الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

SYRIAN ARAB REPIBLIC
DAMASCUS UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF
MEDIACL LABORATORY

أهمية اختبار الكالبروتكتين البرازي لدى مرضى يبدون أعراض متلازمة أمعاء هيوجة مترافقة بمنبئات خطورة

The importance of Fecal Calprotectin Test in Evaluation of Irritable Bowel Syndrome with "Red Flag"

أطروحة قدمت الى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في الطب المخبري

إعداد

خليل محمد الدبش

اشراف
م. د. آمال عساف

مشرف مشارك
أ. د. رائد أبو حرب

2018 م /1439 هـ

فهرس المحتويات

i. **الملخص**

ii. **الموضوع**

1. الكالبروتكتين
2. الكالبروتكتين البرازي
3. الواسمات الحيوية في البراز
4. متلازمة الأمعاء الهيوجة
5. داء كرون
6. التهاب الكولون القرحي
7. الداء الزلاقي

iii. **الدراسة العملية**

1. هدف البحث
2. المواد والطرائق
3. معاملة العينات

iv. **المناقشة**

v. **النتائج والتوصيات**

vi. **الملاحق**

vii. **المراجع**

الملخص:

إن متلازمة الأمعاء الهيوجة اضطراب هضمي وظيفي شائع تتراوح نسبة انتشاره بين 10 – 26 % من عموم السكان في الدول الغربية ويؤثر بشكل سلبي على نوعية الحياة وأعراضه ليست نوعية، يدخل في الطيف التفريقي لها الكثير من الأمراض ومن أشيعها أدواء الأمعاء الالتهابية وسرطان الكولون إضافة للداء الزلاقي وأخماج الكولون.

إن الكالبروتكتين البرازي وهو من بروتينات الطور الحاد ويشكل 60% من هيولى العدلات يلقى اهتماما عالميا متزايدا في السنوات الأخيرة كونه معيارا محتملا لتحديد مدى الحاجة للتنظير لدى مرضى متلازمة الأمعاء الهيوجة أو الاكتفاء بالتشخيص السريري

وكون التنظير الهضمي وأخذ الخزعات هو المعيار الذهبي للتشخيص وبما أنه اختبار منهك للمريض باضع ومرتفع الكلفة لذلك كانت الحاجة لاختبار مخبري عالي النوعية والمضبوطية للتفريق بين متلازمة الأمعاء الهيوجة وتشخيصاتها التفريقية.

هدفت دراستنا إلى تقييم مستويات كالبروتكتين لدى كل من مرضى متلازمة الأمعاء الهيوجة وأدواء الأمعاء الالتهابية وسرطان الكولون ومقارنتها مع الشواهد السليمين، وذلك مقارنة بالمعيار الذهبي وهو التنظير الهضمي السفلي لتحديد القيمة الحدية cut–off التي يمكن عندها الاكتفاء بالتشخيص السريري لمتلازمة الأمعاء الهيوجة دون اللجوء للتنظير.

شملت الدراسة 87 مريضاً قسموا الى أربعة مجموعات بحسب التشخيص النهائي وتمت مقايسة مستويات الكالبروتكتين البرازي لديهم بواسطة الاليزا كان الكالبروتكتين البرازي قادرا على تمييز 100% من الحالات لدى قيمة حدية دون 42.5 مكغ/غ وكانت القيمة فوق 63 مكغ/غ مؤكدة لوجود مرض عضوي وبالتالي متابعة الاستقصاءات وشكل المجال بين 42.5– 63 مكغ/غ منطقة رمادية يمكن للطبيب عندها اختيار الحاجة لمتابعة الاستقصاءات من عدمه بحسب أعراض المريض وخبرة الطبيب.

لا يوجد فرق في قيم الكالبروتكتين بين الشواهد السليمين ومرضى متلازمة الأمعاء الهيوجة كما لا يوجد فرق بين الذكور والاناث وذلك في مجموعات الدراسة الأربع.

1- الكالبروتكتين:

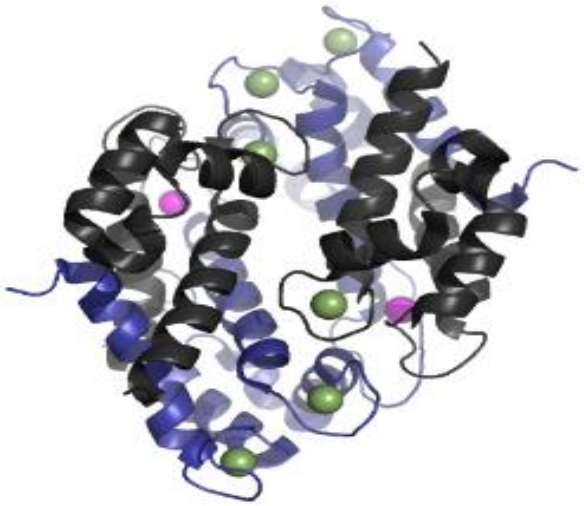
1-1 مقدمة:

تم اكتشاف الكالبروتكتين كبروتين مضاد للأحياء الدقيقة يوجد في هيولى العدلات [1, 2] وتم تمييزه لاحقاً كمعلم "marker" واعد للالتهاب أو كأثر للكفاح ضد الأحياء الدقيقة الحاصل في العضوية [3] ويساهم في تفعيل الخلايا الالتهابية وتآثرها مع الخلايا البطانية [4] ووظيفته القابطة للزنك تؤثر في التوازن الفيزيولوجي للعضوية [5] إن الوظائف المتعددة للكالبروتكتين تترافق غالبا مع الحدثية الالتهابية الفعالة بما فيها آلية الدفاع ضد الجراثيم أو الارتكاس المتواسط بالتائيات المساعدة Th1 مثل رفض الطعم و أمراض المناعة الذاتية

1-2 بنية الكالبروتكتين:

يمكن العثور على العديد من المرادفات لاسم هذا البروتين في الأدب العلمي:

- معقد البروتينات S100A8وA9100S
- المستضد 27E10
- البروتين المرتبط بالعامل المثبط للبالعات macrophage inhibitory factor related protein MRP8/14
- البروتينات L1L وH 1L
- calgranulin A/B



الشكل (1): بنية ترسيمية للكالبروتكتين, السلسلة الرمادية تمثل S100A8 السلسلة الزرقاء تمثلS100A9 الكريات الوردية تمثل ++Zn الكريات الخضراء تمثل ++Ca

والكالبروتكتين جزيء ثنائي متغاير heterodimer وزنه الجزيئي 24 kD يتكون من سلسلة خفيفة MRP8 8 kD و سلسلة ثقيلة MRP14 14 kD [6]

وهو عضو من عائلة البروتين S100 (البروتينات الرابطة للكلس) [7] وإن ربط الكلس يسبب تغيرات بنيوية وتسمى (حالة اشباع الكالسيوم) مما يسمح بربط بروتينات أخرى [8] وقد يتحول الجزيء الثنائي إلى جزيء رباعي heterotetramers [9] ويحتوي أيضا على جزء قابط للزنك بقوة أكثر من باقي عائلة البروتين S100 ولا تتأثر بقبط الكالسيوم.

كلا السلسلتين الخفيفة والثقيلة تحتوي على تتالي رابط للزنك من أساس هيستديني His–X–X–X–His motif والتي تساهم في الفعالية المضادة للجراثيم [10]

1–3 توزع الكالبروتكتين:

يوجد الكالبروتكتين بصورة أساسية في العدلات و البالعات , وإن التفاعل مع الأضداد وحيدة النسيلة 27E10 يظهر توزع محدود ضمن السلسة النقوية myeloid cell lineage مع تعبير متغاير ضعيف في الخلايا البطانية endothelialوالبشروية epidermal [11]

يوجد الكالبروتكتين بوفرة في هيولى العدلات ويشكل حوالي نصف البروتينات فيها (30 – 60% حسب الباحثين المختلفين) [12] ويفرز من العدلات المفعلة [13] ومن البالعات [14] ويتحرر نتيجة لتحلل الخلية و موتها [15] ويتم تحرير الكالبروتكتين إلى القيح أو الخراجات بعد موت الخلية جنبا إلى جنب مع الهيستونات النووية القاتلة للجراثيم .microbicidal nucleohistones .

تؤكد الدراسات النسيجية الكيميائية المناعية وجود الكالبروتكتين أيضاً في غشاء الظهارة المحرشفة الغير متقرنة nonkeratinizing squamous epithelia وبصورة نادرة في الأنابيب الكلوية وبعض خلايا الظهارة المخاطية [16]

يوجد الشكل الذواب من الكالبروتكتين في البلازما (قيمه المرجعية أُقل من 2 mg/l في الأسوياء) والبول (وقد يساهم انتاجه من الخلايا الكلوية في الوقاية من تشكل حصيات حماضات الكالسيوم) وسوائل الجسم المختلفة و سوائل الأمعاء و البراز [17] .

1-4 الدور الفيزيولوجي للكالبروتكتين الغشائي:

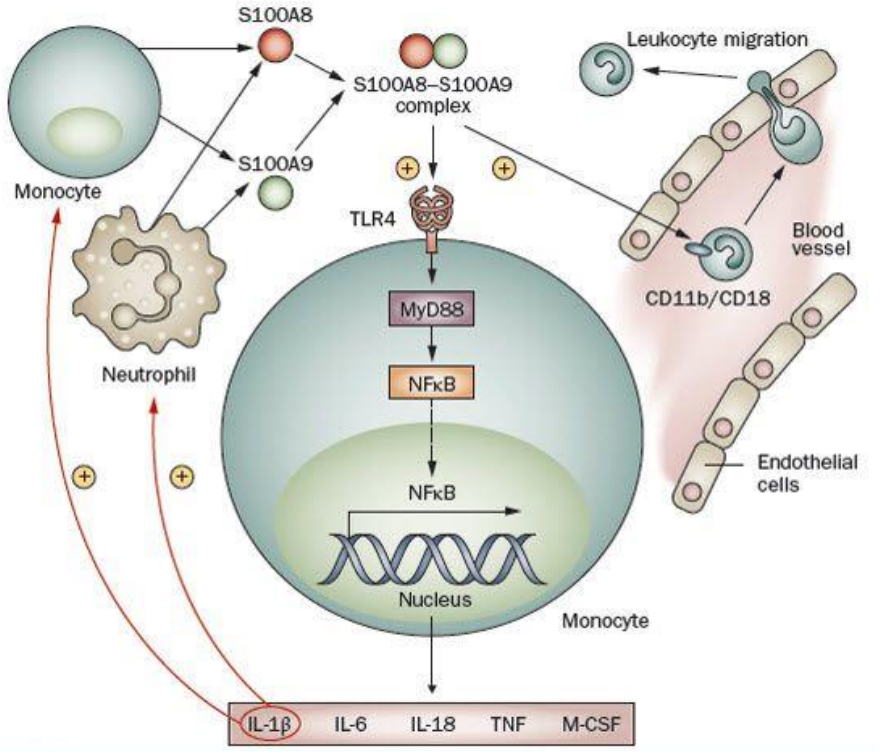
يلعب دورا في الالتصاق الخلوي كما أن الأضداد وحيدة النسيلة 27E10 تثبط التصاق الوحيدات بالكولاجين و الفيبرونكتين ويساهم في تحرر السيتوكينات الالتهابية والعامل الناخر للورم ألفا tumor necrosis factor alpha (TNFα) وانترلوكين 6 (IL-6) وأنيونات فوق الأكسيد superoxide anions , وإن هناك علاقة بين التعبير عن الكالبروتكتين و والقدرة الأعلى لتحرير العامل الناخر للورم ألفا وهذا ما تم دراسته في خلايا البالعات السنخية المستخرجة من غسالة القصبات [18]

وتقترح الدراسات المخبرية دوراً هاما للكالبروتكتين الغشائي في انسلال الكريات البيضاء من الأوعية الدموية عبر الارتباط بالخلايا البطانية بواسطة التفاعل بين تحت الوحدة MRP-14 وبروتيوغليكان سلفات الهبارين البطاني endothelial heparin sulfate proteoglycans

و كلاً من جزيئات ال CD36 و ال RAGE (مستقبلات المنتجات النهائية للغلكزة المتقدمة)(receptor for advanced glycation end-products) هي مستقبلات مفترضة للكالبروتكتين , وتم اثبات وجود الفة بين الكالبروتكتين والغليكان الكاربوكسيلي carboxylated glycans [4]

كما يرتبط الكالبروتكتين بالحويصلات الدقيقة في الخلايا البطانية تحت تأثير حمض الاراشيدونيك، وإن آلية تفعيل سبيل الكالبروتكتين ليست واضحة بصورة تامة لكنها تتضمن تفعيل سبيل كيناز MAP kinase cascade activation (Mitogen-activated protein) MAPوهو كيناز يلعب دورا في الحدثيات الالتهابية

والتآثر بين الوحيدات والخلايا البطانية المفعلة يؤدي لتحرر الكالبروتكتين مما قد يفسر زيادة تركيزه في السوائل الحيوية في الالتهابات الحادة أو المزمنة , وهذا الكالبروتكتين المتحرر يساهم في الحدثية الالتهابية عبر تعزيز التعبير عن CD11b في الوحيدات و المساهمة في آلية الانسلال بين الخلايا البطانية [19]



الشكل (2) الدور الفيزيولوجي للكالبروتكتين

1-5 الدور الفيزيولوجي للكالبروتكتين الذواب:

يملك الكالبروتكتين تأثيرا مضادا للالتهاب ومفعلا للموت الخلوي المبرمج ويمكن عكس هذه التأثيرات بإضافة الزنك وعن طريق عزل الزنك يثبط الكالبروتكتين أنزيم MMPs (matrix metalloproteinase) والانزيمات المعتمدة على الزنك والتي هي مهمة في: التطور الجنيني، تكوين الأوعية الدموية، التئام الجروح، والالتهاب، والسرطان، وتدمير الأنسجة . وبهذه الطريقة، الكالبروتكتين قادر على تنظيم العديد من العمليات الهامة في الجسم .وأيضا يمنع نمو الأحياء الدقيقة من خلال المنافسة على الزنك .و تمثل إزالة الزنك الذي تتواسطها مناطق غنية بالهستدين من الكالبروتكتين آلية مهمة لمكافحة الأحياء الدقيقة [20]

وإن تراكيز كالبروتكتين 50-250 µg/ml تثبط نمو الايشريشيا الكولونية, العنقوديات المذهبة, العنقوديات البشرية والتراكيز المنخفضة 4-32 µg/ml كافية لمنع نمو المبيضات البيض. والخلايا

التي تعبر عن الكالبروتكتين قادرة على مقاومة الغزو من قبل الليستيريا المستوحدة والسالمونيلا المعوية [21]

1-6 تنظيم اصطناع الكالبروتكتين:

بالإضافة إلى التنظيم الموضعي للتعبير عن الكالبروتكتين بواسطة السيتوكينات الالتهابية، قد تلعب العوامل الوراثية أيضا دورا هاما , وقد حدد سامبسون وآخرون [2] خطأً في استقلاب الزنك لدى طفل يعاني من فرط في زنك الدم (أكثر من 200 ميكرو مول / لتر، النطاق المرجعي 11-18 ميكرو مول / لتر) و بشكل متناقض لديه أعراض نقص الزنك (فشل النمو الحاد، تضخم الكبد و الطحال، الطفح الجلدي، فقر الدم، و ضعف وظائف المناعة) بسبب قبط الزنك من قبل الكالبروتكتين مفرط التفعيل (6.5 غرام / لتر، أي أكثر ب 1000 مرة من الحالة الطبيعية) .وكان مستوى الكالبروتكتين البرازي والبولي ضمن المعدل الطبيعي .وأشير إلى أن هذا المريض لديه خلل في السيطرة على تخليق الكالبروتكتين أو في هدم الكالبروتكتين ويؤدي فرط كالبروتكتين الدم إلى نقص الزنك والتهابات معممة .وقد تم تسجيل حالات لمرضى يعانون من تقلبات في الكالبروتكتين مصحوبة بالتهابات متكررة، ضخامة الكبد و الطحال، وفقر دم والتهابات الجهازية[5]

1-7 الكالبروتكتين كواسم التهابي في الحالات السريرية:

ان ارتفاع مستويات الكالبروتكتين المصلي يحدث في مختلف حالات الاستجابة المناعية خصوصاً في الالتهاب الحاد المتواسط بالتائيات المساعدة Th 1، وإن حساسية الكالبروتكتين تتفوق على الواسمات الالتهابية التقليدية مثل البروتين الارتكاسي CRP.

- **زرع الأعضاء** : أظهرت الدراسات زيادة سريعة في مستويات الكالبروتكتين المصلي استجابة للعدوى الجرثومية لدى زارعي الكلى أو القلب، و أيضا، أثناء الرفض الحاد [22]

- **الأمراض الرئوية:** كالبروتكتين هو علامة مبكرة جدا لوجود رد فعل التهابي في الرئتين. وتفيد كما CRP في التمييز بين الالتهابات البكتيرية والفيروسية. وكثيرا ما شوهدت مستويات البلازما من 40 إلى 130 ضعف القيم الطبيعية خلال العدوى التي تهدد الحياة مثل انتان الدم والتهاب السحايا

والالتهاب الرئوي.[3] و أبدى المرضى الذين يعانون من السل النشط زيادة كبيرة في مستويات الكالبروتكتين البلازمي مقارنة مع الساركوئيد الرئوي و الشواهد السليمة.

- **الداء الرثياني:** إن التهاب المفاصل الرثياني متواسط بالخلايا التائية Th 1 وبالتالي فإن تراكيز الكالبروتكتين المصلي تعطي إشارة عن فعالية المرض ولكنها لا تعد مشعرا تنبؤياً لنتيجة المعالجة

2- الكالبروتكتين البرازي:

2-1 مقدمة:

في عام 1992 نشر آرني روزيث وزملاؤه أول ورقة تصف قياس مستويات الكالبروتكتين في البراز .[23]

في هذه الدراسة الرائدة وفي المنشورات اللاحقة من نفس مجموعة الباحثين، تم إنشاء البيانات الأساسية للبحوث السريرية المستمرة ودراسة الجوانب العملية، مثل الاستقرار في درجة حرارة الغرفة، والعلاقة بين استخدام عينة من البراز أو جمع كامل البراز خلال 24 ساعة، والارتباط مع دراسة الكريات البيضاء الموسومة، ارتفاع مستويات الكالبروتكتين في أمراض الأمعاء، وخاصة IBD، والارتباط بين مستويات الكالبروتكتين ودرجة فعالية المرض بالتنظير الداخلي والتشريح المرضي في التهاب القولون القرحي.

في وقت لاحق، أكدت العديد من الدراسات فائدة الكالبروتكتين البرازي، في المقام الأول في تشخيص مرض أدواء الأمعاء الالتهابيةIBD Inflammation Bowel Disease، لتقييم نشاط المرض في IBD والتنبؤ بمسار المرض في المرضى الذين يعانون من IBD.

تكمن أهمية الكالبروتكتين البرازي كمعلم حيوي في الممارسة السريرية من ثباتيته العالية حيث أن مستوياته وجدت ثابتة حتى 3 أيام بحرارة الغرفة +24 م وبعد اليوم السابع انخفضت التراكيز بحوالي 28% [24]

وفي دراسة اعتمدت العديد من الكيتات وطرق القياس (Buhlmann, Immundiagnostik, Calpro Buhlmann Quantum Blue assays , Thermo Fisher ELiA) للمستويات

المختلفة من الكالبروتكتين بالمقارنة مع طريقة القياس كانت العينات ثابتة حتى 7 أيام ولا فرق في الحفظ بحرارة الغرفة أو البراد أو بين طرق القياس والكيتات المختلفة ولكن بعد اليوم السابع كان التدهور أشده في العينات ذات القيمة المرتفعة بقياس اليوم الأول 204– 449 مكغ/غ حيث بلغ حوالي 50% وكان الفرق ملحوظاً أكثر عند القياس بواسطة Thermo Fisher ELiA و Immundiagnostik ELISA assays.[25]

وبصورة عامة يبقى الكالبروتكتين في عينة البراز أو للبراز المضاف لوقاء الاستخلاص ثابتاً لمدة 2 – 7 أيام بحرارة الغرفة أو البراد ولمدة 3 – 4 أشهر بالتجميد عند –20 م

يشير ارتفاع الكالبروتكتين البرازي إلى هجرة العدلات إلى الغشاء المخاطي المعوي، والذي يحدث أثناء الالتهاب المعوي، بما في ذلك الالتهاب الناتج عن أدواء الأمعاء الالتهابية.

