL EVALUATION):

ويتضمن أخذ القصة المرضية، الفحص السريري، والتقييم المخبري المبدئي. ويهدف إلى: [12,3]

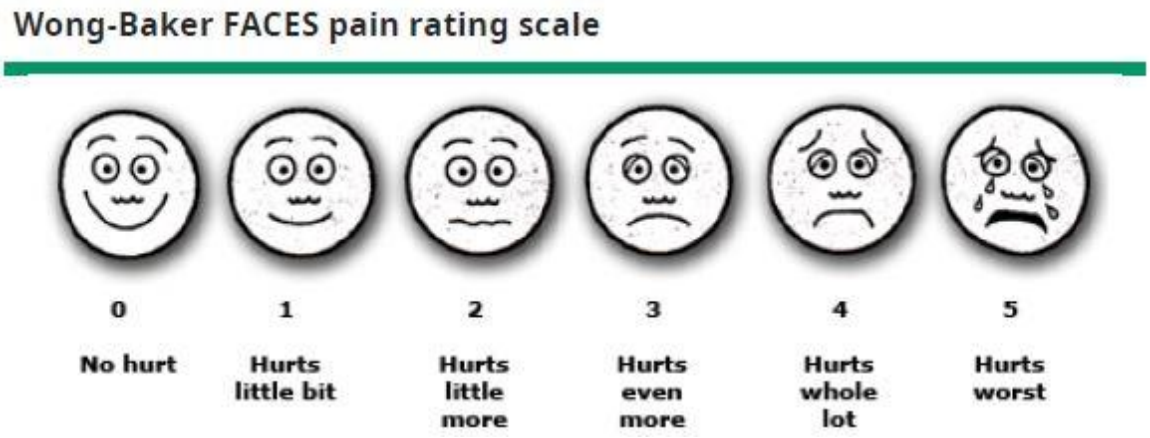
- **تحديد الموجودات الإنذارية للألم (alarm findings):** التي تساعد بالتمييز بين الألم البطني العضوي والوظيفي، وتوضح الحاجة لإجراء تقييم إضافي.
- **تحديد العوامل المساهمة بحدوث الألم (contributing factors):** التي تساعد بالتمييز فيما بين السببيات العضوية، وإدراك العوامل البيولوجية النفسية الاجتماعية التي قد تحفز أو تدعم الألم (بغض النظر عن سببه)، وتفيد أيضاً في صياغة خطة التدبير.
- **التشارك العلاجي (therapeutic alliance):** من الضروري تأسيس "حلف علاجي" مع الأهل ومشاركتهم بتقييم المرض والتدبير. حيث يتوجب طمأنة المريض والعائلة بأن الطبيب يأخذ مشكلتهم على نحوٍ جاد، وذلك عن طريق الفهم الدقيق للشكوى والقصة المرضية إضافة للفحص السريري الممنهج. فالمريض والأهل ومنذ تظاهر الألم، يكونون بحالة قلقٍ وإحباط مع تجربة العديد من الأدوية والأنظمة الغذائية والعلاجية من دون تحسن، وتزداد الشكوك لديهم بوجود مرضٍ خطير لدى الطفل. لذلك يتوجب سؤال الأهل عن مصدر قلقهم وعن مسبب الألم من وجهة نظرهم وذلك لتتم مناقشة ومعالجة تلك الهموم.

أ- **القصة المرضية والسوابق (History):** قد تقدم المفاتيح لتحديد سبب الألم البطني المزمن. حيث يجب أن تخمِّن وتقدِّر الأسباب العضوية المحتملة للألم، وكذلك العوامل البيولوجية والنفسية الاجتماعية التي قد تساهم بحدوثه [3].

- <u>الموجودات الإنذارية (في القصة):</u> من المهم جداً أن نسأل بشكل خاص عن هذه الموجودات، فهي مفيدة بتمييز سبب الألم البطني سواء عضوي أو وظيفي. ومن تلك الموجودات نذكر:
  - نقص الوزن اللاإرادي أو الحمى غير المفسرة
  - صعوبة البلع أو الألم أثناء البلع

- الإقياءات الصفراوية، المديدة، أو القذفية
- الإسهال الشديد والمزمن (أكثر من ثلاث مرات باليوم لمدة أكثر من أسبوعين)، الليلي، أو المدمى
- الأعراض البولية
- ألم الظهر
- سوابق عائلية لأحد أدواء الأمعاء الالتهابية، الداء الزلاقي، أو داء القرحة الهضمية
- تبدلات جلدية (مثل الطفح، الأكزيما، والشرى) [3]

- الأعراض الأخرى: وتفيدنا بالتمييز بين الأسباب العضوية للألم، وتحديد العوامل التي قد تزيد من شدة الألم، وكيفية تأثير الألم على الطفل والعائلة. ويجب أن نسأل بشكل خاص عن: محفزات الألم المحتملة (أطعمة، أو أنشطة، أو أفكار، أو مشاعر...)، بدء الألم وسيره (مثلاً مع الطعام أو بعد الطعام) وتوقيت الألم من اليوم (صباحاً باكراً أو مساءً)، مكان الألم وانتشاراته، طبيعة الألم (مثلاً حارق، ماغص...)، مدة الألم، شدة الألم (شكل-9)، والعوامل التي تزيد أو تنقص من الألم وما هي استجابة الطفل والعائلة لحدوث الألم [3].



شكل (9): مقياس تقدير شدة الألم عند الأطفال حسب Wong-Baker [3]

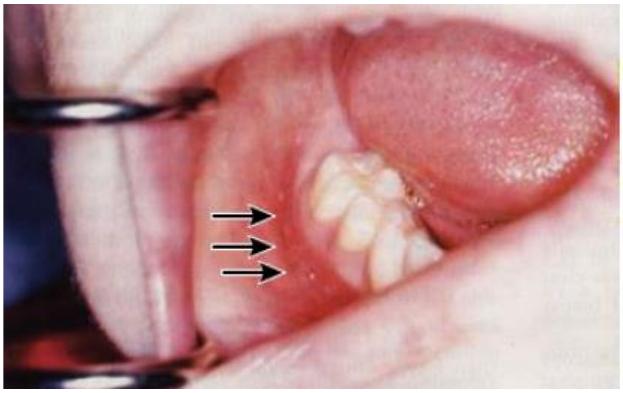
كذلك نسأل عن الأعراض المرافقة للألم (غثيان، أو قهم، أو نفخة، أو إسهال، أو ألم مفصلي...)، والعادات السلوكية، والسوابق الشخصية (جراحة، رض...)، والسوابق العائلية (شقيقة بطنية، IBD...)، وأخيراً مراجعة باقي الأجهزة [3].

- السوابق النفسية الاجتماعية: إن التقييم النفسي الاجتماعي جزءٌ هامٌ جداً من مقاربة الألم البطني المزمن عند الأطفال. وقد لا يساعد بالتفريق بين السبب العضوي والوظيفي للألم، لكن العوامل النفسية الاجتماعية قد تسهم بحدثية إدراك الألم البطني ودعمه بغض النظر عن السبب. فالألم البطني، على سبيل المثال، قد يكون لجذب الانتباه أو التغيب المدرسي، وكذلك قد يكون استجابة فيزيولوجية لحدثية راضة أو تعنيف جسدي أو جنسي مثلاً. ويتوجب ببعض الأحيان الأخذ بعين الاعتبار سؤال المراهق على انفراد بدون حضور الأهل وذلك بما يتعلق بالسوابق الجنسية، المخاوف النفسية والقلق الشديد غير الملائم (قبل بدء الألم وأثنائه)، والمواضيع أو المشاكل المتعلقة بالأبوين [3].

ب- الفحص السريري (Physical examination): يجب أن يركز الفحص السريري للطفل أو المراهق المصاب بالألم البطني المزمن على البطن، والحوض، والمستقيم، والمناطق البولية التناسلية وذلك لتحديد الموجودات الإنذارية التي قد تتطلب تقييماً إضافياً.

- الموجودات الإنذارية (بالفحص): ونذكر منها ما يلي:
  - ضعف كسب الوزن أو خسارة الوزن، وتباطؤ النمو الطولي
  - القرحات الفموية أو الشذوذات حول الشرج (كالشقوق أو النواسير)
  - الألم البطني الموضع
  - تأخر البلوغ
  - الضخامة الكبدية الطحالية
- موجودات سريرية أخرى ذات صلة: من الجوانب الهامة بالفحص السريري ما يلي:
  - المظهر العام ودرجة التألم
  - مناسب النمو بما فيها الوزن، والطول، وسرعة النمو
  - قياس الضغط الدموي (وجود فرط ضغط الدم يشير لمرضٍ عضوي)
  - الفحص الفموي البلعومي (وجود قرحات قلاعية، وإصابة ميناء الأسنان...)

- فحص البطن (تحديد مكان الألم، ووجود ضخامات حشوية، والتفريق بين الألم الحشوي وألم جدار البطن...)
- فحص المنطقة حول الشرج والمس الشرجي (مع فحص الحوض والمنطقة العانية والتأمل الخارجي للأعضاء التناسلية) (صورة–1، صورة–2) [3]

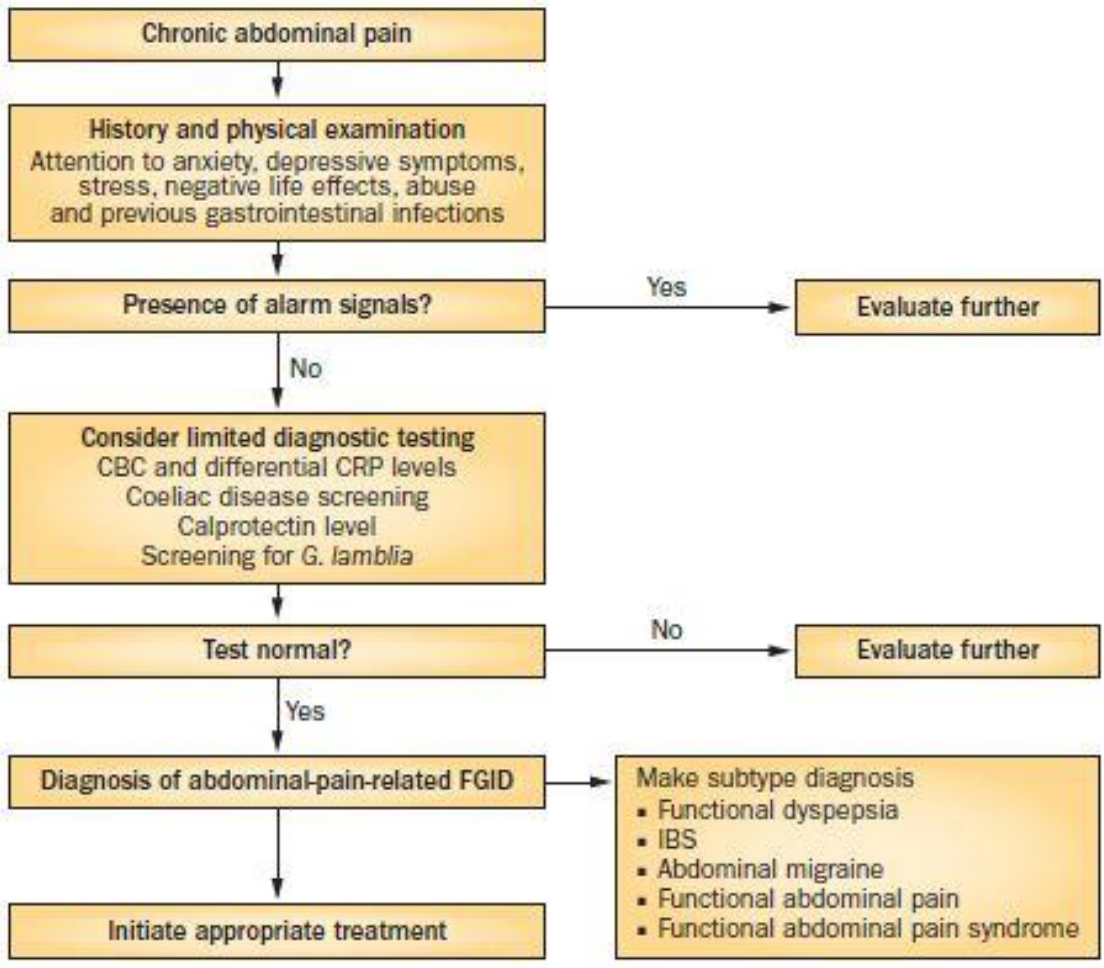


صورة (1): التقرحات الفموية لدى طفل مصاب بداء كرون [3]

صورة (2): طَغْوات (زوائد) جلدية (skin tags) حول الشرج، وشق شرجي عند الساعة 7 لدى طفل مصاب بداء كرون [3]

ت- التقييم المخبري (Laboratory evaluation): يجب أن يتضمن التقييم المبدئي للأطفال المصابين بالألم البطني المزمن إجراء فحص البراز لتحري الدم الخفيّ. ووجود دليلٍ على النزف الهضمي (سواء عيانيّ أو خفيّ) يقترح وجود سبب عضويّ للألم. وكذلك معظم الأطفال الذين يتم تقييمهم لشكوى الألم البطني المزمن يتوجب أن يخضعوا لإجراء تعداد عام (CBC) وقياس مستوى البروتين الارتكاسي C (CRP)، إضافةً للدراسات المصلية المطلوبة لتحري الإصابة بالداء الزلاقي [3].

ومن الاختبارات الواعدة أيضاً خلال السنوات القليلة الفائتة اختبار عيار الكالبروتكتين بالبراز (fecal calprotectin concentration) الذي يمكن أن يكون مفيداً بالتمييز ما بين الأسباب العضوية والوظيفية. أما الاختبارات الأخرى فيتم الاحتفاظ بها بحال الشك بتشخيص محدد، أو بحال وجود علامات إنذارية توجه لمرض معين (شكل-10، شكل-11) [4,1].



شكل (10): خوارزمية تشخيص الألم البطني الوظيفي عند الأطفال [4]

6. التقييم الإضافي (ADDITIONAL EVALUATION):

المرضى بدون موجوداتٍ إنذارية:

- التقييم (Evaluation): إن التقييم الإضافي غير ضروري عادةً لدى المرضى بدون موجودات إنذارية، فالنتائج الشاذة نادراً ما تغير من التدبير ولكنها على العكس قد تسبب القلق وتقود لاختبارات أخرى قد تكون غير ضرورية (شكل–10، شكل–11) [3].
- تشخيص الألم البطني الوظيفي: ويمكن أن يتم بدون أي اختبارٍ تشخيصي إضافي وذلك لدى الأطفال والمراهقين الذين يحققون المعايير الآتية:
  1. لا موجودات أو علامات إنذارية
  2. فحص سريري طبيعي
  3. سلبية اختبار تحري الدم الخفي بالبراز

وفي بعض الحالات يمكن إجراء بعض الاختبارات المحدودة (مثل CBC، ESR، CRP ، وفحص بول وراسب) وذلك لتسهيل قبول تشخيص الألم البطني الوظيفي. ويجب تجنب الاختبارات المكلفة لنفي الأسباب العضوية حيث الفائدة قليلة، والكلفة عالية، ويمكن أن يحصل تأخير بتلقي العلاج الملائم، وهذا كله قد يزيد من مخاوف الأهل بوجود مرضٍ عضوي غير مفسر [3].

المرضى مع موجودات إنذارية: يتطلبون إجراء تقييم إضافي للبحث عن الأسباب العضوية، وماهية هذا التقييم تعتمد بالطبع على الاحتمالات التشخيصية المقترحة بالتقييم الأولي (جدول-6).

