الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين نقص الكثافة المعدنية العظمية و داء كرون

The Relationship between low bone mineral density and Crohn's disease

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في الأمراض الباطنة العامة

رئاسة القسم الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

بإشراف الأستاذ الدكتور
مازن مصري زاده

إعداد طالب الدراسات العليا
رهف العبد الوهاب

2019 م

فهرس المحتويات

العنوان :	رقم الصفحة :
الملخّص	6
Abstract	7
الفصل الأول : المقدّمة النظريّة	8
1- مقدّمة	9
2- الوبائيات	10
3- السببية (Etiology)	12
4- الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology)	13
5- التظاهرات السريرية (Clinical manifestations).....	16
6- التشخيص (Diagnosis)	20
7- تحديد فعالية المرض (Assessment of disease activity)	24
8- الإنذار (Prognosis).....	25
9- الكثافة المعدنية العظمية في داء كرون	27
الفصل الثاني : الدراسة العمليّة	32
خلفية البحث و أهميته	33
هدف البحث	33
عينة البحث	34
مواد و طرق إجراء البحث	35
النتائج	40
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية	61
الاستنتاجات	65
التوصيات	66
المراجع	67

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1) : مشعر فعالية داء كرون (Crohn's Disease Activity Index)(CDAI) 24
الجدول (2) : تعريف WHO لقلة العظم و هشاشة العظم 29
الجدول (3) : توزّع أفراد البحث وفقاً للفئات العمرية..... 41
الجدول (4) : توزّع أفراد البحث وفقاً لجنس المريض..... 42
الجدول (5) : توزّع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين 43
الجدول (6) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفئات BMI 44
الجدول (7) : توزّع أفراد البحث وفقاً لموقع المرض في الجهاز الهضمي 45
الجدول (8) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفعالية المرض عند دخول الدراسة 46
الجدول (9) : توزّع أفراد البحث وفقاً لاستخدام الستيروئيدات 47
الجدول (10) : نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى أفراد البحث 48
الجدول (11) : توزّع أفراد البحث وفقاً لنتائج قياس BMD 49
الجدول (12) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و جنس المريض 50
الجدول (13) : مقارنة متوسط العمر بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD 51
الجدول (14) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و حالة التدخين 52
الجدول (15) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و فعالية المرض 53
الجدول (16) : العلاقة بين نتائج قياس BMD وموقع المرض 54
الجدول (17) : مقارنة متوسط BMI بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD 55
الجدول (18) : العلاقة بين نتائج قياس BMD ومشعر كتلة الجسم 55
الجدول (19) : مقارنة متوسط المشعرات الالتهابية حسب نتائج قياس BMD 57
الجدول (20) : مقارنة متوسط مدّة تشخيص داء كرون حسب نتائج قياس BMD 58
الجدول (21): العلاقة بين استخدام الستيروئيدات القشرية ونتائج قياس الكثافة العظمية 59
الجدول (22) : مقارنة متوسط T-score حسب موقع قياس BMD وفقاً لاستخدام الستيروئيدات القشرية.... 60

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1) : ورم حبيبي كولوني لدى مريض بداء كرون ، تلوين هيماتوكسيلين –أيورين 13
الشكل (2) : صورة أثناء تنظير الكولون لقرحة كبيرة و التهاب في الكولون النازل لمريض بداء كرون..... 14
الشكل (3) : منظر أثناء تنظير البطن يصوّر الدهون الزاحفة على طول مساريقا اللفائفي الانتهائي 15
الشكل (4) : الموجودات التنظيرية في داء كرون..... 21
الشكل (5) : تقرّح في الأمعاء الدقيقة كما يشاهد خلال تنظير هضمي بالكبسولة..... 22
الشكل (6) : نموذج لتقرير المسح بال DEXA لعنق الفخذ عند شخص طبيعي..... 29
الشكل (7) : الإشارة المناعية العظمية – المعوية 30
الشكل (8) : جهاز قياس الكثافة المعدنية العظمية بتقنية DEXA المستخدم في البحث..... 36
الشكل (9) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث..... 38
الشكل (10) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 39
الشكل (11) : توزّع أفراد البحث وفقاً للفئات العمرية..... 41
الشكل (12) : توزّع أفراد البحث وفقاً لجنس المريض..... 42
الشكل (13) : توزّع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين..... 43
الشكل (14) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفئات BMI 44
الشكل (15) : توزّع أفراد البحث وفقاً لموقع المرض في الجهاز الهضمي 45
الشكل (16) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفعالية المرض عند دخول الدراسة 46
الشكل (17) : توزّع أفراد البحث وفقاً لاستخدام الستيروئيدات 47
الشكل (18) : توزّع أفراد البحث وفقاً لنتيجة قياس BMD 49
الشكل (19) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و جنس المريض 50
الشكل (20) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و حالة التدخين 52
الشكل (21) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و فعالية المرض 53
الشكل (22) : العلاقة بين نتائج قياس BMD وموقع المرض 54
الشكل (23) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و BMI 56

جدول الإختصارات

IBD	Inflammatory bowel disease
CD	Crohn's disease
UC	Ulcerative colitis
NSAIDS	Non – steroidal anti inflammatory drugs
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
TNF-α	Tumor necrosis factor – alpha
GGT	Gamma-glutamyl transferase
CBC	Complete blood count
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
CRP	C – reactive protein
SBFT	Small bowel follow-through
CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
CTE	Computed tomography enterography
ACG	The American College of Gastroenterology
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CDAI	Crohn's disease activity index
BMD	Bone mineral density
OP	Osteoporosis
DEXA	Dual – Energy X-Ray Absorptiometry
WHO	The world health organization
OPG	Osteoprotegerin
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
PTH	Parathyroid hormone
MBD	Metabolic bone disease
BMI	Body mass index
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

الملخّص

الخلفية : داء كرون (CD) هو مرضٌ التهابيٌّ مزمنٌ. إنّ مرضى داء كرون معرّضون لخطر حدوث المرض العظمي الاستقلابي (MBD).

الهدف : هدت هذه الدراسة إلى تقييم وجود الداء العظمي الاستقلابي لدى مرضى داء كرون وتحديد العوامل السببية المحتملة.

المواد و الطرق : أجريت هذه الدراسة المقطعية – العرضية الاستهلالية في مستشفيي الأسد و المواساة الجامعيين، دمشق، سوريا خلال الفترة ما بين آب 2018 – آب 2019. شملت هذه الدراسة 110 مرضى بتشخيص داء كرون مثبت. تمّ قياس الكثافة المعدنية العظمية (BMD) للفقرات القطنية وعنق الفخذ باستخدام طريقة (DEXA) (مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة). تم إجراء تحليل البروتين الارتكاسي - C (CRP) وسرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) لجميع المرضى. أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS .

النتائج : من بين مرضى CD البالغ عددهم 110، عانى 26 مريض (23.5%) من قلة العظم (osteopenia) و 17 مريض (15.5%) من ترقق العظم (osteoporosis)، حسب تقييم T-score. لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً في نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون بين الذكور و الإناث ، التدخين، موقع المرض أو مدّة تشخيص المرض . أظهرت دراستنا أن انخفاض الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون يترافق مع متوسط عمر أكبر، المرض الفعال، مشعر كتلة الجسم المنخفض، ارتفاع المشعرات الالتهابية واستخدام الستيروئيدات القشرية السكرية لأكثر من 3 أشهر خلال العام الفائت.

الخلاصة : بين المرضى السوريين المصابين بداء كرون ، يترافق العمر المتقدم، المرض الفعال، ارتفاع المشعرات الالتهابية ،انخفاض مشعر كتلة الجسم و استخدام الستيروئيدات مع زيادة خطر الإصابة بأمراض العظام الاستقلابية . قد تساعد هذه النتائج في تحديد المرضى المعرضين بشكلٍ كبيرٍ لخطر الإصابة بأمراض العظام الاستقلابية وقد تساعد في تنفيذ العلاجات المناسبة في الوقت المناسب وتحسين نوعية الحياة على المدى الطويل.

كلمات مفتاحية : داء كرون ، الكثافة المعدنية العظمية ، قلة العظم ، ترقق العظم.

Abstract

Background: Crohn's disease (CD) is a condition that is characterized by chronic inflammation. Patients with CD are at risk of developing metabolic bone disease.

Aim : The aim was to evaluate the presence of metabolic bone disease (MBD) in patients with Crohn's disease (CD) and to identify potential etiologic factors.

Materials and Methods : This was a prospective cross-sectional study conducted at Al-mwasat and Al-Assad University Hospitals , Damascus , Syria , during the period between August 2018 – August 2019. The study enrolled 110 patients with CD . The lumbar spine and femoral neck BMDs were determined using a dual-energy x-ray absorptiometry . The C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) values were also noted. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Results : Of the 110 patients with CD, 26 (23.5%) had osteopenia and 17 (15.5%) had osteoporosis, as assessed by T-score . No statistically significant association was found in BMD measurements among male or female patients, smoking, location or duration of the disease . Our study showed that low bone mineral density in Crohn's disease patients was associated with greater mean age, active disease, low body mass index, elevated inflammatory markers and the use of glucocorticosteroids for more than 3 months during the past year.

Conclusion : Among Syrian patients with CD, Advanced age, active disease, elevated inflammatory markers, decreased body mass index and use of steroids are associated with an increased risk of metabolic bone disease. These findings may help identify patients at particularly high risk of metabolic bone disease and may help implement appropriate therapies in a timely manner and improve long-term quality of life.

Keywords: Crohn's disease, Bone mineral density, Osteopenia , Osteoporosis.

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1-مقدمة (Introduction)

داء كرون (Crohn's disease) (CD) هو مرضٌ مجهولُ السببِ يتميّزُ بحدثيةٍ التهابيةٍ عابرةٍ للجدار (transmural) في الجهاز الهضمي . يُشار إليه مع التهاب الكولون القرحي باسم الداء المعوي الالتهابي (IBD) . يُمكن أن يصيبَ داء كرون أيّ جزءٍ من الجهاز الهضمي ابتداءً من الفم وصولاً إلى فتحة الشرج . غالباً ما يختبرُ المرضى فتراتٍ من النكس العرضي و الهوادةِ (الهجوع) [1].

- يملك قرابة 80% من المرضى إصابةً في الأمعاء الدقيقة ، عادةً في اللفائفي البعيد ، و يملك ثلث المرضى التهاب لفائفي (ileitis) معزول .

- يُعاني قرابة 50% من المرضى من التهاب كولون و لفائفي (ileocolitis) و الذي يشير إلى حدثيةٍ التهابيةٍ في الكولون و اللفائفي .

- يملك قرابة 20% من المرضى مرضاً مقتصراً على الكولون . على خلاف الإصابة المستقيمية لدى مرضى التهاب الكولون القرحي (UC) ، فإنّ نصف مرضى داء كرون مع إصابة كولونية لا يعانون من أذيةٍ في المستقيم .

- يملك ما يقرب من ثلث المرضى إصابةً ما حول الشرج (perianal) .

- يملك 5 – 15% من المرضى إصابةً رئيسيةً في الفم أو المنطقة المعدية العفجية ، في حين يعاني قليلٌ من المرضى من إصابةٍ في المري و الأمعاء الدقيقة القريبة .

2- الوبائيات (Epidemiology)

2-1- إحصائيات الولايات المتحدة الأمريكية

في عام 1998 ، تمَّ تقدير انتشار داء كرون في الولايات المتحدة بحوالي 8 حالات لكل 100 ألف من السكان [2] . قدّرَ تحليلٌ لاحقٌ أنّ انتشار داء كرون ما بين 2003 - 2004 كان عند البالغين 201 حالة لكل 100 ألف شخص و عند الأطفال 43 لكل 100 ألف [3] .

قد يكون انتشار داء كرون أكثرَ في المناطق المدنية مقارنةً بالمناطق الريفية [4] . يُعتَقَدُ أنّ الانتشار أكبر لدى الفئات الاجتماعية - الاقتصادية العليا مقارنةً بالفئات الاجتماعية - الاقتصادية الأقل ، و هو فرقٌ من المُرجَّح أنّهُ يتأثّر بزيادة فرص الحصول على الرعاية الصحية ، بالرغم من أنّ العوامل الوراثية و البيئية قد تلعب أيضاً دوراً [5].

2-2- الإحصاءات الدولية

في أوروبا و أمريكا الشمالية ، هنالكَ تدرّجٌ من الشمال إلى الجنوب في تواتر انتشار داء كرون بين السكان . يرتبط هذا الاختلاف في الحدوث بتواترٍ أعلى لداء كرون في المناخات المعتدلة و المناطق الصناعية في العالم مثل أوروبا الغربية و أمريكا الشمالية [6].
يبلغ معدّل الحدوث الإجمالي لداء كرون في أوروبا حوالي 5.6 لكل 100 ألف نسمة (7 لكل 100 ألف شخص في المناطق الشمالية مقابل 3.9 في المناطق الجنوبية) [7].
في معظم بلدان أوروبا الغربية ، استقرّ الحدوث أو ازداد قليلاً . يتم الإبلاغ عن الزيادات في بعض المناطق التي ترتفع فيها معدلات الإصابة (كالدنمارك و السويد) . أفادت دراسات سابقة أجريت في الثمانينات من القرن الماضي عن معدّل حدوث 4.1 لكل 100 ألف شخص سنوياً ، في حين تشير بيانات 2003-2005 إلى معدّل حدوث 8.6 لكل 100 ألف شخص سنوياً [8] .

في آسيا ، يتراوح معدّل الحدوث ما بين 0.5 - 4.2 حالة لكل 100 ألف شخص [9]. في اليابان ، هناك حوالي 40 ألف مريض مصاب بداء كرون (حوالي 27 لكل 100 ألف شخص) [10].

يبدو أن أدنى المعدلات المسجلة للحالات الجديدة هي في جنوب إفريقيا (0.3-2.6 حالة لكل 100 ألف شخص) و أمريكا اللاتينية (0 - 0.03 حالة لكل 100 ألف شخص) [4].

2-3- الوبائيات المتعلّقة بالعمر ، الجنس و العرق

يملك السنّ الذي يبدأ فيه داء كرون توزّعاً ثنائياً . تحدث الذروة الأولى بعمر ما بين 15 إلى 30 عامًا (الفترة المتأخرة من المراهقة و الفترة الباكرة من البلوغ) ، و تحدث الذروة الثانية بشكلٍ رئيسيٍّ لدى النساء بعمر ما بين 60 إلى 70 عاماً .
و مع ذلك ، تبدأ معظم الحالات قبل عمر 30 عاماً ، و يتمّ تشخيص ما يقرب من 20-30 % من جميع مرضى داء كرون قبل سن 20 سنة . يتمّ تشخيص النسبة الأكبر من داء كرون الكولوني و الذي يصيب الأمعاء البعيدة في المرضى الأكبر سناً ، في حين أنّ المرضى الأصغر سناً يعانون من مرضٍ معويٍّ بالدرجة الأولى [4] .

بشكلٍّ عامٍ ، إنّ تواتر داء كرون متشابهٌ عند الذكور و الإناث ، أظهرت بعض الدراسات غلبةً بسيطةً للإناث مع معدّل إناث /ذكور يتراوح من 1/1.1 إلى 1/1.8 [11] .
في داء كرون عند الأطفال ، يكون معدّل الإصابة عند الذكور أعلى منه عند الإناث (معدّل إناث/ذكور يقارب 1.6/1) . في اليابان ، يوجد غلبة للذكور عند البالغين [10] .

تشيرُ التقارير إلى أن داء كرون أكثر شيوعاً بين المرضى البيض مقارنةً بالمرضى السود و نادرٌ لدى الأطفال الآسيويين و اللاتينين . حوالي 20 % من جميع مرضى داء كرون هم من أصل أسود . المعدلات أعلى عند الأفراد من أصلٍ يهوديٍّ ، و خاصة اليهود الأشكناز و اليهود من أصلٍ أوروبيٍّ متوسطيٍّ مقارنةً باليهود الشرقيين أو اليهود من أوروبا الشرقية [12].

3-السببية (Etiology)

لا يزالُ السبب الدقيق لداء كرون مجهولاً . تلعب عوامل وراثية ، ميكروبية ، مناعية ، بيئية ، غذائية ، وعائية و نفسية دوراً ، و كذلك تبيّنَ وجودُ دورٍ للتدخين و استخدام موانع الحمل الفموية و العوامل المضادّة للالتهاب (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) (NSAIDs) [10].
قد يرث المرضى استعداداً لاستجابةٍ مناعيةٍ شاذةٍ لواحدٍ أو أكثر من هذه العوامل المحرّضة[13].
من المرجّح أن التفاعل بين العوامل الوراثية المؤهبة ، العوامل البيئية ، عوامل الثوي و الحدث المُحرِّض ضروريٌّ لحدوث المرض .

وجدت الدراسات أدلّةً دامغةً على وجود خطرٍ وراثي لتطوّر داء كرون . و مع ذلك ، لا تُشَاهَد الوراثة الماندلية الكلاسيكية . تلعب معظم الجينات التي يُعتَقَد أنّها متورّطة في تطوّر المرض دوراً في مناعة الغشاء المخاطي ، و تُشَاهَد منتجاتها في ظهارة الحاجز المخاطي [13] .
عندما تمّ استقصاء جينات داء كرون لأول مرة ، تمّ العثور على ترافق قوي مع الصبغي 16 (الجين IBD1) ، مما أدّى إلى تحديد 3 أشكال متعدّدة النوكليوتيدات (SNPs) في جين NOD2 (يدعى حالياً CARD15) ، و هو الجين الأول الذي تمّ تحديده بوضوحٍ باعتباره جيناً مؤهباً للإصابة بداء كرون .

تعتبرُ العوامل الخمجية مثل المتفطّرات نظيرة السلية ، أنواع الزوائف الزنجارية و أنواع الليستيريا كلها متورّطة في التسبب بداء كرون ، مما يقترح بأنّ الالتهاب المُشاهَد في المرض هو نتيجةٌ لردّ فعلٍ غير وظيفي ، و لكن مناسب ، لمصدرٍ خمجيٍّ [13] .