إن تفعيل العدلات يؤدي إلى إطلاق البروتينات الخلوية بما في ذلك الكالبروتكتين الذي ينتقل عبر الحاجز الظهاري ويدخل لمعة الأمعاء. ومع تقدم العملية الالتهابية، يتم امتصاص الكالبروتكتين بواسطة مكونات البراز قبل خروجه من الجسم. بالتالي تتناسب كمية الكالبروتكتين الموجودة في البراز مع عدد العدلات داخل الغشاء المخاطي المعوي ويمكن أن تستخدم كدلالة غير مباشرة لوجود التهاب معوي.

وكثيرا ما يستخدم الكالبروتكتين كجزء من التقييم التشخيصي للمرضى المشتبهين بداء معوي، وعلى الرغم من اختلاف داء كرون عن التهاب الكولون القرحي في الآلية الإمراضية والمظاهر السريرية، إلا أن كليهما يرتبطان بالتهاب معوي. قد تكون التركيزات المرتفعة من الكالبروتكتين البرازي مفيدة في التمييز بين IBD واضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية، مثل متلازمة الأمعاء الهيوجة (IBS). عند استخدامه لهذا التشخيص التفريقي، فإن الكالبروتكتين البرازي له حساسية ونوعية بنسبة 85٪ تقريبًا.

ومع ذلك، يجب أن نتذكر أن ارتفاع قيم الكالبروتكتين البرازي ليست مشخصة لمرض التهاب الأمعاء، لأن الاضطرابات الأخرى مثل الداء الزلاقي، وسرطان الكولون والمستقيم، والالتهابات المعدية المعوية، يمكن أيضا أن ترتبط مع التهاب متواسط بالعدلات.

في إطار سيناريو سريري معين، قد يزيل اختبار الكالبروتكتين البرازي الحاجة إلى تنظير الكولون الغازي أو مسح الخلايا البيضاء الموسومة شعاعياً.

2-2 الكالبروتكتين البرازي كوسيلة تشخيصية:

إن أعراض IBD ليست نوعية والكثير من المرضى يأتون بأعراض تشبه IBS لذلك كانت الحاجة لوجود أداة تشخيصية لتوجيه المرضى العرضيين نحو المزيد من الاستقصاءات.

في العديد من الدراسات التي تناولت هذا الموضوع كانت حساسية ونوعية الكالبروتكتين البرازي لتشخيص IBD بالمقارنة مع التنظير الهضمي تتراوح بين 70 – 100 % لكل منهما مع تفاوت في القيمة الحدية cut-off values ولكن الغالب كانت بين 50 – 100 مكغ/غ [26]

وشوهدت نتائج مقاربة في الدراسات لدى الأطفال حيث تراوحت القيم الحدية بين 25 – 170 مكغ/غ ولكن الغالبية بين 50 – 100 مكغ/غ [27]

وفي دراسة من نمط المراجعة المنهجية meta-analyses من قبل فون رون وشركاؤه[28] شملت تسعة دراسات سريرية كانت الحساسية والنوعية لتشخيص IBD عند القيمة الحدية 50 مكغ/غ هي 89% و 81% على التوالي.

وفي دراسة لدى الأطفال من نمط المراجعة المنهجية من قبل أندرسون وشركاؤه[29] شملت ثمانية تقارير وتضم ما مجموعه 715 طفلا مشتبه اصابتهم ب IBD كانت الحساسية والنوعية هي 98% و 68% على التوالي.

وبنتيجة الدراسات السابقة فإن الحاجة لتنظير الكولون ستنخفض بنسبة 67% لدى البالغين.

في دراسة أجريت على أكثر من 600 مريض ، قام تيبل وزملاؤه[30] بتقييم دقة العديد من الواسمات ، بما في ذلك الكالبروتكتين البرازي ، في التمييز بين أمراض الأمعاء العضوية من غير العضوية. بلغت حساسية ونوعية الكالبروتكتين في تحديد المرض العضوي 89 ٪ و79 ٪ على التوالي، ومعايير روما لتحديد IBS لعبت دوراً مماثلا. يقترح المؤلفون إجراء جمع بين الوسيلتين. المرضى الذين لديهم معايير روما إيجابية وتشير إلى متلازمة الأمعاء الهيوجة فإن نتيجة اختبار سلبي للكالبروتكتين

البرازي ستعني تشخيص الـ IBS باحتمالية عالية وسيوفر الطمأنينة للأطباء بأن التشخيص السريري لـ IBS صحيح. هذا النهج سيكون مفيدا جدا في الممارسة السريرية.

3-2 الكالبروتكتين البرازي لتقييم نشاط المرض في IBD:

يعد التقييم الدقيق للنشاط الالتهابي في (IBD) أمرًا مهمًا، حيث يعد شفاء المخاطية هدفاً في العلاج للحفاظ على الهدأة. التنظير هو أفضل طريقة لتقييم نشاط المرض في IBD. ولكن التقييم بالمنظار هو عبء على كل من المريض والطبيب. بدلا من ذلك، برز قياس مستويات الكالبروتكتين البرازي كطريقة بسيطة لرصد نشاط المرض. و ترتبط مستويات الكالبروتكتين بشكل كبير بالتقييمات التنظيرية لكل من مرض كرون والتهاب الكولون القرحي.[23] وعلاوة على ذلك ، فإن أيا من المعايير الكيميائية الحيوية الأخرى التي تم تقييمها أو المؤشرات السريرية لم تقدم أداء أفضل من الكالبروتكتين.

3-4 الكالبروتكتين البرازي للتنبؤ بسير المرض في IBD:

في عام 2000 ، قام تيبل وزملاؤه[26] بتقييم الكالبروتكتين البرازي كوسيلة للتنبؤ بالسير السريري للمرضى المصابين بـ IBD. شملت الدراسة المرضى في طور الهدأة، وتم تحديد مستوى الكالبروتكتين البرازي وقت الدخول في الدراسة، وجرى تقييم السير السريري على مدى فترة عام ميلادي فكان المرضى الذين لديهم قيمة الكالبروتكتين> 250 مكغ/غ عند الدخول معرضين بشكل كبير لحدوث انتكاس خلال السنة التالية، في حين أن المرضى الذين لديهم مستويات أقل كان لديهم فرصة جيدة للحفاظ على الهدأة. منذ نشر هذه الدراسة الأولى ، تم نشر العديد من المقالات الأخرى حول هذا الموضوع وكانت النتائج متفقة.[31]

تم تقييم فائدة الكالبروتكتين البرازي للتنبؤ بنتيجة العلاج المضاد للـ TNF لدى مرضى الـ IBD. أثبت الكالبروتكتين البرازي أنه مفيد في التنبؤ بحدوث الهدأة أثناء البدء بالعلاج ، وكذلك خلال عام واحد من المتابعة[32] وإن المرضى الذين لديهم استجابة سريرية جيدة وقيمة الكالبروتكتين طبيعية أثناء البدء بالعلاج بمضادات TNF لديهم احتمال جيد للحفاظ على هدأة طويلة الأجل. من ناحية أخرى فإن مستوى الكالبروتكتين > 300 مكغ/غ في عينتين متتاليتين هو مؤشر للسورة في المرضى الذين يعانون من التهاب الكولون القرحي المعالج ب infliximab.

في دراسة أجراها Ho G وزملائه [24] على 90 مريضا مقبولين في المستشفى بسبب هجمة شديدة من التهاب الكولون القرحي. لدى 31 منهم تطلب الأمر للسيطرة على الهجمة استئصال الكولون. في هؤلاء المرضى، كانت قيم الكالبروتكتين في القبول بشكل ملحوظ أعلى من الذين لم يتوجب لديهم استئصال الكولون. لدى قيمة حدية تعادل 1920 مكغ/غ كانت الحساسية منخفضة 24 ٪ ولكن كانت النوعية عالية جداً 97.4٪.

3- الواسمات الحيوية في البراز Fecal biomarkers:

3-1 مقدمة:

إن استخدام تراكيز البروتينات المشتقة من العدلات في براز المرضى المصابين بالـ IBD كمؤشر لنشاط المرض هو أمر رائع. حيث أن عدد الخلايا الالتهابية في الغشاء المخاطي في الأمعاء يعكس مستوى النشاط الالتهابي

وبدلاً من تقنيات وسم الكريات البيضاء اشعاعياً يوفر تحليل البراز لهذه البروتينات المشتقة من الخلايا الالتهابية وخاصة العدلات الفرصة لتقييم الحالة الالتهابية في الجهاز الهضمي بسهولة ودقة.

ومن المهم التأكيد على أنه لا يوجد أي معلم حيوي في البراز خاص بـ IBD، ولكنها علامات على انسلال الخلايا الالتهابية إلى الغشاء المخاطي. وعلى الرغم من توفر العديد من المعالم الحيوية، فقد أصبح رصد الأمراض باستخدام الكالبروتكتين هو الأكثر انتشارًا في الممارسة السريرية. علاوة على ذلك، لم تظهر أي علامة أخرى للبراز فائدة أفضل في تقييم مرضى الـ IBD.

سيتم إعطاء ملخص موجز عن اثنين من معالم البراز الأخرى التي تم فحصها بدقة، وهما اللاكتوفيرين و S100 A12.

1- **اللاكتوفيرين** هو بروتين سكري يتم تخزينه في الحبيبات الثانوية للعدلات، على الرغم من أنه موجود أيضًا في أنواع مختلفة من الخلايا، مثل الخلايا الظهارية. له خصائص مضادة للجراثيم والفطريات، وهو مستقر إلى حد ما في درجة حرارة الغرفة (تقريبا لأسبوعين بحرارة البراد أو الغرفة وحتى شهر بالتجميد -20 م) ويمكن قياسه بسهولة عن طريق ELISA.

في البيانات المجمعة من 1001 مريض، كانت الحساسية والنوعية 80 ٪ و82 ٪ على التوالي، لكشف المرضى المثبت تشخيصهم ب IBD. ويرتبط مستوى اللاكتوفيرين مع شدة الحدثية الالتهابية بالتنظير الداخلي في التهاب الكولون القرحي وفي داء كرون. في معظم الدراسات فإن أداء اللاكتوفيرين والكالبروتكتين كمؤشرات حيوية لنشاط المرض متشابه.[33]

2- **البروتين S100A12** (المعروف باسم Calgranulin C) وهو عضو في عائلة البروتين S100 مثل الكالبروتكتين ويملك مثله خصائص مضادة للالتهابات. موجود تقريبا فقط في هيولى المحببات لذلك من الناحية النظرية لديه خصائص تجعله أكثر فائدة من غيره من المعالم الحيوية المتاحة. في دراسة أجريت من قبل كايزر وزملائه[34] ، كان أداء S100 A12 أفضل من الكالبروتكتين ، لم يتم حتى الآن دراسة S100 A12 على نطاق واسع مثل الكالبروتكتين في الحالات السريرية المختلفة ، وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتأكيد النتائج المشجعة الأولية.

3- **العديد من المؤشرات الحيوية البرازي الأخرى**، مثل الليزوزيم lysozyme، ايلاستاز العدلات neutrophil-elastase، M2-pyruvate kinase polymorphonuclear، chromogranins، metalloproteinases، وبروتين الحمضات eosinophil protein X تم تقييمها في المرضى الذين يعانون من IBD. ومع ذلك لم يعط أي منها نتائج أفضل من الكالبروتكتين ، و أهم عيوبها قلة الثابتية.[35]

4- متلازمة الأمعاء الهيوجة IBS:

4-1 مقدمة:

هي اضطراب هضمي وظيفي شائع يترافق بألم بطني، انزعاج، وتغير في عادات التغوط دون وجود دليل على أذية عضوية يتم تصنيفه حسب سيطرة عرض الاسهال أو الإمساك تتراوح نسبة انتشاره بين 10 – 26 % من عموم السكان في الدول الغربية ويؤثر بشكل سلبي على نوعية الحياة وقد يؤدي إلى التغيب عن المدرسة أو العمل. ويتسبب باضطرابات نفسية مثل القلق والاكتئاب، ومتلازمة التعب المزمن.

4-2 التصنيف:

يصنف حسب العرض المسيطر إلى:

متلازمة امعاء هيوجه مع اسهال مسيطر diarrhea-predominant (IBS-D)

متلازمة امعاء هيوجه مع امساك مسيطر constipation-predominant (IBS-C)

وقد تحدث المتلازمة تاليا لإصابة خمجية فتسمى متلازمة امعاء هيوجه بعد الخمج post infectious IBS (IBS-PI)

4-3 الأسباب:

في البداية كان يعتقد أن الحركة القولونية غير الطبيعية هي الآلية المرضية الأساسية وراء القولون العصبي. لكن على مر السنين، تغير المفهوم. نذكر أدناه بعض الآليات:

1. حركية غير طبيعية
2. فرط الحساسية الحشوية
3. دور الخمج
4. دور الالتهاب
5. دور فرط تكاثر جراثيم الفلورا
6. دور السيروتونين
7. دور المحور المعوي الدماغي.

1. حركية غير طبيعية:

وقد أثبتت الأدلة من الدراسات الكهربائية العضلية ، والكولونية في الثمانينات من القرن الماضي أن المرضى الذين يعانون من الكولون العصبي لديهم : (1) تقلصات قطعية متقطعة في الأمعاء الدقيقة ترتبط مع نوبات الألم في البطن ، (2) شذوذ في معقد الهجرة الكبير، مما قد يؤدي إلى تأخر

(الإمساك) أو تسارع (الإسهال) العبور المعوي ، و (3) الميل العالي لحدوث تقلصات منتشرة داخل القولون ، وخصوصا في فترة ما بعد الأكل التي ترتبط مع نوبات آلام في البطن.[36]

2. فرط الحساسية الحشوية:

وقد ثبت من خلال استخدام تقنية نفخ بالون داخل اللمعة أن المرضى الذين يعانون من القولون العصبي يمتلكون عتبات مختلفة للألم داخل الجهاز الهضمي، مقارنة مع الأشخاص غير IBS. يشعر مرضى الـ IBS بانتفاخ البالون عند مستويات منخفضة، ويصفون الانتفاخ أنه أكثر إيلاما مقارنة بالأشخاص العاديين. وهذا يعني أنهم قد يسيئون تفسير وظيفة الأمعاء الطبيعية ويصفونها بالمؤلمة.[37]

فرط الحساسية الحشوية هي آلية فيزيولوجية مرضية شائعة ومسببة، مسؤولة عن إثارة اضطرابات الحركة وألم البطن. وقد اقترح العديد من الباحثين أنه يمكن اعتبار فرط الحساسية "علامة بيولوجية" لل IBS. ومع ذلك، فإن 60 ٪ فقط من المرضى لديهم حساسية شديدة من الانتفاخ، وبصورة رئيسية، يكون المرضى ذوي الميل للإسهال (IBS–D) أكثر حساسية تجاه انتفاخ المستقيم من المرضى الذين لديهم ميل للإمساك (IBS–C).

من الجدير بالذكر أنه يمكن للعديد من العوامل الخارجية والداخلية تعديل الحساسية الحشوية. لذلك، لا يمكن استخدامها كعلامة تشخيص لـ IBS.

3. دور الخمج:

أظهرت العديد من الدراسات الوبائية أن عدوى الجهاز الهضمي هي أكبر عامل خطر بيئي لتطور ال IBS وحددت مراجعة منهجية نسبة تطور IBS بعد الأخماج ب 10%, كانت السالمونيلا والشيغيلا والعطيفة الصائمية أكثر العوامل المرضية المعزولة[38] والعديد من عوامل الخطر تزيد حدوث IBS تالي للخمج PI–IBS تتضمن : فترة المرض الطويلة – سمية الذرية الجرثومية – التدخين – ودرجة التهاب الغشاء المخاطي – جنس الإناث – وجود الاضطرابات النفسية ، مثل الاكتئاب والقلق – العلاج بالمضادات الحيوية خلال هجمة التهاب المعدة والأمعاء الحادة.

على الرغم من وجود أدلة متزايدة لصالح العدوى كمسبب لأمراض القولون العصبي، إلا أن النقطة ضدها هي أنه لا يوجد لدى جميع المرضى قصة إصابة قبل ظهور أعراض القولون العصبي والعلاج بالمضادات الحيوية لا يساعد في تحسين الأعراض لدى جميع مرضى القولون العصبي.

4. دور الالتهاب:

عادة ما تكون الأمعاء العادية في حالة التهاب، مع وجود توازن بين المتعضيات المعوية المتعايشة والجهاز المناعي. تلعب الخلايا البدينة دورًا حاسمًا في وظيفة المناعة الطبيعية وتستجيب للمؤثرات المستضدية من خلال إطلاق محتوى الحبيبات من الوسائط الالتهابية كالهيستامين والتريبتاز. تم العثور على رابط بين عدد الخلايا البدينة في المخاطية وقربها من الأعصاب الحسية مع آلام البطن في القولون العصبي.[39] كما أفادت الدراسات عن وجود عدد متزايد من الخلايا البدينة في جميع أنحاء الجهاز الهضمي في المرضى الذين يعانون من القولون العصبي حتى دون وجود قصة سابقة لالتهاب المعدة والأمعاء.[40] واحتوت الخزعات على أعداد متزايدة من العدلات والخلايا البدينة في الغشاء المخاطي للقولون ، ورشاحة التهابية مزمنة مع تنكس الضفيرة العصبية العضلية myenteric plexus في الصائم.[41]

5. دور فرط تكاثر جراثيم الفلورا:

العديد من النظريات تشير الى تورط فرط نمو جراثيم الأمعاء الدقيقة small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) في الالية الإمراضية لل IBS ولكن حتى اللحظة لا يوجد دليل واضح على ذلك، وقد تم تعريف SIBO برشف الصائم وزرع محتوياته ونمو أكثر من 105 CFU/mL من الجراثيم الكولونية في الأمعاء الدقيقة

والعوامل التي تدعم كون فرط النمو الجرثومي عاملا محتملا لل IBS:

- وجود التخمر المفرط
- زيادة تكوين غاز في الأمعاء الدقيقة
- اختبارات نفَس غير طبيعية مقارنة مع الشواهد السليمين
- وجود البكتيريا القولونية المفرطة التكاثر في الأمعاء الدقيقة الدانية لدى مرضى الـ IBS

- تحسن أعراض القولون العصبي مع العلاج بالمضادات الحيوية (وخصوصا بمضادات حيوية غير ممتصة مثل rifaximin)[42]

6. دور السيروتونين:

السيروتونين (5–هيدروكسي تريبتامين [5–HT]) هو ناقل عصبي مهم لتنظيم حركات الطريق الهضمي –الحساسية الحشوية، وظيفة الجهاز الهضمي المناعي، وتدفق الدم.

على المستوى الجزيئي، تم العثور على تشوهات في نظام إعادة قبط السيروتونين لدى مرضى القولون العصبي. وفي دراسة أجريت في الهند، تم العثور على ارتباط كبير بين النمط الوراثي SS من تعدد الأشكال نظام قبط السيروتونين SS genotype of serotonin re–uptake transporter polymorphism(SERT–P) والقولون العصبي نمط الإمساك السائد.