- التقييم المخبري (Laboratory evaluation): يتضمن ما يلي عند معظم المرضى:

1. تعداد دم كامل مع صيغة (CBC)
2. سرعة التثفل (ESR) و/أو البروتين الارتكاسي C (CRP)
3. تقييم استقلابي (كالشوارد، وسكر الدم، والبولة، والكرياتينين، والكالسيوم، والبروتين الإجمالي، والألبومين، والفوسفاتاز القلوية ALP، والخمائر الكبدية ALT، AST)
4. فحص بول وراسب مع زرع بول (بحال الاستطباب)
5. دراسة مصلية للداء الزلاقي (بحال لم تُجرَ بالتقييم الأولي)
6. تحري الدم الخفي بالبراز (بحال لم يُجرَ بالتقييم الأولي) مع فحص براز كامل

وهناك أيضاً تحاليل مخبرية أخرى لكن يتم الاحتفاظ بها بحال الشك بحالات عضوية معينة ونذكر منها على سبيل المثال:

1. قصور الدرق (كما في الإمساك المزمن): TSH، FT4
2. الحساسية الغذائية: IgE، واختبارات الحساسية الأخرى
3. التهاب البنكرياس: أميلاز وليباز المصل
4. الإنتان المعوي بالطفيليات: تحاليل البراز لتحري البيوض أو الطفيليات، ومستضد الجيارديا
5. الإنتان المعوي بالجراثيم: زروعات البراز
6. الإنتان بالملوية البوابية (*H.pylori*): مستضد الملوية بالبراز واختبار البولة بالنفس [3]

جدول (6): التقييم المخبري للأطفال المصابين بالألم البطني المزمن (مع موجودات إنذارية) [3]

Laboratory evaluation for children with chronic abdominal pain and alarm findings		
Laboratory test	Laboratory finding	Potential significance
Stool for occult blood	Positive	Enteric infection, IBD, juvenile polyps, acid-peptic disease, foreign body, vasculitis (eg, polyarteritis nodosa); proximal small bowel disease (Crohn disease, *Helicobacter pylori*, peptic disease, celiac disease
Complete blood count with differential	Anemia	Celiac disease, IBD
	Leukocytosis	Infection or inflammation
	Eosinophilia	Atopic disease, eosinophilic esophagitis; parasitic infection
	Thrombocytosis	Iron deficiency, ongoing inflammation
ESR/CRP	Elevated ESR or CRP	Active inflammatory process (nonspecific)
Metabolic panel	Elevated ALT	Hepatic inflammation (eg, chronic hepatitis)
	Elevated direct bilirubin	Cholestasis
	Elevated GGT	Common bile duct stone
	Decreased albumin	Defective liver protein synthesis, intestinal protein loss (Crohn disease)
Lipase	Elevated	Pancreatitis
Immunoglobulin A tissue transglutaminase antibodies	Positive	Celiac disease
Urinalysis	Hematuria	Nephrolithiasis

- التصوير الشعاعي (Imaging): إن التقييم الشعاعي للطفل أو المراهق المصاب بالألم البطني المزمن مع علامات إنذارية يعتمد على الاحتمالات التشخيصية الموضوعة بعين الاعتبار، ويتضمن ما يلي:

1. تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية: قد يكون مستطباً لتقييم الحصيات المرارية، والأقنية الصفراوية خارج الكبد، والكيسات البنكرياسية الكاذبة، والاستسقاء الكلوي، والكتل خلف البريتوان.

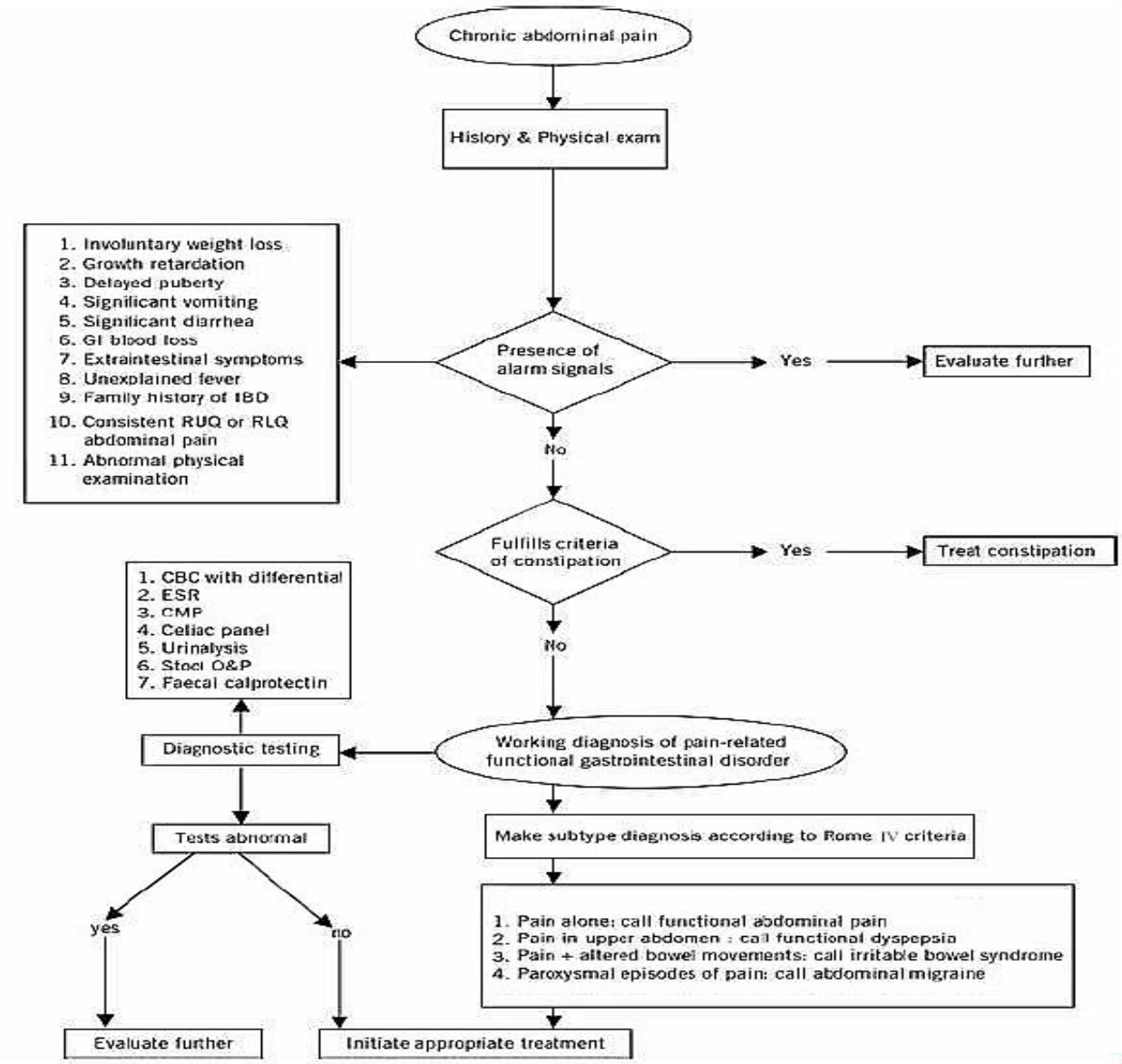
2. تصوير الحوض بالأمواج فوق الصوتية: لتقييم الكتل الحوضية.
3. التصوير الظليل للمعدة والأمعاء: يحتفظ به لتقييم السبيل الهضمي عند وجود تناذر انسدادي.
4. التصوير بالرنين المغناطيسي
5. التصوير الطبقي المحوري

- التنظير الهضمي العلوي والسفلي: ويؤخذ بعين الاعتبار في الدراسة التشخيصية للألم البطني المزمن لدى الأطفال عند وجود علامات إنذارية مرافقة [12,3].

7. الإحالة الطبية (REFERRAL):

إن الإحالة لاختصاصي أمراض الجهاز الهضمي عند الأطفال مستطبة بحال وجود علامات إنذارية أو موجودات غير طبيعية بالفحص السريري. وكذلك بحال تأكيد الإصابة بأمراض عضوية مثل عدم تحمل اللاكتوز، أو الداء الزلاقي، أو أدواء الأمعاء الالتهابية، أو الإمساك الناكس، أو الشك بوجود اضطرابات الحمض الهضمي بالرغم من التجربة العلاجية لمدة 4 أسابيع على الأقل، وكذلك عند الحاجة للتنظير الهضمي العلوي أو السفلي. فبعد التقييم المبدئي يجب وضع الإحالة للاختصاصي بعين الاعتبار بحال عدم وجود تشخيص واضح [12,3].

ويبين الشكل التالي خوارزمية مقاربة الألم البطني المزمن:



شكل (11): خوارزمية مقاربة الألم البطني المزمن عند الأطفال [1]

8. التدبير العلاجي (MANAGEMENT):

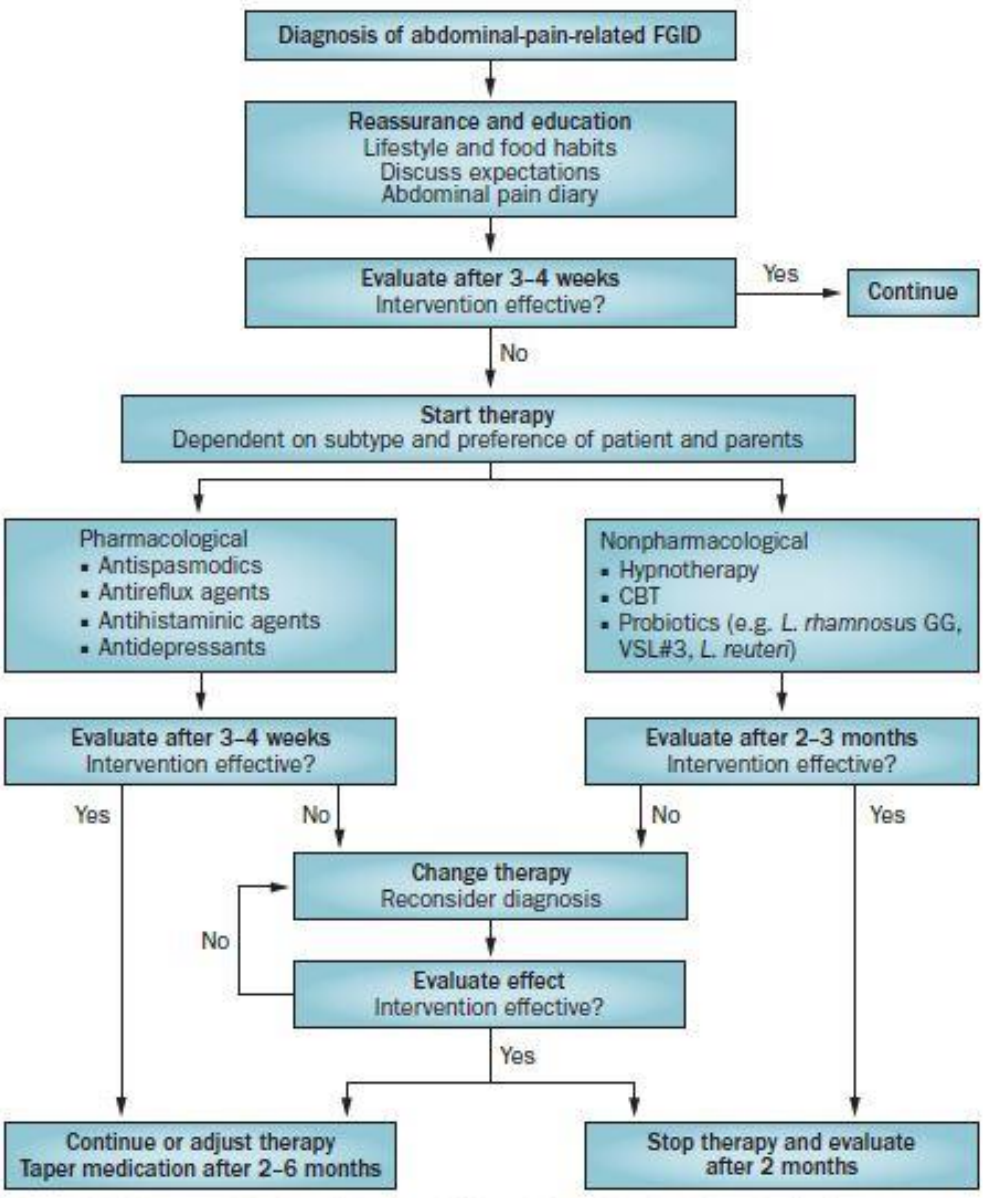
إن الهدف الأولي للعلاج بكل أنواع الألم البطني المزمن هو تحسين نوعية الحياة، وإنقاص شكوك ومخاوف الأهل والطفل حول خطورة الحالة، وإنقاص العجز المرافق للألم أكثر منه إزالة الألم بشكل تام. ومن الأهمية بمكان التصديق بوجود الألم لدى الطفل، لكن يجب طمأنة العائلة أيضاً عند عدم وجود دليل على إمراضية خطيرة. ويجب أن يقدم الدعم عند ظهور أحد الأعراض المنذرة [3].

يجب تشجيع الأهل كذلك لتجنب زيادة وتضخيم أعراض الألم البطني الناكس بممارسات مثل تغيّب الطفل عن المدرسة أو عدم قيامه بالأنشطة اليومية بسبب الألم، وإنما على العكس يُفضّل إعادته للروتين اليومي عند القدرة على ذلك [3].

الأسباب العضوية: ويتركز العلاج حسب المرض المسبب للألم البطني المزمن، ويجب أن يترافق بالعلاج الداعم لتخفيف الألم البطني.

الألم البطني الوظيفي: لا يوجد حتى الآن تدبير ناجح موحد للألم البطني المزمن، وإن الدلائل حول الفعالية العلاجية ما تزال محدودة. ويهدف بشكل أساسي لتخفيف الأعراض لدى الطفل، وتزويد الأهل بالمعرفة حول المرض، وتقديم الطمأنينة للطفل وعائلته. وعدا عن الدعم النفسي يتضمن العلاج أيضاً العلاج الدوائي (مثل الدواء الغفل placebo، ومضادات التشنج، ومضادات الهيستامين، ومضادات الاكتئاب، ومثبطات الحموضة، والعلاج الهرموني، والعوامل المنظمة للحركية)، إضافةً للتدابير غير الدوائية (مثل النظام الغذائي، والبروبيوتيك probiotic، والعلاج السلوكي، والعلاج بالتنويم، واليوغا yoga) (شكل-12) [12,10,6,4,3].

ويبين المخطط التالي كيفية مقاربة العلاج بحالة الاضطرابات الوظيفية:



شكل (12): خوارزمية العلاج لدى الأطفال المصابين بالألم البطني الوظيفي [4]

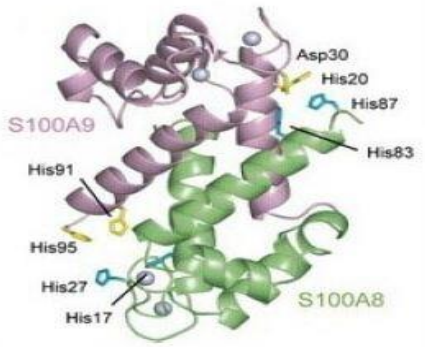
الفصل الثالث–الكالبروتكتين (CALPROTECTIN):

1. البنية الجزيئية والتسمية

(MOLECULAR STRUCTURE & NOMENCLATURE):

إن الشك بوجود البروتين المدعو حالياً بالكالبروتكتين (calprotectin) يعود إلى نهاية السبعينيات من القرن الماضي، وفي ذلك الوقت كان البحث قائماً عن علامةٍ أو واسمٍ لتحطُّم الكريات البيض. وحتى عام 1980 حيث تم الكشف عن بروتين موجود بوفرة في هيولى العدلات، وسمي حينها بـ (L1) أو البروتين المشتق من الكرية البيضاء. وتبين لاحقاً أن هذا البروتين هو عبارة عن مركب معقد متغاير مرتبط بالكالسيوم يتألف من سلسلة خفيفة ($L1_L$) وسلسلتين ثقيلتين ($L1_H$) وبكتلة جزيئية كلية حوالي 36.5 كيلو دالتون. وقد اقترح مسمى الكالبروتكتين (calprotectin) عندما اكتُشِف امتلاكه لخصائص مضادة للمِكروبات وبالتالي وظيفة حماية مفترضة [14].