أظهرت الإنترلوكينات و عامل النخر الورمي – ألفا (TNF-α) أيضًا دوراً في حدثية المرض . يتميز داء كرون بنمط استجابةٍ مناعيةٍ خلويةٍ (الخلايا المساعدة من النوع الأول) (Th1) الذي يؤدّي إلى إنتاج IL-12 و TNF-α و إنترفيرون غاما . أظهر TNF-α أنه يلعب دوراً مهمّاً في الالتهاب في داء كرون . تؤدي زيادة إنتاج TNF-α من قبل البالعات لدى مرضى داء كرون إلى زيادة تركيزاته في البراز، المصل و في الغشاء المخاطي [14].

يبدو أن المؤثّرات البيئية كتدخين التبغ لها تأثيرٌ على داء كرون . فقد تبيّن أن التدخين يضاعف من خطر الإصابة بداء كرون ، في حين أن خطر الإصابة بالتهاب الكولون القرحي يكون أقلّ لدى المدخنين مقارنةً بغير المدخنين أو الذين توقفوا عن التدخين قبل تشخيصهم [15].

اقتُرِحَ أنّ اتباع نظام غذائي غني بالأطعمة الدهنية قد يزيد من خطر الإصابة بداء كرون [16].
لقد ثبت أن المخاوف بشأن لقاح الحصبة و تطوّر المرض لا أساس لها من الصحة [17] .
على الرغم من أنه قد تمّ اقتراح أنّ استئصال الزائدة الدودية لهُ دورٌ وقائيٌّ في التهاب الكولون القرحي، إلّا أنّه ليس عاملاً وقائياً في داء كرون [18].

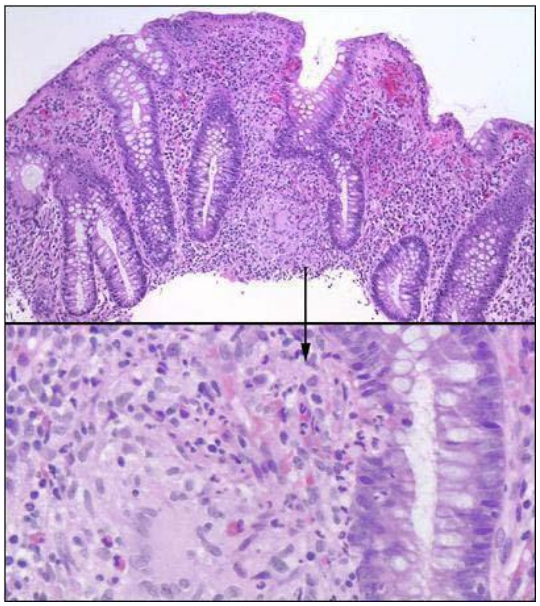
4- الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology) [13] [4]

يعدُّ الالتهاب المزمن الناجم عن تفعيل الخلايا التائية و الذي يؤدّي إلى أذيّة الأنسجة متورّطاً في الآلية الإمراضية لداء كرون .

بعد التفعيل بواسطة تقديم المستضد ، تسيطرُ استجاباتٌ غيرُ مقيّدةٍ للخلايا المساعدة من النوع الأول (Th1) في داء كرون كنتيجةٍ للتنظيم المَعِيب . تحفّز سيتوكينات Th1 مثل إنترلوكين-12 و TNF-α الاستجابةَ الالتهابيةَ . تقومُ الخلايا الالتهابية التي يتم تجنيدها بواسطة هذه السيتوكينات بتحريرِ موادٍ التهابيةٍ غيرِ نوعيةٍ ، بما في ذلك مستقلبات حمض الأراشيدونيك ، البروتياز ، عامل تفعيل الصفيحات و الجذور الحرة ، مما يؤدي إلى أذيةٍ مباشرةٍ للأمعاء.

في دراسة من عام 2012 ، اقترح الباحثون أن الاستعدادات الوراثية للداء المعوي الالتهابي (IBD) تؤدّي إلى عيوبٍ في سلامة و استتباب الحاجز الظهاري ، عيوبٍ في البلعمة الذاتية ، نقصٍ في مستقبلات التعرّف على الأنماط و مشاكلَ في تمايز الخلايا اللمفاوية ، خاصّةً في داء كرون [19] .

مجهرياً ، تبدأ الآفة الأولية كارتشاحٍ التهابي موضّعٍ حول الخبايا ، يليه تقرّحٌ في الغشاء المخاطي السطحي . لاحقاً ، تغزو الخلايا الالتهابية الطبقات المخاطية العميقة و تبدأ بالتعضّي إلى ورمٍ حبيبيٍ غير متجبّنٍ (الشكل 1) . يمتدُّ الورم الحبيبي عبر جميع طبقات الجدار المعوي و إلى المساريقا و العقد اللمفاوية الناحية .



الشكل (1) : ورم حبيبي كولوني لدى مريض بداء كرون، تلوين هيماتوكسيلين –أيورين

يشكّل ارتشاح العدلات داخل الخبايا خرّاجاتٍ خُبيئية (crypt abscesse)، مما يؤدّي إلى تخرّب الخبايا و ضمور الكولون . كذلك يمكن أن تُشاهَد الأذيّة المزمنة على شكل ضمورٍ زغابي في الأمعاء الدقيقة . تعدُّ التقرّحاتُ (ulcerations) شائعةً وغالبًا ما تُشاهَد على خلفيةِ غشاءٍ مخاطي طبيعي .

على الرغم من أنّ تكوين الورم الحبيبي هو واصمٌ لداء كرون ، إلا أنّ غيابه لا ينفي التشخيص.

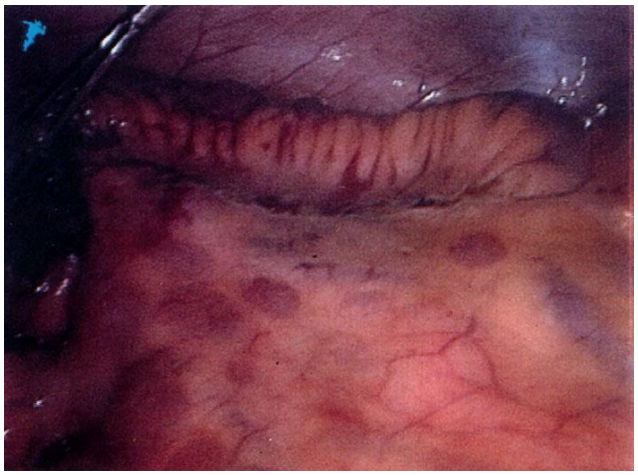
عيانياً ، يتكوّن الشذوذ الأولي من تبيّغٍ و وذمةٍ في الغشاء المخاطي المُصَاب . لاحقاً ، تتشكّلُ قرحات سطحية منفصلة على مجاميع لمفاوية ، و تُشاهَدُ كبقعٍ حمراءَ أو انخفاضاتٍ مخاطيةٍ (الشكل 2) . يمكن أن تصبح قرحات ساعيةٍ عميقةٍ تتوضّع عرضياً و طولياً على الغشاء المخاطي الملتهب ، ما يُعطي المخاطية مظهراً مرصوفاً بالحصى . غالبًا ما تكون الآفات قطعية، يفصلُ بينها مناطق طبيعية ، و يشار إليها باسم الآفات الهاربة (skip lesions) .

الشكل (2) : صورة أثناء تنظير الكولون لقرحة كبيرة و التهاب في الكولون النازل لمريض بداء كرون

يؤدّي الالتهاب عبر الجدار (transmural) إلى تثخّنٍ في جدار الأمعاء و تضيّقٍ في اللمعة . مع ترقّي داء كرون ، فإنه يختلط بانسداد (obstruction) أو تقرحاتٍ (ulcerations)عميقةٍ تؤدّي إلى التنوسر (fistulization) عن طريق اختراق المسالك الجيبية للمصلية ، الانثقاب المجهري ، تشكّل الخراج ، الالتصاقات و سوء الامتصاص .

يحدث انسداد الأمعاء في البداية بسبب الوذمة الكبيرة في الغشاء المخاطي و ما يرتبط بها من تشنّجٍ (spasm) في الأمعاء . يكونُ الانسداد متقطّعاً و غالباً ما يمكن عكسه عن طريق التدابير المحافظة و الأدوية المضادة للالتهاب . مع مزيدٍ من ترقي المرض ، يصبح الانسداد مزمناً بسبب التندّب الليفي (fibrotic scarring) ، تضيّق اللمعة و تشكّل التضيقات (strictures) .

قد تكون النواسير معوية - معوية ، معوية - مثانية ، معوية - مهبلية أو معوية - جلدية . يمكن أن يشمل الالتهاب الممتد عبر جدار الأمعاء المساريقا و العقد اللمفاوية المحيطة . يمكن رؤية الدهون الزاحفة (creeping fat) عندما يلتف المساريق حول سطح الأمعاء (الشكل 3) .
يسبب التهابُ المصلية التصاقاتٍ ، لذلك فإن الانثقابات الحرّة في داء كرون أقل شيوعًا منها في الحالات الالتهابية المعوية الأخرى .



الشكل (3) : منظر أثناء تنظير البطن يصوّر الدهون الزاحفة على طول مساريقا اللفائفي الانتهائي

5-التظاهرات السريرية (Clinical manifestations)

التظاهرات السريرية لداء كرون أكثر تنوعاً و تبايناً من تلك الخاصّة بالتهاب الكولون القرحي . يمكن أن يعاني المرضى من أعراضٍ لسنواتٍ عديدةٍ قبل التشخيص [20] . إنّ التعب ، الإسهال المطوّل مع ألم بطني ، نقص الوزن و الحمّى ، مع أو بدون النزف الصريح ، هي السمات المميزة لداء كرون [21] .

5-1 - الأعراض الهضمية :

الألم البطني : إنّ الألم البطني الماغص (crampy) هو مظهرٌ شائعٌ لداء كرون ، بغضّ النظر عن التوزّع التشريحي للمرض . ينجمُ عن الطبيعة العابرة للجدار للحدثية الالتهابية تضيقاتٌ تليفيةٌ . غالبًا ما تؤدّي هذه التضيقات إلى نوبٍ متكرّرةٍ من انسداد الأمعاء الدقيقة ، أو بشكلٍ أقلّ في الكولون . كثيراً ما يتظاهر المريض المصاب بمرضٍ مقتصرٍ على اللفائفي البعيد بألمٍ في الربع السفلي الأيمن . في بعض الأحيان ، لا يعاني المرضى من أيّة مظاهر سريرية لداء كرون إلى أن تسببَ تضيقاتُ اللمعة إمساكاً و علاماتٍ مبكرةٍ للانسداد مع ألمٍ بطنيٍّ .

الإسهال : هو تظاهرٌ شائعٌ ، و لكنّه كثيراً ما يتقلّب على مدى فترةٍ طويلةٍ من الزمن . ينبغي الشك بتشخيص داء كرون بوجود قصّةٍ للإسهال المطوّل بدون نزفٍ و لكن مع السماتِ الأخرى التي توحي بوجود الداء المعوي الالتهابي (IBD) (كالمشاكل في الجلد ، العين ، المفاصل أو القصة العائلية ل IBD) . قد يكون للإسهال المرافق لداء كرون أسباب متعددة ، منها :

- الإفراز المُفرِط للسوائل و اضطراب امتصاص السوائل عبر الأمعاء الملتهبة
- سوء امتصاص الأملاح الصفراوية بسبب الالتهاب أو استئصال اللفائفي البعيد
- الإسهال الدهني (steatorrhea) المتعلّق بفقدان الأملاح الصفراوية

النزف - على الرغم من أنّ البراز غالباً ما يَكشفُ عن وجود مستوياتٍ مجهريةٍ للدم ، إلّا أنّ النزف الصريح يكون أقل تواتراً مقارنةً بالتهاب الكولون القرحي . يُستثنى من ذلك بعض مرضى داء كرون مع التهاب كولون .

النواسير – يترافق التهاب الأمعاء العابر للجدار بتطوّر مسالكٍ جيبيةٍ . يمكن أن تقود المسالك الجيبية التي تخترق الطبقة المصلية إلى ظهور النواسير . غالبًا ما يتظاهر اختراق جدار الأمعاء كحدثيةٍ مخاتلةٍ ، و ليس كبطنٍ حادٍ .
النواسير عبارة عن مساحاتٍ أو اتصالاتٍ تربطُ بين عضوين مبطنين بالظهارة . تقوم المواقع الشائعة للنواسير بتوصيل الأمعاء بالمثانة ، الجلد ، الأمعاء الأخرى و المهبل .

يعتمد التظاهر السريري للنواسير على المنطقة المجاورة لقطعة الأمعاء المصابة :

- قد تكون النواسير المعوية - المعوية غيرَ عرضيةٍ أو تتظاهرُ ككتلةٍ مجسوسةٍ
- تؤدي النواسير المعوية - المثانية إلى أخماجٍ متكررةٍ في السبيل البولي و غالبًا بجراثيمٍ متعددةٍ ، و تؤدّي أيضاً إلى بيلةٍ غازيّةٍ
- تؤدي النواسير إلى منطقة خلف البريتوان إلى خراجات العضلة القطنية (psoas) أو انسداد الحالب مع استسقاء كلوي
- تتظاهر النواسير المعوية - المهبلية بمرور الغاز أو البراز عبر المهبل
- يمكن أن تسبب النواسير المعوية - الجلدية تصريفاً لمحتويات الأمعاء إلى سطح الجلد

الفلغمون / الخراج : لا تؤدي جميع المسالك الجيبية إلى نواسير، فقد تتظاهر المسالك الجيبية على هيئة فلغمون (phlegmon) ، وهي كتلة التهابية مُحاطَة بجدارٍ دون خمجٍ جرثوميّ قد تكون واضحةً بالفحص السريري . تقترحُ الكتلة في الربع السفلي الأيمن للبطن إصابةً لفائفيةً . تؤدي بعض المسالك الجيبية إلى تشكّل الخراج (abscess) و تظاهرٍ حادٍ لالتهاب بريتوان موضّع مع حمّى ، ألم بطني و مضض . يعتبر التهاب البريتوان المعمّم الناجم عن انثقاب الخراج من الاختلاطات النادرة لداء كرون .

المرض حول الشرج : تحدث الأعراض و العلامات المرتبطة بالمرض حول الشرج (perianal) لدى أكثر من ثلث مرضى داء كرون و قد تهيمن على الصورة السريرية . تشمل الألم حول الشرج و التصريف من علامات (tags) الجلد الكبيرة ، الشقوق الشرجية ، خراجات ما حول المستقيم و النواسير الشرجية المستقيمية .

سوء الامتصاص : عادةً ما يتمّ امتصاص الحموض الصفراوية عن طريق مستقبلاتٍ نوعيةٍ في اللفائفي البعيد . يحدث سوء امتصاص الأملاح الصفراوية عند إصابة أو استئصال أكثر من 50 إلى 60 سم من اللفائفي الانتهائي . تدخل الأملاح الصفراوية غير المُمْتّصة إلى الكولون ممّا يؤدّي إلى إسهال إفرازي . تعوّض زيادة التصنيع جزئياً عن فقدان الأملاح الصفراوية . و مع ذلك ، فإن المعاوضة غير كافيةٍ مع إصابة أو استئصال أكثر من 100 سم من اللفائفي الانتهائي ، مما يؤدي إلى استنزاف بركة الأملاح الصفراوية و سوء امتصاص الدهون . على النحو التالي :

- قد يحدث إسهال مائي بسبب تأثير الحموض الصفراوية على الامتصاص الكولوني للماء و الشوارد .
- يمكن أن يحدث إسهال دهني في الدرجات الأكثر شدّةً من سوء امتصاص الحموض الصفراوية ، حيث أنّ تركيز الحموض الصفراوية اللازمة لامتصاص الدهون ضعيف .
- قد ينجم الإسهال الدهني أيضاًعن فرط النمو الجرثومي بسبب تضيقات الأمعاء الدقيقة ، النواسير المعوية – الكولونية و المرض الصائمي الشديد .

قد يؤدي الإسهال الدهني إلى سوء تغذية شديد ، اضطرابات تخثر ، تلين العظام (osteomalacia) و نقص كلس الدم ، و التي قد تسبب التكزز (tetany).

إصابات الجهاز الهضمي الأخرى : إنّ التظاهرات السريرية لإصابة المواقع الأخرى من الجهاز الهضمي في داء كرون متغايرة و نادرة . تشمل الأمثلة :

- قد تتظاهر الإصابة الفموية الشديدة بتقرحاتٍ قلاعيةٍ أو ألمٍ في الفم و اللثة .
- قد تتظاهر إصابة المري بألمٍ أثناء البلع (odynophagia) وعسرةِ بلعٍ (dysphagia).
- قد يتظاهر داء كرون المعدي العفجي بألم بطني علوي و أعراض انسداد مخرج المعدة.
- قد تتشكل الحصيات المرارية حيث أنّ انخفاض نسبة الحموض الصفراوية إلى الكوليسترول في الدم يجعل الصفراء أكثر تكويناً للحصى و تؤهّب شذوذات استقلاب البيليروبين للحصيات الصباغية [22] .

5-2- الأعراض الجهازية :

إنّ **التعب** هو سمة شائعة في داء كرون . غالبًا ما يُعزَى **نقص الوزن** إلى انخفاض الوارد الفموي نظرًا لأن المرضى مع انسدادات في قطع الأمعاء يشعرون بالتحسن عندما لا يأكلون . قد يكون نقص الوزن متعلقًا أيضاً بسوء الامتصاص .

تحدث **الحمّى** بشكل أقل تواتراً و قد تكون ناجمةً عن الحدثية الالتهابية بحدّ ذاتها أو قد تكون نتيجةَ انثقابٍ مع اختلاطهِ بخمجٍ حول الأمعاء .