يتحرر السيروتونين كناقل عصبي من كل من الخلايا العصبية الصادر والوارد من الضفيرة العضلية المعوية الموجودة في طبقات جدار الأمعاء يزيد من حركة الأمعاء وإفرازها عن طريق زيادة إطلاق الإشارات العصبية الواردة. تؤدي هذه الإفرازات المتزايدة من أخبية غدد ليبركون بدورها إلى توسيع الشرايين لزيادة تدفق الدم لدعم الإفراز المتزايد. في حالة مرضى الـ IBS الذين لديهم نمط الإسهال المسيطر، هناك زيادة في إنتاج السيروتونين مما يؤدي إلى زيادة في الإفرازات. وبالتالي ، يلعب السيروتونين دورا رئيسيا في الفيزيولوجيا المرضية لنوع IBS–D. يمكن الربط بين الأدلة المؤيدة لهذه الآلية والفعالية الإيجابية لمضادات مستقبلات السيروتونين (Alosetron) في النساء المصابات بالإسهال السائد في القولون العصبي والذي يوحي بالإثارة الزائدة للخلايا العصبية بواسطة السيروتونين.[43]

ووجدت بعض الأبحاث أن المرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء الهيوجة ذات نمط الامساك السائد يوجد لديهم زيادة في تركيز السيروتونين في الغشاء المخاطي للقولون عند مقارنته بالأفراد المصابين بالإسهال السائد في القولون العصبي ، مما يشير إلى ضعف إطلاق السيروتونين. [44]

7. دور المحور الدماغي –المعوي

ان السبب أو الأسباب المباشرة المسببة للمتلازمة لاتزال مجهولة ولكن الاضطراب يحصل حقيقة على مستوى المحور الدماغي–المعوي gut–brain axis (يتضمن هذا المصطلح النقل المباشر للإشارة العصبية عبر العصب المبهم والتأثير الحاثي غير المباشر عبر المحور وطاء–نخامى–كظر وعمل الضفيرة العصبية المعوية وتأثير الفلورا المعوية)

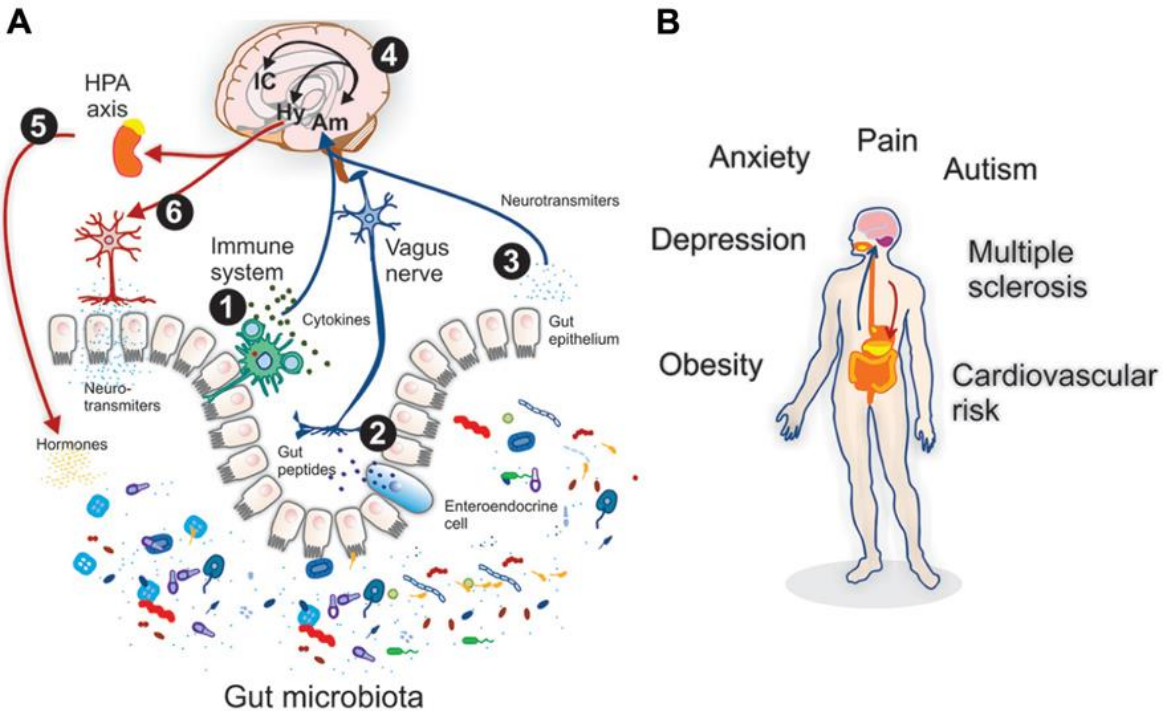
أظهرت عدة دراسات تغيرات في فلورا الأمعاء بالتوازي مع وجود اضطرابات نفسية, قلق, اجهاد مما أدى لإطلاق مصطلح جديد وهو علم النفس الحيوي psychobiotics، إن هذه الدراسات لا تزال صغيرة ولا يمكن تعميم نتائجها ومن غير المعروف إن كان هذا التغير في الفلورا هو سبب أو نتيجة أو كلاهما لاضطرابات المحور الدماغي–المعوي

سنشرح ببعض التفصيل عمل هذا المحور

إن العلاقة بين فلورا الأمعاء والمضيف ليست فقط تعايش بل هي علاقة متبادلة. الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء تستفيد من المضيف عن طريق جمع الطاقة من تخمر الكربوهيدرات غير المهضومة والامتصاص اللاحق للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)، الأسيتات، حمض الزبدة، والبروبيونات. تلعب البكتيريا المعوية أيضًا دورًا في تكوين فيتامين (ب) وفيتامين (ك) بالإضافة إلى استقلاب الأحماض الصفراوية، والستيرولات، وإن للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة والمنتجات الأخرى للفلورا كمستقلبات التربتوفان دورا وكأنها هرمونات.

فلورا الأمعاء نفسها تبدو وكأنها عضو في الغدد الصماء، كما أن عدم انتظام dysregulation فلورا الأمعاء قد ارتبط مع مجموعة من الحالات الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية.

insular cortex



الشكل (3): التأثر عبر المحور الجرثومي المعوي الدماغي

التآثر عبر المحور الجرثومي المعوي الدماغي بواسطة الاشارات الواردة الى الدماغ الممثلة بالسهم الأزرق عبر 1- السيتوكينات المفرزة من اللمفاويات التي على تماس مع اللمعة 2- الإشارات الحسية العصبية كالواردة عبر العصب المبهم والذي يتحرض بواسطة الببتيدات المفرزة من الخلايا المعوية ذات الافراز الداخلي 3- النواقل العصبية Neurotransmitters المنتجة من استقلابات الفلورا , ثم بصورة مركزية وكمكمل للمدخلات الحشوية توجد شبكة متكاملة تضم 4- اللوزة amygdala و قشرة الجزيرة insular cortex ثم تبدأ الإشارات الصادرة والممثلة بالسهم الأحمر من الوطاء hypothalamic 5- يتم اطلاق القشرانيات السكرية وعلى رأسها الكورتيزول عبر عمل المحور وطاء-نخامى-كظر (HPA) والذي يعدل محتوى الكولون من الفلورا 6- الإشارات العصبية الواردة تفعل ما يسمى بالمنعكس الكولينرجي المضاد للالتهاب وتفعل الجهاز الودي

يتغير تركيب فلورا الأمعاء البشرية بمرور الوقت، عندما يتغير النظام الغذائي، وتتغير الحالة الصحية العامة.

يمكن للفلورا المعوية تنظيم اصطناع السيروتونين وخصوصا الجراثيم المبوغة التي تزيد اصطناعه بواسطة الخلايا الكرومافينية الكولونية Enterochromaffin cells [45, 46]

ان الجهاز العصبي المعوي قادر على العمل حتى في حال غياب الجهاز العصبي المركزي. حيث ترسل الخلايا العصبية الحسية تقرير عن الظروف الميكانيكية والكيميائية. ثم تتحكم العصبونات الحركية من خلال عضلات الأمعاء في الحركات التمعجية وافراغ محتويات الأمعاء. الخلايا العصبية الأخرى تتحكم في إفراز الإنزيمات. يستخدم الجهاز العصبي المعوي أيضا أكثر من 30 ناقل عصبي، معظمها مماثلة لتلك الموجودة في الجهاز العصبي المركزي، مثل الأستيل كولين والدوبامين والسيروتونين. أكثر من 90 ٪ من سيروتونين الجسم يكمن في الأمعاء، وكذلك حوالي 50 ٪ من الدوبامين في الجسم.

توجد نظريات مختلفة ترجح كون متلازمة الأمعاء الهيوجة اضطرابا على مستوى الدماغ وليس الأمعاء نفسها وتصفها ب متلازمة الدماغ الهيوج ولفهم أفضل لهذه النظرية سنقسم العوامل المؤثرة على الوظيفة الدماغية إلى:

- العوامل البيولوجية: العوامل التشريحية العصبية، العوامل المناعية العصبية
- الحالة النفسية
- العوامل الاجتماعية: التأثيرات البيئية ودور الإجهاد.

العوامل التشريحية العصبية:

في مرضى الـ IBS، لوحظ أن هناك تنشيط انتقائي للقشرة الحزامية الظهرية التي تهتم بالعمليات الارادية واختيار الاستجابة. كما شوهد تنشيط قشرة الفص الجبهي الظهرية المعنية بالاستجابة الانفعالية واللاإرادية للمنبهات. أظهر مرضى القولون العصبي درجة أكبر من التنشيط في هذه المناطق مقارنة بالشواهد الطبيعية.

الحالة النفسية:

لدى تقريبا 70% من مرضى IBS الذين يطلبون المساعدة الطبية يوجد اعتلال نفسي , موزعة على الشكل التالي : الاكتئاب 46 ٪ ، واضطراب القلق العام 34 ٪ ، واضطراب الهلع 31 ٪ ، والتجسيد 26 ٪.[47]

وإن الاضطرابات النفسية وIBS يتقاسمان الاستعداد الوراثي نفسه. على سبيل المثال، يرتبط الجين SERT-P مع نوع فرعي من IBS ونفس تعدد الأشكال المورثي في المنطقة المحفزة للجين SERT توجد أيضاً في الاكتئاب. ذكرت دراسة أخرى أن التعدد الشكلي من النمط الجيني C / C في مستقبلات السيروتونين يرتبط مع زيادة القلق وشدة أعراض القولون العصبي.[48]

العوامل الشخصية

دعمت أغلبية الدراسات أن مرضى القولون العصبي لديهم مستوى عال من العصابية. والتي قد تؤثر على استراتيجيات المواجهة لديهم مثل المبالغة بالشعور بالكوارث والتجسيد. العصابية تؤثر أيضا على إدراك المرض والاقتناع بالعلاج في القولون العصبي.

المعتقدات الصحية ومهارات التعامل

المرضى الذين يعانون من القولون العصبي غالبا ما يعتقدون أن أعراضهم المزمنة تشير إلى مرض خطير. وهم يشعرون بفقدان الحرية، والعفوية، والاتصالات الاجتماعية والشعور بالخوف والعار والحرج. وهذا بدوره يؤدي إلى تغيير في سلوكهم مثل تجنب الأنشطة وتعديل برنامجهم اليومي في محاولة للسيطرة على الأعراض.[49]

المرضى الذين يعانون من القولون العصبي لديهم درجات عالية من الانشغال الجسدي والمعتقدات الوهميّة ومرض الرهاب. هم أكثر عرضة للهلع والمبالغة بأعراضهم مقارنة بالمرضى الذين يعانون من اضطراب عضوي. وقد لوحظ أن المرضى الذين يعانون من القولون العصبي لديهم ميل للإبلاغ عن ألم شديد مقارنة بغير المرضى IBS. [50]

الضغوطات البيئية: تقسم على الشكل التالي

– ضغوطات الحياة المبكرة مثل الأحداث الصادمة السابقة للولادة (سوء التغذية في حياة الجنين) ، أحداث الحياة المجهدة المبكرة (الجراحة ، الانفعالات العاطفية ، الجسدية أو الجنسية) ، ضعف الأسرة (طلاق الوالدين) ، تاريخ عائلي لآلام البطن ، ضعف الأمعاء ، و التهابات الأمعاء. [49]

– الضغوط النفسية الاجتماعية مثل أحداث الحياة الرئيسية (الطلاق، البطالة، وفاة أحد الأقارب)، الأحداث الاجتماعية الكبرى، والمتاعب اليومية.

تم الإبلاغ عن قصة إساءة المعاملة Abuse سواء في مرحلة الطفولة أو عند الكبار من قبل المرضى الذين يعانون من اضطرابات وظيفية مؤلمة وغير مؤلمة كذلك. لكن النتيجة الثابتة هي أن الأفراد الذين تعرضوا لسوء المعاملة يعانون من مستوى عال من الضيق النفسي والتجسيد، وكلاهما عوامل خطر لتطور الـ IBS. خلصت دراستان حديثتان إلى أن وجود قصة في أية فترة من الحياة من الصدمات وإساءة المعاملة هي عوامل اختطار مستقلة لتطور الـ IBS. تشير النتائج إلى أن الأطباء يجب أن يكونوا على وعي بعوامل الخطر المختلفة لدى المرضى الذين يعانون من أعراض معندة حادة أو مزمنة. واضافة العلاج النفسي ضروري لمثل هؤلاء المرضى.[51]

دور الاجهاد stress

يُعرَّف الإجهاد بأنه تهديد حادّ لاستقرار الكائن الحي، قد يكون جسدي أو نفسي، في الفرد المهيأ وراثيا، يمكن أن يؤدي كل من الإجهاد في مرحلة مبكرة من الحياة والحالة الشديدة المهددة للحياة إلى تعزيز دائم لا رجعة عنه لاستجابة دوائر الإجهاد المركزية مما يؤدي لنشوء الاضطرابات الوظيفية في وقت لاحق من الحياة.

في مرضى القولون العصبي، ذكرت العديد من الدراسات أن الإجهاد مرتبط بشدة الأعراض. ما يقرب من 51 ٪ من مرضى القولون العصبي أفادوا أن حدثا مجهدا سبق بداية الاعراض. كما أن المرضى الذين يعانون من القولون العصبي لديهم ارتكاس أكبر للإجهاد. إن تحديد عامل مجهد معين يساعد في التخطيط للعلاج من خلال العلاج النفسي والدوائي.[51]

كشفت دراسة حديثة تهدف إلى التحقق من تأثير الإجهاد على نفاذية الأمعاء في البشر أنه عندما تعرض الأشخاص للإجهاد النفسي الحاد كان هناك زيادة في نفاذية الأمعاء الدقيقة. [52]

أيضا عندما تم التحقيق في العلاقة بين اضطراب التوتر ما بعد الصدمة وIBS لدى مجموعة من سكان الأميركيين الأفارقة، وجد ارتباط وثيق بينهما

وقد وجد أن الإجهاد النفسي الحاد، وكذلك إعطاء الكورتيكولبرين corticoliberin (المعروف أيضا باسم عامل إطلاق الكورتيكوتروفين) لمحاكاة استجابة الإجهاد، يزيدان من نفاذية الغشاء المخاطي المعوي لدى متطوعين أصحاء. ومن المعروف أيضًا أن الإجهاد يؤثر على جهاز المناعة. وقد دعمت العديد من الدراسات أن الزيادة في نفاذية الأمعاء في المرضى الذين يعانون من القولون العصبي مرتبطة بالنشاط المعزز للجهاز المناعي عن طريق إطلاق السيتوكينات المسببة للالتهاب مثل عامل نخر الورم والانترفيرون غاما

4-4 الأعراض والعلامات:

– يشكل الألم البطني المزمن خاصة في أسفل البطن وفي الجهة اليسرى العرض الرئيسي، ولكن قد يختلف توضعه وصفاته وشدته، وقد يتأثر بعوامل عدة كالشدة والطعام بينما قد يخف بالتغوط.

– تغير عادات التغوط: حيث يشتكي مرضى IBS من وجود الاسهال، الإمساك، تناوب الاسهال مع الامساك أو من وجود تغوط طبيعي يتناوب مع نوب من الإسهال أو الإمساك.

– اسهال: تكرار خروج براز رخو، الحجم قليل الى متوسط، ويحدث خاصة في النهار، وغالبا في الصباح أو بعد الوجبات، ويحدث بعد الحاجة الملحة، ويترافق مع الاحساس بإفراغ غير كامل، ويترافق بإطراح المخاط مع الغائط.

– الإمساك: قد يستمر من أيام الى أشهر بالتناوب مع الإسهال أو الخروج الطبيعي، وقد يكون الخروج قاسيا ويوصف بالبعر (Pellet Shaped) وقد يترافق مع الإحساس بوجود إفراغ غير كامل حتى مع وجود مستقيم فارغ، وهذا ما يقود الى الشد مع التغوط وتطاول زمن التغوط، مع استعمال غير مناسب للحقن والمسهلات.

– يشتكي مرضى IBS من انتفاخ بالبطن مع ازدياد تشكل الغازات بشكل نفخه.

– أعراض هضمية أخرى: مثل القلس المعدي، عسرة البلع، عسرة الهضم المتقطعة، الغثيان والألم الصدري

– أعراض خارج هضمية: وتشمل طيفا واسعا من الأعراض، منها: سوء الوظيفة الجنسية، اضطراب الطمث، ازدياد التبول، وتناذر روماتزمي يشمل الألم الليفي العضلي Fibromyalgia.

4-5 التشخيص:

- التشخيص بالنفي: تمثل الاستراتيجية الأكثر استخدامًا في اختبار ما إذا كانت المعايير التشخيصية لـ IBS تسمح بتحديد المجموعة الفرعية للمرضى الذين من المرجح أن يكون لديهم مرض عضوي مقابل مجموعة من غير المرجح أن يكون لديهم مرض عضوي إذا تم اختبارهم بالتنظير الهضمي أو طريقة تصوير أخرى.

هذه الاستراتيجية تقارب اهتمامًا مهمًا للغاية لدى الطبيب، وهو أنه لا يفوت تشخيص اخر يتطلب علاجًا مختلفًا مثل التهاب الأمعاء أو السرطان ولكن معضلتها أنه لا توجد نقطة نهاية لإنشاء كيان تشخيصي إيجابي لل IBS. يمكن أن يؤدي التشخيص عن طريق الاستبعاد إلى اجراء استقصاءات كثيرة مكلفة غير مفيدة بسبب أعراض المريض ودرجة عدم اليقين لدى الطبيب.

- التشخيص الإيجابي بواسطة معايير محددة: تستند هذه الاستراتيجية على أن متلازمة الأمعاء الهيوجة هي متلازمة طبية حقيقية لها آلية إمراضيه مستقلة – حتى لو لم تتم معرفتها الكاملة بعد – ولها معايير تشخيصية إيجابية يمكن بواسطتها معرفة أي مرضى لديهم هذه المتلازمة

وينطلق مطوري معايير روما من هذه الاستراتيجية لوضع معايير تسمح بتفريق المرضى ب IBS عن السليمين عن المصابين بأمراض عضوية ولكن التحدي الذي يواجههم هو أن العديد من أعراض IBS كالألم البطني وحس الانزعاج وتغير قوام البراز تحدث أيضا لدى البشر الأصحاء والمطلوب تحديد شدة أو تكرارية هذه الأعراض لتصبح ذات أهمية سريرية للتفريق بين المرضى ب IBS والسليمين.