وقد تمت دراسة هذا البروتين على مدى العقود الماضية تحت مسميات عديدة منها بروتين الداء الليفي الكيسي cystic fibrosis protein(P8,14) ، والكالغرانيولين calgranulin A/B، والبروتين المرتبط بالنقي myeloid-related protein (MRP-8/14)، وحالياً المسمى المستخدم بشكل شائع هو (S100A8/S100A9) ويعود لعائلة البروتين المرتبط بالكالسيوم S100. إن تراكيب عديدة قليلة القسيمات (oligomer) قد وجدت للبروتين، والخواص الوظيفية تتنوع فيما بين الأنماط المختلفة للبنى المعقدة. وحديثاً تم توصيف تشكيل رباعي القسيمات (tetramer) بمشاركة الزنك والكالسيوم (شكل–13) [14–18,16].

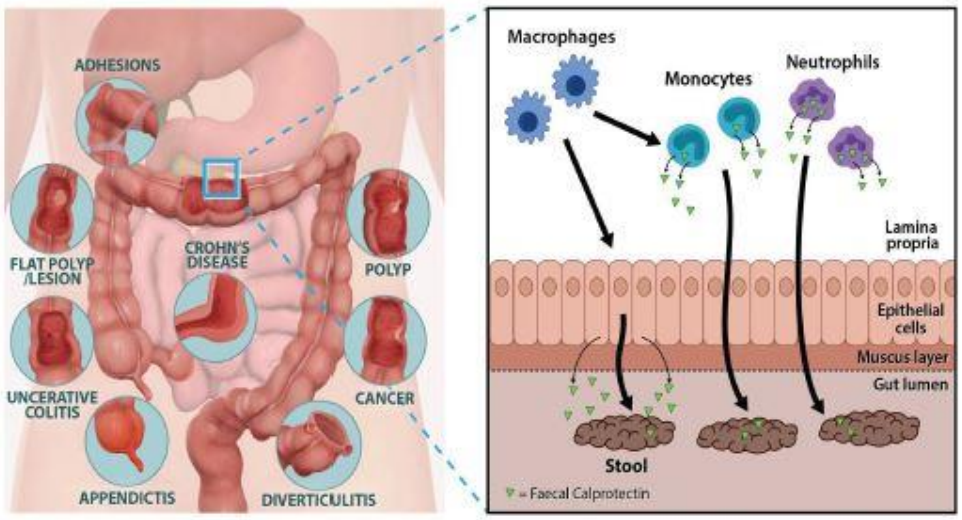


شكل (13): البنية الجزيئية للكالبروتكتين [18]

2. منشأ الكالبروتكتين (ORIGIN OF CALPROTECTIN):

إن الجينات المسؤولة عن تكوين تحت وحدتي الكالبروتكتين المعروفتين بِـ (S100A8) و (S100A9) تتوضع على الصبغي (1q21). ويتواجد الكالبروتكتين بشكل رئيسي ضمن الخلايا المشتقة من سلالة الخلايا الوحيدة النقوية (myelomonocytic) ومن ضمنها العدلات، والوحيدات، والبالعات، والحمضات، ولكن ليس ضمن اللمفاويات البائية أو التائية. ويتواجد أيضاً بالخلايا الكيراتينية في الظهارة المسطحة أو الحرشفية (squamous-epithelia) عدا الجلد السوي [14].

يتواجد الكالبروتكتين بشكل مسيطر ضمن العدلات والوحيدات، في الهيولى وعلى الغشاء الهيولي، حتى وهي بحالة الراحة. وهو يشكل حوالي 5% من بروتينات العدلات الكلية و60% من بروتينات هيولى العدلات، وحوالي 1.6% من مجمل بروتينات الوحيدات [14–17].



شكل (14): تواجد الكالبروتكتين ضمن الخلايا الالتهابية. هجرة العدلات عبر الظهارة وعبورها للمخاطية المعوية الملتهبة ثم تحطم الخلايا وتحرر الكالبروتكتين ضمن لمعة الأمعاء وطرحه بالبراز [16]

وقد بينت العديد من الدراسات احتمال إفراز الكالبروتكتين خارج العدلات والوحيدات المفعلة، ولكن كذلك يتحرر كنتيجة لتحطم الخلايا أو موتها (شكل–14) [14–17]. ويمكن معايرة الكالبروتكتين في المصل، والسائل الزليلي، والسائل الدماغي الشوكي، واللعاب، والبول، والبراز. وتتواجد التراكيز المرتفعة للكالبروتكتين في الخلايا الالتهابية المُجنَّدة نتيجةً لخمجٍ فعال، أو التهاب، أو مرض خبيث [14].

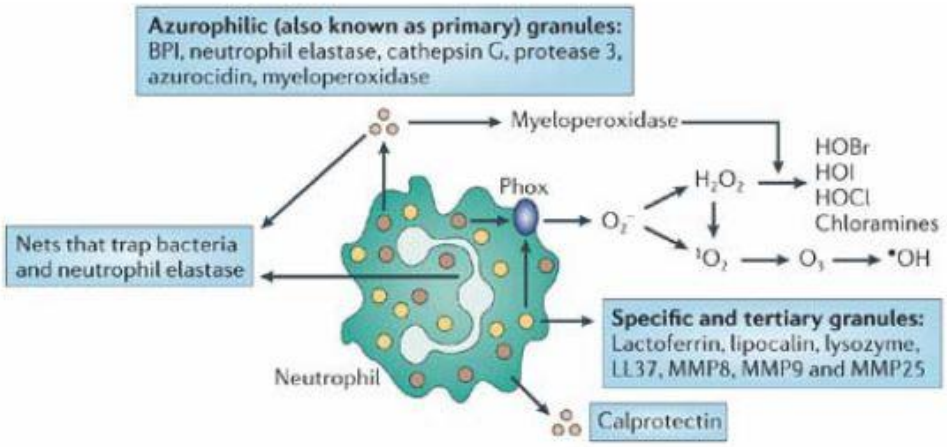
3. الوظائف الحيوية (BIOLOGICAL FUNCTIONS):

إن الوظائف الحيوية للكالبروتكتين غير معروفة بشكل كامل حتى الآن. وقد أظهرت الدراسات الحالية أن الكالبروتكتين يشارك بتنظيم العملية الالتهابية، كما يعتبر أحد بروتينات الطور الحاد [14]. ويبين الجدول التالي (جدول–7) أهم وظائف الكالبروتكتين:

جدول (7): الوظائف الحيوية للكالبروتكتين [14]

الوظائف الحيوية للكالبروتكتين	
تأثيرات مثبطة للنمو	وظائف معدلة للمناعة
فعالية محرضة للتموت الخلوي المبرمج	فعالية مضادة للمكروبات
تأثيرات سمية على سلالة الخلايا السرطانية	فعالية كابحة للفطور

ولما للعدلات من دور مناعي مهم، ولأن الكالبروتكتين يتواجد بشكل رئيسي ضمنها (شكل–15)، فقد بينت العديد من الدراسات وظائف الكالبروتكتين المضادة للمكروبات وذلك عن طريق قدرته على الارتباط بالكالسيوم والزنك. ولما لهذه العناصر من أهمية حيوية لنمو الجراثيم، فإن خلبها من قبل الكالبروتكتين ينتج عنه تأثيرات مضادة جرثومية. إضافة لما سبق ونتيجة لخفض تراكيز الزنك (الناجم عن الارتباط بالكالبروتكتين) فإن الكالبروتكتين يثبط العديد من الأنزيمات المعتمدة على الزنك، وبالتالي يحرّض بدوره تأثيرات مضادة لتكاثر الخلايا ومفعِّلة للتموت الخلوي [16,14]. كل هذه الخصائص تقترح وجود دور محوري للكالبروتكتين بالحدثية الالتهابية عن طريق التأثير على بقيا الخلايا ونموها [14].



شكل (15): الجزيئات المضادة للمكروبات ضمن العدلات بما فيها الكالبروتكتين [14]

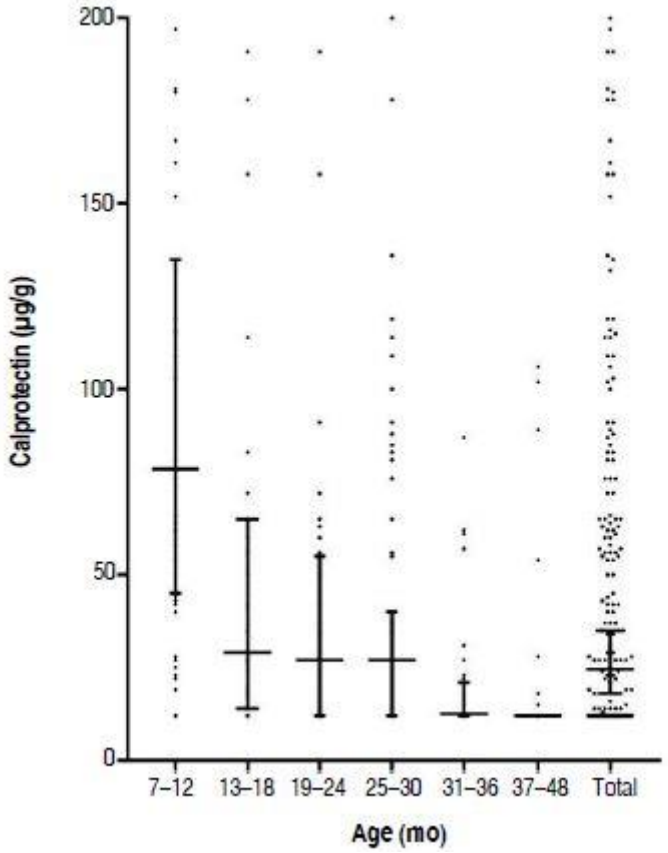
4. كالبروتكتين المصل (PLASMA CALPROTECTIN):

تمت معايرة كالبروتكتين المصل لأول مرة عام 1980 وذلك لدى البالغين الأصحاء. ووجد أن تراكيز الكالبروتكتين لدى الذكور أعلى منها لدى الإناث. يمكن معايرة الكالبروتكتين بالمصل حالياً بتقنية مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم "إليزا" (ELISA)، وحتى الآن لم يتم تحديد القيم المرجعية له. إن العمر النصفي للكالبروتكتين بالمصل حوالي 5 ساعات. ويشاهد ارتفاع تركيز كالبروتكتين المصل لدى المرضى المصابين باضطرابات التهابية أو ورمية عديدة، ويبدو أنه يعكس ازدياد معدل تقلُّب (turnover) الكريات البيض. ويرتفع مستوى كالبروتكتين المصل بشدة لدى المرضى المصابين بأخماج جرثومية شديدة، بينما يكون الارتفاع طفيفاً بحالات الأخماج الفيروسية. ويعتبر كالبروتكتين المصل أقل موثوقية كدليل على التهابات الجهاز الهضمي، ومازالت الدراسات قليلة عن هذا الموضوع [14].

5. كالبروتكتين البراز (FECAL CALPROTECTIN):

تم توصيف أول طريقة لعيار الكالبروتكتين بالبراز بتقنية "إليزا" (ELISA) في عام 1992. وقد وجد أن بنية الكالبروتكتين ثابتة بدرجة حرارة الغرفة حتى فترة سبعة أيام، كما أنها مقاومة للحرارة، وللأنزيمات الحالة للبروتين، وللتدرّك الجرثومي. مما سهّل من إمكانية أخذ العينة وجعل اختبار الكالبروتكتين بالبراز واسم مثالي ليس فقط للمرضى المشفوبين وإنما للمرضى في منازلهم أيضاً. وكانت النتائج حينها تقاس بواحدة (مغ/ل). ومنذ ذلك الوقت تم تحقيق تقدم واسع بهذا المجال وحالياً يتم الاعتماد على تقنية "إليزا" مطوّرة، وأصبحت النتائج تقاس بواحدة (ميكروغرام/غ) [14].

إن القيم المرجعية الطبيعية المعتمدة حالياً للكالبروتكتين بالبراز، حسب الدراسات العديدة المنشورة، هي أقل تماماً من 50 مكغ/غ وذلك عند البالغين الأصحاء والأطفال بعمر أكبر من 4 سنوات، أما لدى الأطفال الأصغر سناً فتختلف المجالات الطبيعية حسب العمر (شكل–16). وعلى كل حال يوجد تنوّع كبير بالقيم عند الأصحاء، كما يوجد العديد من العوامل التي تؤثر بمستويات كالبروتكتين البراز تتضمن العمر، الجنس، النظام الغذائي، وبعض الأدوية [17,16,14].



شكل (16): مخطط بياني يوضح مستويات كالبروتكتين البراز لدى الأطفال الأصحاء بعمر أقل من 4 سنوات [16]

قياس ومعايرة كالبروتكتين البراز:

تعتمد معايرة الكالبروتكتين بالبراز على طريقة جمع عينات البراز الملائمة والتحليل باستخدام أدوات موثوقة.

وسنذكر أهم وأحدث التوصيات حول هذا الاختبار حسب الدراسات الحالية: [17]

- يمكن جمع العينة للاختبار بأي وقت من اليوم وبدون أي تحضير مسبق، ويجب عدم الاحتفاظ بعينات البراز لمدة أكثر من 3 أيام بدرجة حرارة الغرفة أو أكثر من 7 أيام بحال التجميد الفوري. يفضل عدم أخذ العينات من الحفاض وخصوصاً بحالة القوام السائل للبراز (قد ترتفع تراكيز الكالبروتكتين نتيجة امتصاص الماء ضمن الحفاض). وكذلك عدم جمع البراز بعد أو خلال تحضير الأمعاء للتنظير، ولا بعد التنظير الهضمي السفلي. كما يجب الانتباه إلى أن تراكيز الكالبروتكتين قد ترتفع بحال كانت العينة مدماة لأسباب أخرى غير التهاب الأمعاء كوجود شقوق شرجية أو بواسير وبحال الطمث عند الإناث.

- يوجد اختلافات هامة في طرق المعايرة حسب المعدات المستخدمة، لذلك ينصح باستخدام نفس الطرق والأدوات عند عيار الكالبروتكتين لأغراض التشخيص ومتابعة فعالية المرض لدى الأفراد.
- إن المجال الطبيعي المعتمد حالياً لكالبروتكتين البراز (عند البالغين) هو أقل تماماً من 50 مكغ/غ. ويوجد تنوع كبير بالتراكيز بين الأفراد الأصحاء كما توجد عوامل عديدة تؤثر على تلك التراكيز.
- تختلف قيم الكالبروتكتين بالبراز حسب العمر وتكون أعلى عند الأطفال منها عند البالغين وتميل للانخفاض مع التقدم بالعمر. فلدى الخدّج والرضّع (أصغر من عمر السنة) تكون تراكيز الكالبروتكتين مرتفعة من دون سبب معروف، ولا يوجد حتى الآن مجال طبيعي مثبت بشكل راسخ ومؤكد لذلك يجب دائما الربط مع الشك السريري عند تفسير قيم الكالبروتكتين لديهم. إن الدراسات المنشورة بيّنت طيفاً واسعاً للمجالات حسب العمر، وأغلب تلك الدراسات حددت الاختلاف عند الأطفال بعمر أصغر وأكبر من 4 سنوات. واعتبر الحد الأعلى الطبيعي عن الأطفال بعمر أكبر من 4 سنوات هو نفسه لدى البالغين، مع الأخذ بعين الاعتبار بأن هذا المجال ما زال محط جدل قائم وذلك بوجود قيم تراكيز أعلى تصل حتى 100 مكغ/غ أو حتى أعلى لدى بعض الأطفال الأصحاء. وكذلك الأمر عند الأطفال بأعمار تحت 4 سنوات، حيث يوجد اختلاف وتغاير واسع بأرقام الكالبروتكتين لدى الأصحاء منهم ولا يمكن استخدام مجال محدد للتراكيز الطبيعية.
- لا يوجد تأثير للحالة الاجتماعية الاقتصادية أو للموقع الجغرافي على مستويات الكالبروتكتين بالبراز لدى الأطفال الأصحاء.
- توجد أدلة متناقضة حول تأثير الإرضاع الوالدي والنظام الغذائي على مستويات الكالبروتكتين بالبراز. فقد لاحظت بعض الدراسات ارتفاع تركيز كالبروتكتين البراز عند أطفال الإرضاع الوالدي الصرف، بينما نفت دراسات أخرى ذلك التأثير.
- تؤثر بعض الأدوية على تركيز الكالبروتكتين بالبراز، وقد درس هذا التأثير بشكل أساسي لدى البالغين. وتبين أن الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) لديهم مستويات أعلى

للكالبروتكتين بالبراز قد تكون ناجمة عن حدوث اضطراب معوي محرَّض بالأدوية على مستويات مختلفة من الأمعاء، وتراجعت هذه القيم بإيقاف أو تخفيض الدواء. كذلك وجد نفس التأثير لحمض الأسيتيل ساليسيليك (ASA) ومثبطات مضخة البروتون (PPI). وبحال الحاجة لأخذ عينة لعيار كالبروتكتين البراز، فإنه يتوجب الانقطاع عن تناول الدواء لفترة 3 أسابيع على الأقل.