5-3- التظاهرات خارج الجهاز الهضمي :

يشترك داء كرون و التهاب الكولون القرحي في عددٍ من المظاهر خارج الأمعاء المرتبطة بشكل عام بفعالية المرض الالتهابية [23] . تشمل هذه المظاهر و التي تميل لأن تكون أكثر تواتراً مع إصابة الكولون :

التهاب المفاصل : يشمل بشكل أساسي المفاصل الكبيرة في حوالي 20 % من المرضى دون تخرّب زليلي ، التهاب المفاصل هو التظاهر الأكثر شيوعاً خارج الأمعاء . قد يحدث التهاب مفصل عجزي حرقفي أو التهاب فقار لاصق .

إصابة العين : تشمل التظاهرات العينية التي تحدث في حوالي 5 % من المرضى التهاب العنبة ، التهاب القزحية و التهاب ظاهر الصلبة .

اضطرابات الجلد : تحدث التظاهرات الجلدية في حوالي 10 % من المرضى ، وتشمل الحمامى العقدة (erythema nodosum) و تقيّح الجلد الغنغريني (pyoderma gangrenosum) .

التهاب الطرق الصفراوية المُصلّب البدئي : يحدث عادة في حوالي 5% من المرضى مع ارتفاع في تراكيز الفوسفاتاز القلوية أو غاما غلوتاميل ترانسفراز (GGT) المصلية .

الداء النشواني الثانوي : نادر للغاية و لكنّه قد يؤدي إلى قصور كلوي و إصابة أعضاء جهازية أخرى [24].

الانصمام الخثاري الوريدي و الشرياني [25] **.**

الحصيات الكلوية : يمكن أن تنجم حصيات أوكزالات الكالسيوم أو حصيات حمض البول عن الإسهال أو الإسهال الدهني [26] . يمكن أن تنتج حصيات حمض البول عن التجفاف و الحماض الاستقلابي .

قلة العظم (osteopenia) و هشاشة العظم (osteoporosis) : قد تحدث بسبب استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية و اضطراب امتصاص الفيتامين D و الكالسيوم [27] .

عوز الفيتامين B12 - ينجم عن المرض الشديد في اللفائفي حيث يتمّ امتصاص فيتامين B12 في ال 50 إلى 60 سم الأخيرة من اللفائفي [28] .

6- التشخيص (Diagnosis) [29]

عادةً ما يتمّ وضع تشخيص داء كرون بناءً على الموجودات التنظيرية أو الدراسات التصويرية لدى المرضى مع قصّةٍ سريريةٍ متوافقةٍ . قد يكون الفحص السريري طبيعياً أو يُظهر علامات غير نوعية (شحوب ، فقد وزن) تقترح داء كرون . تشمل الموجودات الأكثر نوعيةً علامات (tags) الجلد حول الشرج ، المسالك الجيبية ، و المضض البطني .
في كثير من الأحيان ، تحدّدُ أعراض التظاهر ترتيب الاختبارات اللاحقة . إنّ تنظير الكولون (colonoscopy) هو الاختبار الأولي الأنسب للمرضى الذين يتظاهرون بإسهالٍ مسيطرٍ ، في حين تكون الدراسات التصويرية أكثر ملاءمةً لأولئك الذين يتظاهرون بألم بطني .

6-1- الدراسات المخبرية :

يجب أن يشمل التقييم المخبري الأوّلي للمرضى الذين يتظاهرون بقصةٍ و فحصٍ سريري يقترحُ داء كرون ما يلي :

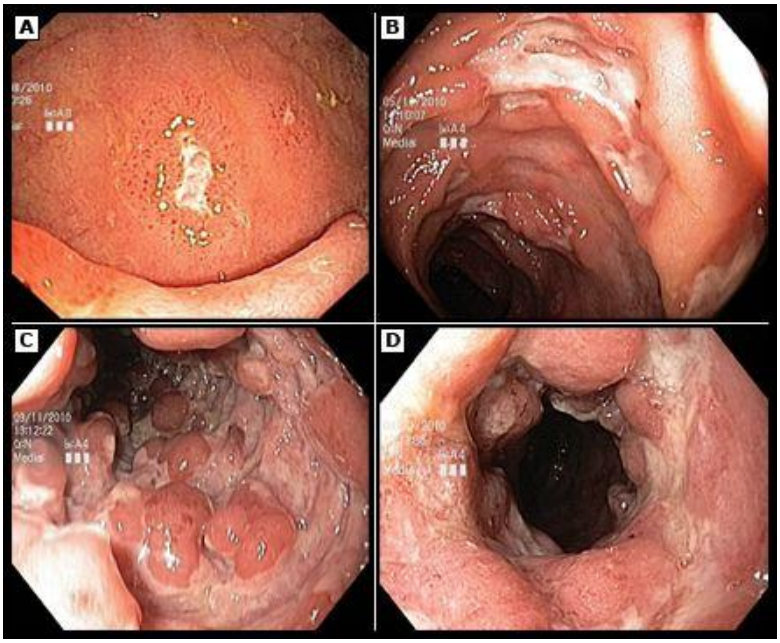
- تعداد الدم الكامل (CBC)
- تحاليل كيمياء الدم بما في ذلك الشوارد ، اختبارات وظائف الكلية ، اختبارات وظائف الكبد ، و سكر الدم
- سرعة تثفّل كريات الدم الحمراء (ESR)
- البروتين التفاعلي – سي (CRP)
- مستويات حديد المصل و فيتامين B12

قد تكون الفحوص المخبرية الروتينية طبيعيةً أو قد تكشف عن فقر دم ، عوز حديد ، ارتفاع تعداد كريات الدم البيضاء ، عوز الفيتامين B12 و/أو ارتفاع ESR أوCRP .

في حال وجود إسهال ، يجب إرسال عينة من البراز للزرع و التحرّي عن البيوض و الطفيليات و كذلك ذيفان المطثيات الصعبة في السياق السريري المناسب .

6-2- التنظير (Endoscopy)

تنظير الكولون (colonoscopy) : يُستَخدَم تنظير الكولون مع تنبيب اللفائفي الانتهائي لوضع تشخيص داء كرون اللفائفي . تشمل المظاهر التنظيرية تقرّحاتٍ بؤريةٍ مجاورةٍ لمناطق ذات غشاءٍ مخاطي طبيعي إلى جانب تغيّراتٍ مخاطيةٍ بوليبيةٍ و التي تُعطي المظهر المرصوف بالحصى (الشكل 4).



الشكل (4) : المظهر التنظيري السائد في داء كرون هو وجود تقرّحات . تشمل موجودات التنظير في داء كرون ما يلي : القرحات القلاعية ، و هي أوّل الآفات التي تظهر في داء كرون (A) ؛ قرحات كبيرة يتخللها غشاء مخاطي طبيعي ، وهي نموذجية للتوزّع القطاعي لداء كرون (B) ؛ المظهر المرصوف بالحصى يتميز بتسمّك عقيدي ، مع قرحات خطية أو ساعية (C) ؛ و تضيقات ناجمة عن التليف (D)

غالبًا ما تكون الآفات قطعية ، يفصلُ بينها مناطق طبيعية ، و يشار إليها باسم الآفات الهاربة (skip lesions) . يختلف هذا النمط عن الإصابة المستمرّة المشاهدة في التهاب الكولون القرحي . تشاهد أيضاً البوليبات الكاذبة (كتل متضخمة من الغشاء المخاطي تشبه البوليبات) .

إنّ الموجودات الرئيسية في خزعة الأمعاء هي تقرحات بؤرية ، و التهاب حاد و مزمن . عادةً ما تكون هذه الموجودات تأكيدية و ليست تشخيصية . يختلف النمط البؤري للالتهاب عن النمط المنتشر الذي يشاهد عادةّ في التهاب الكولون القرحي .

قد يُلاحظ الورم الحبيبي (granuloma) في ما يصل إلى 30 % من مرضى داء كرون و هو مشخّص للمرض إذا ما تمّ استبعاد الأسباب الخمجية الأخرى للحبيبوم . و بالتالي ، فإن وجود الورم الحبيبي غير مطلوبٍ لإثبات التشخيص ، كما أن وجوده لا يؤكّد التشخيص ، حيث يمكن رؤية الورم الحبيبي في اضطرابات أخرى مثل أخماج اليرسينيا ، داء بهجت ، السل ، و اللمفوما.

التنظير اللاسلكي بالكبسولة (Wireless capsule endoscopy) : يوفّر وسيلة أخرى لرؤية الأمعاء الدقيقة ، و يزداد استخدامه لتقييم و تشخيص داء كرون في الأمعاء الدقيقة . قد يكشفُ عن آفاتٍ موحيةٍ لا يمكن مشاهدتها بدراسات الأمعاء الدقيقة الأخرى (الشكل 5) . لا ينبغي إجراؤه للمرضى المشتبه لديهم بتضيق معوي ، لأن الكبسولة قد لا تكون قادرةً على المرور من خلال التضيق ، و بالتالي تتطلب الاستئصال الجراحي . توفّر هذه التقنية ميّزة تصوير الأمعاء الدقيقة دون تعريض المريض للإشعاع المؤيّن . لم يتم إثبات أنّ هذا الإجراء بعد تنظير كولوني لفائفي سلبي و طبقي محوري بطني سلبي هو اختبار ثالث فعال من حيث التكلفة .

الشكل (5) : تقرّح في الأمعاء الدقيقة كما يشاهد خلال تنظير هضمي بالكبسولة

3-6- الدراسات التصويرية (Imaging studies)

تُعدُّ دراسات التصوير مفيدةً للغاية لتقييم الجهاز الهضمي العلوي و السماح بتوثيق طول و موقع التضيقات في المناطق التي لا يمكن الوصول إليها عبر تنظير الكولون . تشمل طرائق التصوير التقليدية دراسات الباريوم ، مثل حقنة الباريوم أو سلسلة الجهاز الهضمي العلوي مع التتبع خلال الأمعاء الدقيقة (SBFT) ، بالرغم من أن استخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) و تصوير الرنين المغناطيسي (MRI) قد أصبحا أكثر شيوعاً .
تُعرّض العديد من الفحوصات (كالأشعة السينية ، حقن الباريوم الشرجية ، الأشعة المقطعية ، و التنظير الومضاني) المرضى للإشعاع المؤين ، المرتبط بزيادة خطر الإصابة بالخباثات .

المرض على مستوى الكولون – إنّ تنظير الكولون هو الدراسة المفضّلة لتقييم الأمعاء السفلية . حقنة الباريوم هي خيار بديل أقل تفضيلاً ، و لكن يمكن أن تُستَطب عندما لا يمكن إجراء تنظير كولون كامل لأسبابٍ تقنيةٍ . قد لا تكشف حقنة الباريوم الشرجية التغيرات الطفيفة المبكرة لداء كرون ، و لكنها تكشف القرحات القلاعية ، و يمكن أن توثّق امتداد المرض و توزّع و شدّة التضيقات الكولونية المبكرة . يمكن مشاهدة القبيبات الكولونية في المرضى مع إصابة مزمنة . قد تكشف أيضاً الانثقابات الصغيرة مع المسالك الناسورية .
يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي للكشف عن النواسير حول الشرج .

المرض على مستوى الأمعاء الدقيقة - هناك حاجة للتصوير الشعاعي عموماً لتقييم مرض الأمعاء الدقيقة المحتمل . تتوفر العديد من طرائق التصوير ، بما في ذلك سلسلة الجهاز الهضمي العلوي مع التتبع خلال الأمعاء الدقيقة (SBFT) ، الطبقي المحوري ، الطبقي المحوري مع تخطيط حركة الأمعاء (CT enterography) ، الحقنة المعوية (enteroclysis) ، MRI ، MRI مع تخطيط حركة الأمعاء (MRI enterography).

- تنطوي SBFT على تناول محلول الباريوم مع التصوير الشعاعي اللاحق للأمعاء الدقيقة. تشمل الموجودات النموذجية لداء كرون في الأمعاء الدقيقة تضيّق اللمعة مع تشكّل عقيدات و تقرحات .

- إنّ CT المعياري (مع محلول الباريوم) و CT enterography (CTE) مفيدان لتقييم الأمعاء الدقيقة ، و كذلك الاختلاطات خارج المعوية ، مثل الخراجات داخل البطن . ينطوي CT enterography على ابتلاع عامل تباين محايد لتوزيع الأمعاء الدقيقة ، يليه التصوير المقطعي للبطن . يسمح التباين المحايد بإجراء تقييم أفضل لجدار الأمعاء الدقيقة ، وهو أمر يصعب رؤيته عند استخدام محاليل الباريوم القياسية .
إنّ CTE هو خيار بديل أقلّ تكلفة لدى المرضى مع احتمالية عالية لداء كرون ، و ينبغي اعتباره بمثابة الدراسة المركزية للأمعاء الدقيقة إذا كان هناك شكّ سريري بخراج مرافق .

- MRI هو خيار آخر لتصوير الأمعاء الدقيقة و تحديد الموجودات خارج اللمعة و الاختلاطات . يملك MRI ميّزة تجنّب التعرّض للأشعة . تعكسُ زيادة السماكة الجدارية، الكثافة العالية للإشارة الجدارية (ربما تعكس الوذمة) ، و نمط الطبقات المظاهر النسيجية لالتهاب الأمعاء الدقيقة الحاد في MRI . يعد MRI enterography خياراً آخر ، يستخدم التباين المحايد لتقييمٍ أفضل لجدار الأمعاء الدقيقة . و مع ذلك ، نظرًا لارتفاع تكلفته و محدودية توفره ، يتم استخدامه بشكل أقلّ لتشخيص داء كرون .

7- تحديد فعالية المرض (Assessment of disease activity)

تمّ تطوير أنظمةُ تسجيلٍ متعددةٍ لتقييم فعالية المرض لدى البالغين المصابين بداء كرون ، تتضمّن القصة المرضية ، موجودات الفحص السرسري و البيانات المخبرية . تُستخدم أنظمة التسجيل هذه بشكلٍ أساسيٍّ لتقييم كفاءة العلاج و تقييم العلاجات الجديدة لأغراض البحث .

تم تطوير مشعر فعالية داء كرون (Crohn's Disease Activity Index) (CDAI) في السبعينيات كأداة لتقييم استجابة ، أو عدم استجابة المريض لنظامٍ علاجيٍّ معينٍ [30] .
يتكون CDAI من ثمانية متغيراتٍ ، اثنان منها شخصية (متعلّقة بالمرض) . يتراوح إجمالي الدرجات من 0 إلى أكثر من 600 . لم يتم تحديد حد رقمي أعلى لأن أحد المتغيرات يعتمد على الهيماتوكريت و آخر يعتمدُ على وزن الجسم. و مع ذلك ، هناك العديد من قيم القطع (الجدول 1).

الجدول (1) : مشعر فعالية داء كرون (Crohn's Disease Activity Index)(CDAI) [30]	
المتغير السريري أو المخبري	عامل التثقيل (weighting factor)
عدد مرات البراز السائل أو اللين كل يوم لمدّة سبعة أيام	2 X
الألم البطني : (تحدّد شدته من 0-3) كل يوم لمدّة سبعة أيام	5 X
الحالة الصحية العامة تقيّم بشكل شخصي من 0 (جيدة) إلى 4 (سيئة جداً) كل يوم لمدّة سبعة أيام	7 X
وجود الاختلاطات : يتمّ إضافة نقطة جديدة لكل اختلاط : - ألم مفصلي أو التهاب مفاصل صريح - التهاب قزحية أو التهاب عنبة - وجود حمامى عقدة ، تقيّح جلد غنغريني ، أو قرحات قلاعية - شقوق نواسيرأو خراجات شرجية - نواسير أخرى - الحمى خلال الأسبوع السابق	20 X
تناول Lomotil أو المواد الأفيونية للإسهال	30 X
وجود كتلة في البطن (0 =لا شيء ، 2 = مشكوك فيها ، 5 =محدّدة)	10 X
الهيماتوكريت أقل من 47 عند الرجال و أقل من 42 عند النساء	6 X
النسبة المئوية للانحراف عن الوزن المعياري	1 X

يمثل مجموع الدرجات الأقل من 150 هجوعاً في المرض ، و تمثل نتيجة 450 تمثل مرضاً شديداً جداً . تُعرِّف معظم الدراسات البحثية الكبرى المتعلقة بأدوية داء كرون الاستجابة بأنها تراجع في CDAI لأكثر من 70 نقطة [31] .

8- الإنذار (Prognosis)

إنّ داء كرون هو حالة التهابية مزمنة مع سيرٍ مختلٍ . يساعد العلاجُ الطبي و الجراحي المناسبُ المرضى في الحصول على نوعية حياةٍ جيدةٍ إلى حدٍّ ما ، مع إنذارٍ كلّيٍّ جيّدٍ و خطرٍ منخفضٍ للغاية للوفيات .

يتميّز السير السريري لدى مرضى داء كرون الذي يصيب الأمعاء الدقيقة و/أو الغليظة بهجماتٍ متقطّعةٍ للأعراض (نكس) تليها فتراتُ هجوعٍ .

يختبر ما يقارب 10 - 20 % من المرضى هجوعاً مطوّلاً بعد التظاهر الأوّلي ، و قد وجد أنّ 53 % من المرضى يطوّرون تضيقاً أو انثقاباً في غضون 10 سنوات من المتابعة [32] .
تشمل العوامل المُنبِئة بالسير الشديد للمرض : العمر أقل من 40 عاماً ، وجود مرض حول الشرج أو مرض في المستقيم ، التدخين ، مستوى التعليم المنخفض ، و الحاجة الأولية للستيروئيدات القشرية السكرية [33].