تم وصف أول معايير تشخيصية للمتلازمة اعتمادا على الأعراض السريرية من قبل العالم Manning عام 1978 وقد اقترح 6 معايير كلما امتلك المريض معايير أكثر زادت احتمال اصابته بمتلازمة الأمعاء الهيوجة ومن الملاحظ أن Manning لم يقترح حداً أدنى من الموجودات لتشخيص الإصابة ولكن كان من الشائع اعتماد 2 – 3 موجودات لتشخيص الإصابة

ثم نشرت ورشة عمل عام 1992معايير جديدة لتشخيص متلازمة الامعاء الهيوجة وعرفت بمعايير Rome I

معايير Manning 1978	معايير Rome I 1992
تناقص شدة الألم البطني مع التغوط	ألم بطني أو انزعاج على الأقل 3 أشهر لفترات مستمرة أو متقطعة
زيادة عدد مرات التغوط وقت الألم	يخف بالتغوط و/أو يترافق بتغير بتواتر وقوام البراز
خروج براز رخو وقت الألم	ويترافق مع 2 أو أكثر مما يلي في ربع الأوقات على الأقل:
وجود انتفاخ بالبطن	تغير بتواتر البراز
خروج مخاط	تغير بقوام البراز (قاس – طري – مائي)
الشعور بعدم الإفراغ التام	تغير بطريقة التغوط (شد – الحاح – إحساس بإفراغ ناقص)
	خروج مخاط

جدول رقم (1) مقارنة معايير مانينغ مع روما 1

في سنة 1999 تم تغيير معايير تصنيف ال IBS ليصار الى اعتماد معايير Rome II وهي:
انزعاج أو الم بطني يستمر لمدة أسبوعين غير متتالين خلال 12 شهرا الأخيرة ويتصف ب 2-3 مما يلي:

- يخف بالتغوط
- يترافق بداية مع تغير بتواتر البراز
- يترافق بداية مع تغير بشكل البراز
- الأعراض التي تدعم التشخيص بشكل تراكمي:
- تواتر غير طبيعي للبراز (أكثر من 3 مرات في اليوم أو أقل من 3مرات في الأسبوع)
- قوام غير طبيعي للبراز (قاس – رخو أو مائي)
- الاطراح غير الطبيعي للبراز (شد – الحاح – حس افراغ غير تام)
- خروج مخاط
- حس النفخة وامتلاء البطن

Kruis Score : استخدم كرويس وزملاؤه نظاما نقطيا تلقت فيه الأعراض الوظيفية قيمًا إيجابية ، وتلقت العلامات الانذارية "red flag " قيمًا سلبية.[53] بناءً على نظام النقاط هذا تم استخدام درجة 44 أو أكبر، لتشخيص IBS (أو ≤3 الأعراض من القائمة في الجدول التالي)، تم اختبار الحساسية على أنها 64٪ والنوعية 99٪

أسئلة يتم اجابتها من قبل المريض	أسئلة يتم اجابتها من قبل الطبيب
هل تراجع بسبب الم بطني	موجودات غير طبيعية بالفحص السريري أو تشخيص سابق بغير متلازمة الأمعاء الهيوجة
هل تعاني من النفخة	
هل تعاني من تغير عادات التغوط	سرعة تثفل > 20 مم في الساعة الثانية
هل مضى على معاناتك أكثر من عامين	تعداد بيض > 10,000/مم3
كيف تصف ألمك: حارق – قاطع – شديد جدا – حس انزعاج – حس ضغط – ألم كليل – ليس شديدا	خضاب الدم دون 12 غ/دسل لدى الاناث ودون 14 غ/دسل لدى الذكور
هل لاحظت تناوب بين الاسهال والامساك	قصة وجود دم في البراز

جدول رقم (2) Kruis Score

معايير Rome VI: تم اطلاقها عام 2016 وتم تبسيط المعايير مع وضع تصنيفات جديدة غير IBS:

- ألم بطني يستمر ليوم 1 على الأقل في الأسبوع خلال الثلاثة أشهر الأخيرة
- الألم يتعلق بالتغوط
- يترافق مع تغير بكمية البراز
- يترافق مع تغير بقوام البراز

4-6 الاستقصاءات:

- فحص وزرع براز لنفي الإصابات الخمجية
- فحوصات دموية تشمل تعداد الدم الكامل – وظائف الكبد – سرعة التثفل – فحوصات الداء الزلاقي
- ايكو بطن لنفي حصيات الطرق الصفراوية وآفات الطرق الصفراوية المختلفة
- تنظير هضمي وخزعات لنفي الداء القرحي – الزلاقي –أدواء الأمعاء الالتهابية – الخباثات
- اختبار الهيدروجين في النفس لنفي سوء امتصاص اللاكتوز والفركتوز

4-7 التشخيص التفريقي:

يشمل طيفا واسعا من الحالات

- سرطان الكولون Colon cancer
- أدواء الأمعاء الالتهابية inflammatory bowel disease
- الداء الزلاقي coeliac disease
- اضطرابات الدرق thyroid disorders
- الإصابة بالاخماج
- الكارسينوئيد carcinoid syndrome
- فرط النمو الجرثومي bacterial overgrowth
- التهاب الأمعاء بالحمضات eosinophilic gastroenteritis

- التهاب الكولون المجهري microscopic colitis
- الحساسية للغلوتين دون الزلاقي non-celiac gluten sensitivity

4-8 العلاج:

- الحمية: أظهرت الدراسات أن ما يصل إلى 70 ٪ من المرضى استفادوا من تناول نظام غذائي منخفض النشويات قصيرة السلسلة FODMAP وكانت الأعراض الأكثر تحسنا الالحاح والنفخة. إضافة لحمية فقيرة باللاكتوز والفركتوز .[54] بعض المرضى لديهم درجة من عدم التحمل الغذائي وإن تحري الأضداد من نمط IgG تجاه مسبب الحساسية كان إيجابيا لدى عدد محدود من المرضى
- الألياف : تشير العديد من الدراسات أن إضافة الألياف الذوابة مثل البسيليوم تفيد في تخفيف الأعراض لأنها تعمل كعامل تضخيم وتؤمن ثباتيه أكبر للبراز في حالة IBS مع اسهال مسيطر, وبرازا أطرى وارطب واسهل عبورا في حالات الإمساك المسيطر, ولكن بالمقابل الالياف الغير ذوابة لم تبد فاعلية وأحيانا اساءت للأعراض وكلا نوعي الألياف لم يملك تأثيرا على الألم [55]
- الملينات: بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف للألياف الغذائية، يمكن أن تساعد الملينات الحلولية مثل البولي إيثلين جليكول والسوربيتول واللاكتولوز على تجنب "كسل الأمعاء" الذي يرتبط بالملينات المنشطة.
- مضادات التشنج: استخدام الأدوية المضادة للتشنج (على سبيل المثال، مضادات الكولين مثل hyoscyamine or dicyclomine الهيوسايامين أو ديسيكلومين) قد يساعد المرضى، خاصة أولئك الذين يعانون من تشنجات أو إسهال. استنتجت مراجعة منهجية بواسطة كوكرين أن 1 من أصل 7 مرضى عولجوا بمضادات التشنج أظهروا تحسنا في الأعراض.[56] يمكن تقسيم مضادات التشنج إلى مجموعتين: مرخيات عصبية ومرخيات عضلية تعمل المرخيات العضلية، مثل ميبيفرين، مباشرة على العضلات الملساء في الجهاز الهضمي ، وتخفف التشنج دون التأثير على حركية الأمعاء. وبما أن هذا الفعل لا يتم بالتأثير على الجهاز العصبي اللاإرادي، فإن الآثار الجانبية المعتادة ضد مضادات الكولين غير موجودة.

- إيقاف مثبطات مضخة البروتون: إن مثبطات مضخة البروتون (PPIs) المستخدمة لتخفيف إنتاج حمض المعدة قد تؤدي إلى فرط نمو جراثيم الفلورا المؤدية إلى أعراض الـ IBS. وان ايقاف PPIs قد يؤدي إلى تحسين أو ايقاف أعراض المرض.
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تشير الدلائل القوية إلى أن الجرعات المنخفضة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة يمكن أن تكون فعالة لمرضى IBS.[56]
- شادات السيروتونين: إن كلا من شادات السيروتونين الانتقائية selective 5-HT4 agonist ومضادات قبط السيروتونين SSRIs تلعب دورا فاعلا في تحسين الأعراض وخصوصا من نمط الإمساك المسيطر
- مضادات السيروتونين: مثل أوندانسيترون تفيد في نمط الاسهال المسيطر والتالي للأخماج.
- متفرقات:
  - يمكن استخدام ريفاكسيمين كعلاج فعال لانتفاخ البطن مما يعطي المزيد من المصداقية للدور المحتمل للفرط البكتيرية لدى بعض المرضى الذين يعانون من القولون العصبي.
  - في الأفراد الذين يعانون من القولون العصبي ومستويات منخفضة من فيتامين (د) ينصح بتناول المكملات الحاوية عليه. بعض الأدلة تشير إلى أن مكملات فيتامين (د) قد تحسن أعراض القولون العصبي ، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من البحوث قبل أن يمكن التوصية به كعلاج ل IBS[57]
  - وقد تبين أن دومبيريدون، وهو مضاد لمستقبلات الدوبامين يقلل من الانتفاخ وآلام البطن نتيجة لتسريع وقت عبور القولون والحد من حجم البراز، أي التخفيف من "الإمساك الخفي".
  - استخدام المواد الأفيونية مثير للجدل بسبب المخاطر المحتملة للإدمان ولكن يمكن أن يكون الحل الوحيد لبعض الحالات المسيطر فيها الإسهال عندما تكون العلاجات الأخرى غير فعالة
- علاج فرط النمو الجرثومي SIBO : يحدث انخفاض ذو قيمة إحصائية في أعراض IBS بعد علاج فرط النمو الجرثومي بالصادات الحيوية[58]
- العلاج النفسي: لأن التآثر بين المحور الدماغي – المعوي يكتسب اهتماما متزايدا بالبحث كمسبب ل IBS. يمكن أن يساعد التنويم المغناطيسي على تحسين الصحة العقلية ، ويمكن أن يوفر

العلاج السلوكي المعرفي استراتيجيات نفسية للتعامل مع الأعراض المؤلمة ، بالإضافة إلى المساعدة في منع الأفكار والسلوكيات التي تزيد من أعراض متلازمة القولون العصبي[59] على الرغم من أن الأدلة على فاعلية العلاج النفسي والتنويم المغناطيسي ضعيفة فإنه في الحالات المقاومة للعلاج حيث فشلت العلاجات الدوائية على مدى فترة لا تقل عن 12 شهرا في إعطاء الاستجابة ، توصي المبادئ التوجيهية السريرية NICE أنه ينبغي النظر في استراتيجيات العلاج النفسي مثل العلاج السلوكي المعرفي ، التنويم المغناطيسي و / أو العلاج النفسي.[60]

- تخفيف التوتر الحد من التوتر قد يقلل من وتيرة وشدة أعراض القولون العصبي. والتقنيات التي قد تكون مفيدة تشمل:
  - تقنيات الاسترخاء مثل التأمل
  - الأنشطة البدنية مثل اليوغا
  - ممارسة التمارين الرياضية بانتظام مثل السباحة أو المشي أو الجري
- الفلورا المفيدة Probiotics يمكن أن تكون مفيدة في علاج الـ IBS, ومن تأثيراتها الإيجابية تعزيز الحاجز المخاطي المعوي ، وتوفير حاجز مادي ، وإنتاج مواد مثبطة للجراثيم (مما يؤدي إلى انخفاض عدد البكتيريا المسببة للأعراض وإنتاج الغازات) ، والحد من نفاذية الأمعاء وانتشار الجراثيم و قد يكون لها أيضًا تأثيرات إيجابية على المحور الدماغي المعوي من خلال آثارها الإيجابية التي تخفف تأثير الإجهاد على جهاز المناعة في الأمعاء وعلى وظيفة القناة الهضمية.[61] تم العثور على عدد من الجراثيم الفعالة، بما في ذلك Lactobacillus planetarium و bacteria Infants Bifid وهي تقلل من نشاط السيتوكينات الالتهابية ورفع مستويات تريبتوفان في الدم، مما قد يؤدي إلى تحسن أعراض الاكتئاب.

5- داء كرون:

هو أحد أدواء الأمعاء الالتهابية التي قد تصيب كامل الجهاز الهضمي من الفم الى الشرج تتضمن أعراضه الألم البطني والاسهال الذي قد يكون مدمى والحرارة وفقدان الوزن

يتميز كل من داء كرون والتهاب القولون القرحي بطبيعة مزمنة، حيث تتكرر حالات النكس والشفاء. كما لا يوجد أي فحص مخبري ذي دقة تشخيصية. ويبقى المعيار الذهبي الوحيد هو إجراء تنظير سفلي وأخذ خزعات من منطقة الإصابة وإرسالها إلى مختبر التشريح المرضي.

5-1 الأعراض والعلامات:

العديد من الأشخاص المصابين بداء كرون لديهم أعراض لسنوات قبل التشخيص. البداية المعتادة هي بين 15 و30 سنة من العمر، ولكن يمكن أن تحدث في أي عمر. وبسبب الإصابة البقعية وحسب عمق الاصابة يمكن أن تكون الأعراض الأولية أقل وضوحا من أعراض التهاب الكولون القرحي. يعاني الأشخاص المصابون بداء كرون من فترات متكررة مزمنة من الألم والهدأة.

قد يكون ألم البطن العرض الأولي لمرض كرون وعادة في الجزء السفلي الأيمن. وغالبًا ما يكون مصحوبًا بالإسهال، خاصةً عند الذين خضعوا لجراحة سابقة. قد يكون الإسهال دمويا أو لا يكون. طبيعة الإسهال في مرض كرون يعتمد على الجزء المصاب من الأمعاء الدقيقة أو القولون. عادة ما ينتج عن التهاب اللفائفي براز مائي كبير الكمية. قد يؤدي التهاب الكولون إلى حجم براز أصغر مع تعدد مرات الخروج. في الحالات الشديدة قد يكون لدى الفرد أكثر من 20 تغوط في اليوم وقد يحتاج إلى الاستيقاظ ليلاً للتغوط. النزف المرئي في البراز أقل شيوعًا في مرض كرون منه في التهاب الكولون القرحي، وأكثر ما يشاهد لدى إصابة الكولون. الانتفاخ والغازات قد يزيدان أيضًا من الشعور بعدم الارتياح المعوي.[62]

5-2 الأسباب:

إن السبب الدقيق لا يزال غير معروف ولكن يبدو أنه مزيج من العوامل البيئية والوراثية ويعد داء كرون أول مرض يتم فيه فهم الرابط بين عوامل الخطر الوراثية وجهاز المناعة حيث انه كل طفرة منفردة تزيد الخطر الكلي لحدوث داء كرون

يوجد خلل في جهاز المناعة الفطري وينشأ الاضطراب من محاولة الجهاز المكتسب ترميم هذا الخلل

- **العوامل الوراثية:** يوجد ارتباط أكيد مع نمط الهلا HLA-27، ووجدت أكثر من 30 مورثة مرتبطة بداء كرون وتمت معرفة وظيفتها الحيوية، على سبيل المثال فإن تبدلات الجين NOD2/CARD15 يترافق بإصابة الأمعاء الدقيقة ومن الجينات المعروف ارتباطها بخطر الاصابة بداء كرون ATG16L1، IL23R، IRGM، SLC11A1 وهناك تداخل في المواقع التي تزيد اختطار الإصابة بداء كرون والمتفطرات بنفس الوقت. وأظهرت دراسات حديثة أن داء كرون مرتبط جينيا بالداء الزلاقي[63]

من الجينات المعروفة أيضاً LRRK2 والذي وجدت طفراته لدى 70% من الإصابات وهذا الجين يترافق مع مرض باركنسون.

- **دور جهاز المناعة:** إن الخطوة الأساسية لتحفيز رد الفعل المناعي في داء كرون هو تفعيل الخلايا T بوساطة الخلايا المقدمة للمستضد، التي تلعب دوراً في إحداث رد فعل مناعي يقود إلى هجرة الوحيدات والمحببات إلى داخل اللمعة المعوية، حيث تقوم بإنتاج مجموعة كبيرة من الطلائع الالتهابية التي تحدث تخرباً نسيجياً مستمراً. ومن هذه الطلائع: البروستاغلانديناتت، مستقلبات الأكسجين الفعالة، أكسيد الآزوتي، اللوكوترينات، البروتيازات التي تلعب دوراً أساسياً في التخريب النسيجي.

ولكن بعض النظريات الحديثة تقترح سببا مخالفاً وهو أن المناعة الفطرية تكون ضعيفة في داء كرون مما يؤدي لفرط تكاثر جرثومي ويسبب استجابة التهابية كرد فعل للحمل الجرثومي العالي وقد زادت احتمالات هذه الفرضية عام 2007 بعد اكتشاف تورط الجين ATG16L1 في داء كرون وهو يضعف قدرة البالعات على بلعمة الجراثيم الغازية وقد افترضت دراسة أن الجهاز المناعي قد تطور

دائما بسبب وجود الطفيليات في الطريق الهضمي وإن معايير النظافة العالية المتبعة حديثا أدت لقلة الطفيليات وبالتالي ضعف جهاز المناعة وقد تحسنت أعراض المرضى بعد إعادة تعريضهم للطفيليات المعوية غير الممرضة[64]

- **دور الجراثيم:** لوحظ تغير في الحمل الجرثومي لدى مرضى كرون ومن غير المعروف ان كان هذا سببا أم نتيجة للمرض.

العديد من الدراسات اقترحت دوراً للإصابة بالمتفطرات نظيرة السلية Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) كمسبب محتمل للمرض حيث أنها تسبب مرضاً مماثلا لكرون لدى الماشية يدعى John's disease حيث أن البالعات الكبيرة التي تبلعم MAP تنتج كميات كبيرة من TNF−α.

وتربط دراسات أخرى بين المرض والاصابة بذراري معين من الايشريشيا الكولونية ,وجدت الايشريشيا الكولونية الملتصقة الغازية Adherent−invasive Escherichia coli (AIEC) بكميات أكبر لدى مرضى داء كرون ولوحظ قدرتها على الإفلات من البلعمة وتكاثرها داخل البالعات مما يحرض انتاج كميات كبيرة من TNF−α.[65]

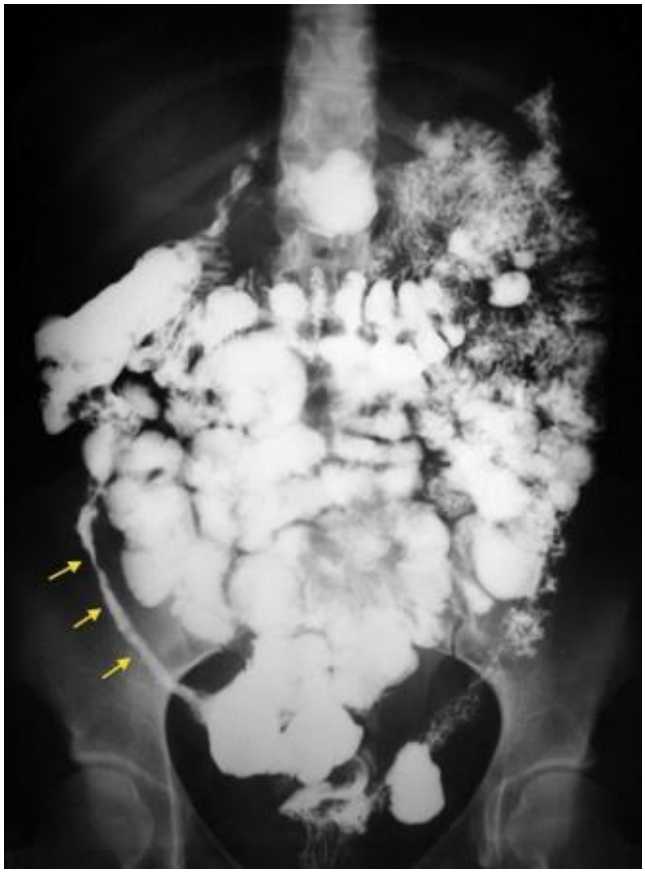
دراسات على الفئران وجدت أنه في الامراض الثلاثة : داء كرون – التهاب الكولون القرحي – متلازمة الأمعاء الهيوجة توجد مستويات عالية من السيرين بروتياز وإن التعريض التجريبي للسيرين بروتياز ترافق مع حدوث الألم الموجود في الأمراض الثلاثة ولكن التغير في وقت ظهور ومكان الإصابة ترافق بتغير في الكيسة الأريمية البشرية [66]

فرضية "السلسلة الباردة" تقترح أن البكتريا المحبة للبرودة مثل اليرسينيا وأنواع الليستيريا تساهم في الإصابة بهذا المرض. تم العثور على ارتباط إحصائي بين ظهور استخدام التبريد في الولايات المتحدة وأجزاء مختلفة من أوروبا وارتفاع وقوع المرض.[67]

5−3 الآلية الإمراضية:

تظهر خزعات الكولون التهاباً عابرا للجدار المعوي أي انه يصيب كامل سماكة جدار الكولون ويتميز بنمط إصابة قافز أي وجود مناطق سليمة تتلوها مناطق من الالتهاب والتقرح وتوجد رشاحة التهابية

من العدلات والبالعات العملاقة تسبب التهاب خبيئات crypititis أو خراجة خبيئات crypt abscess وتتجمع بشكل حبيبومات Granulomas دون تجبن



صورة توضيحية (1) علامة السلسلة باللقمة الباريتية في داء كرون

5-4 تأكيد التشخيص:

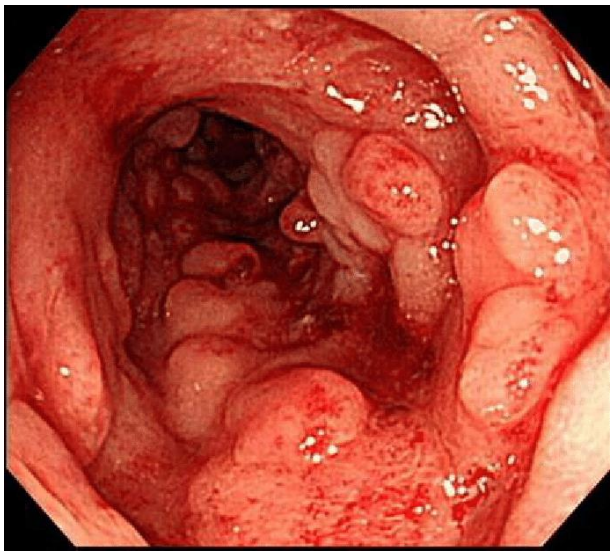
اللقمة الباريتية: تظهر (علامة السلسلة) التقليدية وذلك بسبب تسمك مخاطية الكولون.