- لاحظت الدراسات ارتفاع قيم كالبروتكتين البراز لدى الأطفال البدينين وكذلك لدى الأطفال المصابين بسوء التغذية الحاد الشديد، بدون وجود أهمية سريرية أو عملية لمراقبة تراكيزه لديهم.

استخدامات كالبروتكتين البراز بأمراض الجهاز الهضمي عند الأطفال: [15–17]

1. أدواء الأمعاء الالتهابية: ويعتبر كالبروتكتين البراز وسيلة تشخيصية حديثة لتحري ومراقبة الحالة الالتهابية (تحديد فعالية المرض، والاستجابة للعلاج، والنكس) لدى الأطفال المرضى. ويتميز بأنه اختبار بسيط، وسريع، وحساس، ونوعي، وغير مكلف، وغير غازٍ مقارنة بالتنظير الهضمي. ولكن حتى الآن لا توجد أرقام دقيقة للتفريق بين أنواع أدواء الأمعاء الالتهابية، أو لتحديد درجة امتداد الإصابة، أو نتيجة المعالجة.
2. اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفة: لا توجد معلومات مثبتة حول وجود علاقة بين مستويات كالبروتكتين البراز مع مغص الرضيع أو الإمساك الوظيفي. وبينت الدراسات القليلة المجراة تشابه قيم الكالبروتكتين بالبراز لدى الأطفال المصابين بالألم البطني الوظيفي والأصحاء، مع ارتفاع خفيف لدى المصابين بمتلازمة القولون المتهيج (IBS) ولكن أقلّ منه لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD).

وماتزال القيمة التشخيصية لمعايرة تراكيز كالبروتكتين البراز بأمراض السبيل الهضمي الالتهابية والمتواسطة مناعياً محط تساؤل وجدل قائم: [15–17]

- ذات أهمية قليلة كوسيلة تشخيصية أو علامة إنذارية بحالات التحسس لبروتين حليب البقر، وكذلك الأمر بتشخيص أو مراقبة الداء الزلاقي (وقد لوحظ ارتفاع كالبروتكتين البراز عند تشخيص الإصابة بالداء الزلاقي).
- لا توجد أدلة كافية على العلاقة بين تركيز كالبروتكتين البراز واعتلال الأمعاء لدى الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي، مع وجود تباين بقيم الكالبروتكتين لدى المرضى.
- ارتفاع تركيز الكالبروتكتين بالبراز لدى الأطفال المصابين بفرفرية هينوخ شونلاين قد ينبه لخطر تطور التهاب الأمعاء والقولون النخري.
- لا يساعد كالبروتكتين البراز على التفريق بين أسباب التهاب المعدة والأمعاء الحاد (سواء جرثومي أو فيروسي) رغم الارتفاع بتراكيزه، وهو غير مفيد بتحري الإنتان بالملوية البوابية. وكذلك ليس بفعالية أعلى من الواسمات الالتهابية الكلاسيكية عند المسح عن وجود التهاب حاد بالزائدة الدودية.
- لا يمكن اعتبار الكالبروتكتين بالبراز كوسيلة مسحية لدى الأطفال عند الشك بالبوليبات المعوية. حيث تترافق البوليبات اليفعانية بارتفاع قيم كالبروتكتين البراز لكن القيم الطبيعية لا تنفي التشخيص.
- إن ارتفاع قيم كالبروتكتين البراز لدى الأطفال الخدج بشكل ثابت ومتواصل ومترقي على عدة مرات، قد يشير لخطر تطور التهاب القولون النخري لديهم، وبالتالي قد يفيد في التنبؤ بحدوثه ومراقبة التحسن والشفاء.

الجزء الثاني

(منهج البحث وإجراءاته–الدراسة العملية)

الفصل الأول–مواد وطرائق البحث (MATERIALS AND METHODS):

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة رقابية حشدية مستقبلية محكومة بالشاهد (Prospective controlled study).

2. مكان وزمان البحث:

وحدة أمراض جهاز الهضم، مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. في الفترة الممتدة من بداية شهر شباط لعام 2020 وحتى نهاية شهر كانون الثاني لعام 2021.

3. جمهرة البحث:

الأطفال المقبولون في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعون للعيادات بالمشفى، والذين يعانون من الألم البطني المزمن مع مراعاة معايير الإدخال والاستبعاد التالية:

- معايير الإدخال:

1. الألم البطني الممتد لفترة أكثر من 8 أسابيع مع أو بدون أعراض مرافقة بما فيها الإسهال المزمن، الإمساك، وخسارة الوزن.
2. العمر من 4 حتى 14 سنة.
3. لا يوجد تشخيص أو علاج دوائي سابق.
4. لا توجد مظاهر مرافقة لإنتان حاد (إنتان بالسبيل التنفسي العلوي أو السفلي على سبيل المثال).
5. أخذ الموافقة المستنيرة لأهل أو أوصياء الطفل المريض.

- معايير الاستبعاد:

تتضمن: 1–المعالجة بالصادات الحيوية، أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs)، أو مثبطات مضخة البروتون (PPIs) خلال فترة شهر قبل الإدخال بالدراسة. 2–الألم البطني الممتد لفترة أقل من 8 أسابيع. 3–العمر أصغر من 4 سنوات. 4–المريض مشخص سابقاً.

أما مجموعة الشاهد فتتألف من أطفال لم يعانوا من أي ألم بطني ولم يتلقَّوا أي علاج دوائي خلال فترة الشهر السابق للدخول بالدراسة.

4. عينة البحث:

شمل التحليل النهائي 97 طفلاً وتضمن مجموعة الأطفال المرضى الذين يعانون من الألم البطني المزمن وبلغ عددهم 81 طفلاً، إضافةً لمجموعة الشاهد التي تضمنت 16 طفلاً سليماً (أُختيرت بشكل عشوائي من عوائل وأقارب الطاقم الطبي والتمريضي والخدمي في المشفى).

5. طريقة البحث:

تمت متابعة الأطفال في عينة الدراسة سريرياً، ومخبرياً، وشعاعياً كل حسب حالته مع جمع البيانات وتحليلها إحصائياً. وذلك بعد إعلام الأطفال وذويهم حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة.

وقد سجلت القصة المرضية الحالية والسوابق والنتائج المخبرية على نماذج خاصة تضمنت بيانات التعريف الشخصية، وحقول تخص الشكوى، والأعراض، والوظائف الفيزيولوجية، والأداء المدرسي، والأنشطة اليومية. /ملحق رقم (1)/

تم جمع عينات البراز ضمن عبوات مخصصة وإرسالها للمخبر فوراً لإجراء الاختبارات (علماً أن عيار كالبروتكتين البراز تم ضمن مخبر خاص خارج المشفى في دمشق وبتمويلٍ خاص، وذلك لعدم توفره في مشفى الأطفال، باستخدام جهاز CHORUS Calprotectin المصنع من قبل شركة DIESSE الإيطالية). وقد تمت المعايرة الكمية لكالبروتكتين البراز بواسطة تقنية "مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم" (ELISA). ومن مزايا

هذا التحليل كونه غير غازي (أو باضع) والحاجة لعينات صغيرة الحجم لإجراء الاختبار، إضافة لثباتية الكالبروتكتين بدرجة حرارة الجو المحيط لمدة تصل حتى 3 أيام.

وتضمنت الدراسة المخبرية لدى معظم المرضى (إضافة للكالبروتكتين) كل مما يلي:

- تعداد عام وصيغة (CBC) (لجميع المرضى)
- ESR – CRP (لجميع المرضى)
- تقييم شاردي، وظائف كبد، وظائف كلية (حسب الاستطباب)
- tTg-IgA (حسب الاستطباب)
- مستضد الملوية البوابية بالبراز (حسب الاستطباب)
- p-ANCA– ASCA (حسب الاستطباب)
- فحص وزرع براز لتحري الجراثيم والطفيليات (حسب الاستطباب)

وقد تم تصنيف النتائج إيجابية أو سلبية حسب القيم المرجعية المعتمدة من قبل المخبر.

وعند بعض الأطفال تم اجراء دراسة شعاعية (تصوير بالأمواج فوق الصوتية)، إضافة للتنظير الهضمي العلوي والسفلي مع أخذ خزعات للدراسة النسيجية.

وأما أطفال مجموعة الشاهد فتم فقط إجراء عيار كالبروتكتين البراز لديهم.

6. الدراسة الإحصائية:

تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS (Statistical Package for Social Sciences) إصدار رقم (25)، بعد أن تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2019.

وقد شملت الدراسة إحصائيات وصفية للمتغيرات تضمنت حساب التكرار، والنسب المئوية، والمتوسط، والوسيط والانحراف المعياري. كما تم إجراء دراسة تحليلية للعلاقة بين المتغيرات، وتحديد الحساسية والنوعية للكالبروتكتين بالبراز، ومقارنته مع المشعرات الالتهابية الأخرى. حيث استخدمت عدة اختبارات: (Chi-Square Test،

One-way ANOVA، post hoc tests، معامل ارتباط Pearson، واختبار منحني ROC) مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة ودلالة هامة إحصائياً عندما تكون قيمة p-value<0.05.

7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة:

نفذت الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المكتوبة على المشاركة. /ملحق رقم (2)/

وبالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

الفصل الثاني–النتائج (RESULTS):

شملت الدراسة النهائية (97) طفلاً، منهم (81) طفلاً من المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادة الهضمية بالمشفى بشكوى الألم البطني المزمن وذلك في الفترة الممتدة بين 2020/2/1 وحتى 2021/1/31. وتم تصنيف الأطفال المرضى تبعاً للتشخيص النهائي لهم في ثلاث مجموعات وهي:

1) مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: وشملت الأطفال المصابين باضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية وبلغ عددهم (19) طفلاً.
2) مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ: وشملت الأطفال المصابين باضطرابات الجهاز الهضمي العضوية والالتهابية باستثناء أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) وبلغ عددهم (41) طفلاً.
3) مجموعة (IBD): وشملت الأطفال المصابين بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية وبلغ عددهم (21) طفلاً.

وأما مجموعة الشاهد فبلغ عدد الأطفال الأصحاء فيها (16) طفلاً.

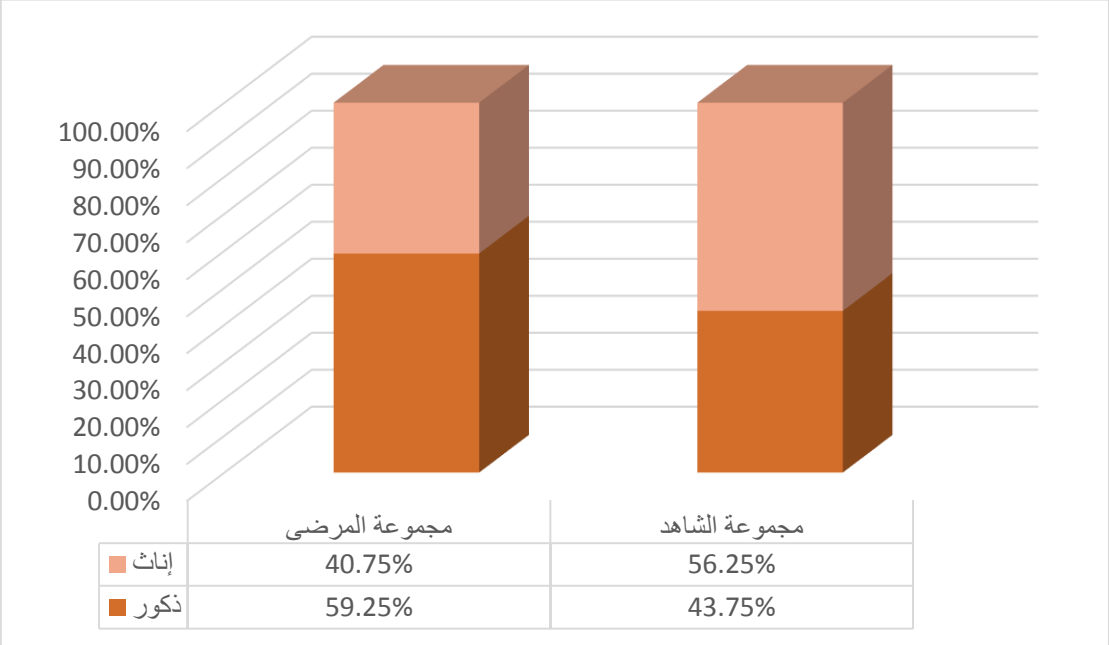
هذا وقد تم تشخيص الاضطرابات الوظيفية في المجموعة الأولى حسب معايير (ROME IV) [19]. أما الاضطرابات العضوية في المجموعتين الثانية والثالثة، فتم التوصل للتشخيص النهائي لسبب الألم البطني المزمن فيها كل حسب المرض المسبب، وتبعاً للمعطيات السريرية والمخبرية والشعاعية، إضافةً للتنظير الهضمي والدراسة النسيجية [20,2,1].

- **الدراسة الإحصائية الوصفية:**

1. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس:

في مجموعة المرضى: بلغ عدد الذكور المرضى الكلي 48 بنسبة 59.25% وعدد الإناث المرضى الكلي 33 بنسبة 40.75%.

وأما في مجموعة الشاهد: فبلغ عدد الذكور 7 بنسبة 43.75% وعدد الإناث 9 بنسبة 56.25%.



مخطط (1): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس

وبالنسبة للمجموعات المرضية الثلاث، فكان توزع أفرادها كالتالي:

جدول (8): توزع أفراد مجموعات المرضى حسب الجنس

المجموعة	الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الألم البطني وظيفي المنشأ	ذكور	12	%14.81
	إناث	7	%8.64
الألم البطني عضوي المنشأ	ذكور	29	%35.8
	إناث	12	%14.81
IBD	ذكور	7	%8.64
	إناث	14	%17.3
المجموع		81	%100

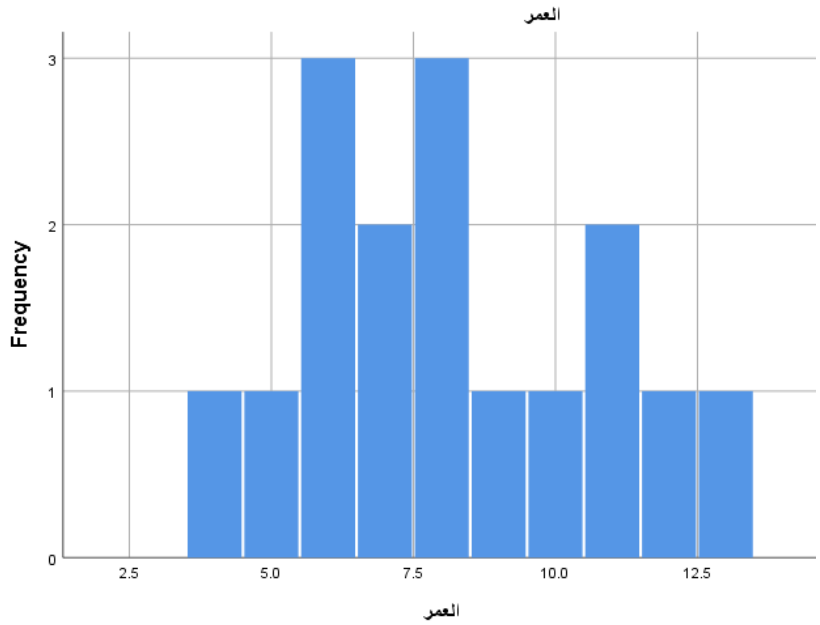
2. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر:

تراوحت الأعمار من 4 سنوات حتى 13 سنة، بعمر وسطي (median) 7 سنوات (وبمجال مئوي 25–75%: 5–9 سنوات). وقد بلغ وسطي عمر مجموعة الشاهد 8 سنوات، أما مجموعة المرضى فكان 6 سنوات، وكان وسطي العمر بالنسبة للمجموعات المرضية الثلاث كالتالي: 8 سنوات للمجموعة (1)، 6 سنوات للمجموعة (2)، 6 سنوات للمجموعة (3).