في دراسة أجريت على 306 مرضى (45 % مع مرض لفائفي ، 32 % مع مرض كولوني ، و 19% مع مرض لفائفي كولوني) ، عانى 81 % من مرضٍ غير مسببٍ للتضيق أو الانثقاب عند التشخيص [34] . كان الخطر التراكمي لتطوير أيٍّ من الاختلاطات خلال 90 يوماً 19 % ، خلال عام واحد 22 % ، خلال 5 سنوات 34 % ، و خلال 20 عاماً كان 51 % .
شملت العوامل المرتبطة بالاختلاطات امتداد المرض في الوضع القاعدي . امتلك المرضى مع مرض لفائفي زيادةً في خطر الاختلاطات بمقدار تسعة أضعاف مقارنةً مع المرض الكولوني ، و امتلك المرضى مع مرض لفائفي كولوني زيادةً في خطر الاختلاطات بمقدار ستة أضعاف .
بالإضافة إلى ذلك، زاد استخدام ميزالامين (mesalamine) أو سلفاسالازين (sulfasalazine) في أول 90 يوماً من خطر حدوث الاختلاطات بمقدار الضعف . أخيرًا، زاد المرض حول الشرج من خطر حدوث الاختلاطات ، على الرغم من أن النتائج كانت ذات أهمية إحصائية حدّية.
تم وضع الملاحظات التالية في مراجعة منهجية للأدب الطبي و المبادئ التوجيهية التي نشرتها الكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي (ACG) [35] :

- يملك المرضى الذين هم في حالة هجوع لمدة سنة واحدة احتمالاً بنسبة 80 % للبقاء في هجوع للسنوات اللاحقة .
- يملك المرضى مع مرضٍ فعّالٍ خلال العام الفائت احتمالاً بنسبة 70 % للبقاء بحالة مرض فعّال في العام التالي و احتمالاً بنسبة 50 % للهجوع خلال السنوات الثلاث التالية.

- بشكل عام ، سيحصل 13 % من المرضى على سيرٍ خالٍ من النكس ، بينما يعاني 20% من حالات نكسٍ سنوي ، و يملك 67 % تشاركاً بين سنواتٍ من النكس و سنواتٍ من الهجوع خلال السنوات الثماني الأولى بعد التشخيص الأولي .
- يملك أقل من 5 % سيراً مرضياً فعّالاً بشكلٍ مستمرٍّ .
- من الشائع نكس النواسير حول الشرج بعد العلاج الطبي أو الجراحي (59 - 82 %) .

يحتاج الكثير من مرضى داء كرون في النهاية إلى تداخلٍ جراحي مع استئصال معوي بسبب تعنيد الأعراض ، الانسداد أو الانثقاب . يميل بعض المرضى إلى امتلاك إمّا نمطٍ من الانسداد المتكرر أو نمطٍ من الانثقاب المتكرر . تم الإبلاغ عن أنّ مجموعة الانثقاب المتكرر تملك شكلاً أكثر عدوانيةً من المرض ، مما يؤدي إلى نكسٍ باكرٍ بعد الجراحة و الحاجة إلى المزيد من التداخلات الجراحية .

قدّرت العديد من الدراسات السابقة انخفاضاً طفيفاً في متوسّط العمر المتوقّع مرتبطاً بمؤشراتٍ إنذاريةٍ معينةٍ كالجنس الأنثوي ، مدّة المرض الطويلة ، و موقع المرض . كان ارتفاع معدل الوفيات مرتبطاً بالخباثات الرئوية ، أمراض الجهاز البولي التناسلي ، و أمراض الجهاز الهضمي ، الكبد و الطرق الصفراوية .

في المقابل ، أفادت دراسات أخرى عن بقيا طبيعية لمرضى داء كرون . مع ظهور علاجات طبية جديدة ، أظهرت الدراسات المستندة إلى السكان أن البقيا الكليّة لمرضى الداء المعوي الالتهابي في أمريكا الشمالية تماثل البقيا المتوقعة لدى السكان البيض في الولايات المتحدة [36]. كان مرضى داء كرون معرّضون لخطرٍ متزايدٍ للوفاة من اختلاطات المرض الهضمي ، الخباثة في الجهاز الهضمي ، و الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) [36] .

في دراسة دانمركية قيّمت اتجاهات الوفيات من عام 1982 إلى عام 2010 ، لاحظ الباحثون ارتفاع معدل الوفيات بنسبة 50 % لدى مرضى داء كرون بالنسبة لعامّة السكان ، لم تتغيّر هذه النسبة مع مرور الوقت [37] .

تسفرُ الدراسات الوراثية عن أدلّةٍ تربط بين أنواع معينة من جين *CARD15* و بين إنذار داء كرون [38] . تمّ الربط بين طفرات معينة في *CARD15* مع الموقع المعوي للمرض (على سبيل المثال ، الموقع في اللفائفي) ، و قد تمّ العثور على بعض المتغيرات المرتبطة بالميل إلى تطوير تضيّقات و مع البدء المبكّر للمرض [38] . في المستقبل ، قد تكون هذه المتغيرات مفيدةً في التنبؤ بمسار المرض لدى الأفراد المصابين .

9- الكثافة المعدنية العظمية في داء كرون

8-1- الوبائيات :

من بين أكثر التظاهرات خارج المعوية شيوعاً لداء كرون ، تلك التي تؤثر على الجهاز العضلي الهيكلي و خاصة النسيج العظمي . إنّ مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) – خاصّة داء كرون – معرّضون لخطرٍ أكبرَ لفقد العظم بالمقارنةِ مع عامّة الأفراد . يحدثُ انخفاضٌ في كثافة العظم المعدنية (BMD) ، مما يؤدي إلى قلّة العظم (osteopenia) و هشاشة العظم (osteoporosis) .

ذكرت الدراسات المقطعية - العرضية انتشاراً متغايراً للغاية لانخفاض كثافة العظم المعدنية لدى مرضى IBD . يتراوح انتشار قلّة العظم (osteopenia) ما بين 22 – 77 % ، هشاشة العظم (osteoporosis) (OP) ما بين 17 – 41% و ذلك اعتماداً على مجتمع الدراسة ، الموقع ، و التصميم [39] .

تمّ إجراء العديد من الدراسات لوصف العلاقة بين IBD و تغيرات العظم . أظهر Sheth et al [40] ترافقاً شائعاً لكلٍّ من قلّة العظم و هشاشة العظم مع IBD ، يتراوح ما بين 32 إلى 36 % لقلّة العظم (osteopenia) و من 7 إلى 15 % هشاشة العظم (OP) . ذكرت الدراسة نفسها زيادة الخطر النسبي للكسور المرضية لدى مرضى داء كرون .

ذكرت دراسة أجراها Boubaker et al [41] أنه في مجموعة تونسية من 67 مريض ،شكّلت هشاشة العظم أكثر التظاهرات خارج المعوية شيوعاً لدى مرضى داء كرون مع انتشار انخفاض BMD في الحوض و العمود الفقري لدى 31.8 % و 40.9 % من الحالات ، على التوالي . ترتبط هشاشة العظم ارتباطاً وثيقاً بداء كرون عند الإناث ، ما يقترح أنّ جنس الإناث قد يكون أحد عوامل الخطر لفقد العظم في IBD .

وجدت دراسة استهلالية في رومانيا انتشار قلّة العظم في 56.41 % من مرضى داء كرون ، هشاشة العظم لدى 15.38 % [42] .

إنّ انتشار هشاشة العظم (OP) أكثر تواتراً لدى مرضى IBD في البلدان الغربية منه في البلدان الآسيوية [43] ، و بالتالي ، يختلف انتشار التغيرات الاستقلابية في العظم بشكلٍ عامٍ حسب مجتمع الدراسة ، موقعها ، تصميمها و طريقة إجرائها .

2-8- قياس الكثافة المعدنية العظمية

إن قياس الكثافة المعدنية العظمية هو المعيارُ الذهبي و الوسيلة المعتمدة لتأكيد تناقص الكثافة العظمية ، و يتم ذلك باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة (DEXA) (Dual – Energy X-Ray Absorptiometry) [44] الذي يُعتبر الطريقة المعيارية لتقييم الكثافة المعدنية العظمية . فهو اختبارٌ فعالٌ ، غيرُ مكلفٍ ، يُجرى للمرضى الخارجيين من مراجعي العيادات ، لا يحتاجُ متطلباتٍ خاصةٍ لإجرائه ، و كذلك فأنّ التعرّض للأشعة فيه في حدوده الدنيا .

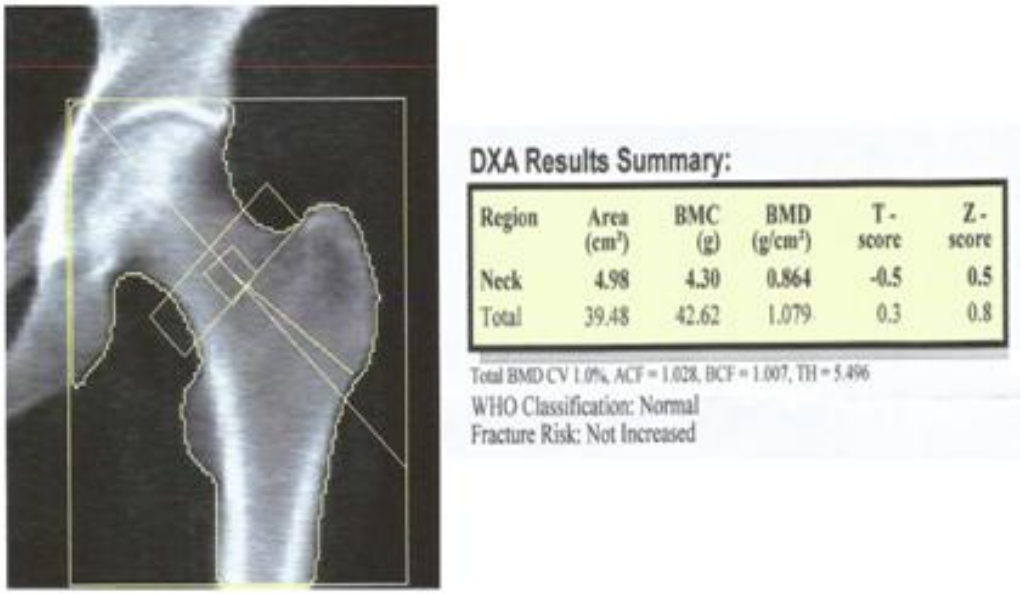
يستخدم DEXA لحساب الكثافة المعدنية العظمية في مناطق مختلفةٍ من الجسم كالفقرات القطنية، عنق الفخذ ، الرسغ ، و عظام الحوض .

يُعبّرعن القيم المقاسة بـ غ/سم^2 ، و تُقارن بعد ذلك مع مخططاتٍ لقياس الكتلة العظمية :

T-score: مقارنة الكثافة العظمية للمريض مع المتوسط الحسابي للكثافة العظمية عند مجموعة سكانية من الشباب البالغين الأصحاء من الجنس و العرق نفسه "قمة الكثافة العظمية".

Z-score: مقارنة الكثافة العظمية للمريض مع المتوسط الحسابي للكثافة العظمية عند الأشخاص الأصحاء من العمر والجنس والعرق نفسه "الكثافة العظمية السوية للعمر".

يوضّح الشكل (6) نموذجاً عن تقرير المسح بال DEXA عند شخصٍ طبيعيٍّ .



الشكل (6) : نموذج لتقرير المسح بال DEXA لعنق الفخذ عند شخص طبيعي

اقترحت منظّمة الصحة العالمية (WHO) وجوب التمييز بين 4 مستوياتٍ من الخطورة العظمية حسب قيم T-score [45] يوضّحها الجدول (1) .

الجدول (1) : تعريف WHO لقلّة العظم و هشاشة العظم	
الحالة	**T-score**
كثافة عظمية معدنية طبيعية	(T-score) : أكبر أو يساوي (- 1)
فقر عظم (osteopenia)	(T-score) : بين (-1) و (- 2.499)
هشاشة عظام (osteoporosis)	(T-score) أصغر أو يساوي (- 2.5)
هشاشة عظام شديدة (severe osteoporosis)	(T-score) أصغر أو يساوي (- 2.5) مع كسر

إن كلّ تناقصٍ بمقدارِ انحرافٍ معياريٍّ واحدٍ في الكثافة المعدنية العظمية يزيدُ من خطر الكسر بمقدار 1.5 – 3 أضعاف [46] .

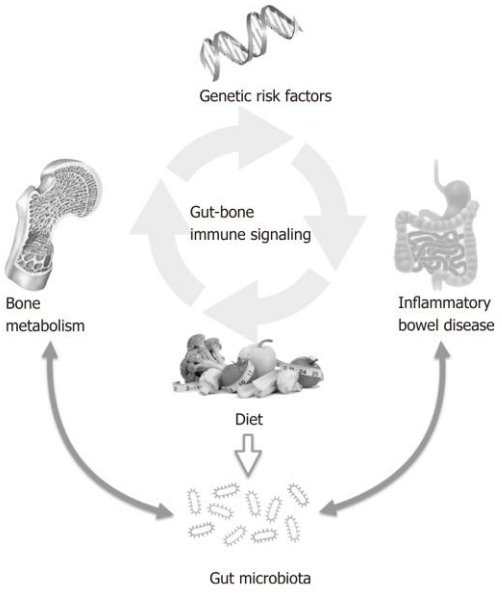
3-8- الفزيولوجيا المرضية [47][48]:

تعتمدُ جودةُ و كميّة العظام (الكثافة المعدنية للعظم) على الآليات الفزيولوجية ، مثل التشكيل (modeling) و إعادة التشكيل (remodeling) التي بدورها يتمّ تنظيمها عبر عوامل كيميائية حيوية و ميكانيكية ، بما في ذلك osteoprotegerin (OPG) ، منشط مستقبلات العامل النووي للجين kappa-B (RANKL) ، و فعاليات تحمّل الوزن . على وجه الخصوص ، ترتبط RANKL التي تفرزها بانيات العظم (osteoblasts) بمستقبل RANK الموجود على سليفات كاسرات العظم (pre-osteoclasts) و كاسرات العظم (osteoclasts) الناضجة ، ما يحرّض تكاثر كاسرات العظم و فعاليتها و بقاءها . يعدّلُ OPG – و هو جزيء تفرزهُ بانيات العظم – تقلّب العظم عن طريق تثبيط ارتباط RANKL ب RANK .

ينظم التوازنُ ما بين إطلاق OPG و RANKL نشاطَ كاسرات العظم و الذي يتأثر بدوره بالعديد من الهرمونات و السيتوكينات ، بما في ذلك فيتامين D ، الإستروجينات ، تستوستيرون ، الستيروئيدات القشرية السكرية ، هرمون جارات الدرق (PTH) ، كذلك الوسائط ما قبل الالتهابية مثل إنترلوكين -1 (IL- 1) و عامل النخر الورمي -α (TNFα) .

في هشاشة العظام (OP) ، يحدث عدم توازن ما بين المستويات المصلية لكل من OPG و RANKL ، مع فرطٍ في الارتشاف العظمي و اضطرابٍ في التشكيل العظمي ، ما يقودُ إلى انخفاضٍ كلي في كتلة العظم .

هناك علاقة وثيقة بين العظام و الجهاز الهضمي و التي تسمح بامتصاص الكالسيوم و تمعدن العظام ، يمكن للسبيل الهضمي أن يتواصل مع النسيج العظمي عبر آلياتٍ مختلفةٍ كالدم ، الأعصاب و الخلايا المناعية (الشكل 7).



الشكل (7) : الإشارة المناعية العظمية – المعوية : التفاعل بين العوامل المختلفة التي قد تؤثر على استقلاب العظام لدى مرضى داء كرون

لدى الأفراد الإناث في المجتمع ، يشكّل انقطاع الطمث المبكّر ، عدم التوازن الهرموني ، التدخين ، و الشيخوخة عواملَ الخطر الرئيسية المرتبطة بظهور مرض العظم الاستقلابي (MBD) .

لدى مرضى داء كرون ، يبدو أن عامل الخطر الرئيسي هو الاستخدام المطوّل للستيروئيدات القشرية السكرية [49] [50] .

يساهمُ كلٌّ من فعالية و شدة التهاب الأمعاء ، سوء الامتصاص المعوي و عوز الكالسيوم و فيتامين D بشكلٍ مباشرٍ في فقد الكثافة المعدنية العظمية (BMD) [51] [52].

في داء كرون ، تؤثر إصابة اللفائفي الانتهائي على الدوران داخل الكبدي للأملاح الصفراوية ممّا يؤدي إلى انخفاضٍ في امتصاص فيتامين D . يبدو أنّ الالتهاب المزمن يلعبُ دوراً مفتاحياً في تناقص BMD كما هو واضح في بعض الدراسات التي تظهر أن نماذج الفئران المصابة بالتهاب الكولون تعاني من نقصٍ كبيرٍ في العظم الترابيقي و تثبيطٍ لتكوّن العظام . مع زوال التهاب الكولون و شفاء المخاطية ، يعودُ تكوّن العظم إلى المستويات الطبيعية. أثناء الالتهاب المعوي ، يتم إنتاج بعض الوسائط التي تغيّرُ من ترسب المطرق العظمي الجديد المتواسط ببانيات العظم مثل IL-6 و RANKL [53] .

قد يكون الالتهاب غير المُعَالَج هو المحدد الرئيسي لفقدان كثافة العظم المعدنية في داء كرون . في الواقع ، أظهرت دراسة Ghosh et al [54] أن مرضى داء كرون يملكون T-scores منخفضاً للغاية عند التشخيص قبل تلقي أي دواء . توصلت العديد من الدراسات في السنوات الأخيرة إلى أن استخدام الأدوية المضادة لعامل النخر الورمي تملك تأثيراً إيجابياً على BMD [55] .

تقترح الدراسات الحديثة دوراً للحدثية الالتهابية في تغيير استقلاب العظام عبر إشراك خلايا الجهاز المناعي ، و مع ذلك ليس من الواضح ما إذا كان الالتهاب متورطاً بشكلٍ مباشرٍ في فقد الكثافة المعدنية العظمية أو ما إذا كانت هناك عوامل أخرى تساهم في انخفاض BMD لدى مرضى داء كرون .