والتنظير الهضمي يظهر الموجودات التالية:

منظر حجارة الرصيف

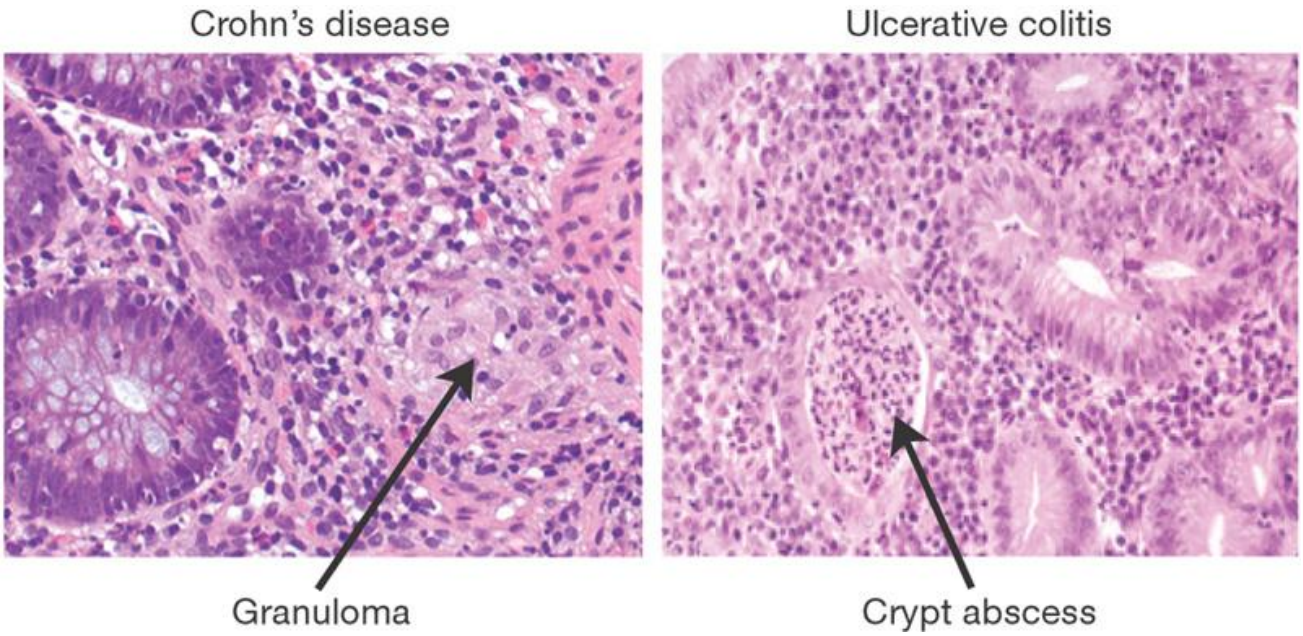
سماكة جدار الكولون

قرحات خطية وشقوق غير متصلة



صورة توضيحية (2) منظر حجارة الرصيف بالتنظير الهضمي في داء كرون

التشريح المرضي يظهر: حبيبومات دون تجبن تميزه عن التهاب الكولون القرحي، وارتشاح باللمفاويات متواسط ب Th-1، والتهاب عابر للجدار المعوي.



صورة توضيحية (3) صورة مجهرية بالتكبير 40X للمقارنة بين داء كرون التهاب الكولون القرحي

5-5 المضاعفات والاختلاطات:

1. انسداد أمعاء: قد يكون اختلاط خطير ويتطلب مداخلة جراحية
2. تنوسر: لأن الالتهاب عابر للجدار المعوي فقد تتنوسر الأمعاء على بعضها أو على المثانة مسببة انتان بولي متكرر أو على سطح الجلد.
3. سوء امتصاص: يحدث سوء امتصاص ل B12 عند إصابة او استئصال الدقاق النهائي وتنقص أيضا الفيتامينات الذوابة بالدسم A-K-E-D
4. حصيات كلوية من النمط الكلسي
5. حصيات مرارية
6. سرطان كولون

6-5 العلاج:

الكورتيكوستيروئيدات: تثبط الالية الالتهابية

مثبطات العامل الناخر للورم الفا **anti-TNF**: infliximab،**adalimumab**

Natalizumab: هو ضد لل α4-integrin وهو بروتين تستخدمه العدلات للالتصاق

Sulfasalazine: وهو مركب يجمع مضاد جرثومي sulfa pyridine مع الاسبرين كمضاد التهاب غير ستيروئيدي وبالتالي يتم تفعيله بصورة انتقائية من قبل الجراثيم في الكولون.

Azathioprine: يثبط تصنيع اللمفاويات عبر تثبيط اصطناع النكليوتيدات النووية

Cholestyramine: هي خالب للأملاح الصفراوية تستخدم ان كان سبب الاسهال هو بقايا الحموض الصفراوية في الأمعاء

الجراحة: وهي غير شافية، قد تفيد في تخفيف الاعراض عبر استئصال القطع المصابة ولكنها قد تؤدي على متلازمة الأمعاء القصيرة وسوء امتصاص

6- التهاب الكولون القرحي:

على عكس داء كرون الذي يمكن أن يصيب أي موقع داخل القناة الهضمية، فإن التهاب الكولون القرحي يصيب البطانة الداخلية للقولون والمستقيم.

ويشارك المستقيم في أكثر من 95 ٪ من الحالات. لذلك فإن النزف المستقيمي والإسهال الدموي هما من الأعراض الواضحة لدى مرضى التهاب الكولون القرحي غير المعالج.

6-1 الأعراض والعلامات:

حوالي نصف المرضى لدى تشخيص التهاب الكولون القرحي يكون لديهم أعراض خفيفة. ويعاني آخرون من أعراض أشد تشمل ما يلي:

1. الإسهال ويكون غالبًا مدمى أو قيحي
2. ألم وتشنجات بطنية
3. ألم مستقيمي
4. نزف مستقيمي أي خروج كمية صغيرة من الدم مع البراز
5. إلحاح زحيري
6. عدم القدرة على التبرز على الرغم من الاحساس الملح
7. فقدان الوزن
8. تعب وإعياء
9. الحمى
10. فشل نمو لدى الأطفال

قد يسبب التهاب الكولون القرحي أيضًا اصابات خارج هضمية مثل قرحات فموية، التهاب المفاصل، التهاب عنبة العين، أمراض الكبد، وهشاشة العظام إضافة لفقر الدم وفرط خثوريه. يمكن أن تكون مضاعفات للمرض أو نتيجة للعلاجات خاصة بالستيروئيدات القشرية. يحدث التهاب الكولون القرحي بصورة أعلى لدى القوقازيين والاوربيين واليهود وإصابة الاناث أعلى من الذكور بنسبة 30٪، و20٪ من المصابين لديهم قريب مصاب أيضاً

6-2 التصنيف:

يمكن تصنيف التهاب القولون القرحي بناءً على موقع الإصابة ووجود علامات وأعراض محددة:

(1) التهاب المستقيم: ينطوي فقط على اصابة المستقيم وعادة ما يصاحبه إسهال، وبراز مدمى، وألم في منطقة المستقيم، والحاح زحيري.

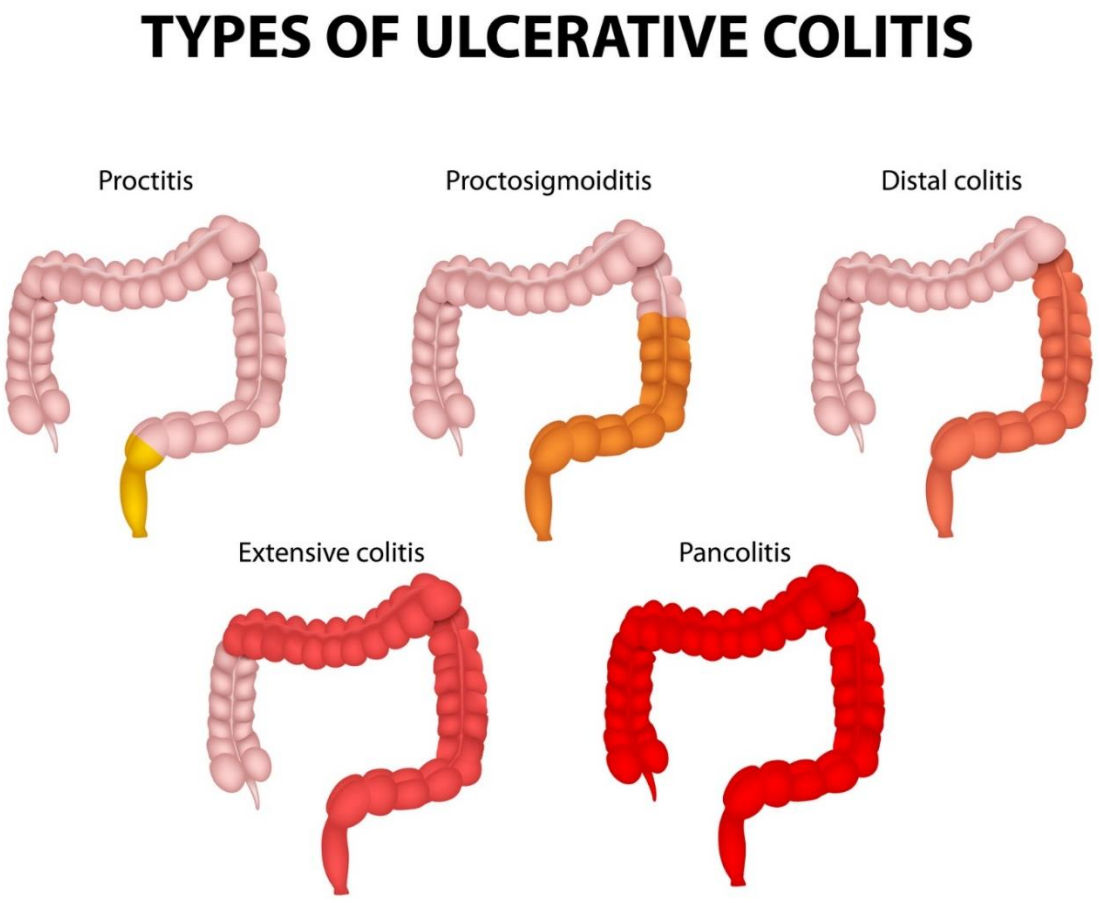
(2) التهاب المستقيم والسين: يؤثر عادة على المستقيم والقولون السيني ويرافقه ألم معتدل على الجانب الأيسر من البطن

(3) التهاب الكولون الأيسر يؤثر عادة على الكولون السيني والقولون النازل ويتظاهر عادة بألم شديد على الجانب الأيسر للبطن

(4) التهاب الكولون الشامل: يشمل التهاب الكولون بأكمله ويصاحبه ألم شديد في البطن

(5) التهاب الكولون الخاطف: هو شكل نادر ولكن شديد من التهاب الكولون.

وهنا يكون المرضى متألمين بشدة، يعانون من تجفاف، اسهال مدمى، وقد يصلون لمرحلة الصدمة. وقد يعانون من تمزق الكولون أو الكولون العرطل السمي وحينها يتوجب ادخالهم للمشفى وقد يتم استئصال الكولون العرطل جراحياً



صورة توضيحية (4) تصنيف التهاب الكولون القرحي

3-6 الآلية الإمراضية:

لوحظت زيادة في الجراثيم المحتجزة للكبريت مما ينتج عنه زيادة في تركيز غاز كبريت الهيدروجين السام والذي يضعف مسار الأكسدة في السبيل بيتا beta-oxidation pathway الذي تنتج بواسطته خلايا الظهارة الطاقة اللازمة لاستمرارها مما يؤدي لإضعاف الحاجز المعوي وتخرب الظهارة

, كما أن التأثير الحامي للتدخين تم تفسيره بأن سيانيد الهيدروجين من السجائر يرتبط مع كبريت الهيدروجين ويشكلان أيزوثيوسيانات غير سامة[68] , وقد ذكرت دراسات أخرى أن محتوى اللحوم الحمراء والكحول من الروابط الكبريتية هو سبب للنكس لدى مرضى التهاب الكولون القرحي .

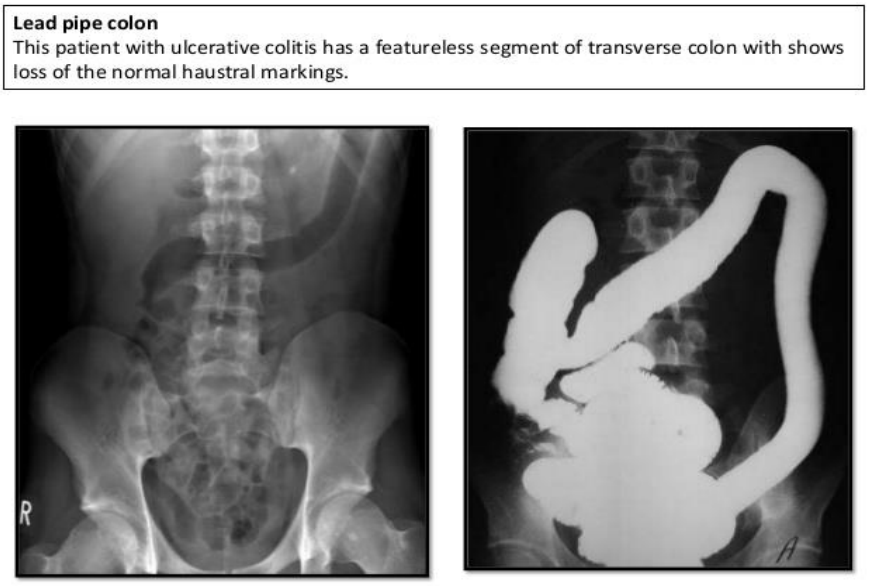
6-4 الاستقصاءات:

تتضمن الاختبارات المجراة لتشخيص المرض:

اختبارات دموية: بهدف تحري وجود فقر الدم وشدته وتحري الواسمات الالتهابية كسرعة التثفل وCRP.

فحص براز: بهدف تحري وجود النزف الهضمي ووجود حالة التهابية أو طفيليات ممرضة.

لقمة الباريوم: سوف تكشف عن فقدان التضاريس الطبيعية للكولون (علامة أنبوب الرصاص) لأن الكولون يخسر ثناياه الطبيعية ويبدو سلس المظهر مثل أنبوب الرصاص

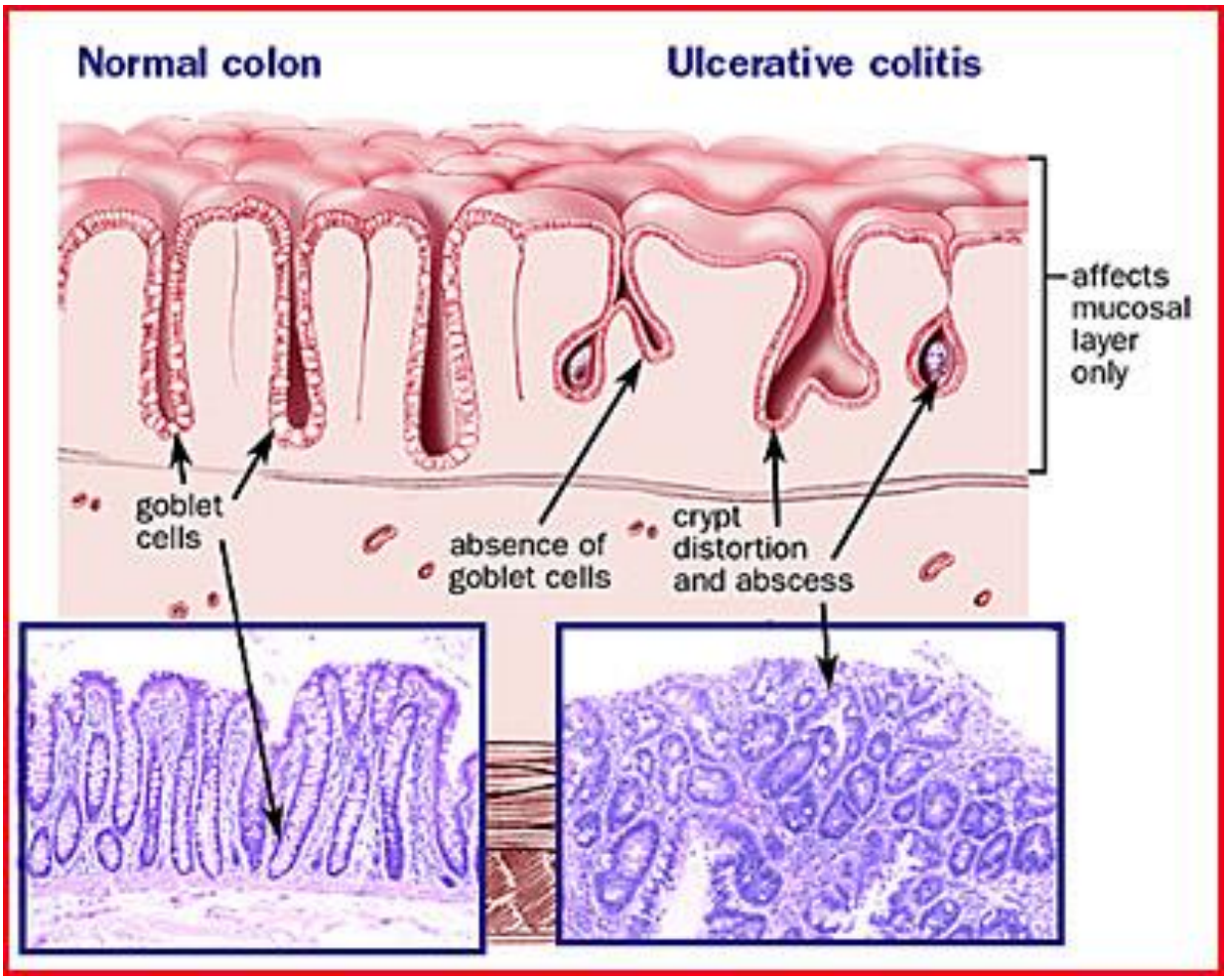


صورة توضيحية (5)علامة أنبوب الرصاص بلقمة الباريوم

التصوير بالطبقي المحوري: يعكس ال CT نفس التغييرات التي يمكن رؤيتها بحقنة الباريوم، مع ميزة إضافية تتمثل في القدرة على تجسيم جدار الكولون والدقاق النهائي وتحديد وجود مضاعفات خارج الكولون، مثل الانثقاب أو تشكل خراج. من المهم ملاحظة أن CT غير حساس للإصابة الباكرة في الغشاء المخاطي.

يمكن رؤية البوليبات الكاذبة pseudo polyps إذا كانت كبيرة بما فيه الكفاية. إضافة لرقة جدار الأمعاء بصورة مرضية

يظهر التشريح المرضي تشوه بنية الخبيئات مع وجود التهاب فيها وخراجات خبيئات دون وجود حبيبومات كالملاحظة في داء كرون



صورة توضيحية (6) مقارنة بطانة الكولون في التهاب الكولون القرحي مع البطانة السليمة مجهريا X10

التنظير الهضمي: أفضل اختبار لتشخيص التهاب الكولون القرحي. يتم إجراء تنظير الكولون الكامل إلى الأعور والدخول إلى الدقاق الإنتهائي فقط إذا كان تشخيص UC غير واضح. ماعدا ذلك فإن التنظير السيني المرن يكون كافيًا لتأكيد التشخيص. تتضمن نتائج التنظير في التهاب القولون القرحي ما يلي:

- غياب حواف الأوعية نتيجة ضخامة المخاطية معطية مظهراً وذمياً أو نضحات أو حمامي أو هشاشة بالمس أو نزف صريح (المخاطية التي تبكي دماً).

- في الحالات الأشد تظهر تقرحات كبيرة ونزف منتشر مع نضحة مخاطية.

- سليلات كاذبة التهابية.

- تمادي الإصابة (وليست متقطعة كما في داء كرون).