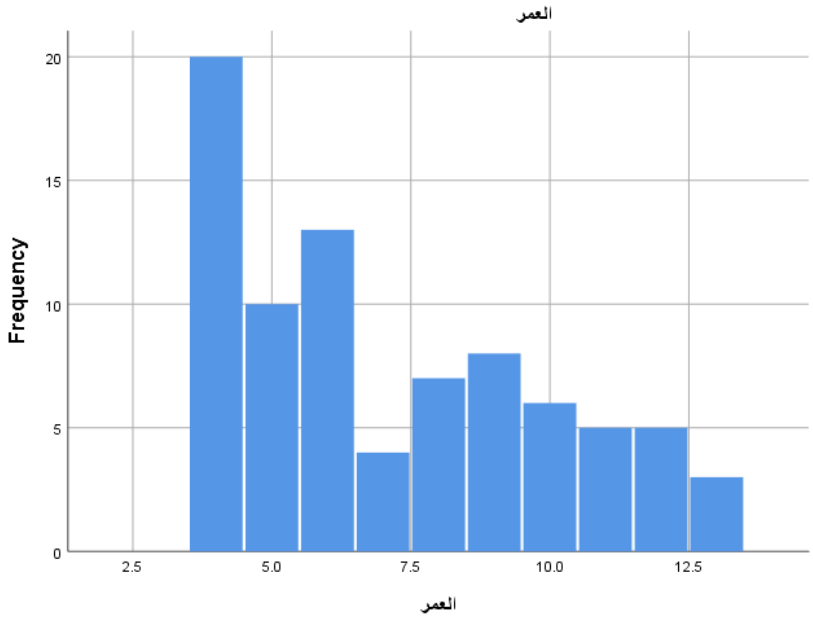
كما بلغ متوسط (mean) عمر مجموعة الشاهد 8 سنوات (96 شهراً) مع انحراف معياري (standard-deviation) 31 شهراً، ومتوسط عمر مجموعة المرضى 7 سنوات (84 شهراً) مع انحراف معياري 32 شهراً.

جدول (9): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر

المجموعة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
الشاهد	8 سنوات	31 شهراً	4 سنوات	13 سنة
المرضى	7 سنوات	32 شهراً	4 سنوات	13 سنة



مخطط (2): المدرج التكراري لأعمار مجموعة الشاهد



مخطط (3): المدرج التكراري لأعمار مجموعة المرضى

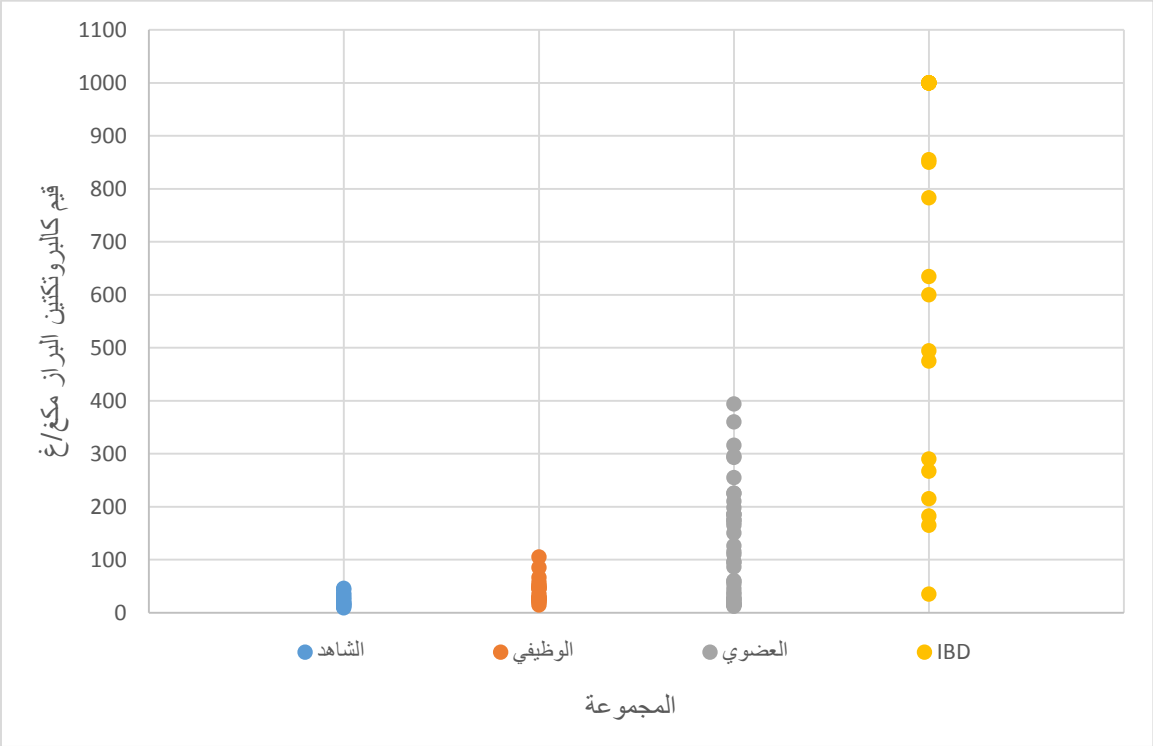
3. توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى أفراد عينة الدراسة:

بلغ متوسط قيم كالبروتكتين البراز عند مجموعة الشاهد 23.56 ± 11.47 مكغ/غ، وتراوحت القيم من 9 إلى 46 مكغ/غ، وبقيمة وسطية 20 مكغ/غ.

بينما بلغ متوسط قيم كالبروتكتين البراز عند مجموعة المرضى 247.3± 312.32 مكغ/غ، وتراوحت القيم من 12 إلى 1000 مكغ/غ، وبقيمة وسطية 115 مكغ/غ.

جدول (10-1): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة

المجموعة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
الشاهد	23.56	11.47	9	46
المرضى	247.3	312.32	12	1000



مخطط (4): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة

جدول (10–2): توزع قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة

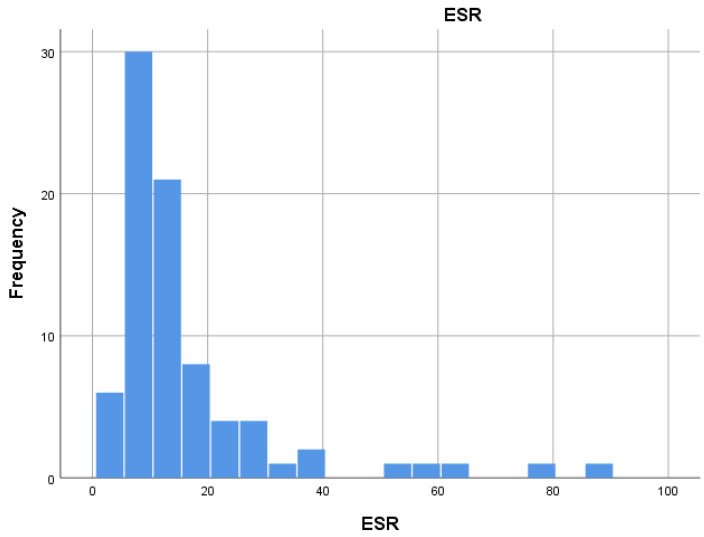
المجموعة	الوسيط	القيمة المئوية 25%	القيمة المئوية 75%
الشاهد	20	15	32.75
الألم البطني وظيفي المنشأ	35	25	51
الألم البطني عضوي المنشأ	110	27	191.5
IBD	783	278	1000

4. توزع قيم سرعة تثفل الكريات الحمر (ESR) لدى أفراد مجموعة المرضى:

بلغ متوسط قيم (ESR) لدى الأفراد المرضى 16.23 ± 15.57 ملم/سا، وتراوحت القيم من 3 إلى 86 ملم/سا، وبقيمة وسطية 11 ملم/سا.

جدول (11): توزع قيم ESR لدى مجموعات المرضى

المجموعة	الوسيط	القيمة المئوية 25%	القيمة المئوية 75%
الألم البطني وظيفي المنشأ	7	5	9
الألم البطني عضوي المنشأ	11	7	15
IBD	17	14.5	30.5
مجموع المرضى	11	7	17



مخطط (5): المدرج التكراري لقيم ESR لدى الأفراد المرضى

5. توزع أفراد مجموعة المرضى حسب نتيجة اختبار (CRP):

كان اختبار (CRP) إيجابياً لدى 23 طفلاً من الأطفال المرضى بنسبة بلغت 28.4%، وسلبياً لدى 58 طفلاً بنسبة 71.6%.

جدول (12): توزع أفراد مجموعة المرضى حسب نتيجة اختبار CRP

CRP	التكرار	النسبة المئوية
سلبي	58	71.6%
إيجابي	23	28.4%
المجموع	81	100%

6. توزع أفراد مجموعة المرضى حسب التشخيص النهائي:

كما ذكرنا سابقاً، حيث تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات حسب التشخيص النهائي وهي: مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ، مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ (عدا IBD)، ومجموعة المرضى المصابين بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD).

وتوزع الأطفال المرضى ضمن هذه المجموعات كما هو موضح بالجدول التالي:

جدول (13): توزع الأفراد المرضى حسب التشخيص النهائي

التشخيص	التكرار	النسبة المئوية
الألم البطني وظيفي المنشأ	19	23.5%
الألم البطني عضوي المنشأ	41	50.6%
IBD	21	25.9%
المجموع	81	100%

وقد اشتملت مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ على الأمراض التالية: عسر الهضم الوظيفي، الشقيقة البطنية، الألم البطني الوظيفي اللانوعي، ومتلازمة القولون المتهيج. وتوزع الأطفال فيها كما يلي:

جدول (14): توزع أفراد مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ حسب التشخيص النهائي

التشخيص	التكرار	النسبة المئوية
الألم البطني الوظيفي اللانوعي	13	%68.42
متلازمة القولون المتهيج	3	%15.80
الشقيقة البطنية	2	%10.52
عسر الهضم الوظيفي	1	%5.26
المجموع	19	%100

أما مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ فتضمنت العديد من الأمراض، وتوزع الأفراد المرضى كما يلي:

جدول (15): توزع أفراد مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ حسب التشخيص النهائي

التشخيص	التكرار	النسبة المئوية
التهاب كولون مزمن لا نوعي	12	%29.3
التهاب معدة بالملوية البوابية	9	%22
اعتلال معوي مزمن بالجيارديا	5	%12.2
داء زلاقي	4	%9.76
حمى البحر الأبيض المتوسط FMF	2	%4.87
داء معثكلي ليفي كيسي CF	1	%2.43
التهاب بنكرياس مزمن	1	%2.43
التهاب كولون كولاجيني	1	%2.43
التهاب طرق صفراوية بدئي	1	%2.43
فرفرية هينوخ شونلاين	1	%2.43
قصور كظر	1	%2.43
لمفوما معوية	1	%2.43
متلازمة الشريان المساريقي العلوي	1	%2.43
داء هيرشبرينغ	1	%2.43
المجموع	41	100%

وكذلك تم تقسيم مجموعة المرضى المصابين بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية إلى ثلاث مجموعات حسب المعايير التشخيصية الموضوعة من قبل (NASPGHAN/ESPGHAN) [20]، وقد صُنّفت إلى: المرضى المصابين بالتهاب الكولون القرحي (UC)، والمرضى المصابين بداء كرون (CD)، والمرضى المصابين بالتهاب الكولون غير المحدد أو غير المصنف (IBD-U). وتوزعوا كما في الجدول الآتي:

جدول (16): توزع أفراد مجموعة IBD حسب التصنيف النهائي

المرض	التكرار	النسبة المئوية
UC	11	%52.4
IBD-U	7	%33.3
CD	3	%14.3
المجموع	21	%100

- **الدراسة الإحصائية التحليلية:**

1. دراسة الفرق في قيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المرضية الثلاث ومجموعة الشاهد:

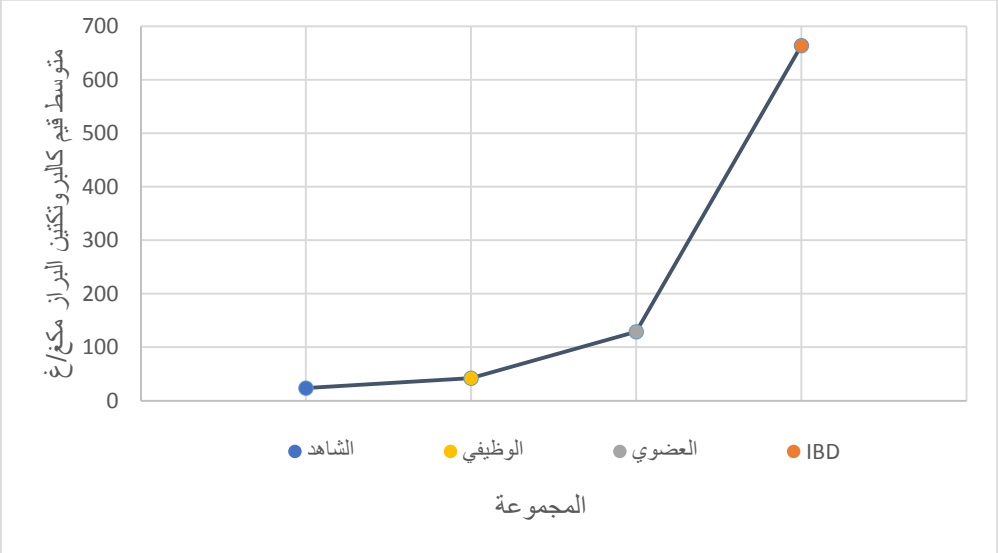
تم إجراء اختبار (One-way ANOVA) لدراسة الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المدروسة، وكانت النتائج كما يلي:

جدول (17-1): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة

المجموعة	العدد	قيم كالبروتكتين البراز (مكغ/غ)				p-value
		المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة	
الشاهد	16	23.56	11.47	9	46	<0.0001
الألم البطني الوظيفي	19	42.05	23.66	14	105	
الألم البطني العضوي	41	129.00	106.43	12	394	
IBD	21	663.95	340.62	35	1000	
المجموع	97	210.39	297.11	9	1000	

حيث نلاحظ أن قيم كالبروتكتين البراز كانت منخفضة في مجموعة الشاهد، وارتفعت قليلاً في مجموعة الألم البطني الوظيفي المنشأ، بينما ارتفعت أكثر عند مجموعة الألم البطني العضوي المنشأ، وبلغت أعلى قيم عند

مجموعة (IBD). وكانت قيمة **p-value<0.0001(<0.05)** وبالتالي يوجد فرقٌ هام إحصائياً في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المدروسة.