يبدو أن التغيرات العظمية لدى مرضى داء كرون تملكُ مسبباتٍ متعددة العوامل :
عوامل وراثية ، تفاعل الإشارة المناعية العظمية - المعوية ، ارتشاف العظم المرتبط بالالتهاب ، الاستئصالات المعوية المتعدّدة ، مجهريات البقعة (microbiota) و تفاعل المتعضيات المجهرية الممرضة ، و سوء امتصاص المعادن [56] [57](الشكل 7).

مع ذلك ، فإن العامل الرئيسي الذي يبدو أنه يؤثر بشكل مباشر في عملية استقلاب العظم - مع انخفاض لاحق في قيم BMD - هو العلاج بالستيروئيدات القشرية .

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث و أهميّته:

داء كرون هو مرضٌ مجهولُ السببِ يتميّزُ بحدثيةٍ التهابيةٍ عابرةٍ للجدار في الجهاز الهضمي . كثيراً ما يُشاهد انخفاض الكثافة المعدنية العظمية بما في ذلك قلّة العظم (osteopenia) و هشاشة العظم (osteoporosis) لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي (خاصّة داء كرون) ، حيث يتراوح انتشار قلّة العظم (osteopenia) ما بين 22 – 77 % ، هشاشة العظم (OP) (osteoporosis) ما بين 17 – 41% [39] . و بالتالي فإنّ المرضى معرّضون لخطر الكسور المرضية المتكررة و تدهور نوعية الحياة و زيادة تكاليف الرعاية الصحيّة .
إنّ الآلية الإمراضية لهذا الاختلاط معقّدة ، متعدّدة العوامل و لا زالت قيد الدراسة . من بين أكثر العوامل المُتّهَمة هي الالتهاب المزمن ، الاستخدام المطوّل للستيروئيدات السكرية ، و كذلك المدخول المنخفض من الكالسيوم و فيتامين D .
انطلاقاً من أهمية تحديد انتشار المرض العظمي الاستقلابي (MBD) و تحديد عوامل الخطر لدى مرضى داء كرون و من أنّ معظم الدراسات التي تناولت هذا الموضوع قد تمّت في البلدان الغربية ، كان بحثنا هذا لدراسة الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون المراجعين لمستشفيات وزارة التعليم العالي في دمشق .

هدف البحث :

1- تقييم انتشار MBD (قلة العظم ، هشاشة العظم) لدى مجموعة من مرضى داء كرون .

2- دراسة العلاقة بين نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية (قلة العظم ، هشاشة العظم) و مجموعة من الخصائص الديموغرافية و السريرية و الدوائية لدى مرضى داء كرون :

- العمر
- الجنس
- التدخين
- مشعر كتلة الجسم (BMI)
- موقع المرض
- مدّة تشخيص المرض
- فعالية المرض
- استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية
- المشعرات الالتهابية

عينة البحث :

شمل هذا البحث المرضى المُشخَّص لهم داء كرون المراجعين للعيادة الهضمية أو المقبولين في الشعبة الهضمية و مختلف الشعب الطبية في مستشفى الأسد الجامعي و مستشفى المواساة الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة ما بين آب 2018 حتى آب 2019 .

- **معايير الإشتمال في الدراسة :**

جميع المرضى المثبت لديهم تشخيص داء كرون بالاعتماد على المعطيات السريرية ، المخبرية، التنظيرية و النسيجية و الذين تتجاوز أعمارهم 18 سنة و من كلا الجنسين.

- **معايير الاستبعاد من الدراسة :**

تم استبعاد المرضى من الدخول في الدراسة في حال وجود أيٍّ من المعايير التالية :

- النساء المرضعات أو الحوامل أو اللواتي كن يخططن للحمل و ذلك بسبب الخطورة المحتملة للتعرض للأشعة المؤينة الذي يحدث أثناء قياس الكثافة المعدنية للعظم .

- وجود أمراض يمكن أن تسبب تغيّراتٍ في استقلاب العظم (على سبيل المثال ، الداء السكري ، القصور الكلوي أو الكبدي ، اضطراب الغدة الدرقية و جارات الدرق ، أمراض الجهاز التنفسي المزمنة) أو الخباثات.

- النساء بمرحلة سن اليأس أو اللواتي يتناولن معيضات الإستروجين

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 110 مرضى بتشخيص داء كرون مثبت ممن حققوا شروط الدخول في البحث

مواد و طرائق إجراء البحث :

نمط الدراسة : مقطعية – عرضية مستقبلية (prospective cross – sectional study)

مكان الدراسة : مستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي بدمشق ، سوريا .

زمن الدراسة : آب 2018 – آب 2019

شمل هذا البحث 110 مرضى من المراجعين للعيادة الهضمية أو المقبولين في الشعبة الهضمية و مختلف الشعب الطبية الذين لديهم تشخيص مُثبت لداء كرون بعد اطلاعهم و قبولهم على الموافقة المستنيرة .

خضع جميع المشاركين في البحث عند دخولهم في الدراسة لتقييم سريري مخبري و شعاعي كما يلي :

- **التقييم السريري :**

أخذ قصة مرضية مفصّلة و تسجيل المعلومات المتعلقة بما يلي :

- العمر ، و تم تصنيف المرضى حسب الفئات العمرية .
- الجنس
- السوابق المرضية
- مدّة تشخيص المرض
- حالة التدخين ، و تم تقسيم المرضى إلى 3 فئات : غير مدخن (never -smoker) ، مدخن حالي (current smoker) ، و مدخن سابق (ex-smoker) و هو من أوقف التدخين منذ 12 شهراً على الأقل .
- السوابق الدوائية : تمّ اعتبار المرضى معالجين بالستيروئيدات في حال استخدام الستيروئيدات القشرية الجهازية لمدة تزيد عن 3 أشهر متتالية .
- السوابق الجراحية .

تمّ إجراء فحص سريري شامل و قياس الطول و الوزن لكل فرد و حساب مشعر كتلة الجسم (Body Mass Index) (BMI) و توثيقه بواحدة (كغ/م^2) و هو حاصل قسمة الوزن بالكغ على مربع الطول مقاساً بالمتر . و تم تقسيم أفراد البحث إلى 3 فئات وفقاً ل BMI :

ناقص الوزن (under-weight)	(BMI < 17 كغ/م^2)
طبيعي الوزن (normal-weight)	(BMI : 17 - 25 كغ/م^2)
زائد الوزن (over-weight)	(BMI > 25 كغ/م^2)

- **التقييم المخبري :**

- CBC
- CRP
- ESR

تمّ تقييم فعالية المرض باستخدام (CDAI) (مشعر فعالية داء كرون) [30] الموضّح في الجدول (1) و قمنا بتصنيف المرضى إلى مجموعتين :

- هجوع : CDAI ≥ 150 نقطة
- مرض فعال : CDAI < 150 نقطة

- **التقييم الشعاعي :**

اختبار قياس الكثافة المعدنية العظمية (BMD) للعمود الفقري القطني (من الفقرة الثانية حتى الفقرة الرابعة) و عنق الفخذ .

تمّ استخدام طريقة (DEXA) (مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة) ، حيث استخدم جهاز (MEDIX DR® من شركة MEDI LINK الفرنسية) (الشكل8) و تم التعبير عن القيمة المقاسة ب (غ/سم^2) .

الشكل (8) : جهاز قياس الكثافة المعدنية العظمية بتقنية DEXA المستخدم في البحث

حيث أن المسح بال DEXA هو المعيار الذهبي و طريقة دقيقة لقياس الكثافة المعدنية العظمية وفقاً لمنظمة الصحة العالمية .
تم مقارنة النتائج مع مخططات قياس الكثافة العظمية للمتوسط الحسابي عند مجموعة سكانية من الشباب البالغين الأصحاء من نفس الجنس و العرق " قمة الكثافة العظمية " و تم التعبير عنها ب T-score .
تم وضع التشخيص بناءً على أصغر قيمة ل T-score سواء في الفقرات القطنية أو عنق الفخذ وقمنا بتصنيف المرضى حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية [44] (الجدول 2) إلى 3 فئات :

- كتلة عظمية طبيعية (T-score ≥ -1)
- فقر عظم (osteopenia) (T-score ما بين -1 و -2.49)
- هشاشة عظم (osteoporosis) (T-score ≤ -2.5)

الطرق الإحصائية المتبعة :

لتوصيف العينة ، قمنا بالاعتماد على النسب المئوية و الأشكال البيانية (Pie chart) (Bar chart) في المتغيرات الوصفية ، بالنسبة للمتغيرات الكمية تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، المجال) .

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) و كذلك برنامج Excel 2010

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

اختبار ت – ستودنت (t - student) للإستقلالية للمقارنة بين المتوسطات و التعبير عنه ب (t)

اختبار كاي مربع (chi-square) المعدَل و التعبير عنه ب (X^2).

- الخطر النسبي (relative risk) (RR)

تم استخدام مستوى الأهمية 5% ويقابله فاصل ثقة (CI) 95% .

ونعرض فيما يلي نموذجاً لكل من الموافقة المستنيرة و الاستمارة التي استُخدمت في البحث:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن العلاقة بين الكثافة المعدنية العظمية و داء كرون و ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك ، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية :

- في حال موافقتك على الاشتراك ، سيتم قياس الكثافة المعدنية العظمية .
- إن هذه الاستقصاء ضروري لتشخيص اضطرابات تمعدن العظم التي تحدث بشكلٍ شائعٍ لدى المرضى المصابين بهذا المرض .
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك .
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى .
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي .
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك .
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

- لقد قرأتُ المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة و حصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الإشتراك في الدراسة

اسم المشارك أو من ينوب عنه : .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه : .....

اسم الباحث : د . رهف عبد الوهاب

توقيع الباحث : .....

الشكل (9) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

العلاقة بين نقص الكثافة المعدنية العظمية و داء كرون

د. رهف عبد الوهاب

الاسم :	العمر :	الجنس :
المهنة :	مكان الإقامة:	رقم الهاتف :
رقم الإضبارة :	التدخين :	الكحول :
السوابق المرضية :		
السوابق الجراحية :		
BMI :		
مدّة تشخيص داء كرون :		
موقع المرض :		
التحاليل المخبرية : CBC : CRP: ESR:		

فعالية المرض حسب CDAI	
مرض فعّال (CDAI > 150 نقطة)	هجوع (CDAI ≤ 150 نقطة)

استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية لمدة 3 شهور على الأقل قبل الدخول في الدراسة:

نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية		
كثافة معدنية عظمية طبيعية	قلة عظم (osteopenia)	هشاشة عظم (osteoporosis)

الشكل (10) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

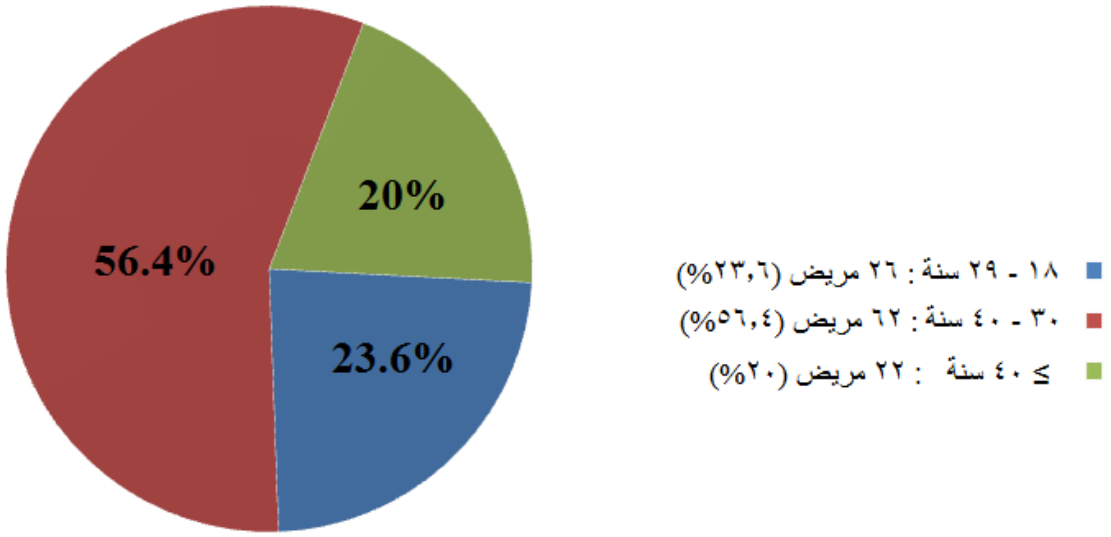
النتائج

❖توزّع المرضى حسب العمر

بلغ متوسّط عمر مرضى داء كرون في عينة البحث 35.4 ± 10.3 سنة، بمجال تراوح ما بين 18 – 60 سنة. شكّل المرضى بعمر ما بين 30- 39 سنة 56.4% من عينة البحث.

يوضّح الجدول (3) والشكل (11) توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية .

الجدول (3) : توزّع أفراد البحث وفقاً للفئات العمرية		
الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
18 – 29 سنة	26	%23.6
30 – 39 سنة	62	%56.4
40 ≤ سنة	22	%20

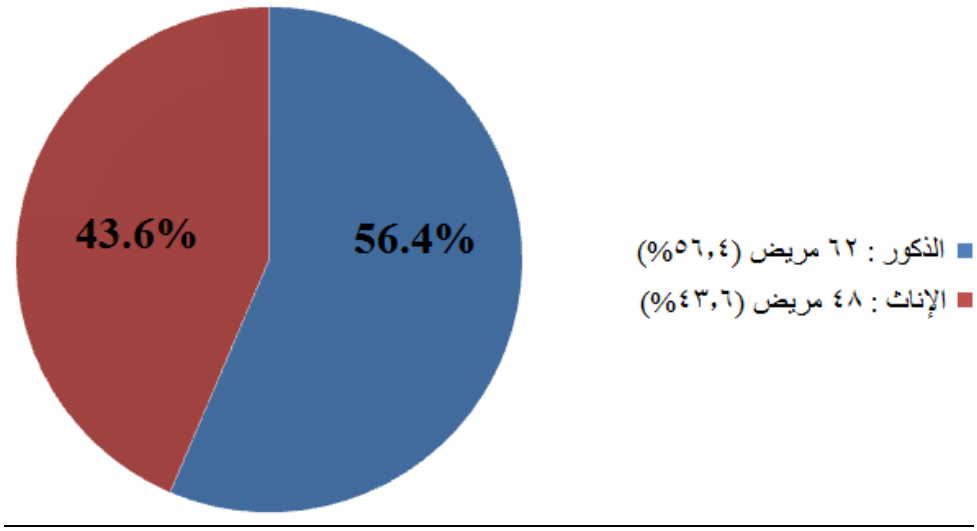


الشكل (11) : توزّع أفراد البحث وفقاً للفئات العمرية

❖توزّع المرضى حسب الجنس

شكّل الذكور 56.4% (62 مريض) من مجمل عينة البحث، يوضّح الجدول (4) والشكل (12) توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس.

الجدول (4) : توزّع أفراد البحث وفقاً لجنس المريض		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	62	%56.4
الإناث	48	%43.6

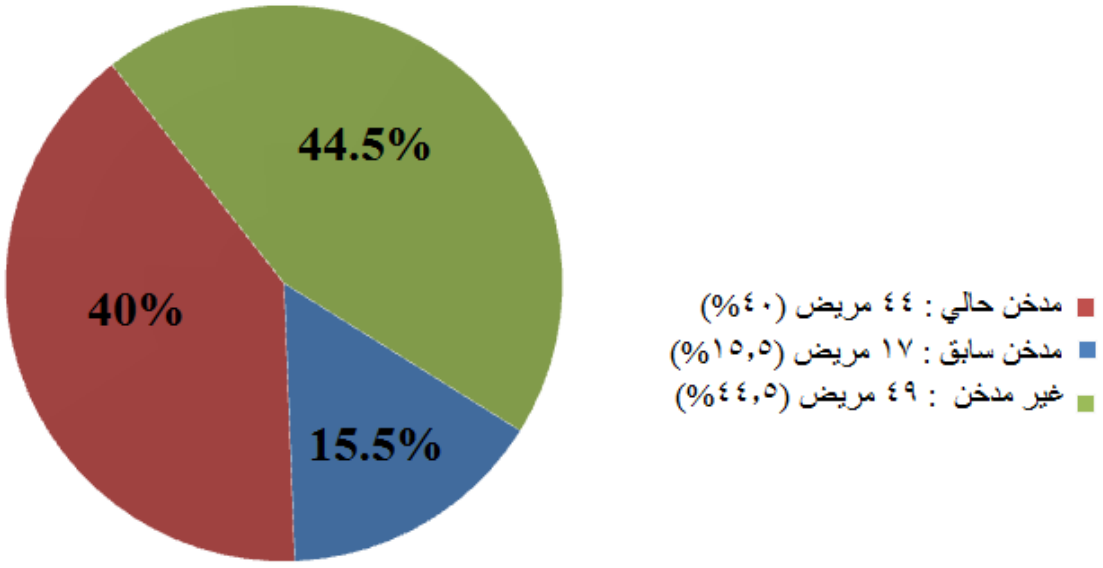


الشكل (12) : توزّع أفراد البحث وفقاً لجنس المريض

❖توزّع المرضى حسب التدخين

شكّل المرضى المدخنون 40% (44 مريض) من مجمل عينة البحث، يوضّح الجدول (5) والشكل (13) توزّع مرضى البحث وفقاً لحالة التدخين.