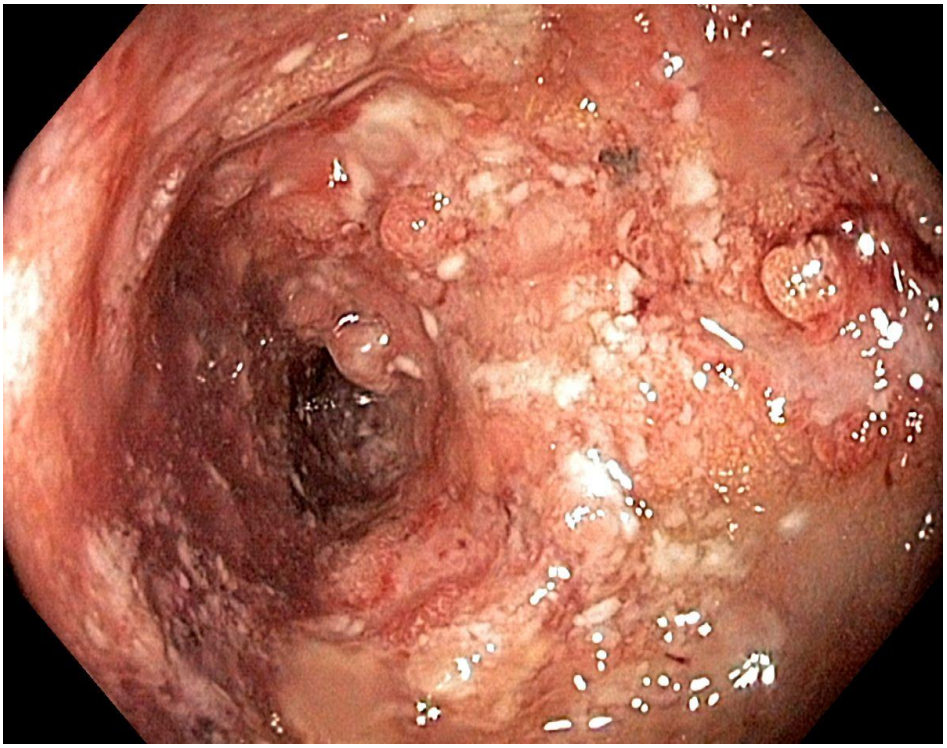
يتم تصنيف نتائج التنظير إلى ثلاث مجموعات وفقا لدرجة الالتهاب:

1) خفيفة: وذمة، حمامي، بقع صفراء، ومظهر حبيبي دقيق، وهي علامات بارزة مبكرة للمرض. كما يختفي النمط المعروف للأوعية الدموية المخاطية.

2) متوسطة: مخاطية شاحبة خشنة مع وجود المخاط، القيح، والدم هي النتائج المميزة. تنتشر السحجات والتقرحات السطحية. إن الغشاء المخاطي الحمامي قابل للتفكك وينزف بسهولة.

3) شديدة: هناك تقرحات عميقة وواسعة الانتشار. يوجد نزف واضح من الأنسجة الحبيبية في قاعدة القرحة

.



صورة توضيحية (7) التنظير الهضمي لالتهاب الكولون القرحي

6-5 العلاج:

العلاج الدوائي:

يعتمد القرار العلاجي على فعالية المرض (خفيفة، متوسطة، شديدة) وامتداد المرض (المستقيم، الجانب الأيسر من القولون، كامل القولون) والسير السريري (حاد، مزمن، هجوع). يحتاج المرضى ذوو الإصابة الحادة الشديدة إلى الاستشفاء، أما الآخرون ذوو الإصابة الخفيفة إلى المعتدلة فيمكن معالجتهم خارج المستشفى. إن امتداد المرض لا علاقة له بدرجة فعالية الإصابة.

1) مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية, غالباً ما تكون الخطوة الأولى في العلاج, وتتضمن:

5-aminosalicylates: هذه المجموعة من الأدوية تشمل sulfasalazine، mesalamine، balsalazide و olsalazine توجد منها أشكال فموية أو تحاميل أو تستعمل كحقنة شرجية، ويعتمد اختيار شكل الاعطاء على المنطقة المتأثرة من القولون.

الكوتيكوستيروئيدات: تشمل البريدنيزون والهيدروكورتيزون ، تستعمل عادةً في التهاب الكولون التقرحي المتوسط إلى الشديد الذي لا يستجيب للعلاجات الأخرى. وبسبب آثارها الجانبية، فهي لا تعطى عادة على المدى الطويل.

2) مثبطات المناعة:

- الآزاثيوبرين (Imuran) و mercaptopurine هي الأكثر استخداما

- Cyclosporine، يستعمل هذا الدواء للأشخاص الذين لم يستجيبوا بشكل جيد للأدوية الأخرى.

- مثبطات عامل نخر الورم (TNF) Infliximab, adalimumab و golimumab تستخدم في المرضى المصابين بحالات شديدة ولا يستجيبون أو لا يستطيعون تحمل العلاجات الأخرى.

- Vedolizumab (Entyvio). تمت الموافقة مؤخرا على هذا الدواء لعلاج التهاب القولون التقرحي للأشخاص الذين لا يستجيبون أو لا يستطيعون تحمل العلاجات الأخرى. وهو يعمل عن طريق منع الخلايا الالتهابية من الوصول إلى موقع الالتهاب.

– الحمية: لا توجد حمية معينة لكن يجب الانتباه لبعض حالات عدم تحمل اللاكتوز. في حال وجود إسهال مع ألم بطني يجب تجنب الخضار والفواكه الطازجة والكافيين ومركبات السوربيتول والبيكربونات.

النيكوتين: أظهرت إحدى الدراسات أن لصقات النيكوتين أدت إلى هدأة تامة لدى 17 مريضاً من أصل 35.

يمكن استعمال المهدئات في حال وجود شدة نفسية مثل diazepam

إعادة الاستعمار الجرثومي: في عدد من التجارب السريرية العشوائية، أظهرت إعادة الاستعمار بجراثيم الفلورا probiotics القدرة على علاج التهاب القولون القرحي. وقد ثبت أن أنواع معينة من probiotics مثل Escherichia coli Nissle وLactobacillus acidophilus تحافظ على الهدأة في بعض المرضى لمدة تصل إلى عام. و بلغت نسبة الذين حققوا هدأة كاملة في إحدى الدراسات 67.7٪ من المرضى و هناك العديد من الحالات المبلغ عنها للمرضى الذين بقوا في حالة هدأة لمدة تصل إلى 13 عامًا [69]

وقد اقترح أن هذه الجراثيم تقوم بتهدئة بعض الحدثيات الالتهابية الموضعية وبالتالي إعادة تنظيم الخلايا المتغصنة وبالتالي تحفيز التائية المساعدة لإعادة التوازن في نظام المناعة أو أن سبب التهاب القولون القرحي قد يكون عدوى سابقة من قبل ممرض مجهول. هذه العدوى الأولية تزول بشكل طبيعي، ولكن تسبب خللاً في الفلورا مما يؤدي إلى حدوث دورة من الالتهاب يمكن كسرها عن طريق "إعادة استعمار" القولون ببكتيريا من الأمعاء السليمة.

العلاج الجراحي:

يتعرض نحو نصف المرضى ذوي الحالات الشديدة المزمنة للجراحة في 10 سنوات من الإصابة.

تشمل استطبابات الجراحة: الإصابات المعندة على العلاجات الدوائية وتوسع القولون السمي والانثقاب والنزف الغزير وانسداد القولون وخلل التنسج والسرطان وتأخر النمو.

الجراحة المثلى هي استئصال القولون الشامل مع فغر اللفائفي لكن توجد حالياً طرق جراحية حديثة هدفها الحفاظ على المصرة الشرجية. وتعد مفاغره الجيب اللفائفي مع القناة الشرجية العملية الأشيع حالياً.

6-6 الإنذار:

إن عوامل الخطر الرئيسية لتطور سرطان القولون والمستقيم في الداء المعوي الالتهابي هي طول مدة الإصابة وشدة امتدادها في الكولونات. يصل معدل الإصابة بالسرطان إلى 2% بعد 10 سنوات و8% بعد 20 سنة و18% بعد 30 سنة من بدء المرض. ومن عوامل الخطر الأخرى وجود قصة عائلية لسرطان الكولون والمستقيم عند الأقرباء من الدرجة الأولى.

ينشأ سرطان الكولون على أرضية وجود خلل التنسج وبما أن خلل التنسج يعد آفة قبيل سرطانية فإن من الثابت أن كشف هذه الآفات مبكراً عند مرضى الداء المعوي الالتهابي ينقص من خطر تطور السرطان لديهم.

وتنص التعليمات الناظمة العالمية على إجراء تنظير كولونات شامل عند مرضى التهاب الكولون القرحي الشامل ومرضى داء كرون الكولوني مع أخذ خزعات متدرجة كل 10سم، ويبدأ هذا الإجراء بعد 8-10 سنوات من بدء المرض. ويطبق بانتظام بفواصل 1-2 سنة. وعند وجود نتائج تشريحية مرضية تدل على وجود خلل التنسج أو السرطان يجب تأكيد ذلك من قبل مشرح مرضي آخر.[70]

7- الداء الزلاقي

7-1 التعريف: هو مرض وراثي محمول على جزيئات معقد التوافق النسيجي II بسبب تبدلات في الاليل HLA-DQ2 تتكون عنها مستقبلات ترتبط بالغليادين بشكل أكثر إحكامًا من الأشكال الأخرى السوية وبالتالي تقوم بتنشيط اللمفاويات التائية وتبدأ حدثية المناعة الذاتية التي تؤدي الى ضمور الزغابات المعوية. يتظاهر ببراز شاحب لين وأعراض سوء امتصاص وفشل نمو في أعمار الطفولة الباكرة ويترافق مع أعراض خارج هضمية تشترك معه بالأساس المورثي

2-7 الأعراض والعلامات:

تشمل الأعراض الكلاسيكية البراز الشاحب اللين والدهني، وفقدان الوزن أو الفشل في كسب الوزن. ومن الممكن أيضًا الإصابة بالداء الزلاقي دون أي أعراض كلاسيكية على الإطلاق , وهذا يمثل ما لا يقل عن 43 ٪ من الحالات في الأطفال.[71] و العديد من البالغين الذين يعانون من اصابة خفية يعانون من التعب أو فقر الدم فقط.[72]

كثير من المرضى الغير المشخصين والذين لا يشكون من أية أعراض هم في الواقع ليسوا كذلك، لكنهم اعتادوا على العيش مع حالة صحية سيئة مزمنة كما لو كانت طبيعية ، وكانوا قادرين على إدراك حقيقة أن لديهم أعراض تتعلق بالداء الزلاقي بعد البدء بنظام غذائي خالي من الغلوتين و حدوث التحسن الواضح ، على النقيض من وضعهم قبل النظام الغذائي.[73]

الأعراض الهضمية:

إسهال مزمن شاحب كبير الكمية مع رائحة كريهة غير طبيعية. ألم بطني وتشنج ونفخة وغازات تقرحات فموية.

عندما تصبح الأمعاء أكثر تلفًا ، قد تتطور درجة من عدم تحمل اللاكتوز.[74] و في كثير من الأحيان ، يتم عزو الأعراض إلى متلازمة القولون العصبي (IBS) ، فقط ليتم في وقت لاحق تشخيص الداء الزلاقي. ويوصى بتحري الداء الزلاقي لدى الأشخاص الذين يعانون من أعراض IBS.

يؤدي الزلاقي إلى زيادة خطر الإصابة بالادينوكارسينوما واللمفوما من نمط لا هودجكن في الأمعاء الدقيقة، وهذا الخطر أيضا أعلى في الأقارب الدرجة الأولى مثل الأشقاء والآباء والأمهات والأطفال. ومن غير المعروف ما إذا كان نظام غذائي خال من الغلوتين يخفض هذه الخطورة ام لا.[74, 75]

قد يؤدي المرض الطويل الأمد وغير المعالج إلى مضاعفات أخرى، مثل التهاب الصائم القرحي (تشكل قرحة في الأمعاء الدقيقة) وتضيقها (تضيق نتيجة للتندب وانسداد أمعاء).

كما توجد اعراض وعلامات مرتبطة بسوء الامتصاص:

- سوء امتصاص السكريات وبالتالي فشل النمو والتعب المزمن

- سوء امتصاص الحديد وفيتامين B9 – B12 وبالتالي فقر دم
- سوء امتصاص الكلس وفيتامين د وبالتالي تلين أو هشاشة عظام
- اضطراب الوظيفة الخثرية بسبب سوء امتصاص فيتامين K
- عوز المعادن الزهيدة كالنحاس والسلينيوم والزنك.

أعراض خارج هضمية:

توجد العديد من التظاهرات الخارج هضمية ومن غير المعروف ان كانت هذه الامراض سببها مرض الأمعاء المسبب بالغلوتين نفسه أم انها تتقاسم فقط الاستعداد الوراثي المشترك، ومنها:

- عوز IgA موجود في 2.3 ٪ من الأشخاص الذين يعانون من الداء الزلاقي، وهذا بدوره يتميز بزيادة خطر الإصابة بالداء الزلاقي بمقدار عشرة أضعاف. إضافة لزيادة خطر العدوى وأمراض المناعة الذاتية.
- التهاب الجلد حلئي الشكل: وهو آفة جلدية حاكية، تم ربطه بإنزيم Transglutaminase في الجلد، ويتميز بتغيرات في الأمعاء الدقيقة مماثلة لتلك الموجودة في الزلاقي، وقد يستجيب لحمية خالية من الغلوتين حتى لو لم توجد اعراض هضمية.
- يمكن أن يحدث فشل النمو أو تأخر البلوغ في مرحلة الطفولة المتأخرة حتى بدون أعراض هضمية واضحة أو وجود سوء تغذية. غالبًا ما يتضمن تقييم فشل النمو إجراء فحوص الزلاقي.
- لدى الحامل ممكن ظهور العديد من الاختلاطات كالإجهاض، وفشل النمو داخل الرحم، وانخفاض الوزن عند الولادة والولادة الباكرة.
- يحدث قصور وظيفي في الطحال في حوالي ثلث الحالات والسبب هو خسارة اللمفاويات من الجهاز الشبكي البطاني ضمن البطانة المعوية الملتهبة. وقد يؤهب للإصابة بالإنتانات بسبب دور الطحال في الحماية ضد الأخماج وخصوصا الجراثيم الممحفظة.
- اضطراب في وظائف الكبد، تم تقييمها في سياق التحاليل المخبرية لدى مرضى الزلاقي
- العديد من اضطرابات المناعة الذاتية: الداء السكري من النمط الأول ، قصور الغدة الدرقية ، التهاب الطرق الصفراوية البدئي ، التهاب الكولون المجهري ، رنح الغلوتين ، الصدفية ، البهاق ، التهاب الكبد المناعي الذاتي ، ، التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي[74]

- وهناك مجموعة من الأمراض التي يتم أحياناً الكشف عن أضداد الغليادين لكن دون وجود مرض في الأمعاء الدقيقة في بعض الأحيان تتحسن هذه الأمراض عن طريق إزالة الغلوتين من النظام الغذائي. يشمل ذلك الرنح المخيخي ، اعتلال الأعصاب المحيطية ، الفصام ، والتوحد.[76]

3-7 الآلية الإمراضية:

- الأساس المورثي: تقريبا كل المرضى (95 ٪) لديهم تبدلات في الاليل HLA-DQ2 أو (أقل شيوعا) في الأليل HLA-DQ8. ومع ذلك ، فإن حوالي 20-30٪ من الأشخاص السليمين من الداء الزلاقي قد ورثوا أيضًا أحد هذه الأليلات. [77] هذا يشير إلى أن هناك حاجة لعوامل إضافية لتفعيل الداء الزلاقي بالإضافة للاستعداد **الوراثي**.

إن HLA-DQ هو جزء من معقد التوافق النسيجي الكبير النمط الثاني MHC class II (المعروف أيضًا باسم مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA II) ويميز بواسطته الجهاز المناعي بين الذات والغير. يتم ترميز الجزأين الفرعيين لبروتين HLA-DQ بواسطة جينات HLA-DQA1 و HLA-DQB1، الموجودة على الذراع القصير للصبغي السادس.

السبب في أن هذه الجينات تزيد خطر الإصابة بالزلاقي هو أن المستقبلات التي تكونت عنها ترتبط ببتيدات الغليادين بشكل أكثر إحكامًا من الأشكال الأخرى السوية وبالتالي تقوم بتنشيط اللمفاويات التائية وتبدأ حدثية المناعة الذاتية.[72]

- البرولامينات: معظم البروتينات في الغذاء المسؤولة عن رد الفعل المناعي في الزلاقي هي البرولامينات، وهي بروتينات غنية بالبرولين والجلوتامين، ذوابة في الكحول ومقاومة للبروتياز والببتيداز في الأمعاء

تم العثور على البرولامينات في الحبوب والبقوليات مثل القمح (الغليادين gliadin)، الشعير (الهوردين hordein)، الذرة (سيكالين secalin) والشوفان (أفنين avenin). [50] وهي تحفز الخلايا البطانية في لمعة الأمعاء للسماح لجزيئات أكبر بالتسرب بين الخلايا. كما أن تعطيل الوصلات الصغيرة بين الخلايا يسمح للببتيدات الأكبر من ثلاثة أحماض أمينية بالدخول إلى بطانة الأمعاء. وهذا التسرب يفعل كلا من نمطي المناعة الفطري والمكتسب.

تؤدي زيادة النفوذية في الحاجز البطاني المعوي لأسباب مختلفة (إنتان شديد، جراحة، الأطفال دون السنتين، ...) إلى تمكن الغليادين من العبور إلى منطقة الصفيحة الخاصة، حيث يقوم إنزيم tTG بنزع الأميد محولا الغلوتامين إلى غلوتاميك أسيد سلبي الشحنة، ويتحد الغليادين المنزوع الاميد deamidated gliadin مع المستضد النسيجي، HLA DQ على سطح الخلية المقدمة للمستضد (APC) مؤدياً بذلك إلى تفعيل خلايا عاطلة من نمط CD4 في الصفيحة الخاصة حيُث تتمايز وتتكاثر وتنتج سيتوكينات من نمط TH1 وعلى رأسها TNF غاما وTNF ألفا وغيرها من السيتوكينات الالتهابية التي ستطلق شلال الالتهاب، كما أن الخلايا من نمط TH1 ستدعم كلا الجوابين: الخلوي T–cell الذي يؤدي إلى تخرب الخلايا المعوية وتخرب وضمور الزغابات، والخلطي B–cell الذي يؤدي إلى إنتاج الأضداد الغيرية (أضداد الغليادين AGA) والأضداد الذاتية (أضداد tTG، أضداد الأكتين).

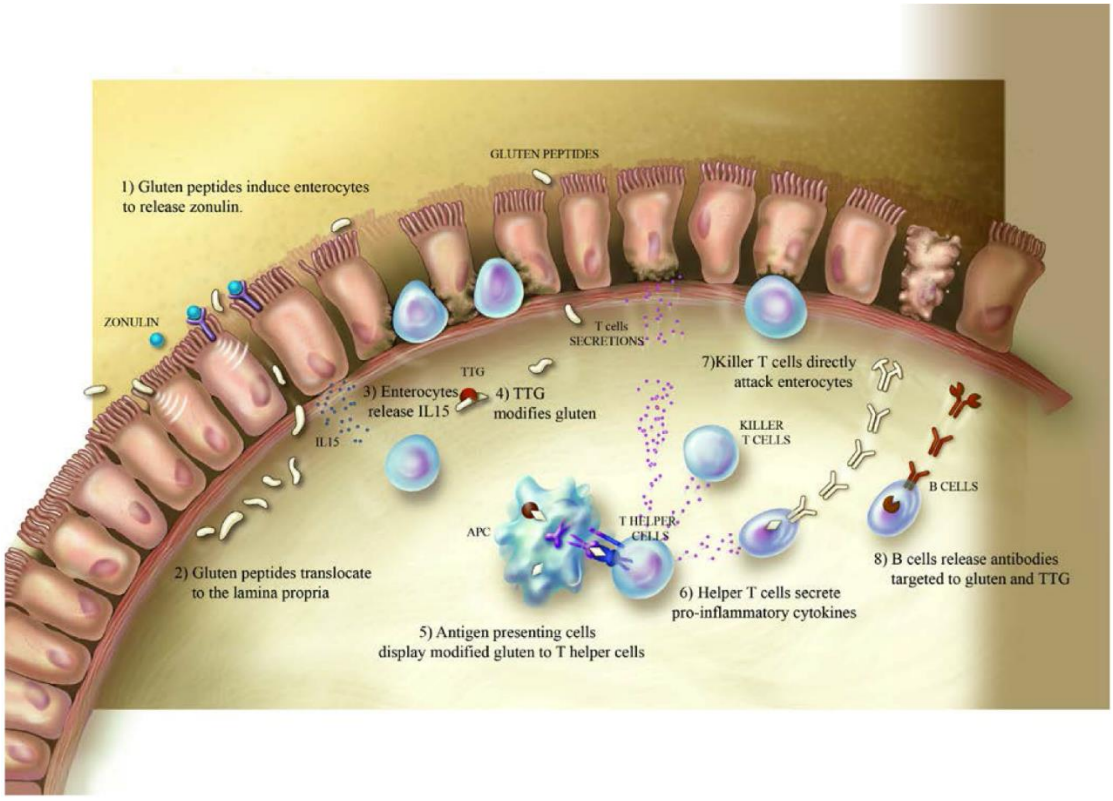
يحتوي أحد ببتيدات الغليادين على منطقة تحفز اللمفاويات وتؤدي إلى إطلاق IL–15. هذه الاستجابة الفطرية تؤدي إلى جذب المزيد من الخلايا الالتهابية وتزيد من إطلاق الوسائط الالتهابية. ويتم توجيه الاستجابة المكتسبة الأكثر قوة وسيطرة تجاه جزء α2–gliadin المكون من 33 حمضًا أمينيًا.