مخطط (6): متوسط قيم كالبروتكتين البراز لدى مجموعات الدراسة

ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه المجموعات تم إجراء اختبار (Tamhane Post Hoc)، حيث كانت النتائج كما يلي:

جدول (17-2): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة

	الفرق بالمتوسط	p-value
الفرق بين مجموعتي الشاهد والألم البطني الوظيفي	18.49	<0.0001
الفرق بين مجموعتي الشاهد والألم البطني العضوي	105.44	0.033
الفرق بين مجموعتي الشاهد و IBD	640.39	<0.0001
الفرق بين مجموعتي الألم البطني الوظيفي والعضوي	86.95	<0.0001
الفرق بين مجموعتي الألم البطني الوظيفي و IBD	621.90	<0.0001
الفرق بين مجموعتي الألم البطني العضوي و IBD	534.95	<0.0001

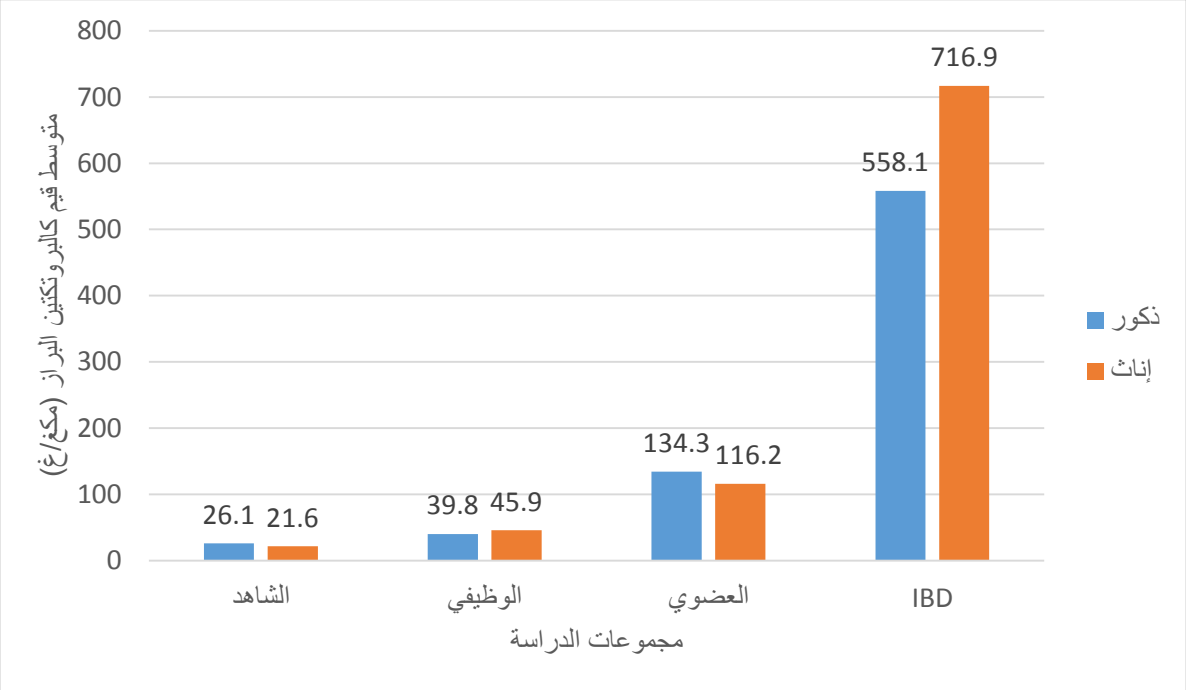
وبالتالي نلاحظ من الجدول وجود فرقٍ هام إحصائياً بقيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المرضية الثلاث، وكذلك بين كل مجموعة من المجموعات المرضية مقارنة مع مجموعة الشاهد.

- كما قمنا باختبار (One-way ANOVA) لدراسة الفرق بقيم كالبروتكتين البراز بين أصناف مجموعة (IBD) الثلاثة، وكانت قيمة **p-value=0.559(>0.05)** وبالتالي لا يوجد فرقٌ هام إحصائياً في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين أنواع (IBD) الثلاثة.

2. دراسة العلاقة بين قيم كالبروتكتين البراز والجنس:

كان هناك فرق بمتوسط قيم كالبروتكتين البراز بين الإناث والذكور لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة. وقد كانت تلك القيم أعلى لدى الذكور في مجموعتي الشاهد والألم البطني عضوي المنشأ، بينما كانت أعلى عند الإناث في مجموعتي الألم البطني وظيفي المنشأ و (IBD).

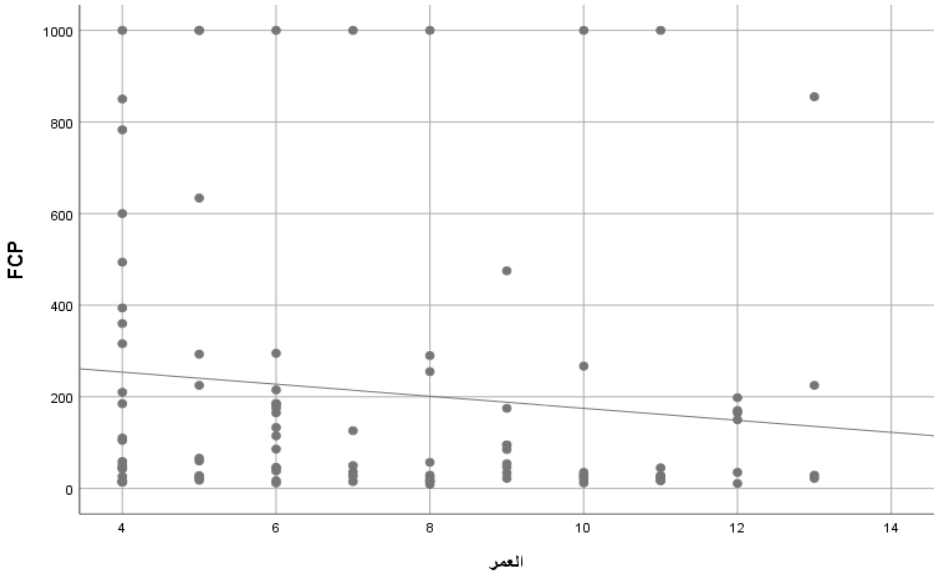
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test لكل من المجموعات. وكانت قيم **p-value>0.05** وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين الجنسين بمتوسط قيم كالبروتكتين البراز.



مخطط (7): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين الذكور والإناث لدى مجموعات الدراسة

3. دراسة العلاقة بين قيم كالبروتكتين البراز والعمر:

وتم ذلك عن طريق إجراء اختبار (Pearson). وقد تبين وجود علاقة سلبية ضعيفة (تناسب عكسي) بين العمر وقيم كالبروتكتين البراز وبنتيجة غير هامة إحصائياً حيث كانت قيمة **p-value=0.226(>0.05)** وذلك لدى أفراد العينة المدروسة.



مخطط (8): العلاقة بين العمر وعيار كالبروتكتين البراز لدى أفراد العينة حسب معامل ارتباط Pearson
*FCP: كالبروتكتين البراز

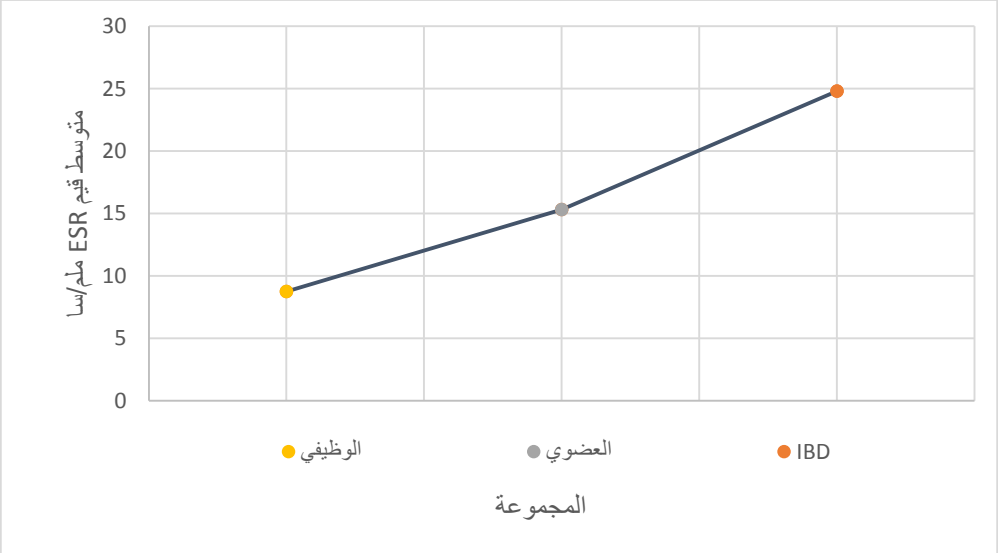
4. دراسة الفرق في قيم (ESR) بين المجموعات المرضية الثلاث:

تم إجراء اختبار (One-way ANOVA) لدراسة الفرق في متوسط قيم (ESR) بين المجموعات المرضية، وكانت النتائج كما يلي:

جدول (18–1): الفرق في متوسط قيم ESR بين المجموعات المرضية

المجموعة	قيم ESR (ملم/سا)					p-value
	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة	
الألم البطني الوظيفي	19	8.74	6.26	3	28	0.003
الألم البطني العضوي	41	15.32	16.61	5	86	
IBD	21	24.81	15.81	7	61	
المجموع	81	16.23	15.57	3	86	

ونلاحظ أن متوسط قيم (ESR) كان منخفضاً لدى مجموعة الألم البطني الوظيفي المنشأ، ثم ارتفع عند مجموعة الألم البطني العضوي المنشأ، وارتفع أكثر عند مجموعة (IBD). وكانت قيمة **p-value=0.003(<0.05)** وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط قيم (ESR) بين المجموعات الثلاث.



مخطط (9): الفرق في متوسط قيم ESR بين المجموعات المرضية

ولمعرفة أين يوجد الفرق الهام بين هذه الحالات تم إجراء اختبار (Tukey Post Hoc) وكانت النتائج كما يلي:

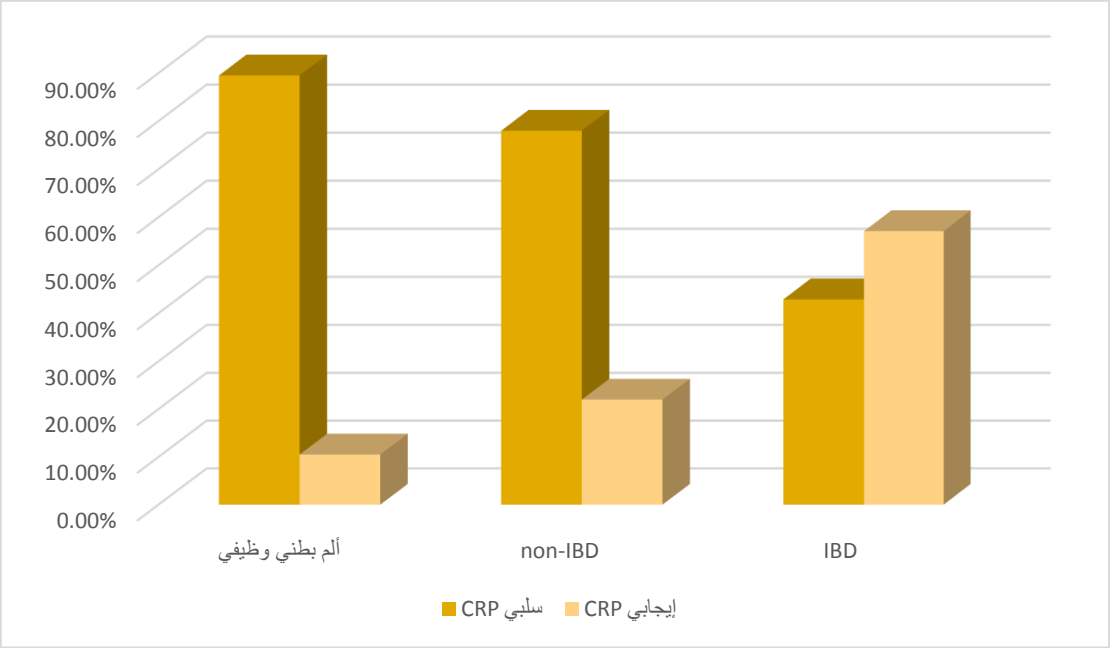
جدول (18-2): الفرق في متوسط قيم ESR بين المجموعات المرضية

	الفرق بالمتوسط	p-value
الفرق بين مجموعتي الألم البطني العضوي و IBD	9.49	0.047
الفرق بين مجموعتي الألم البطني الوظيفي و IBD	16.07	0.002
الفرق بين مجموعتي الألم البطني الوظيفي والعضوي	6.58	0.244

نلاحظ من الجدول أن متوسط قيم (ESR) عند مجموعة (IBD) أعلى منه عند مجموعة الألم البطني العضوي المنشأ وبفرق هام إحصائياً **(p-value=0.047<0.05)**، وكان متوسط قيم (ESR) عند مجموعة (IBD) أعلى منه عند مجموعة الألم البطني الوظيفي المنشأ وبفرق هام إحصائياً **(p-value=0.002<0.05)**، وكان متوسط قيم (ESR) عند مجموعة الألم البطني العضوي المنشأ أعلى منه عند مجموعة الألم البطني الوظيفي المنشأ ولكن بفرق غير هام إحصائياً **(p-value=0.244>0.05)**.

5. دراسة الفرق في نتيجة (CRP) بين المجموعات المرضية الثلاث:

كان هناك تزايد في نسبة إيجابية (CRP) وتناقص في السلبية من مجموعة الألم البطني الوظيفي المنشأ إلى مجموعة الألم البطني العضوي المنشأ إلى مجموعة (IBD).



مخطط (10): توزع نتيجة CRP عند المجموعات المرضية

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار (Chi-Square Test)، حيث كانت النتائج كالآتي:

جدول (19): الفرق في نتيجة CRP بين المجموعات المرضية

المجموعة	نتيجة CRP		المجموع	p-value
	سلبي	إيجابي		
الألم البطني الوظيفي	(%89) 17	(%11) 2	(%100) 19	0.002
الألم البطني العضوي	(%78) 32	(%22) 9	(%100) 41	
IBD	(%43) 9	(%57) 12	(%100) 21	
المجموع	(%71.6) 58	(%28.4) 23	(%100) 81	

ونلاحظ أن قيمة **p-value=0.002(<0.05)** وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بنتائج اختبار (CRP) بين المجموعات المرضية الثلاث، حيث ترتفع إيجابية (CRP) عند مجموعة (IBD) بنسبة أكبر من مجموعتي

الألم البطني العضوي والألم البطني الوظيفي، كما ترتفع عند مجموعة الألم البطني العضوي مقارنة بمجموعة الألم البطني الوظيفي.

6. دراسة كالبروتكتين البراز كمشعر إنذاري في التنبؤ عن أسباب الألم البطني المزمن:

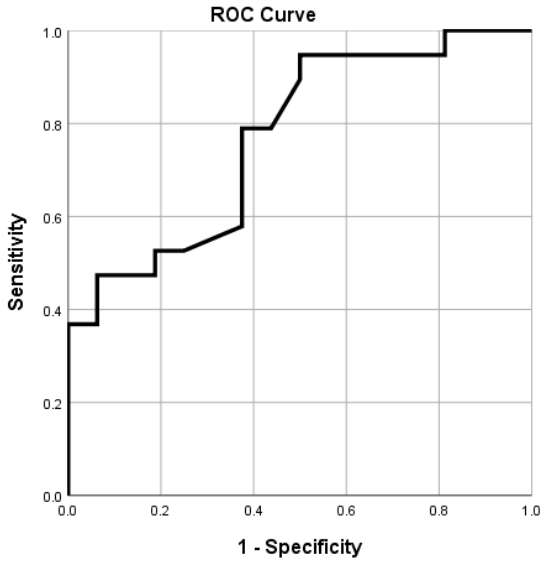
وتم ذلك عن طريق اختبار (ROC curve) وحساب الحساسية والنوعية، إضافة للقيمة الحدية (cutoff value) والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية بكل مجموعة من المجموعات المرضية الثلاث.

I. دراسة عيار كالبروتكتين البراز كمشعر للتنبؤ بالألم البطني وظيفي المنشأ مقارنة بمجموعة الشاهد:

وقد تبين برسم منحني (ROC) أن المساحة تحت المنحني:

AUC(with 95% CI)=0.770(0.614-0.925) وبقيمة **p-value=0.007(<0.05)**

وبالتالي فإن عيار الكالبروتكتين بالبراز مشعر مقبول (fair test) في التنبؤ بالألم البطني وظيفي المنشأ وبقيمة هامة إحصائياً.