الجدول (5) : توزّع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين		
التدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن حالي	44	%40
مدخن سابق	17	%15.5
غير مدخن	49	%44.5



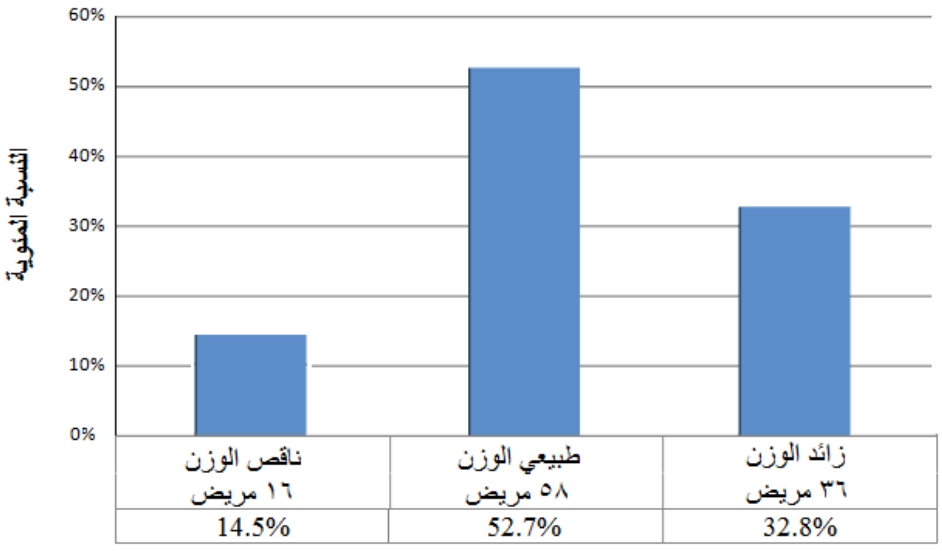
الشكل (13) : توزّع أفراد البحث وفقاً لحالة التدخين

❖توزّع المرضى حسب مشعر كتلة الجسم (BMI)

بلغ متوسّط BMI لمرضى دء كرون في البحث 24.2 ± 4.6 كغ/م^2 .

يوضّح الجدول (6) و الشكل (14) توزّع مرضى البحث وفقاً لفئات BMI .

الجدول (6) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفئات BMI		
فئات BMI	العدد	النسبة المئوية
ناقص الوزن (under-weight) (BMI < 17 كغ/م^2)	16	%14.5
طبيعي الوزن (normal-weight) (BMI : 17 - 25 كغ/م^2)	58	% 52.7
زائد الوزن (over-weight) (BMI > 25 كغ/م^2)	36	%32.8

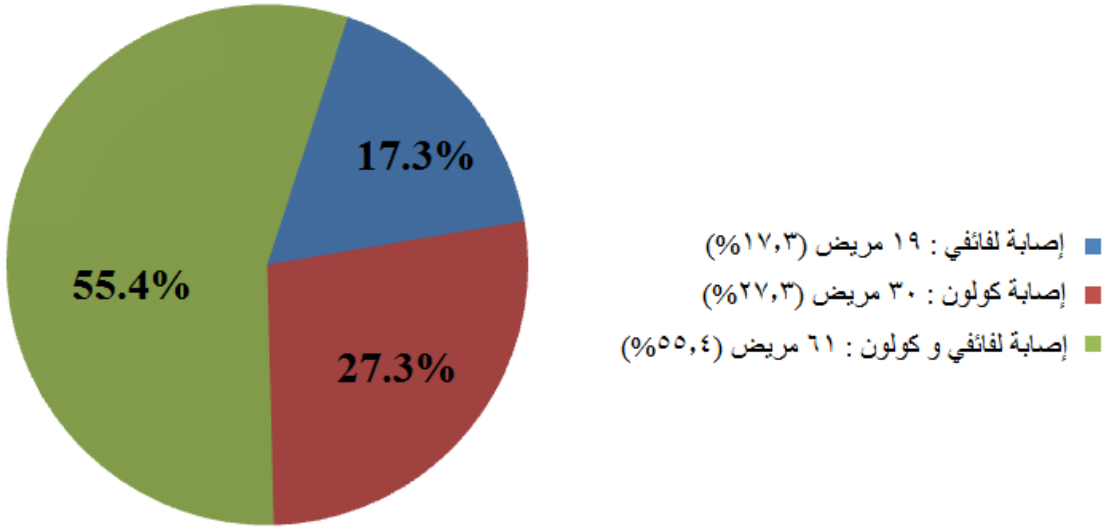


الشكل (14) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفئات BMI

❖توزّع المرضى حسب موقع داء كرون

إنّ موقع الإصابة لدى غالبية مرضى داء كرون (55.4%) في البحث هو الموقع اللفائفي الكولوني. يوضّح الجدول (7) والشكل (15) توزّع مرضى البحث وفقاً لموقع المرض في الجهاز الهضمي .

الجدول (7) : توزّع أفراد البحث وفقاً لموقع المرض في الجهاز الهضمي		
الموقع التشريحي	العدد	النسبة المئوية
اللفائفي	19	%17.3
الكولون	30	%27.3
اللفائفي و الكولون	61	%55.4



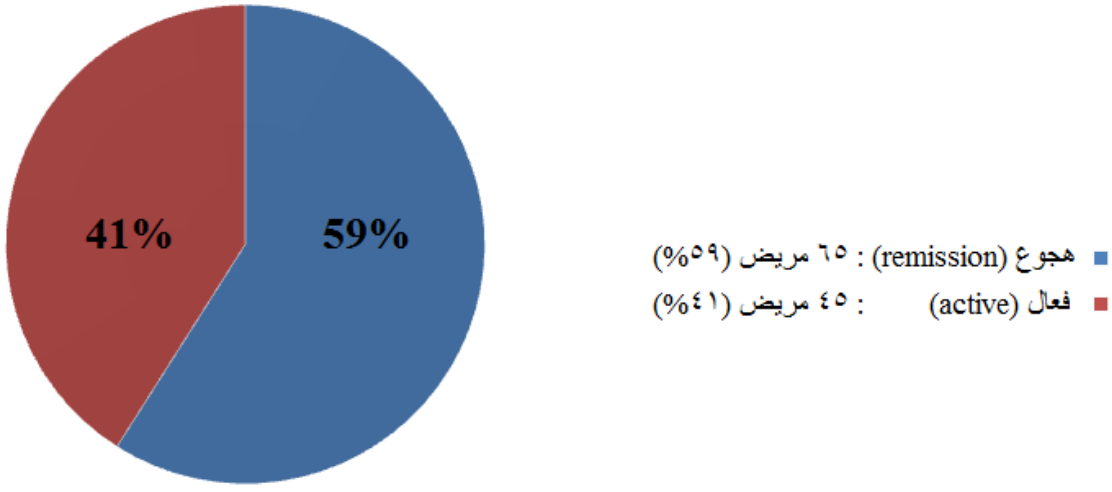
الشكل (15) : توزّع أفراد البحث وفقاً لموقع المرض في الجهاز الهضمي

❖توزّع المرضى حسب فعالية المرض

بلغ متوسط قيم مشعر فعالية داء كرون (CDAI) 97 ± 64 نقطة .

يوضّح الجدول (8) والشكل (16) توزّع مرضى البحث وفقاً لفعالية داء كرون عند دخول الدراسة.

الجدول (8) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفعالية المرض عند دخول الدراسة		
فعالية المرض	العدد	النسبة المئوية
فعّال (active) (CDAI > 150 نقطة)	45	%41
هجوع (remission) (CDAI ≤ 150 نقطة)	65	%59



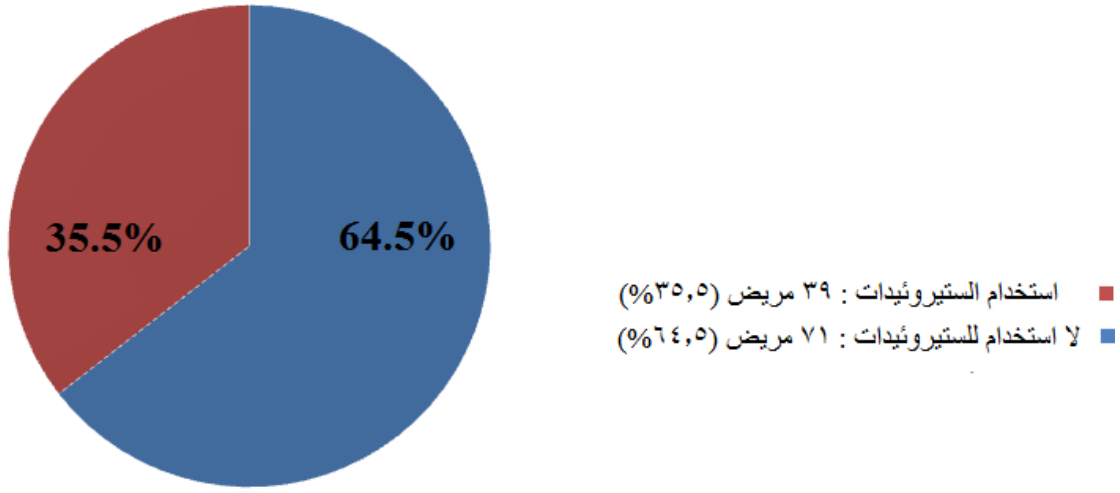
الشكل (16) : توزّع أفراد البحث وفقاً لفعالية المرض عند دخول الدراسة

❖توزّع المرضى حسب استخدام الستيروئيدات

كان 39 (35.5%) من مرضى البحث موضوعين على العلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية خلال العام الفائت ، بلغ متوسّط الجرعة التراكمية من الستيروئيدات 1975 ± 1018 مغ بمجال تراوح ما بين 835 – 2566 مغ . بلغ متوسّط مدّة الاستخدام 4.7 ± 3.1 شهر بمجال تراوح من 3 – 12 شهر. يوضّح الجدول (9) والشكل (17) توزّع مرضى البحث وفقاً لاستخدام الستيروئيدات القشرية السكرية (لمدّة لا تقل عن 3 أشهر خلال السنة السابقة) عند الدخول في الدراسة .

الجدول (9) : توزّع أفراد البحث وفقاً لاستخدام الستيروئيدات

استخدام الستيروئيدات	العدد	النسبة المئوية
نعم	39	%35.5
لا	71	%64.5



الشكل (17) : توزّع أفراد البحث وفقاً لاستخدام الستيروئيدات

❖توزّع المرضى حسب نتائج قياس BMD

يلخص الجدول (10) متوسط نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية (BMD) باستخدام طريقة DEXA على كل من العمود الفقري القطني وعنق الفخذ.

الجدول (10) : نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى أفراد البحث	
مشعرات قياس BMD باستخدام DEXA	مرضى داء كرون عدد الحالات : 110 مريض
BMD في العمود القطني (غ/سم^2) (متوسط ± SD)	0.11 ± 1.217
T-score في العمود القطني (متوسط ± SD)	1.12 ± 1.14-
BMD في عنق الفخذ (غ/سم^2) (متوسط ± SD)	0.54 ± 1.03
T-score في عنق الفخذ (متوسط ± SD)	1.03 ± 0.78-

أظهرت نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية (BMD) باستخدام طريقة DEXA على كل من العمود الفقري القطني و عنق الفخذ أن :

- 67 مريض لديهم قياس كثافة عظمية مع T –score أكبر من - 1 .
أي أن 61% من مرضى داء كرون في عينة البحث لديهم كثافة عظمية معدنية طبيعية .

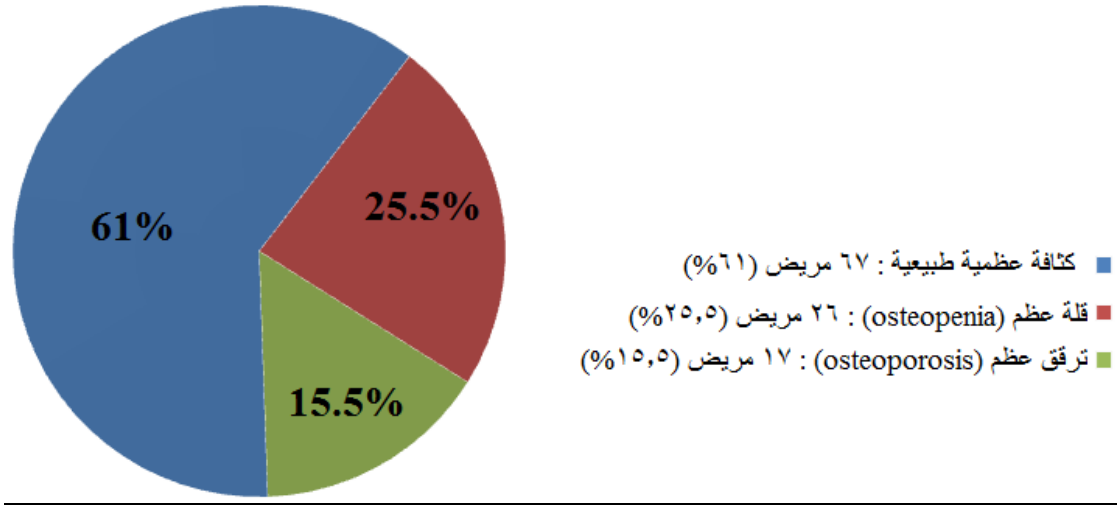
- 26 مريض لديهم قياس كثافة عظمية مع T –score بين - 2.49 و - 1 .
أي أن 23.5 % من مرضى داء كرون في عينة البحث لديهم قلة عظم (osteopenia) .

- 17 مريض لديهم قياس كثافة عظمية مع T –score أصغر من - 2.5 .
أي أن 15.5 % من مرضى داء كرون في عينة البحث لديهم ترقق عظام (osteoporosis).

إنّ 39% من مرضى داء كرون في دراستنا (43 مريض) لديهم انخفاض في الكثافة المعدنية العظمية.

يوضح الجدول (11) و الشكل (18) توزّع أفراد البحث وفقاً لنتائج قياس BMD

الجدول (11) : توزّع أفراد البحث وفقاً لنتائج قياس BMD		
نتيجة قياس BMD	العدد	النسبة المئوية
طبيعي (1- ≤ T-score)	67	%61
قلة عظم (osteopenia) (T-score بين -1 و -2.49)	26	%23.5
هشاشة عظم (osteoporosis) (2.5 - ≥ T-score)	17	%15.5



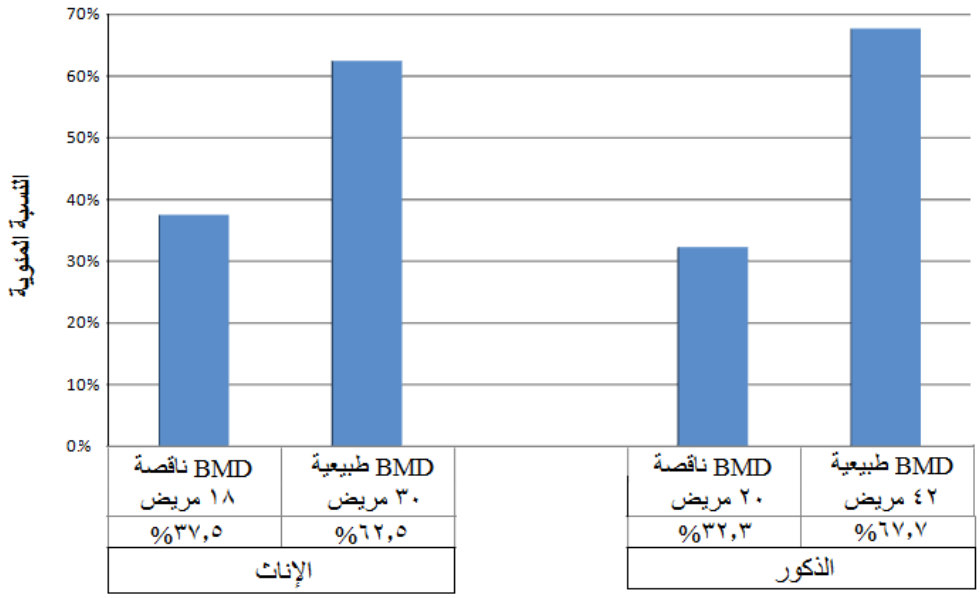
الشكل (18) : توزّع أفراد البحث وفقاً لنتيجة قياس BMD

❖العلاقة بين BMD وجنس المريض

يوضّح الجدول (12) و الشكل (19) العلاقة بين نتائج قياس BMD و جنس المريض .

الجدول (12) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و جنس المريض				
BMD / جنس المريض	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	X^2-test	P - value
الذكور (62 ذكر)	(%67.7) 42	(%32.3) 20	0.329	0.566
الإناث (48 أنثى)	(%62.5) 30	(%37.5) 18		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون بين الذكور و الإناث (p=0.566) .



الشكل (19) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و جنس المريض

❖العلاقة بين BMD وعمر المريض

بلغ متوسّط عمر مرضى داء كرون في عينة البحث 35.4 ± 10.3 سنة ، بلغ متوسّط عمر المرضى مع BMD طبيعية 34.5 ± 7.4 سنة وبلغ متوسّط عمر المرضى مع BMD منخفضة 37.6 ± 8.1 سنة.

يوضّح الجدول (13) مقارنة متوسط العمر بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD.