وتحدث استجابة مناعية تجاه الببتيد 33 mer (أحد نواتج الهضم الناقص للغلوتين) في معظم المرضى الذين لديهم isoform DQ2. حيث يحتوي هذا الببتيد عندما يتم تغييره بواسطة ترانس غلوتاميناز المعوي على كثافة عالية من الحواتم المستضدية التي تتعرف عليها اللمفاويات T وترتبط به بإلفه شديدة.[72]

- دور أضداد الترانس غلوتاميناز: تم العثور على أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجي (tTG) في دم غالبية الأشخاص الذين يعانون من أعراض كلاسيكية وضمور زغابي كامل، ولكن فقط في 70٪ من الحالات التي تعاني من ضمور زغابي جزئي و30٪ من الحالات المصابة بمرض طفيف.
- ضمور الزغابات المعوية وسوء الامتصاص: تؤدي العملية الالتهابية، التي تتواسطها الخلايا التائية، إلى تعطل بنية ووظيفة بطانة الغشاء المخاطي في الأمعاء الدقيقة وتسبب سوء

الامتصاص لأنها تعوق قدرة الجسم على امتصاص المغذيات والمعادن والفيتامينات الذوابة في الدسم A وD وE وK من الطعام. قد يكون عدم تحمل اللاكتوز موجودًا نظرًا لتناقص سطح الأمعاء وخفض إنتاج اللاكتاز ولكن يتحسن عادة بمجرد معالجة الحالة.

قد يكون الضمور الزغابي الذي يظهر في الخزعة ناتجًا أيضًا عن أسباب غير الزلاقي، مثل الزرب الاستوائي، وداء الجيارديا والتهاب الأمعاء الإشعاعي، وقد يدفع عدم الاستجابة للنظام الغذائي إلى أخذ هذه التشخيصات التفريقية بعين الاعتبار.



صورة توضيحية (8) الآلية الإمراضية في الداء الزلاقي

7-4 التشخيص:

أضداد الغليادين: IgA AGA وIgG AGA تمثل الجيل الأول من الأضداد التي استخدمت لتشخيص الداء الزلاقي، الأضداد موجهة إلى جزيئة الغليادين، تكشف مخبرياً بطريقة ELISA، إن نقص حساسية ونوعية هذه الأضداد مقارنة بالأجيال الحديثة جعل استخدامها يتراجع بوضوح، ويقتصر

حالياً على بعض الحالات الخاصة مثل الأطفال دون السنتين من العمر، حيث تتفوق دقتها على الأضداد الأخرى التي تحتاج إلى جهاز مناعي ناضج لتكوينها.

IgA EMA: أضداد الإندوميزيوم من نوع الـ IgA: ترتبط بالإندوميزيوم، وهو النسيج الضام المحيط بالعضلات الملساء، منتجة تلوناً وصفياً يمكن أن يشاهد بالفلورة المناعية اللامباشرة. ويقرأ بمجهر الفلورة، وبالتالي فهي تعتمد تماماً على خبرة الفاحص، مما يسهم في إنقاص حساسية الاختبار على الرغم من دقته التشخيصية العالية. الركائز المستعملة (مري القرد ME: monkey esophagus، خلايا الحبل السري البشري HU: human umbilical cord) والمستضد الهدف الذي تواجهه أضداد الإندوميزيوم هو ناقلة الغلوتامين النسيجية tTg2. يقتصر استخدام أضداد الإندوميزيوم حالياً على حسم بعض النتائج المشوّشة مثل إيجابية الشواهد أو سلبية IgA tTG مع شبهة سريرية قوية.

IgA tTG: أضداد ناقلة الغلوتامين النسيجية من نمط IgA، تمثل الجيل الثالث من أضداد الزلاقي، وهي عالية الحساسية والنوعية لتشخيص هذا الداء. تكشف بطريقة ELISA. والتي تمتاز بأنها أكثر سهولة واقل كلفة من طرق الفلورة المناعية المستعملة لكشف الـ أضداد الإندوميزيوم IgA. تحسنت الدقة التشخيصية لهذه الأضداد باستعمال ركائز الـ tTG البشري (المحضرة بالتأشيب HR: human recombinant) بدلاً من المستحضرات غير البشرية (GP: Guinea Pig protein) المستعملة سابقاً.

أما أضداد IgG (لكل من الإندوميزيوم وtTG) فهي على الرغم من نوعيتها العالية (98%) قليلة الحساسية (40%) لذا فإن تشخيص الداء الزلاقي يعتمد بشكل أساسي على أضداد من نوع IgA لكل من الإندوميزيوم وtTG. وأمام هذه الحقيقة ينبغي ألا تغيب عن البال فكرة هامة، وهي أن جزءاً من مرضى الداء الزلاقي لديهم نقص في IgA الكلي، والذي تتراوح نسبة انتشاره بين مرضى الداء الزلاقي حوالي 10 إلى 20 ضعفا من نسبة انتشاره بين عموم الناس (1.7–3%) ينبغي أخذه بعين الاعتبار أمام كل حالة سلبية أضداد IgA مع شبهة سريرية قوية.

يجري حالياً تطوير نوعين جديدين من أضداد الداء الزلاقي هما aDGP، AAA،

aDGP (anti deamidated giliadin) أضداد الغليادين المنزوع الأميد من نمط IgA، IgG، وتتميز أضداد aDGp بالحساسية والنوعية العالية جداً للنمط aDGP IgG ولقد جرى لأول مرة مزج نوعي الأضداد IgG، aDGP IgA معاً في اختبار واحد، مما زاد من حساسية ونوعية الاختبار لدرجة مثالية.

إن الـ Anti Actin Antibodies (AAA) أضداد ذاتية للأكتين ذات حساسية ونوعية عالية لكلا النمطين IgG أو IgA.

التشخيص المورثي: وجد لدى المصابين عادة HLA DQ إما نوع DQ2 أو DQ8 تبلغ حساسية HLA DQ2 94% والنوعية 74%، وبالنسبة ل HLA DQ8 تبلغ حساسيته 12% أما النوعية فتبلغ 84%.

تنظيريا: التنظير العلوي للجهاز الهضمي مع أخذ الخزعات النسيجية هو حجر الأساس في تشخيص الداء الزلاقي، يجب الوصول إلى المعي الاثني عشري والمعي الصائم حتى يكون التنظير مجدياً، كثير من الخزعات المأخوذة من المرضى قد تبدو سليمة ولذا يجب أخذ عدة عينات نسيجية من مناطق مختلفة حتى يكون التنظير دقيقاً ومثمراً

مجهرياً: تصنيف مارش يفيد لتحديد مدى حدة تأثر الأمعاء الدقيقة ومراحل تصنيف مارش الخمسة هي:

المرحلة 0: أغشية مخاطية طبيعية.

المرحلة 1: ازدياد عدد الخلايا اللمفاوية في النسيج الظهاري للأمعاء وغالبا ما يكون العدد أكثر من 20 خلية لمفاوية لكل 100 خلية معوية.

المرحلة 2: تزايد خبايا ليبركون في جدار الأمعاء.

المرحلة 3: ضمور زغابي جزئي أو كلي.

المرحلة 4: نقص تنسج البنية المعوية.

7-5 العلاج:

تعتبر الحمية الغذائية الخالية من بروتين الغلوتين حجر الأساس في الداء الزلاقي، يتوجب اتباع هذا العلاج مدى الحياة، ولا يوجد أي علاج آخر حاليا يمنع حدوث الالتهابات في جدار الأمعاء سوى إزالة بروتين الغلوتين الموجود في الأكل وذلك بتطبيق حمية غذائية خالية من بروتين الغلوتين.

اتباع هذه الحمية صعب وكثيراً ما يفشل المرضى باتباعها نظراً لانتشار مادة الغلوتين في كثير من المواد الغذائية كاللحوم المعلبة والمرتديلا والنقانق والمشروبات الكحولية. لا يوجد علاج شاف للمرض، وتقتصر الإجراءات العلاجية على حمية خالية تماماً من تناول القمح ومشتقاته الحاوية على الغلوتين ولابد من تزويد الطفل بالفيتامينات والحديد في حال عوزها مع تحديد الأغذية المسموحة والممنوعة.

توجد علاجات تجريبية تعتمد على تثبيط عمل بروتين الزولين الذي يزيد من نفاذية الأغشية المخاطية في الأمعاء مما يقلل من عبور البرولامينات إلى داخل جدار الأمعاء وحدوث رد الفعل الالتهابي فيها

8- التهاب الكولون المجهري Microscopic Colitis

8-1 مقدمة:

هوَ التهاب بطانة الكولون الذي يبدو فيه النسيج طبيعياً عند فحصه بالعين المجردة ولا يظهر إلا عند أخذ عينة من النسيج بواسطة التنظير وفحصها مجهريا. ويصيب الأمعاء الغليظة، وتظهر أعراضه في صورة إسهال مزمن، والذي عادة يكون مائياً بمعدل أربع إلى خمس مرات يومياً، وأثناء الليل أيضاً. وإلى جانب الإسهال المائي المزمن عادة يعاني المرضى أيضاً من آلام بطنية، خسارة وزن، عدم استمساك براز.

يمكن أن تأتي أعراض التهاب الكولون المجهري وتذهب بشكل متكرر. وأحيانا تتحسن الأعراض من تلقاء نفسها.

هناك نوعان فرعيان من التهاب الكولون المجهري:

– التهاب الكولون الكولاجيني Collagenous colitis: تترسب فيه طبقة سميكة من الكولاجين في أنسجة الكولون

– التهاب الكولون اللمفاوي، الذي تزداد فيه اللمفاويات في نسيج القولون

يعتقد الباحثون أن النوعين الفرعيين من التهاب الكولون المجهري قد يكونان مراحل مختلفة لنفس المرض.



صورة توضيحية (9) التهاب الكولون المجهري تحت المجهر تكبير X10

8-2 التشخيص:

اعتمادا على الشك السريري ثم اجراء تنظير كولون ورؤية المخاطية السليمة وأخذ عينات منها حيث يتم فحص العينات مجهريا وتظهر فقط زيادة في اللمفاويات مع الحفاظ على المظهر والبنية الطبيعة للكولون

السمة الرئيسية هي وجود أكثر من 20 خلية لمفاوية داخل الظهارة نسبة لكل 100 خلية ظهارية.[78] أو طبقة كولاجين سميكة تحت الظهارة ، والتي قد تصل إلى 30 ميكروميتر

عوامل الخطورة: تشمل التدخين والنساء فوق الخمسين والإصابة بأمراض المناعة الذاتية كالرثياني, الصداف, الزلاقي والسكري الشبابي

السبب المباشر غير معروف حتى الآن ولكن يعتقد أن العديد من العوامل تلعب دوراً في الإصابة:

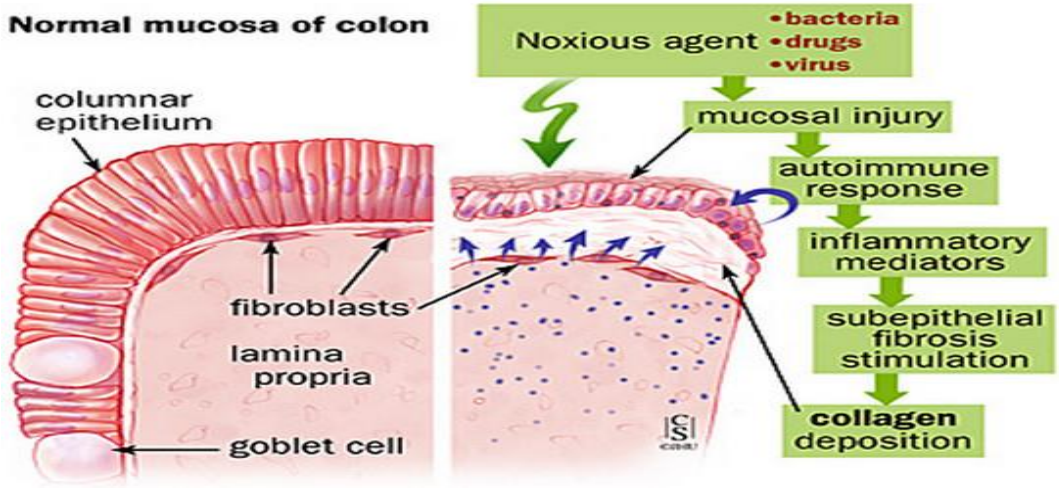
1- الأدوية وعلى رأسها NSAIDs وPPI إضافة ل SSRIs – Carbamazepine – Clozapine –Simvastatin

2- بعض الأنواع الجرثومية وذيفاناتها.

3- الفيروسات التي تطلق حدثيه التهابية متواسطة باللمفاويات.

4- بعض أمراض المناعة الذاتية مرتبطة بالتهاب الكولون المجهري، مثل التهاب المفاصل الرثياني أو الزلاقي.

5- الامتصاص الناقص للأملاح الصفراوية وبالتالي تتراكم وتخرش بطانة الكولون.



صورة توضيحية (10) الأسباب المحتملة لالتهاب الكولون المجهري

8-3 العلاج:

يبدأ عادة بضبط الحمية الطعامية عبر تناول نظام غذائي منخفض الدهون ومنخفض الألياف. إضافة لإيقاف منتجات الألبان والغلوتين وتجنب الكافيين والسكريات السريعة وإيقاف الأدوية التي قد تكون متهمة بإحداث المرض

وتتضمن العلاجات الدوائية:

1- مضادات الاسهال مثل املاح البزموث وloperamide

2- خالبات الأملاح الصفراوية مثل الكوليستيرامين

3- الستيروئيدات مثل budesonide

4- كابحات المناعة في الحالات الشديدة مثل mercaptopurine وazathioprine

ونادرا ما تكون الأعراض شديدة لتصل لمرحلة الاستئصال الجراحي للكولون

الإنذار : انذار المرض بنوعيه الفرعيين سليم ولا يزيد اختطار الإصابة بسرطان الكولون [79]

الدراسة العملية

أهمية البحث

إن العديد من المرضى الذين يظهرون أعراض تتوافق مع IBS ويتم تشخيصهم به, قد أظهروا أمراض عضوية لدى اجراء التنظير الهضمي بهدف بحثي وبالمقابل فإن العديد من المرضى الذين يوافقون معايير روما مترافقة بعلامات انذارية يخضعون للتنظير الهضمي دون الوصول لمرض عضوي فعلى سبيل المثال في دراسة ل Patel وزملائه شملت 559 مريضاً يوافقون معايير روما III منهم 423 (75.7%) مع علامات انذارية و 136 (24.3%) دون أية علامات انذارية وبالرغم من أنها أكدت وجود مرض عضوي مثبت بالتنظير لدى نسبة أعلى من المرضى ذوي العلامات الانذارية(27.7%) مقارنة بالمرضى دون علامات انذارية (15.4%). إلا أن هذه النسبة تبقى مهمة احصائيا وهناك حاجة لأداة تشخيصية دقيقة ولطيفة تسبق اجراء التنظير الهضمي الغازي وتقرر الحاجة له لدى المرضى المطابقين لمعايير روما حتى دون علامات انذارية.

تتفاوت حساسية ونوعية الكالبروتكتين البرازي للتفريق بين IBS وتشخيصاته التفريقية المتعددة في الدراسات بحسب اختيار القيمة الحدية cut–off والتي كانت في العديد من الدراسات 50 مكغ/غ وتراوحت بين 35 و 60 مكغ/غ في الدراسات المختلفة، لذلك كانت الحاجة أيضاً لتحديد القيمة الحدية التي يكون عندها الحساسية والنوعية أعلى ما يمكن.

على الرغم من وجود العشرات من الدراسات العالمية ودراسة محلية واحدة استهدفت دراسة الكالبروتكتين البرازي وأهميته التشخيصية إلا أن قلة من الدراسات اعتمدت التنظير الهضمي كاختبار ذهبي للمقارنة به وكان يتم تشخيص IBS اعتمادا على الأعراض السريرية فقط وهذا ما تجنبته دراستنا الحالية.

هدف البحث

1- دراسة إمكانية الاعتماد على الكالبروتكتين البرازي كمشعر تنبؤي للتفريق بين IBS وتشخيصاته التفريقية المتعددة. بالمقارنة مع التنظير الهضمي السفلي.

2- تحديد القيمة الحدية cut-off التي يكون عندها الحساسية والنوعية أعلى ما يمكن لنفي IBS.

3- دراسة المتغايرات في فحص البراز لتحديد أهميتها في التشخيص التفريقي ل IBS

المواد والطرائق

- **وصف العينة Sample:**

بلغ عدد أفراد الدراسة 87 مريضاً موزعين على ثلاثة مجموعات :

- المجموعة الشاهدة (سليمين)
- مجموعة المصابين بـ IBS
- مجموعة المصابين بمرض آخر غير IBS : وتقسم إلى مجموعتين بدورها
  مجوعة المصابين بسرطان الكولون - مجموعة المصابين بـ IBD

تم جمع العينات في الفترة بين 2017/2 م – 2018/2 م من المرضى المراجعين لقسم الهضمية بهدف اجراء التنظير الهضمي السفلي في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي وكانوا يحققون معايير الدخول ولا توجد لديهم معايير الاستبعاد من الدراسة وهي:

معايير الدخول في الدراسة :

أي مريض يحقق معايير Rome VI وهي:

- ألم بطني يستمر ليوم 1 على الأقل في الأسبوع خلال الثلاثة أشهر الأخيرة
- الألم يتعلق بالتغوط
- يترافق مع تغير بكمية البراز
- يترافق مع تغير بقوام البراز

إضافة لوجود واحد أو أكثر من العلامات الانذارية التالية والتي تدفع لإجراء التنظير:

- فقر الدم
- هبوط وزن
- عمر فوق 50 سنة
- حرارة
- قصة عائلية لسرطان كولون
- اعراض ليلية

وكانت مجموعة الشاهد السليم هي أشخاص لا يعانون من أية أعراض هضمية (ألم بطني, اسهال, امساك, نفخة) خلال الشهر الماضي .

معايير الاستبعاد :

1- تنظير سابق خلال أقل من 3 أشهر

2- عينة براز مأخوذة بعد التنظير الحالي

3- الإصابة بمرض عضوي على أرضية الإصابة بـ IBS

4- مرضى الداء الزلاقي الموضوعين على حمية خالية من الغلوتين

5- تناول الستيروئيدات فموياً او جهازياً

6- تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

7- تناول PPI

- **المواد Materials:**

1- طقم لاجراء اختبار الكالبروتكتين البرازي بطريقة الاليزا من انتاج شركة Euroimmun الألمانية تحت اسم Calprotectin-ELISA رقم الطبخة: E160602AO صالح لغاية 2018/5

2- طقم لاجراء اختبار الدم الخفي بطريقة الاستشراب المناعي من انتاج شركة Biorex

تحت اسم Quick iFOB Test رقم الطبخة: E1809KO صالح لغاية 2019/3

- **الطرائق المتبعة Methods:**

طُلب من المرضى احضار عينات براز من الليلة السابقة للتنظير وذلك قبل تناول المسهلات مع حفظها في البراد حتى جلبها للمشفى وتم ترقيم العينات والاحتفاظ بها مبردة في براد قسم الجراثيم في مختبر مستشفى المواساة الجامعي وذلك حتى الحصول على نتائج التنظير والخزعات في حال اجرائها, وتم تقسيم المرضى إلى ثلاثة مجموعات حسب نتيجة التنظير:

IBS – IBD – Colon cancer

وطُلب من الشواهد السليمين وضع عينات براز في المختبر مباشرة

ثبات العينة : إن الكالبروتكتين في البراز ثابت لمدة ثلاثة أيام في حرارة الغرفة ولمدة 3 أشهر بالتجميد −20

- **الطرائق:**

1- تم اجراء اختبار الدم الخفي بواسطة الاستشراب المناعي على العينات الموافقة لمعايير البحث وفحصها مجهريا لتحديد وجود الطفيليات أو قطيرات الدسم أو الكريات البيضاء أو الحمراء وتم الاحتفاظ بالقسم الآخر من العينة مجمدا حتى اكتمال عدد العينات

2- تحضير العينة للاليزا: بحسب تعليمات الشركة الصانعة فمن الممكن اخذ جزء موزون من العينة بواسطة أنبوب خاص أو عبر وزن العينة مباشرة وهذا ما قمنا به في البحث عبر وزن جزء من العينة بواسطة ميزان الكتروني دقيق ثم تمديده حسب التعليمات في الوقاء المخصص بنسبة 1:50

3- اجراء الاليزا:

تم اجراء الاختبار بواسطة طقم العمل المذكور آنفا من انتاج شركة Euroimmun و الذي يعتمد مبدأ الاليزا المباشرة بطريقة الساندوتش.