مخطط (11): منحني ROC لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة الألم البطني الوظيفي

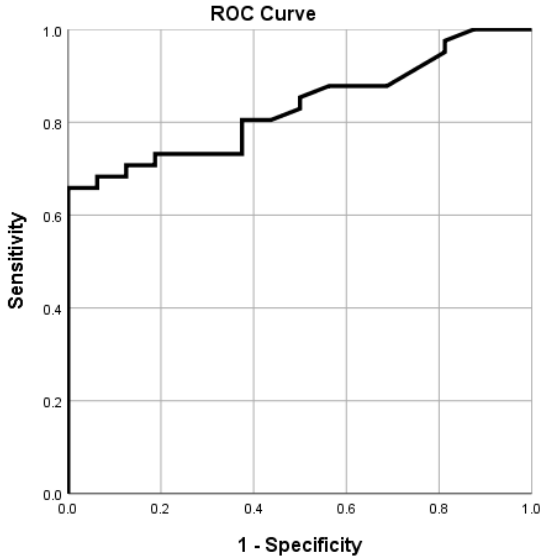
وبحساب القيمة الحدية المثلى التي تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً، كانت تلك القيمة أكبر أو تساوي 24.5 مكغ/غ. وبلغت الحساسية (sensitivity) 78.9% والنوعية (specificity) 62.5%. كما بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية 71.4%.

II. دراسة عيار كالبروتكتين البراز كمشعر للتنبؤ بالألم البطني عضوي المنشأ مقارنة بمجموعة الشاهد:

وقد تبين برسم منحني (ROC) أن المساحة تحت المنحني:

AUC(with 95% CI) =0.832(0.729-0.934) وبقيمة **p-value<0.0001 (<0.05)**

وبالتالي فإن عيار الكالبروتكتين بالبراز مشعر جيد (good test) في التنبؤ بالألم البطني عضوي المنشأ وبقيمة هامة إحصائياً.



مخطط (12): منحني ROC لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة الألم البطني العضوي

وبحساب القيمة الحدية المثلى التي تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً، كانت تلك القيمة أكبر أو تساوي 34.5 مكغ/غ. وبلغت الحساسية (sensitivity) 73.2% والنوعية (specificity) 81.2%. كما بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية 90.9% والقيمة التنبؤية السلبية 54.2%.

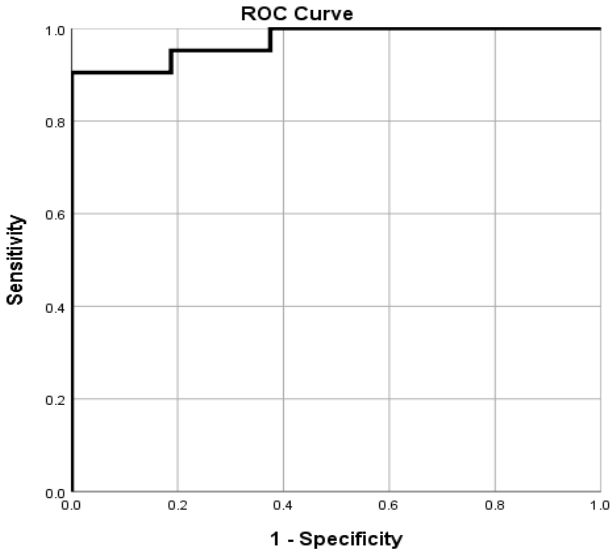
III. دراسة عيار كالبروتكتين البراز كمشعر للتنبؤ بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) مقارنة بمجموعة الشاهد:

وقد تبين برسم منحني (ROC) أن المساحة تحت المنحني:

AUC(with 95% CI) =0.973(0.929-1) وبقيمة **p-value<0.0001 (<0.05)**

وبالتالي فإن عيار الكالبروتكتين بالبراز مشعر ممتاز (excellent test) في التنبؤ بالإصابة بـ (IBD) وبقيمة هامة إحصائياً.

وبحساب القيمة الحدية المثلى التي تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً، كانت تلك القيمة أكبر أو تساوي 89.5 مكغ/غ. وبلغت الحساسية (sensitivity) 90.5% والنوعية (specificity) 100%. كما بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية 100% والقيمة التنبؤية السلبية 88.9%.



مخطط (13): منحني ROC لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة IBD

الفصل الثالث–المناقشة (DISCUSSION):

إن أحد أهم مفاتيح التشخيص لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن هو التمييز بين أسبابه الوظيفية والعضوية. وحيث أنه من الأهمية بمكان أثناء المقاربة التشخيصية للألم البطني المزمن سرعة الوصول للتشخيص وخصوصاً بحالة الإصابة بمرض عضوي مثل داء الأمعاء الالتهابية (IBD)، إلا أنه من ناحية أخرى يتوجب تجنب الإجراءات التشخيصية العديدة غير الضرورية عند الأطفال المصابين بالاضطرابات الوظيفية. وحالياً بالممارسة الطبية العامة، تبرز الحاجة لاختبار بسيط وغير غازٍ، ويُعَوّل عليه بتحديد أيّ الأطفال المرضى الذين هم بحاجةٍ لاستقصاءاتٍ تشخيصيةٍ أوسع.

شملت دراستنا 16 طفلاً سليماً (ذكور/إناث: 9/7، بعمر وسطي 8 سنوات) ضمن مجموعة الشاهد و81 طفلاً مريضاً (ذكور/إناث: 33/48، بعمر وسطي 6 سنوات) ضمن مجموعات المرضى، وبعد إجراء عيار كالبروتكتين البراز لجميع الأطفال بالدراسة، تم وضع تشخيص (IBD) لدى حوالي 26% من المرضى (21 طفلاً) وتقريباً حوالي نصف المرضى (41 طفلاً) شُخّص لديهم مرض عضوي (غير IBD) كسببٍ للألم البطني المزمن، ولدى حوالي 23% من المرضى (19 طفلاً) كان المسبب للألم البطني المزمن هو أحد اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية.

لم يكن هناك علاقة بين عيار كالبروتكتين البراز والجنس لدى أفراد العينة رغم وجود فروق بين الجنسين، إلا أنها لم تكن ذات دلالة معنوية إحصائياً (p-value>0.05) حسب اختبار (T-test).
وكذلك لم يكن هناك علاقة بين العمر وعيار الكالبروتكتين بالبراز ضمن المجال العمري لأفراد العينة المدروسة (4–13 سنة) رغم وجود علاقة سلبية (تناسب عكسي) ضعيفة ولكن بنتيجة غير هامة إحصائياً (p-value>0.05) حسب اختبار معامل ارتباط (Pearson).

وكانت قيم كالبروتكتين البراز منخفضةً لدى مجموعتي الشاهد والألم البطني وظيفي المنشأ، وبقيم وسطية بلغت (20 مكغ/غ، 35 مكغ/غ) على التوالي، وكانت جميع قيم الكالبروتكتين ضمن مجموعة الشاهد أقل من (50 مكغ/غ) ومعظمها أقل من (100 مكغ/غ) لدى مجموعة الألم البطني الوظيفي. بينما ارتفعت القيم لدى مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ حيث بلغت القيمة الوسطية (110 مكغ/غ)، وارتفعت بشكل أشد لدى مرضى (IBD) بقيمة وسطية للكالبروتكتين بلغت (783 مكغ/غ). وباستخدام اختباري (one way ANOVA، post hoc tests) تبين وجود فرق هام إحصائياً ($p\text{-value}<0.05$) بقيم كالبروتكتين البراز بين المجموعات المرضية الثلاث، وكذلك بين كل مجموعة من المجموعات المرضية مقارنة مع مجموعة الشاهد. وبما يتوافق مع الدراسات العالمية المنشورة سابقاً [23,22,21].

وباستخدام اختبار منحني (ROC) تم حساب القيم الحدية (cutoffs) لكالبروتكتين البراز التي تحقق أعلى حساسية ونوعية، والقيم التنبؤية الإيجابية (PPV) والسلبية (NPV) لدى كلٍّ من المجموعات المرضية الثلاث مقارنةً بمجموعة الشاهد. وكانت النتائج كالتالي:

- مجموعة (IBD): كانت القيمة الحدية المثلى ≤89.5 مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 90.5%، 100% على التوالي (PPV: 100%، NPV: 88.9%).
- مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ (عدا IBD): كانت القيمة الحدية المثلى ≤34.5 مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 73.2%، 81.2% على التوالي (PPV: 90.9%، NPV: 54.2%).
- مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: كانت القيمة الحدية المثلى ≤24.5 مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 78.9%، 62.5% على التوالي (PPV: 71.4%، NPV: 71.4%).
- وكلما رفعنا القيم الحدية للمجموعات المرضية أعلى مما ذكر، ارتفعت نوعية الاختبار ونقصت حساسيته (والعكس صحيح).

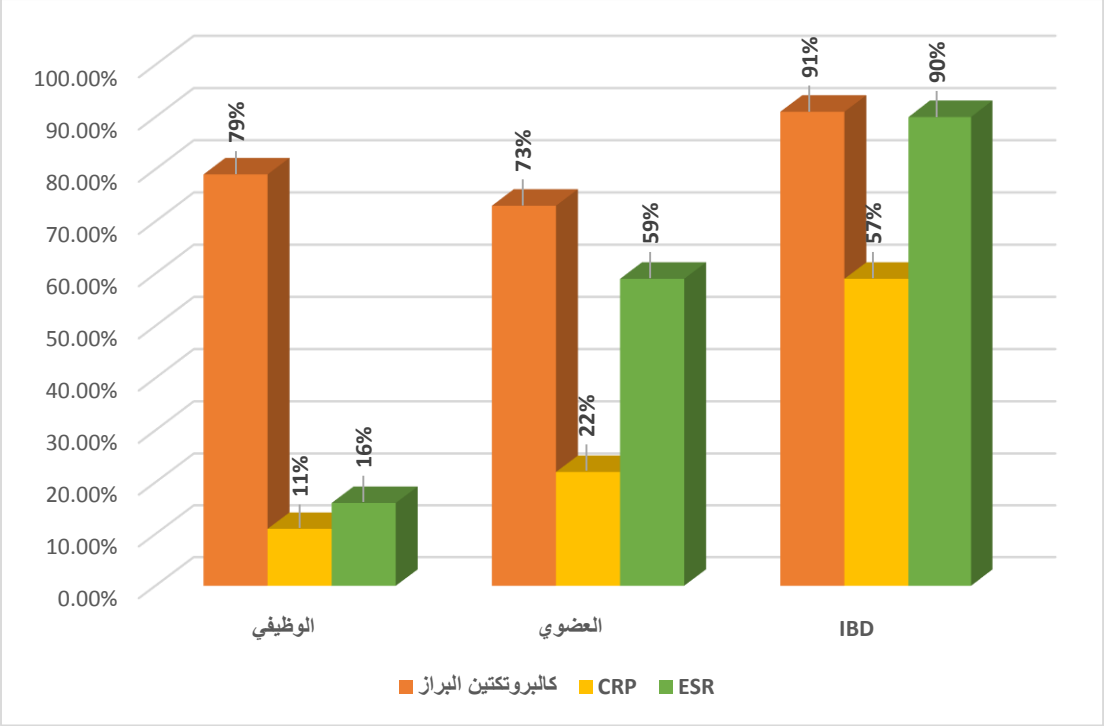
- ونلاحظ مما سبق أن اختبار عيار كالبروتكتين البراز يمكن أن يكون مشعراً ممتازاً للتنبؤ بالإصابة بأدواء الأمعاء الالتهابية وبدرجة أقل لكن جيدة لتحديد وجود مرض عضوي (غير IBD) أو وظيفي كسبب للألم البطني المزمن.

وأما بالنسبة للمشعرات الالتهابية الأخرى (CRP، ESR)، فقد ارتفعت قيم (ESR) وازدادت نسبة إيجابية (CRP) لدى مجموعتي الألم البطني عضوي المنشأ و (IBD) مقارنة بمجموعة الألم البطني الوظيفي. مع وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعة (IBD) وباقي المجموعات.

جدول (20): مقارنة نتائج اختبارات كالبروتكتين البراز، ESR، CRP بين مجموعات مرضى الدراسة

الاختبار	المجموعة		
	الوظيفي	العضوي	IBD
كالبروتكتين البراز(مكغ/غ): وسيط (مجال مئوي 25-75)	35(25-51)	110(27-191.5)	783(278-1000)
ESR(ملم/سا): وسيط (مجال مئوي 25-75)	7(5-9)	11(7-15)	17(14.5-30.5)
CRP(%): إيجابي/سلبي	89/11	78/22	43/57

وبالمقارنة بين الاختبارات الثلاثة مع اعتبار الاختبار إيجابياً بحال (ESR>10ملم/سا، كالبروتكتين البراز≥القيمة الحدية حسب كل مجموعة في الدراسة)؛ نلاحظ ارتفاع نسبة إيجابية اختبار كالبروتكتين البراز مقارنة باختباري (CRP، ESR) لدى المجموعات الثلاث، وتقارب نسبة الإيجابية بين كالبروتكتين البراز و (ESR) لدى مرضى (IBD) مع أفضلية طفيفة للكالبروتكتين.



مخطط (14): مقارنة نسبة إيجابية اختبارات كالبروتكتين البراز، ESR، CRP بين مجموعات مرضى الدراسة *الاختبار إيجابي بحال (ESR>10، كالبروتكتين البراز>القيمة الحدية حسب كل مجموعة في الدراسة)

وبالعودة للدراسات العالمية المنشورة حتى الآن (وهي قليلة عند الأطفال) فإنه قد تم اعتماد العديد من القيم الحدية لعيار كالبروتكتين البراز، ومعظمها كانت 50 مكغ/غ أو 100 مكغ/غ.

من هذه الدراسات نذكر دراسة Berni Canani et al في إيطاليا عام 2004 [21] شملت 281 طفلاً مريضاً و76 طفلاً سليماً (بأعمار تراوحت بين 13–216 شهراً). بلغت القيمة الوسطية للكالبروتكتين بالبراز لدى الأصحاء 28 مكغ/غ، وارتفعت القيم لدى جميع المصابين باضطرابات التهابية بمخاطية الجهاز الهضمي وبشكل خاص لدى مرضى (IBD). بينما أظهر جميع المرضى المصابين باضطرابات وظيفية أو أمراض غير التهابية قيماً طبيعيةً. وكانت القيمة الحدية المثالية للتفريق بين المرضى المصابين باضطرابات عضوية التهابية وبين المرضى المصابين باضطرابات وظيفية أو الأطفال الأصحاء 102.9266 مكغ/غ، بحساسية 73.54% ونوعية 97.89% (PPV: 97.89%، NPV: 73.54%). ويمكن تفسير الاختلاف الطفيف عن نتائج دراستنا بسبب الفرق بالمجال العمري الذي استثنى الأطفال بعمر أصغر من 4 سنوات في دراستنا.

وفي دراسةٍ أخرى من قبل Pieczarkowski et al في بولندا عام 2016 [22] وهي مشابهةٌ لدراستنا إلى حدّ ما، شملت 163 طفلاً (بعمرٍ وسطيّ 13 سنة) منهم 22 طفلاً سليماً. وكانت قيم كالبروتكتين البراز منخفضة (أقل من 100 مكغ/غ) لدى جميع الأطفال الأصحاء والمصابين باضطراب هضمي وظيفي، وأيضاً لدى حوالي 91% من الأطفال المرضى المصابين باضطراب عضوي. بينما ارتفعت القيمة الوسطية للكالبروتكتين بالبراز لدى مرضى (IBD) لتصل حتى (1191.5 مكغ/غ). وبلغت القيم الوسطية لكالبروتكتين البراز لدى الأصحاء، والمصابين باضطراب وظيفي، والمصابين باضطراب عضوي ما يلي: (25.1–22.15–32.3 مكغ/غ) على التوالي. وتم اعتبار القيمة الحدية لتشخيص الأمراض الهضمية غير الوظيفية >45 مكغ/غ حيث بلغت الحساسية 83.8% والنوعية 85.9%. وبافتراض قيمة حدية أعلى لكالبروتكتين البراز >100مكغ/غ ارتفعت نوعية الاختبار حتى 90% وانخفضت الحساسية حتى 78% (PPV: 80%، NPV: 88%). وهي أخفض قليلاً من النتائج في دراستنا. وتبين أن لعيار الكالبروتكتين بالبراز أهميةً تفوق باقي المشعرات المدروسة (عيار TNF البراز، عيار CRP المصل) بالتفريق بين الاضطرابات الهضمية الوظيفية والعضوية، وبشكلٍ مشابهٍ لدراستنا بما يخصّ عيار CRP المصل.