الجدول (13) : مقارنة متوسط العمر بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD

نتائج DEXA	العدد	متوسّط العمر (سنة)	الانحراف المعياري	t-student	P-value
BMD طبيعية	67	34.5	7.4	2.0248	0.045
BMD ناقصة	43	37.6	8.1		

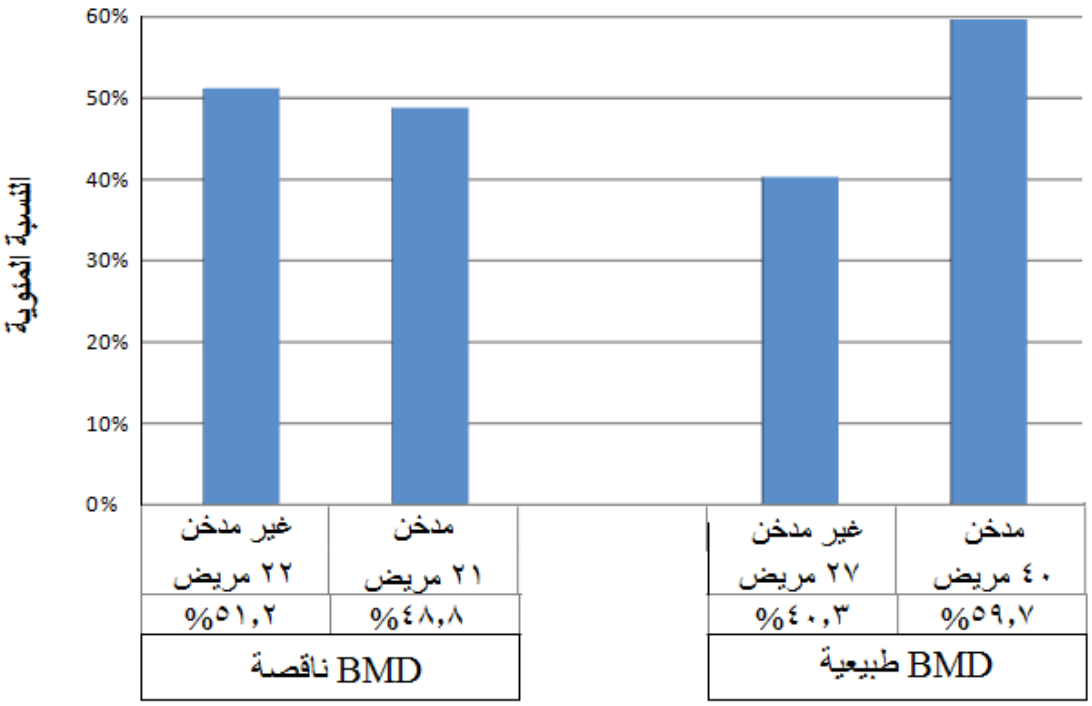
إنّ متوسّط عمر مرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أكبر من متوسّط عمر المرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية (p=0.045) .

❖العلاقة بين BMD والتدخين

يوضّح الجدول (14) والشكل (20) العلاقة بين نتائج قياس BMD وحالة التدخين

الجدول (14) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و حالة التدخين				
BMD / حالة التدخين	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	X^2-test	P - value
مدخن (61 مريض)	(%59.7) 40	(%48.8) 21	1.251	0.26
غير مدخن (49 مريض)	(%40.3) 27	(%51.2) 22		

لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين حالة التدخين و حالة الكثافة المعدنية العظمية .



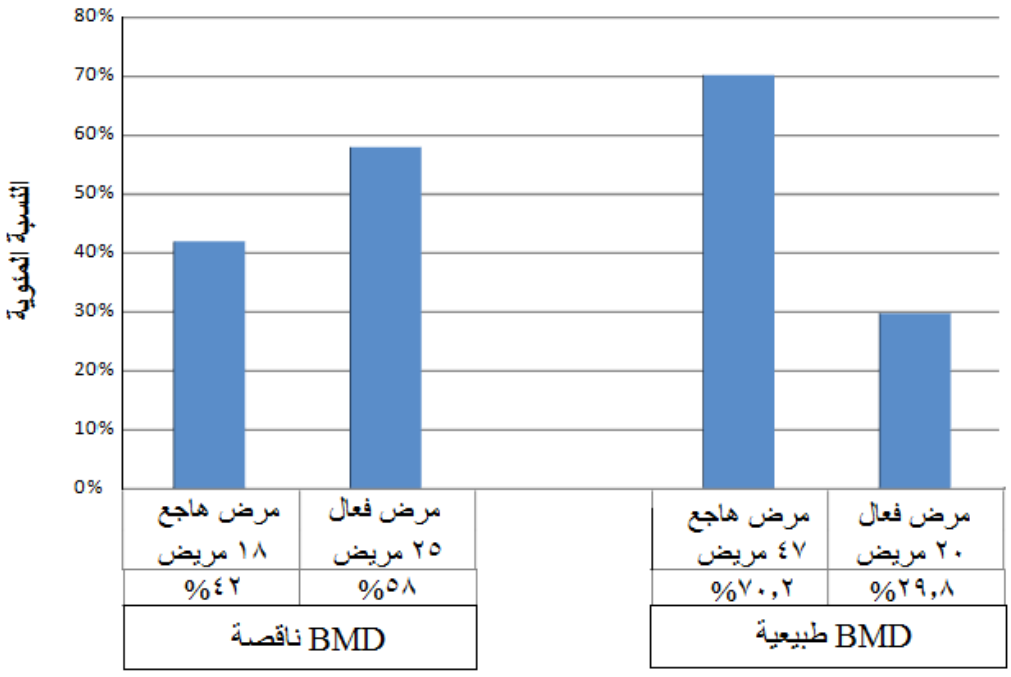
الشكل (20) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و حالة التدخين

❖العلاقة بين BMD وفعالية المرض

يوضّح الجدول (15) و الشكل (21) العلاقة بين نتائج قياس BMD و فعالية المرض

الجدول (15) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و فعالية المرض				
BMD / فعالية المرض	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	X^2-test	P - value
فعّال (active) 150 < CDAI نقطة	(%29.8) 20	(%58) 25	8.67	0.003
هجوع (remission) 150 ≥ CDAI نقطة	(%70.2) 47	(%42) 18		

هنالك علاقة هامة إحصائياً بين فعالية المرض و BMD، حيث أن انخفاض الكثافة المعدنية العظمية أكثر انتشاراً بين مرضى داء كرون الفعال مقارنةً مع مرضى داء كرون في الهجوع (p=0.003) .



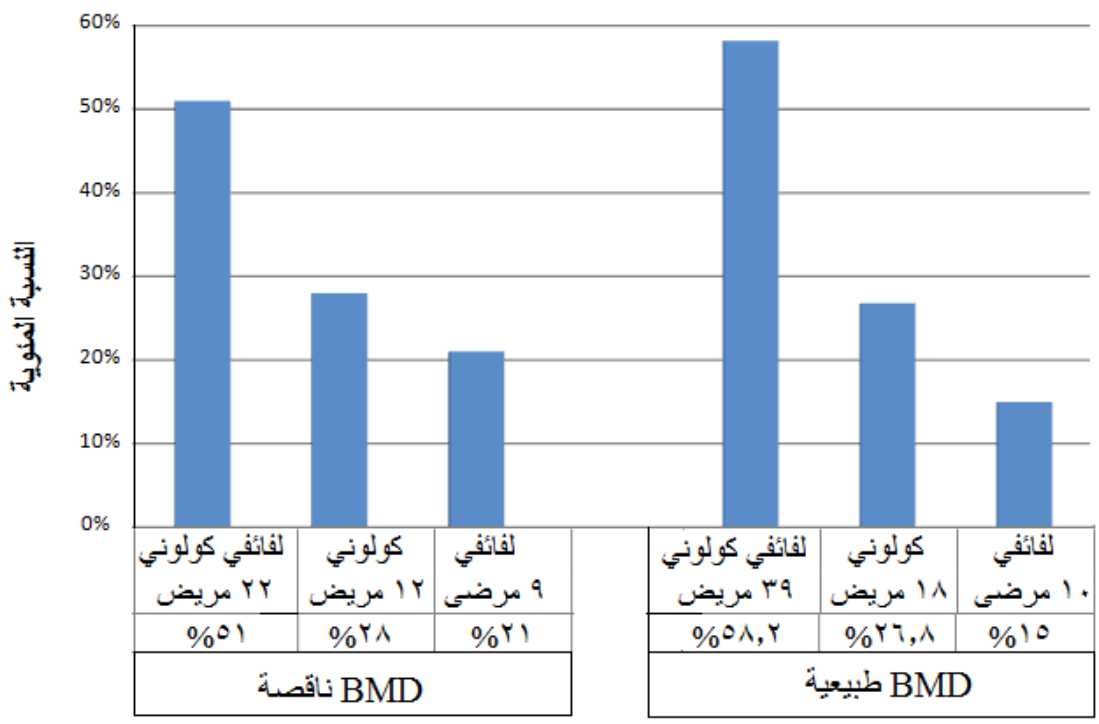
الشكل (21) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و فعالية المرض

❖العلاقة بين BMD وموقع المرض

يوضّح الجدول (16) و الشكل (22) العلاقة بين نتائج قياس BMD وموقع المرض

الجدول (16) : العلاقة بين نتائج قياس BMD وموقع المرض				
BMD / موقع المرض	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	X^2-test	P - value
اللفائفي	(%15) 10	(%21) 9	0.792	0.67
الكولون	(%26.8) 18	(%28) 12		
اللفائفي و الكولون	(%58.2) 39	(%51) 22		

لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين موقع المرض و حالة الكثافة المعدنية العظمية .



الشكل (22) : العلاقة بين نتائج قياس BMD وموقع المرض

❖العلاقة بين BMD و مشعر كتلة الجسم (BMI)

بلغ متوسّط BMI لمرضى داء كرون في عينة البحث 24.2 ± 4.6 كغ/م^2، بلغ متوسّط BMI للمرضى مع BMD طبيعية 25.8 ± 4.8 كغ/م^2 وبلغ متوسّط BMI للمرضى مع BMD منخفضة 23.3 ± 4.6 كغ/م^2 .

يوضّح الجدول (17) مقارنة متوسط BMI بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD.

الجدول (17) : مقارنة متوسط BMI بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD

نتائج DEXA	العدد	متوسّط BMI (كغ/م^2)	الانحراف المعياري	t-student	P-value
BMD طبيعية	67	25.8	4.8	2.05	0.0419
BMD ناقصة	43	23.9	4.6		

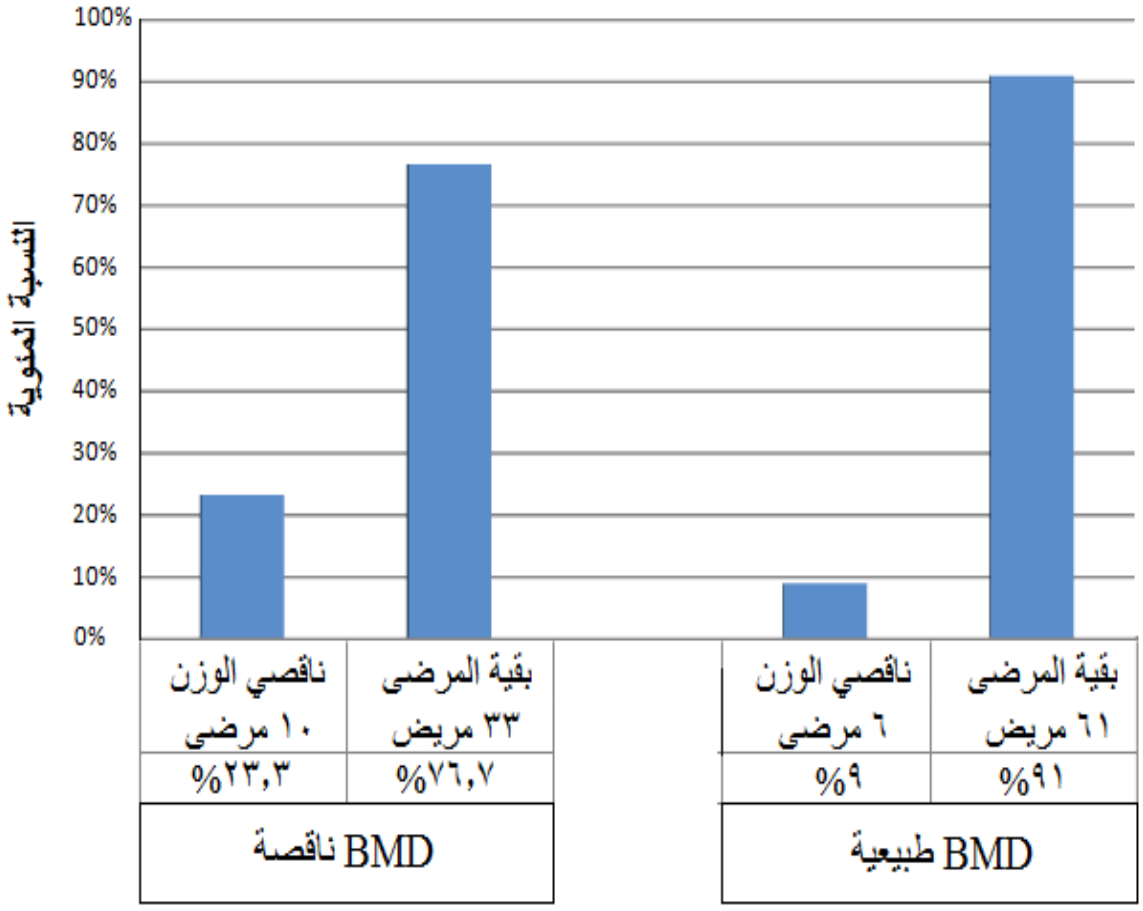
إنّ متوسّط BMI لمرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أصغر من متوسّط BMI للمرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية (p=0.0419) .

يوضّح الجدول (18) والشكل (23) العلاقة بين نتائج قياس BMD و فئات BMI.

الجدول (18) : العلاقة بين نتائج قياس BMD ومشعر كتلة الجسم

BMD / BMI	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	X^2-test	P - value
ناقص الوزن (BMI < 17 كغ/م^2)	(%9) 6	(%23.3) 10	4.309	0.037
بقية المرضى (BMI ≥ 17 كغ/م^2)	(%91) 61	(%76.7) 33		

هنالك علاقة هامة إحصائياً بين فئات BMI و BMD، حيث أن انخفاض الكثافة المعدنية العظمية أكثر انتشاراً بين مرضى داء كرون ناقصي الوزن مقارنةً مع بقية مرضى داء كرون (p=0.037) .



الشكل (23) : العلاقة بين نتائج قياس BMD و BMI

❖العلاقة بين BMD والمشعرات الالتهابية

يوضّح الجدول (19) مقارنة متوسط تركيز المشعرات الالتهابية لمرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD.

الجدول (19) : مقارنة متوسط المشعرات الالتهابية حسب نتائج قياس BMD

المشعر	نتائج DEXA	العدد	المتوسّط	الانحراف المعياري	t-student	P-value
CRP (مغ/دل)	BMD طبيعية	67	22.6	20	0.568	0.57
	BMD ناقصة	43	24.9	21.8		
ESR (مم/سا)	BMD طبيعية	67	20.7	17.1	2.84	0.049
	BMD ناقصة	43	30.4	18		

قيمة CRP الطبيعية : < 10 مغ/دل .
المجال الطبيعي ل ESR بعمر< 50 سنة : < 15 مم/سا (ذكور) ، < 20 مم/سا (إناث)

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط تركيز CRP بين مرضى داء كرون مع BMD طبيعية و المرضى مع BMD ناقصة (p=0.57)، في حين امتلك مرضى BMD الناقصة متوسّط سرعة تثفل أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً مع مرضى BMD الطبيعية (p=0.049).

❖العلاقة بين BMD ومدّة تشخيص المرض

بلغ متوسّط مدّة تشخيص داء كرون في عينة البحث 5.83 ± 6.9 سنة ، بلغ متوسّط عمر المرضى مع BMD طبيعية 4.97 ± 5.25 سنة وبلغ متوسّط عمر المرضى مع BMD منخفضة 5.94 ± 4.59 سنة.

يوضّح الجدول (20) مقارنة متوسط مدّة تشخيص المرض بين مرضى داء كرون حسب نتائج قياس BMD.

الجدول (20) : مقارنة متوسط مدّة تشخيص داء كرون حسب نتائج قياس BMD

نتائج DEXA	العدد	متوسّط المدة (سنة)	الانحراف المعياري	t-student	P-value
BMD طبيعية	67	4.97	5.25	0.992	0.323
BMD ناقصة	43	5.94	4.59		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط مدّة تشخيص داء كرون بين المرضى ذوي BMD الطبيعية و المرضى ذوي BMD الناقصة (p=0.323).

❖العلاقة بين BMD واستخدام الستيروئيدات القشرية

يوضّح الجدول (21) العلاقة بين نتائج قياس BMD واستخدام الستيروئيدات القشرية

الجدول (21): العلاقة بين استخدام الستيروئيدات القشرية ونتائج قياس الكثافة العظمية				
استخدام الستيروئيدات القشرية	BMD طبيعية (1- < T-score) (67 مريض)	BMD ناقصة (1- > T-score) (43 مريض)	Test	P value
عدد المرضى الذين استخدموا الستيروئيدات في السنة السابقة عدد (نسبة مئوية)	17 (%25.4)	22 (%51.2)	X^2	0.0057
الجرعة الكلية المستخدمة خلال العام الفائت (مغ/يوم) (متوسط ± انحراف معياري)	1076 ± 1225	955 ± 2188	t	0.0001
عدد شهور الاستخدام في العام الفائت (متوسط ± انحراف معياري)	2.1 ± 3.6	2 ± 5.5	T	0.0001

عانى مرضى داء كرون الموضوعين خلال العام الفائت على الستيروئيدات القشرية (لمدّة لا تقل عن 3 أشهر) من انخفاض في BMD بفارق هام إحصائياً (p=0.0057) .

امتلك مرضى داء كرون مع BMD ناقصة متوسّط جرعة ستيروئيدات قشرية تراكمية أعلى و متوسّط عدد شهور استخدام أكثر مقارنة بالمرضى مع BMD طبيعية .

يوضّح الجدول (22) مقارنة متوسط T-score حسب موقع قياس BMD وفقاً لاستخدام الستيروئيدات .