وبدراسةٍ ثالثةٍ في إسبانيا عام 2007 من قبل Bonnín Tomàs et al [23] شملت 47 طفلاً (بعمر وسطي 10.1 سنة)، منهم 13 طفلاً مصاباً باضطرابات وظيفية بالجهاز الهضمي، و34 طفلاً مصاباً باضطرابات عضوية. إضافةً لوجود 13 طفلاً سليماً كمجموعة شاهدٍ في الدراسة. وكان متوسط قيم كالبروتكتين البراز لدى مرضى (IBD) (1219 مكغ/غ) وكان أعلى من المصابين بالاضطرابات الوظيفية (20 مكغ/غ)، وأعلى أيضاً من المصابين بالأمراض العضوية (باستثناء IBD) (113 مكغ/غ)، وكذلك أعلى من الأطفال الأصحاء (25 مكغ/غ) وبفروقٍ هامة إحصائياً. وبشكل مماثل لدراستنا وبأرقام متقاربة مع القيم الوسطية للكالبروتكتين لدينا.

جدول (21): مقارنة نتائج الدراسة لدينا مع الدراسات العالمية السابقة

الدراسة	السنة	عدد أفراد العينة		المجال العمري (سنوات)	القيمة الوسطية لعيار كالبروتكتين البراز (مكغ/غ)				
		شاهد	مرضى		الشاهد	الوظيفي	العضوي	IBD	IBD cut off
Berni Canani et al ، إيطاليا	2004	76	281	18-1	28	-	-	-	102.9
Pieczarkowski et al ، بولندا	2016	22	141	18-4	25.1	22.15	32.3	1442	-
Bonnín Tomàs et al ، إسبانيا	2007	13	47	0.25-15.3	25	20	112.6	1218.9	-
دراستنا	2020	16	81	13-4	20	35	110	783	89.5

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية الثلاث نلاحظ أن دراستنا تدعم نتائج الدراسات العالمية السابقة، والتي تبيّن جميعها دور عيار كالبروتكتين البراز المساعد للأطباء في التفريق ما بين الأمراض العضوية ومنها (IBD) وبين الاضطرابات الوظيفية الأخرى للجهاز الهضمي. مع وجود بعض الفروق في قيم كالبروتكتين البراز التي قد تُفَسَّر بسبب الاختلاف في تصميم الدراسات، حجم العينات والمجال العمري لكل دراسة.

- **محددات وصعوبات الدراسة:**

- جائحة مرض فيروس كورونا المستجد (COVID-19) وما نجم عنها من ظروف حجرٍ صحيّ ومنعٍ للتجول مما أدى لضعف التواصل مع المرضى ومتابعتهم، إضافةً لتخوّفهم من مراجعة المشفى مما أثر على حجم جمهرة البحث والعينة المدروسة.
- عدم توافر اختبار معايرة كالبروتكتين البراز ضمن مشفى الأطفال الجامعي، وصعوبة إجرائه لدى بعض المرضى بسبب الوضع الاقتصادي وخصوصاً بعد جائحة مرض (COVID-19).

الفصل الرابع–الاستنتاجات (CONCLUSIONS):

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- تكون تراكيز كالبروتكتين البراز منخفضةً لدى الأصحاء. وارتفاعها يترافق مع احتمالية أعلى للإصابة باضطراب عضوي ويسمح باستبعاد الاضطرابات الوظيفية.
- إن عيار كالبروتكتين البراز غير مرتبط بالجنس أو بالعمر، سواء عند الأطفال الأصحاء أو المرضى، ضمن المجال العمري للدراسة 4–14 سنة.
- إن اختبار معايرة كالبروتكتين البراز مشعرٌ ممتاز لتنبّؤ الإصابة بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) بحساسية ونوعية بلغتا (90.5%، 100%) على التوالي، وذلك عند القيمة الحدية (cutoff) ≤89.5 مكغ/غ وبقيمة تنبؤية إيجابية (PPV) 100% وسلبية (NPV) 88.9%. وبالتالي يمكن استخدام عيار كالبروتكتين البراز كاختبار مسحي لاستبعاد الأسباب العضوية للألم البطني المزمن عند الأطفال (بحال سلبيته) وبشكل خاص (IBD). لكنه لا يفيد بالتمييز بين أنواع (IBD)، وهو غير نوعي للإصابة بها حيث ترتفع تراكيزه أيضاً عند الإصابة باضطرابات عضوية والتهابية أخرى في السبيل الهضمي.
- يمتلك عيار كالبروتكتين البراز أفضليةً مقارنةً بالمشعرات الالتهابية الأخرى (ESR، CRP).
- وبالتالي يمكن اعتبار اختبار معايرة كالبروتكتين البراز وسيلة تشخيصية بسيطة، سريعة، غير غازية وذات موثوقية. وتساعد بالتمييز بين (IBD)، باقي أمراض السبيل الهضمي العضوية واضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية التي قد تكون سبباً للألم البطني المزمن عند الأطفال. وهو يسمح بانتقاء الأفراد المرضى الذين يعانون من أعراض هضمية غير نوعية كالألم البطني المزمن، والذين هم بحاجة لاستقصاءات أخرى قد تكون غازية وأكثر تكلفة (كالتنظير الهضمي). وبالمقابل، تجنيب الأطفال المصابين باضطرابات وظيفية من التعرض لاختباراتٍ وفحوصٍ هم بغنًى عنها.

الفصل الخامس–المقترحات والتوصيات

(SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS):

- توسيع استخدام اختبار معايرة كالبروتكتين البراز كوسيلة مسحية تساهم بانتقاء الأطفال المصابين بأمراض التهابية بالسبيل الهضمي وبحاجة لاستقصاءات تشخيصية أخرى (كالتنظير الهضمي)، واستبعاد المصابين بالاضطرابات الوظيفية.
- العمل على توفير اختبار معايرة كالبروتكتين البراز ضمن مخابر مشفى الأطفال الجامعي، وذلك لأهميته كأداة مساعدة بالمقاربات التشخيصية للأطفال المراجعين بأعراض هضمية، إضافة لسهولة الإجراء والتكلفة المنخفضة نسبياً.
- على الرغم من الحساسية والنوعية العالية لاختبار معايرة كالبروتكتين البراز، إلا أنه يجب مقاربة الأطفال المرضى بشكل متكامل خصوصاً بحال وجود عوامل إنذارية توجه بضرورة التداخل المستعجل بإجراءات غازية أكثر.
- إجراء بحوث ودراسات أخرى (على عينات أكبر ومجالات عمرية أوسع) لتحقيق الإجماع على القيم الحدية لعيار كالبروتكتين البراز (وبخاصة لدى الأطفال الأصغر سناً). إضافة لدراسة دور كالبروتكتين البراز ليس فقط بالمساهمة بالتشخيص، وإنما بتحديد شدة المرض والإنذار، ومراقبة الشفاء والنكس.
- إجراء بحوث مستقبلية على كالبروتكتين المصل وسوائل الجسم الأخرى التي قد يتواجد فيها الكالبروتكتين، ومقارنة فائدتها مع عيار كالبروتكتين البراز.

المراجع (REFFERENCES):

1. Benninga, M. A., Vlieger, A. M., & Rutten, J. M. T. M. (2018). Chronic Abdominal Pain: Including Functional Abdominal Pain, Irritable Bowel Syndrome, and Abdominal Migraine. In R. E. Kleinman, O.-J. Goulet, G. Mieli-Vergani, B. L. Shneider, P. M. Sherman, & I. R. Sanderson (Eds.), **Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management** (6th ed., pp. 2717–2778). North Carolina: USA. People's Medical Publishing House-USA.

2. Chogle, A., & Saps, M. (2016). Chronic Abdominal Pain of Childhood and Adolescence. In R. Wyllie, J. S. Hyams, & M. Kay (Eds.), **Pediatric gastrointestinal and liver disease** (5th ed., pp. 59–73). Philadelphia: USA. Elsevier.

3. Fishman, M. B., Chacko, M. R., & Aronson, M. D. (2020, April 23). **Chronic abdominal pain in children and adolescents: Approach to the evaluation**. UpToDate [Website]. https://www.uptodate.com/contents/chronic-abdominal-pain-in-children-and-adolescents-approach-to-the-evaluation. [Accessed on May, 06, 2020]

4. Korterink, J., Devanarayana, N. M., Rajindrajith, S., Vlieger, A., & Benninga, M. A. (2015). Childhood functional abdominal pain: Mechanisms and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 12(3), 159–171.

5. Hyman, P. E. (2016). Chronic and recurrent abdominal pain. **Pediatrics in Review**, 37(9), 377–390.

6. Rajindrajith, S., Zeevenhooven, J., Devanarayana, N. M., Perera, B. J., & Benninga, M. A. (2018). Functional abdominal pain disorders in children. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, 12(4), 369–390.

7. Collins, B. S., & Thomas, D. W. (2007). Chronic abdominal pain. **Pediatrics in Review**, 28(9), 323–331.

8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. (2005). Chronic abdominal pain in children. **PEDIATRICS**, 115(3), 812–815.

9. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. (2005). Chronic abdominal pain in children. **PEDIATRICS**, 115(3), e370–e381.

10. Reust, C., & Williams, A. (2018). Recurrent Abdominal Pain in Children. **American Family Physician**, 97(12), 785–793.

11. Korterink, J. J., Diederen, K., Benninga, M. A., & Tabbers, M. M. (2015). Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. **PLOS ONE**, 10(5).

12. Yarger, E., & Sandberg, K. (2020). Updates in diagnosis and management of chronic abdominal pain. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, 50(8). [In press 2020].

13. Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. **Gastroenterology**, 150(6), 1262–1279.

14. Fagerberg, U. L. (2007). **Fecal calprotectin in children with special reference to inflammatory bowel disease.** [Doctoral thesis]. Department of Women's and Children's Health. Karolinska Institute. Stockholm, Sweden. p.1-8.

15. Pathirana, W., Chubb, S. P., Gillett, M. J., & Vasikaran, S. D. (2018). Faecal Calprotectin. **The Clinical biochemist. Reviews**, 39(3), 77–90.

16. Jeong, S. J. (2019). The role of fecal calprotectin in pediatric disease. **Korean Journal of Pediatrics**, 62(8), 287–291.

17. Koninckx, C. R., Donat, E., Benninga, M. A., Broekaert, I. J., Gottrand, F., Kolho, K. L., et al. (2021). The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, 72(4), 617–640.

18. Korndörfer, I. P., Brueckner, F., & Skerra, A. (2007). The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. **Journal of molecular biology**, 370(5), 887–898.

19. Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & van Tilburg, M. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. **Gastroenterology**, 150(6), 1456–1468.

20. Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, 58(6), 795–806.

21. Berni Canani, R., Rapacciuolo, L., Romano, M. T., Tanturri de Horatio, L., Terrin, G., Manguso, F., et al. (2004). Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. **Digestive and liver disease:**

official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 36(7), 467–470.

22. Pieczarkowski, S., Kowalska-Duplaga, K., Kwinta, P., Tomasik, P., Wędrychowicz, A., & Fyderek, K. (2016). Diagnostic Value of Fecal Calprotectin (S100 A8/A9) Test in Children with Chronic Abdominal Pain. **Gastroenterology research and practice**, 2016, 8089217.

23. Bonnín Tomàs, A., Vila Vidal, M., & Rosell Camps, A. (2007). Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional [Fecal calprotectin as a biomarker to distinguish between organic and functional gastrointestinal disease]. **Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva**, 99(12), 689–693.

الملاحق (APPENDICES):

ملحق رقم (1): نموذج استمارة المشاركين بالدراسة:

رقم الاستمارة: .....

الجنس: .....

تاريخ الولادة: .....

العنوان: ..... **رقم الهاتف: .....**

رقم الإضبارة: .....

الشكوى الرئيسية: .....

القصة المرضية والأعراض المرافقة: .....

الوظائف الفيزيولوجية، والأداء المدرسي، والأنشطة اليومية: .....

الفحص السريري: .....

مخبرياً:

ESR	CRP	–	PLT	HB	N	L	WBC
AST	ALT	CREAT	UREA	CA	CL	K	NA
Stool occult blood	HP stool antigen	fecal calprotectin	Stool O&P	AMYLASE	tTg IgA	ASCA	P–ANCA

شعاعياً وتنظيرياً: .....

التشريح المرضي للخزعات: .....

التشخيص: .....

ملحق رقم (2): نموذج الموافقة المستنيرة للمشاركين بالدراسة:

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري–قسم الأطفال

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه "القيمة التشخيصية للكالبروتكتين بالبراز لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن" على النحو الاتي:

أنا الطبيب فراس وليد الخوري في قسم الأطفال في كلية الطب البشري –جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة دور عيار الكالبروتكتين بالبراز كوسيلة تشخيصية غير غازية مساعدة بتحديد سبب الألم البطني المزمن لدى الأطفال. ويتضمن هذا البحث إجراء مايلي:

1- أخذ قصة مرضية مفصلة.
2- إجراء فحص سريري كامل للطفل.
3- إجراء فحوص مخبرية واستقصاءات شعاعية وتنظيرية حسب الحاجة.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة تفيد بتطوير الوسائل التشخيصية للألم البطني المزمن عند الأطفال وتحديد فائدة عيار كالبروتكتين البراز بالتشخيص. وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقاماً دون ذكر أسماء). وأتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

توقيع ولي أمر الطفل: ..... التاريخ: .....

Abstract

Introduction: Chronic abdominal pain is one of the most common and most important complaints in children and adolescents, and it forms a diagnostic challenge for too many clinicians. In practice, there have been many expensive and invasive diagnostic investigations being done with no necessarily. Avoidance of those procedures is a key importance for doctors now, and there is ongoing research for simple, easy tests that help in making diagnosis. There are growing evidences showing the importance of fecal calprotectin assay as a simple, non-invasive marker in defining the cause of chronic abdominal pain, and in differentiating functional from organic (specially IBD) gastrointestinal diseases which need more investigations (e.g. endoscopy, ... etc.).

Objectives: The aim of the study is to establish whether fecal calprotectin concentration (FCC) may be useful in children with chronic abdominal pain to differentiate between functional gastrointestinal disorders and organic gastrointestinal disorders.

Methods: The study took a place in Children's University Hospital in Damascus over a period of one year (starting from February 2020). It included 97 children (with median age of 7 years); 81 children with chronic abdominal pain and 16 healthy children as control. FCC was measured using ELISA assay to all children in study. According to final diagnosis, children with chronic abdominal pain were assigned to three study groups; group of functional abdominal pain disorders: 19 children, group of organic gastrointestinal disorders (other than IBD): 41 children, group of children with IBD: 21 children.

Results: FCCs were low in control group and group of functional disorders with median values of 20 mcg/g and 35 mcg/g respectively. All FCCs were below 50 mcg/g in control group, and most of them below 100 mcg/g in group of functional disorders. Meanwhile FCCs were elevated in group of organic disorders with median value of 110 mcg/g, and in children with IBD they were markedly elevated with median value of 783 mcg/g. Significant differences in FCCs were found between the study groups. The cut off value of FCC to predict IBD was ≥89.5 mcg/g (with sensitivity of 90.5%; and 100% specificity).

Conclusion: FCC is an excellent parameter allowing for differentiation between IBD, other inflammatory gastrointestinal disorders, and functional gastrointestinal disorders. High FCC is associated with a high probability of inflammatory gastrointestinal disorders, and it allows excluding functional gastrointestinal disorders.

Keywords: chronic abdominal pain, children, fecal calprotectin, inflammatory bowel disease, functional disorders.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics

Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Children with Chronic Abdominal Pain

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

By

Firas Waleed Al Khoury

Supervisor

Prof. Dr. Lina Khouri

Head of the Department of Pediatrics

Faculty of Medicine, Damascus University

2021