الجدول (22) : مقارنة متوسط T-score حسب موقع قياس BMD وفقاً لاستخدام الستيروئيدات القشرية						
الموقع	استخدام الستيروئيدات	العدد	متوسّط T-score	الانحراف المعياري	t-student	P-value
العمود القطني	استخدام الستيروئيدات	39	-1.17	1.01	2.593	0.01
	لا استخدام للستيروئيدات	71	-0.6	1.15		
عنق الفخذ	استخدام الستيروئيدات	39	-1.03	0.97	2.08	0.039
	لا استخدام للستيروئيدات	71	-0.61	1.03		

أظهر التحليل الإحصائي أنّ استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية يقلّل الكثافة المعدنية العظمية في كلٍّ من عنق الفخذ و العمود الفقري القطني .

المناقشة و المقارنة بنتائج الدراسات العالمية

لطالما وُصِفَت أمراض العظام الاستقلابية (MBD) بأنها اختلاط لداء كرون، بالرغم من أن انتشارها والعوامل المسببة المسؤولة عنها ما تزال قيد المناقشة . من الأمور التي ما زالت قابلة للنقاش هي الطريقة الأنسب لتقييم وجود MBD في هذه المجموعة من المرضى . في دراستنا، تم استخدام DEXA لأنها هي الطريقة الموصى بها من المنظمة الأوروبية لداء كرون و التهاب الكولون (European Crohn's and Colitis Organization) [58] .

كان الهدف من دراستنا تحديد نسبة انتشار نقص الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون و تحديد العلاقة مع عوامل الخطر المختلفة .
أظهرت دراستنا أنّ 39% من مرضى داء كرون لديهم انخفاض في الكثافة المعدنية العظمية. حيث وجدت قلة العظم (osteopenia) لدى 23.5% و ترقق العظم (osteoporosis) لدى 15.5% من مرضى داء كرون.
تؤكد هذه الدراسة التقارير السابقة عن انتشار قلة العظم وترقق العظم لدى المرضى داء كرون.

أبلغت دراسة (Siffledeen et al)[59] في كندا عام 2004 و التي شملت 242 مريض داء كرون عن انتشار قلة العظم لدى 50% و ترقق العظم لدى 12.9% من المرضى .

أبلغت دراسة (Zali et al) [60] في إيران عام 2006 و التي شملت 39 مريض داء كرون عن انتشار قلة العظم لدى 38.5% و ترقق العظم لدى 5.1% من المرضى .

أبلغت دراسة (Cravo et al) [61] في البرتغال عام 2010 و التي شملت 99 مريض داء كرون عن انتشار قلة العظم لدى 28% و ترقق العظم لدى 17% من المرضى .

أبلغت دراسة (Van Schaik et al) [62] في هولندا عام 2012 و التي شملت 108 مرضى داء كرون عن انتشار قلة العظم لدى 37% وترقق العظم لدى 26% من المرضى .

أبلغت دراسة (Pierote et al) [63] في البرازيل عام 2018 و التي شملت 62 مريض داء كرون بعمر ما بين 20-40 سنة و من غير المدخنين عن انتشار قلة العظم لدى 17.7% و ترقق العظم لدى 14.5% من المرضى .

تقف عدة أسباب وراء المجال الواسع و الاختلافات الكبيرة في نسب انتشار قلة العظم و ترقق العظم في الدراسات السابقة، وتساهم العوامل التالية في ذلك :عينة الدراسة الصغيرة، إدراج كل من مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي في نفس التحليل، اشتمال المرضى الذين خضعوا لاستئصال اللفائفي، استخدام تعريفات مختلفة لقلة العظم وترقق العظم، استخدام Z-scores بدلاً من T-scores ، واستخدام تقنيات مختلفة لقياس الكثافة العظمية المعدنية.

لدى عموم الأفراد في المجتمع، فإنّ الفقد العظمي أعلى عند النساء. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون بين الذكور و الإناث (p=0.566) . تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة (Zali et al) [60]، دراسة (Pierote et al) [63] . وجدت دراسة (Wada et al) [64] في اليابان عام 2015 أنّ انخفاض BMD لدى مرضى داء كرون هو أكثر حدوثاً عند الذكور، وتشكّل الذكورة عامل خطرٍ للفقد العظمي، و قد فسّروا هذه النتيجة بأنّ الذكور في دراستهم عانوا من مدّة إصابةٍ أطول بالمرض.

في دراستنا كان متوسّط عمر مرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أكبر من متوسّط عمر المرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية (p=0.045). تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة (Pierote et al) [63]، ودراسة (Cravo et al) [61] التي وجدت أنّ التقدّم في العمر هو عامل خطر لحدوث ترقق العظم لدى مرضى داء كرون.
لقد شملت دراستنا النساء في سنّ الضهي ، و ربما يمكن أن تُفَسَّر هذه الموجودات بالتبدلات الهرمونية التي تحدث مع التقدّم في العمر كتناقصِ مستويات الإستروجين، و التي تلعبُ دوراً في فعالية بايات العظم و تسبب فقداً مترقياً في مطرق (matrix) وتمعدّن العظم. لم تجد أيّ من دراسة (Siffledeen et al)[59]، دراسة (Wada et al) [64] علاقةً هامةً إحصائياً بين العمر و الفقد العظمي لدى مرضى داء كرون

في دراستنا، لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين التدخين و حالة الكثافة المعدنية العظمية. تتوافق دراستنا بذلك مع دراسة (Siffledeen et al)[59] و دراسة (Jahnsen et al) [65] في النرويج عام 1996.

وجدنا في هذه الدراسة علاقة هامة إحصائياً بين فعالية المرض و BMD، حيث أن انخفاض الكثافة المعدنية العظمية أكثر انتشاراً بين مرضى داء كرون الفعال مقارنةً مع مرضى داء كرون في الهجوع (p=0.003) ، و هي نفس النتيجة التي خلصت إليها العديد من الدراسات العالمية كدراسة (Pierote et al) [63] التي أكّدت نتائج دراسة (Lima et al) [66] التي وجدت أنّ مرضى داء كرون الهاجع يملكون BMD أعلى مقارنةً مع المرضى في المرحلة الفعالة بسبب فترات الهجوع الطويلة و استخدام الستيروئيدات القشرية في الطور الفعال.

في دراستنا، لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين موقع المرض و حالة الكثافة المعدنية العظمية. تؤكد نتائجنا هذه ما توصلت إليه معظم الدراسات العالمية .

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط مدّة تشخيص داء كرون بين المرضى ذوي BMD الطبيعية و المرضى ذوي BMD الناقصة (p=0.323). تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة (Shirazi et al) [67] في إيران عام 2012 . إنّ المدّة الزمنية الطويلة لتشخيص داء كرون لا تعكسُ بالضرورة مرضاً شديداً، حيث يملك المرضى درجاتٍ مختلفةٍ من الشدّة و الفعالية بالرغم من المدّة الزمنية الطويلة لتشخيص المرض.

في دراستنا كان متوسّط BMI لمرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أصغر من متوسّط BMI للمرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية (p=0.0419) . أكدت معظم الدراسات العالمية [63][64][65] أنّ انخفاض BMI هو عامل خطر لحدوث نقص الكثافة المعدنية العظمية عند مرضى داء كرون. يعكس BMI المنخفض حالةً من سوء التغذية و نقص الوارد المعدني .

قمنا في هذه الدراسة بمقارنة متوسّط المشعرات الالتهابية بين المرضى وفقاً للكثافة المعدنية العظمية، كان متوسّط كل من CRP و ESR فوق الحدّ الأعلى للطبيعي . لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط تركيز CRP بين مرضى داء كرون مع BMD طبيعية و المرضى مع BMD ناقصة (p=0.57)، في حين امتلك مرضى BMD الناقصة متوسّط سرعة تثفل أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً مع مرضى BMD الطبيعية (p=0.049). نؤكّد بذلك على نتائج دراسة (Pierote et al) [63] . تعكس هذه المشعرات الحدثية الالتهابية المصاحبة للمرض و التي قد تكون هي المحدد الرئيسي لفقدان كثافة العظم المعدنية في داء كرون . في الواقع ، أظهرت دراسة Ghosh et al [54] أن مرضى داء كرون يملكون T-scores منخفضاً للغاية عند التشخيص قبل تلقي أي دواء . توصلت العديد من الدراسات في السنوات الأخيرة إلى أن استخدام الأدوية المضادة لعامل النخر الورمي تملك تأثيراً إيجابياً على BMD [55] . تقترح الدراسات الحديثة دوراً للحدثية الالتهابية في تغيير استقلاب العظام عبر إشراك خلايا الجهاز المناعي ، و مع ذلك ليس من الواضح ما إذا كان الالتهاب متورطاً بشكلٍ مباشرٍ في فقد الكثافة المعدنية العظمية أو ما إذا كانت هناك عوامل أخرى تساهم في انخفاض BMD لدى مرضى داء كرون .

أظهرت دراستنا أنّ 35.5% من مرضى كانوا موضوعين على العلاج بالستريوئيدات القشرية السكرية خلال العام الفائت (لمدة تزيد عن ثلاثة أشهر) و تم تحديد هؤلاء المرضى بشكل خاص بمرضى المرحلة الفعالة من المرض . أظهر المرضى الموضوعين على العلاج بالستريوئيدات القشرية السكرية فقداً عظمياً هاماً مقارنة بأولئك الذين لم يستخدموا هذا العلاج (p=0.0057) و كان الفقد العظمي على مستوى كلّ من العمود الفقري القطني و عنق الفخذ .
امتلك مرضى داء كرون مع BMD ناقصة متوسّط جرعة ستيروئيدات قشرية تراكمية أعلى و متوسّط عدد شهور استخدام أكثر مقارنة بالمرضى مع BMD طبيعية . تتوافق بذلك مع معظم الدراسات العالمية. يُعزى تأثير الستيريوئيدات القشرية السكرية على الكثافة المعدنية العظمية إلى فعلها المثبط لنشاط الفوسفاتاز القلوية، إنتاج الكولاجين النمط I، واصطناع البروتينات العظمية الأخرى. إلى جانب هذه التأثيرات ، يمكن للاستخدام المزمن لهذا العلاج أن يسبب ضرراً عظمياً أثناء إعادة التشكّل (remodeling) بسبب الآثار السامة على بانيات العظم.

الاستنتاجات

- يعاني 39% من مرضى داء كرون من انخفاض في الكثافة المعدنية العظمية. حيث وجدت قلة العظم (osteopenia) لدى 23.5% و ترقق العظم (osteoporosis) لدى 15.5% من المرضى.

- لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً في نتائج قياس الكثافة المعدنية العظمية لدى مرضى داء كرون بين الذكور و الإناث. لم يؤثر التدخين على حالة الكثافة المعدنية العظمية. كذلك لم يكن هنالك علاقة بين BMD و أيٍّ من موقع المرض أو مدّة تشخيص المرض.

- إنّ متوسّط عمر مرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أكبر من متوسّط عمر المرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية.

- هنالك علاقة هامة إحصائياً بين فعالية المرض و BMD، حيث أن انخفاض الكثافة المعدنية العظمية أكثر انتشاراً بين مرضى داء كرون الفعال مقارنةً مع مرضى داء كرون في الهجوع .

- إنّ متوسّط BMI لمرضى داء كرون مع كثافة معدنية عظمية منخفضة أصغر من متوسّط BMI للمرضى مع كثافة معدنية طبيعية بفارق هام من الناحية الإحصائية .

- كان متوسّط كل من CRP و ESR فوق الحدّ الأعلى للطبيعي . لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط تركيز CRP بين مرضى داء كرون مع BMD طبيعية و المرضى مع BMD ناقصة، في حين امتلك مرضى BMD الناقصة متوسّط سرعة تثفل أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً مع مرضى BMD الطبيعية.

- أظهر المرضى الموضوعين على العلاج بالستريوئيدات القشرية السكرية فقداً عظمياً هاماً مقارنة بأولئك الذين لم يستخدموا هذا العلاج ($p=0.0057$) و كان الفقد العظمي على مستوى كلّ من العمود الفقري القطني و عنق الفخذ .

التوصيات

- تملك هذه الدراسة العديد من العيوب ، حيث لم يتمّ تقييم دور الوارد الغذائي من الكالسيوم و الفيتامين D أو تراكيزها المصلية على الكثافة العظمية، كذلك لم يتمّ دراسة تأثير النشاط الفيزيائي على BMD لذلك نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تتناول هذا الجانب.

- أكدت دراستنا انتشار الفقد العظمي لدى مرضى داء كرون في بلدنا، نوصي بإيلاء هذا الجانب أهمية كبرى في الخطة العلاجية لداء كرون .

المراجع

1. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. Drugs. 2007. 67(17):2511-37.
2. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998 Jun. 114(6):1161-8.
3. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec. 5(12):1424-9.
4. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998. Vol 2: 1708-34.
5. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Nov 2007. 133(5):1670-89.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov. 39(5):690-7.
7. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May. 126(6):1504-17.
8. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*. 2013 Apr. 45(4):269-76.
9. Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn’s disease and its etiological influences. Annals of Gastroenterology. Available at http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/743. 2009. 22(3):158-67 .
10. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar. 53 (3):305-53.
11. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984 Oct. 29(10):913-20.

12. Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Nov-Dec. 37(5):358-67.
13. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am*. 2007 Jun. 87(3):575-85
14. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. Sep 2007. 56(9):1232-9.
15. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*. 1992 Jun. 33(6):779-82.
16. D'Souza S, Levy E, Mack D, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar. 14(3):367-73.
17. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al, for the Vaccine Safety Datalink Team. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Mar. 155(3):354-9.
18. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar. 96(3):829-32.
19. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 14. 18(2):105-18
20. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:614.
21. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. Gastroenterology 1979; 77:898.
22. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, et al. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. Gut 1994; 35:94.
23. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002; 122:875.
24. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:261.
25. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. Am J Gastroenterol 2011; 106:713.
26. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP, et al. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. The POSCH Group. Kidney Int 1991; 39:1249.
27. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997; 112:1710.

28. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:217.
29. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Nov/Dec. 50 (10):803-18.
30. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr (March 1976). "Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study". Gastroenterology. **70** (3): 439–444.
31. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R, Kamm M, Korzenik J, Lashner B, Onken J, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf D, Marsters P, Travers S, Blank M, van Deventer S (2004). "Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease". N Engl J Med. **350** (9): 876–85.
32. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1430.
33. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. Gut 2012; 61:1140.
34. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. Gastroenterology 2010; 139:1147.
35. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009; 104:465.
36. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126:414.
37. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. Gut 2007; 56:1394.
38. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 14. 18(2):105-18
39. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599-604
40. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 308-317
41. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, Fekih M, Kaabachi N, Filali A, Mebazaa A. [Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 901-90
42. Dumitrescu G, Mihai C, Dranga M, Prelipcean CC. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease from north-eastern Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013; 117: 23-28
43. Naito T, Yokoyama N, Kakuta Y, Ueno K, Kawai Y, Onodera M, Moroi R, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Shiga H, Endo K, Nagasaki M, Masamune A, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Clinical and genetic risk factors

for decreased bone mineral density in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1873-1881
44. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002;288:1889–97.
45. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. *Osteoporos Int*. 1994;4:368–81.
46. Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KH. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):2132–41.
47. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-419
48. McCabe LR, Parameswaran N. Understanding the gut-bone Signaling Axis: Mechanism and therapeutics implications.. 2017
49. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Sinigaglia L, Viapiana O, Isaia GC. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016; 68: 1-39
50. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101
51. Azzopardi N, Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1173-1178
52. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 145- 153
53. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841
54. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-1039
55. Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM. Review article: the effects of antitumour necrosis factor-α on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1261- 1272
56. Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo SH, Kim H, Lee J. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018; 13: e0200363
57. Von Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Brückel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M. [Pathological bone density in chronic inflammatory bowel diseases--prevalence and risk factors]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 5-12

58. Capprill R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut. 2006;55:(suppl 1):I35–58.
59. Jesse S. Siffledeen, Richard N. Fedorak, Kerry Siminoski, Ho Jen. Bones and Crohn's Risk Factors Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis • Volume 10, Number 3, May 2004
60. Mohammadreza Zali ,Ali Bahari,Farzad Firouzi, Nasser Ebrahimi Daryani, Rahim Aghazadeh. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis (2006) 21: 758–766
61. Marilia Cravo, Catarina Sousa Guerreiro, Paula Moura dos Santos, Miguel Brito, Paula Ferreira, Catarina Fidalgo, Lourdes Tavares, and Antonio Dias Pereira. Risk Factors for Metabolic Bone Disease in Crohn's Disease Patients. Inflamm Bowel Dis _ Volume 16, Number 12, December 2010.
62. Fiona D.M.Van Schaik , Marc A.M.T. Verhagen , Peter D. Siersema , Bas Oldenburg. High prevalence of lowbonemineral density in patients with Inflammatory Bowel Disease in the setting of a peripheral Dutch hospital . Journal of Crohn's and Colitis (2008) 2, 208–213.
63. Nayane R. Pierote , Amanda F. Braz B, Susy L. Barros , Jose M. Moita Neto , Jose Miguel. Parente , Maria da Cruz M. Silva M, Mayara S. Beserra , Nina Rosa M. Effect of mineral status and glucocorticoid use on bone mineral density in patients with Crohn's disease . Nutrition 48 (2018) 13–17
64. Yasuyo Wada , Tadakazu Hisamatsu , Makoto Naganuma , Katsuyoshi Matsuoka , Susumu Okamoto , Nagamu Inoue , Tomoharu Yajima , Keisuke Kouyama ,Yasushi Iwao , Haruhiko Ogata , Toshifumi Hibi , Takayuki Abe , Takanori Kanai a. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study Clinical Nutrition xxx (2015) 1-8
65. J Jahnsen, J A Falch, E Aadland, P Mowinckel. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. Gut 1997; 40: 313-319
66. Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients.World J Gastrointest Pathophysiol 2015; 15:210–8.
67. Kourosh M. Shirazi, Mohammad H. Somi, Parisa Rezaeifar, Ibrahim Fattahi, Manuchehr Khoshbaten, Masoumeh Ahmadzadeh . Bone Density and Bone Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease . Saudi J Gastroenterol 2012;18:241-7.