تتضمن هذه الطريقة الارتباط المنفعل للأضداد على الطور الصلب ثم ترتبط هذه الأضداد مع المستضدات (المجهولة) وبعد الحضن والغسل يبقى معقد ضد- مستضد مثبتاً على الطور الصلب,

ثم يتم تحري المستضد بإضافة وحضن أضداد نوعية موسومة بإنزيم, ثم بعد الحضن والغسل تتم إضافة الركازة ثم يوقف التفاعل ويقرأ اللون الناتج باستخدام جهاز الطيف الضوئي.

i. من طافي التمديد السابق نأخذ 100 مكل ونضعه في بئر الاختبار
ii. الحضن في حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة
iii. الغسيل لثلاثة دورات كل منها لمدة 30 ثانية بحجم 300 مكل من محلول الغسيل
iv. إضافة 100 مكل من الانزيم الرابط للبئر
v. الحضن في حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة
vi. الغسيل لثلاثة دورات كل منها لمدة 30 ثانية بحجم 300 مكل من محلول الغسيل
vii. إضافة 100 مكل من الركازة للبئر
viii. الحضن في حرارة الغرفة لمدة 15 دقيقة
ix. إضافة 100 مكل من محلول الايقاف للبئر
x. القراءة على طول موجة 450 نانومتر
xi. نسبة قراءة العينة لمنحني المعايرة الذي يتم رسمه بالاعتماد على محاليل المعايرة وهي عدد 6 محاليل يتم معاملتها كالعينات تماما

- التحاليل الإحصائية Statistical analysis:

الأساليب والاختبارات الإحصائية المستخدمة في تحليل البيانات :

1- المتوسط الحسابي : الذي يعتبر أهم مقياس للنزعة المركزية للبيانات
2- الانحراف المعياري كأهم مقياس لتشتت البيانات.
3- التوزيعات التكرارية والنسب المئوية
4- اختبار كولموغروف لطبيعة توزع البيانات.
5- اختبار ستودنت T (T-Test for Independent Samples) لاختبار الفرق بين مجموعتين.
6- اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه ANOVA One Way Analysis of Variance لاختبار الفروق في متغيرات البحث لأكثر من مجموعتين .
7- اختبار المقارنات المتعددة حسب طريقة بونفوريوني لتحديد اتجاه الفروق بين المجموعات.
8- منحنى روك واختبار حساسية متغيرات الدراسة في الكشف عن الاصابة بمرض الكولون العصبي.

النتائج

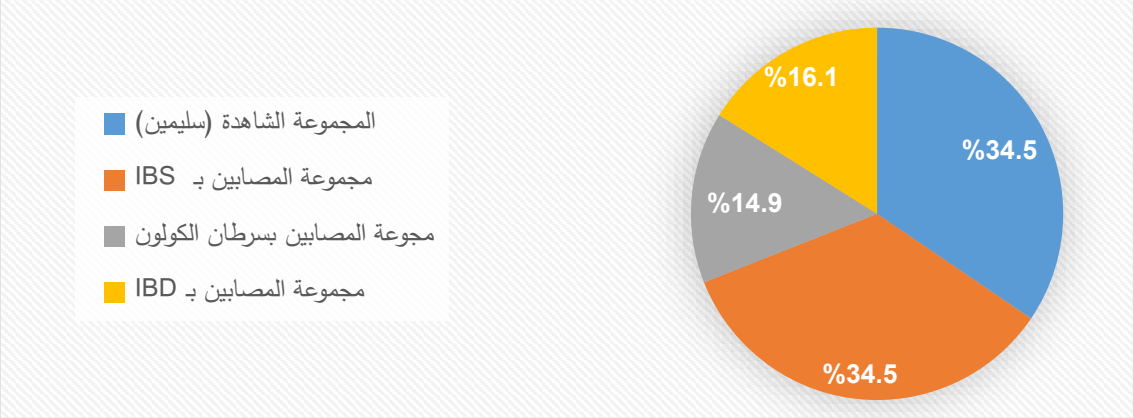
أولا–توصيف أفراد عينة الدراسة :

بلغ عدد أفراد الدراسة 87 فردا موزعين على ثلاثة مجموعات :

- المجموعة الشاهدة (سليمين)
- مجموعة المصابين بـ IBS
- مجموعة المصابين بمرض آخر غير IBS : وتقسم إلى مجموعتين بدورها
  - مجوعة المصابين بسرطان الكولون
  - مجموعة المصابين بـ IBD

الجدول رقم (4) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب مجموعات الدراسة

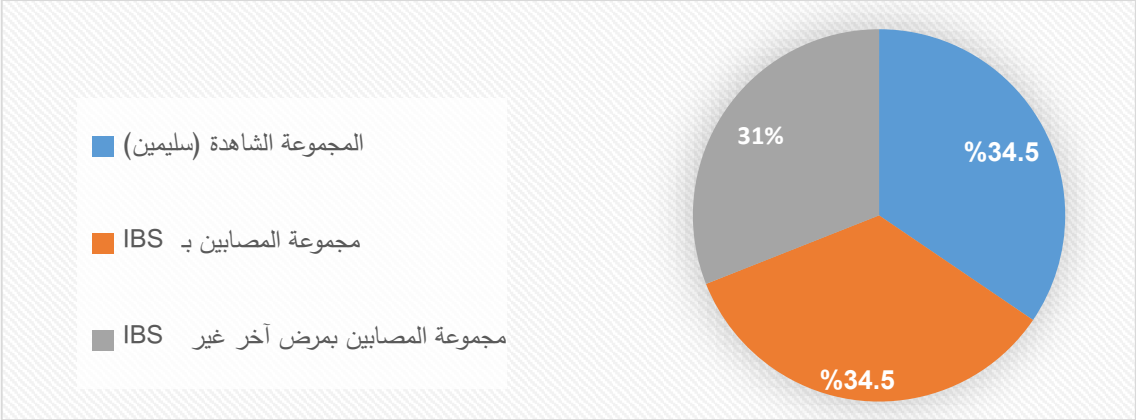
		Frequency	Percent
	المجموعة الشاهدة (سليمين)	30	34.5
	مجموعة المصابين بـ IBS	30	34.5
	مجوعة المصابين بسرطان الكولون	13	14.9
	مجموعة المصابين بـ IBD	14	16.1
	Total	87	100.0



المخطط رقم (1) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب مجموعات الدراسة

الجدول رقم (5) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة التنظير

		Frequency	Percent
	المجموعة الشاهدة (سليمين)	30	34.5
	مجموعة المصابين بـ IBS	30	34.5
	مجموعة المصابين بمرض آخر غير IBS	27	31.0
	Total	87	100.0



المخطط رقم (2) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة التنظير

الجدول رقم (6) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب متغير الجنس

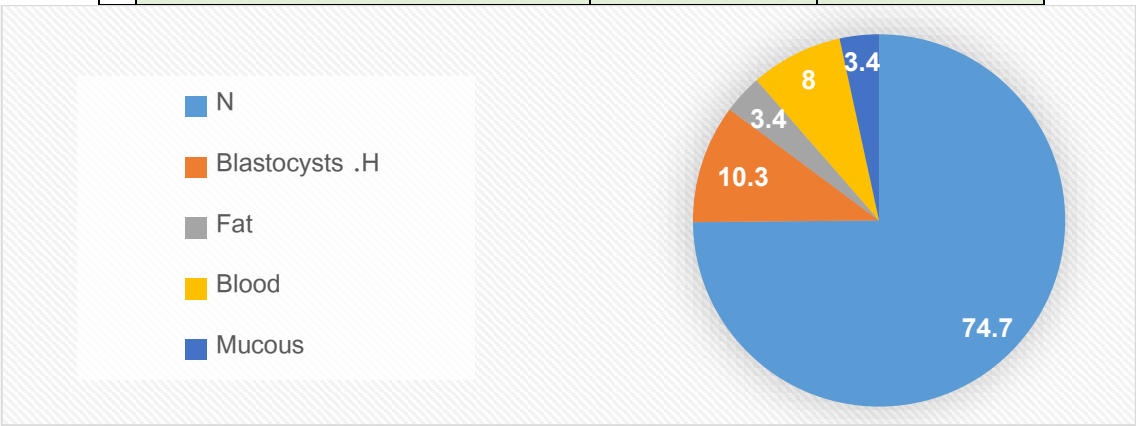
		Frequency	Percent
	ذكر	52	59.8
	أنثى	35	40.2
	Total	87	100.0



المخطط رقم (3) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب متغير الجنس

الجدول رقم (7) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة فحص البراز

	Frequency	Percent
N	65	74.7
Blastocysts .H	9	10.3
Fat	3	3.4
Blood	7	8.0
Mucous	3	3.4
Total	87	100.0



المخطط رقم (4) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة فحص البراز

الجدول رقم (8) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة الدم الخفي

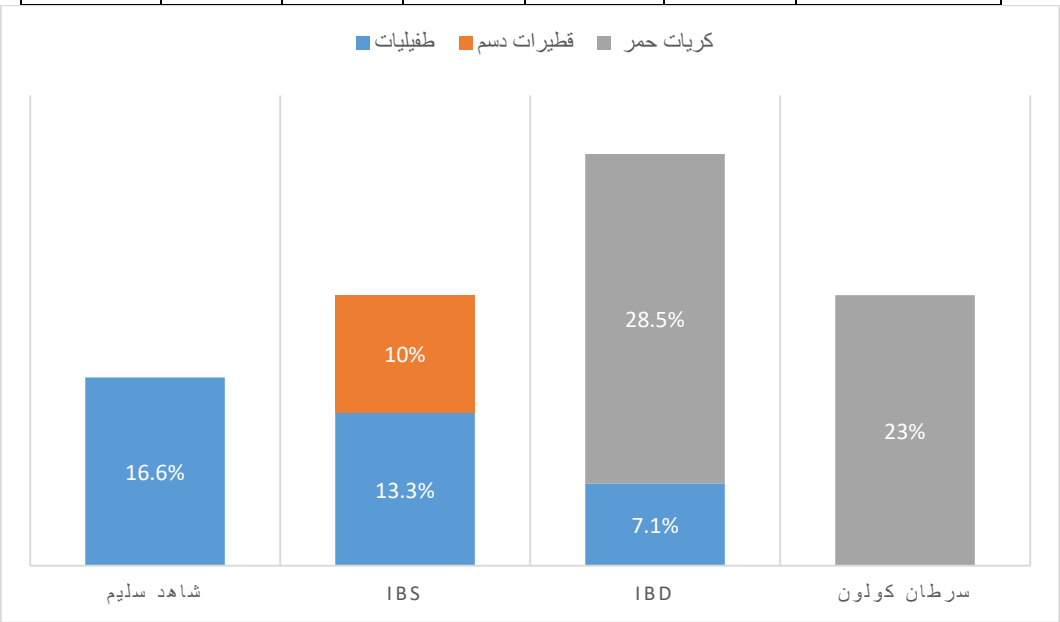
	Frequency	Percent
سلبي	71	81.6
إيجابي	16	18.4
Total	87	100.0



المخطط رقم (5) توصيف أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة الدم الخفي

الجدول رقم (9) توصيف أفراد كل جمهرة حسب نتيجة فحص البراز

الجمهرة	طفيليات		قطيرات دسم		كريات حمر	
	رقما	نسبة	رقما	نسبة	رقما	نسبة
شاهد سليم	5	%16.6	0	%0	0	%0
IBS	4	%13.3	3	%10	0	%0
IBD	1	%7.1	0	%0	4	%28.5
سرطان كولون	0	%0	0	%0	3	%23

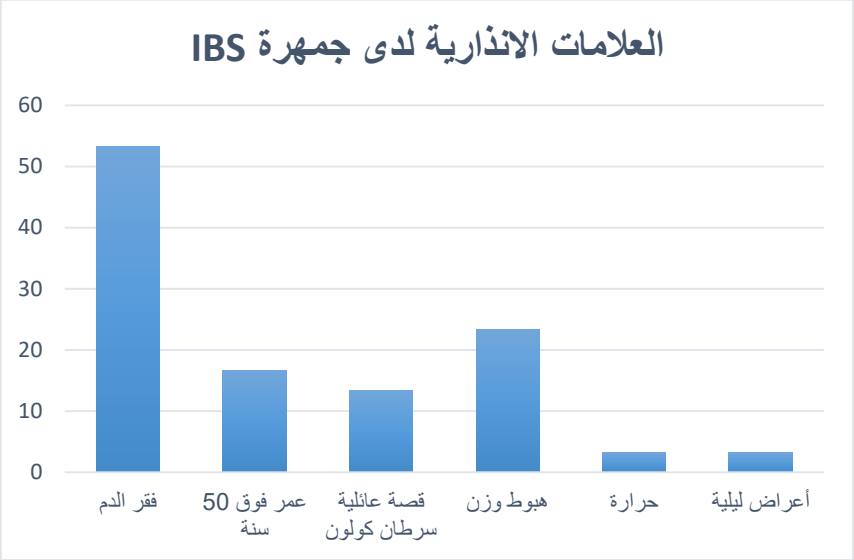


المخطط رقم (6) توصيف أفراد كل جمهرة حسب نتيجة فحص البراز

توصيف أفراد عينة المجموعات حسب العلامات الانذارية لسبب الدخول في الدراسة:

الجدول رقم (10) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب العلامات الانذارية

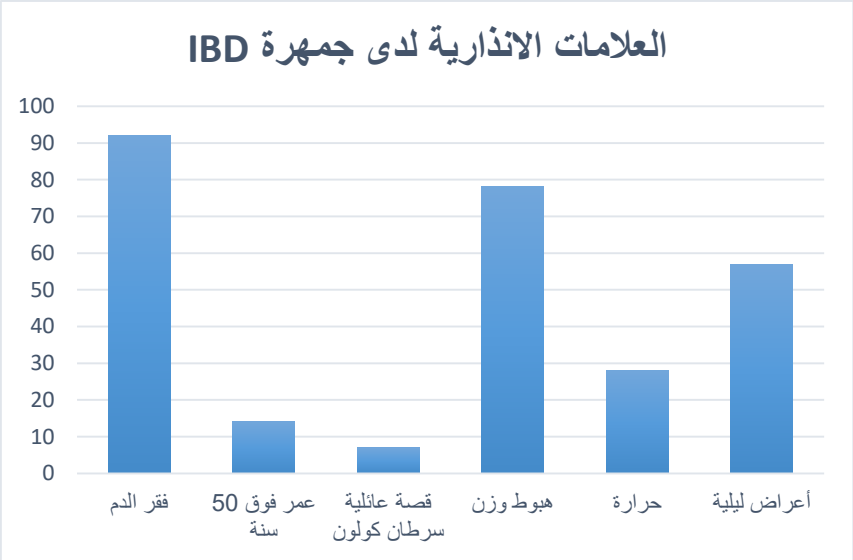
العلامة الانذارية	رقما	نسبة
فقر الدم	16	%53,3
عمر فوق 50 سنة	5	%16,6
قصة عائلية سرطان كولون	4	%13,3
هبوط وزن	7	%23,3
حرارة	1	%3,3
اعراض ليلية	1	%3.3



المخطط رقم (7) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب العلامات الانذارية

الجدول رقم (11) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب العلامات الانذارية

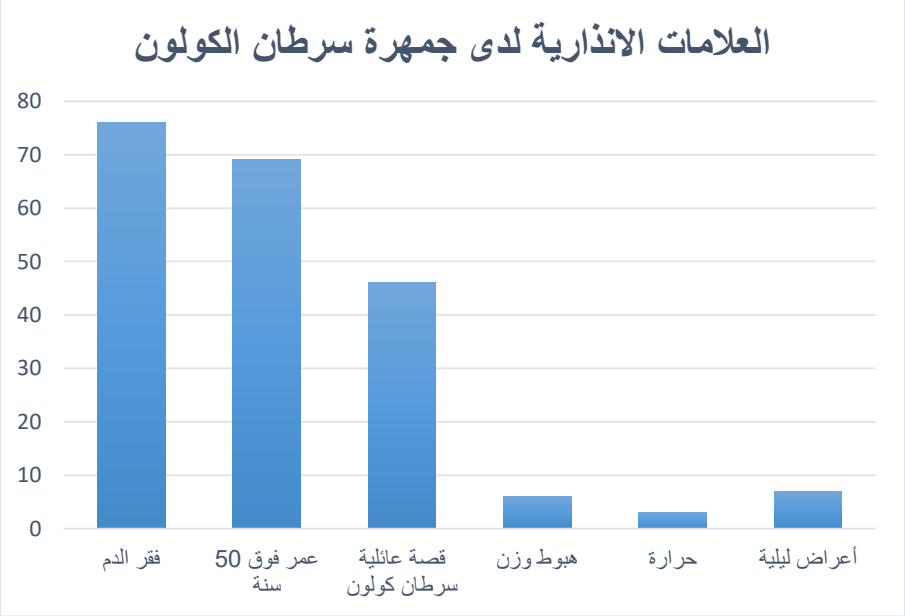
العلامة الانذارية	رقما	نسبة
فقر الدم	13	%92,8
عمر فوق 50 سنة	2	%14,2
قصة عائلية سرطان كولون	1	%7,1
هبوط وزن	11	% 78,5
حرارة	4	%28,5
اعراض ليلية	8	%57,1



المخطط رقم (8) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب العلامات الانذارية

الجدول رقم (12) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب العلامات الانذارية

العلامة الانذارية	رقما	نسبة
فقر الدم	10	%76,9
عمر فوق 50 سنة	9	%69,2
قصة عائلية سرطان كولون	6	%46,1
هبوط وزن	6	%46,1
حرارة	3	%23,5
اعراض ليلية	7	%53,8

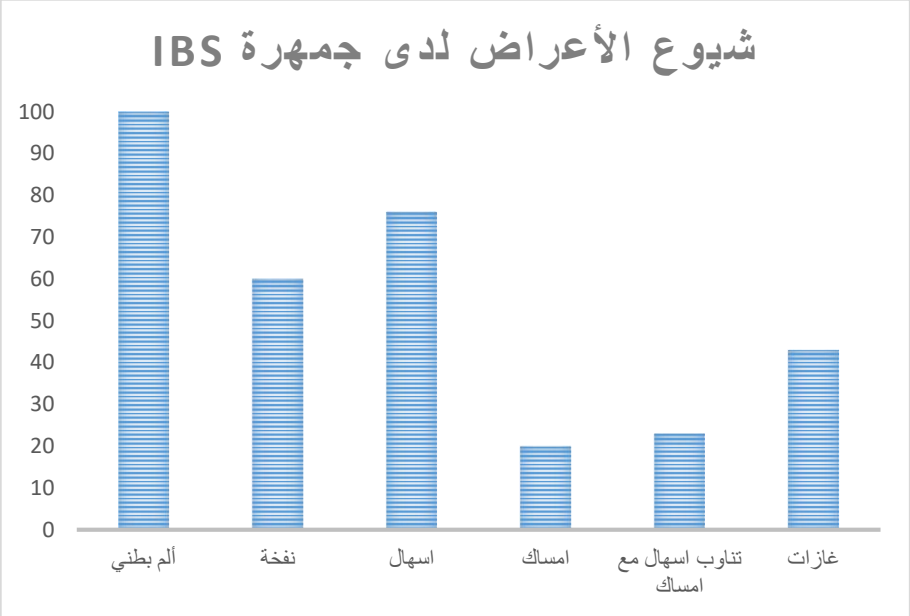


المخطط رقم (9) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب العلامات الانذارية

توصيف أفراد عينة المجموعات حسب شيوع الأعراض:

الجدول رقم (13) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب شيوع الأعراض

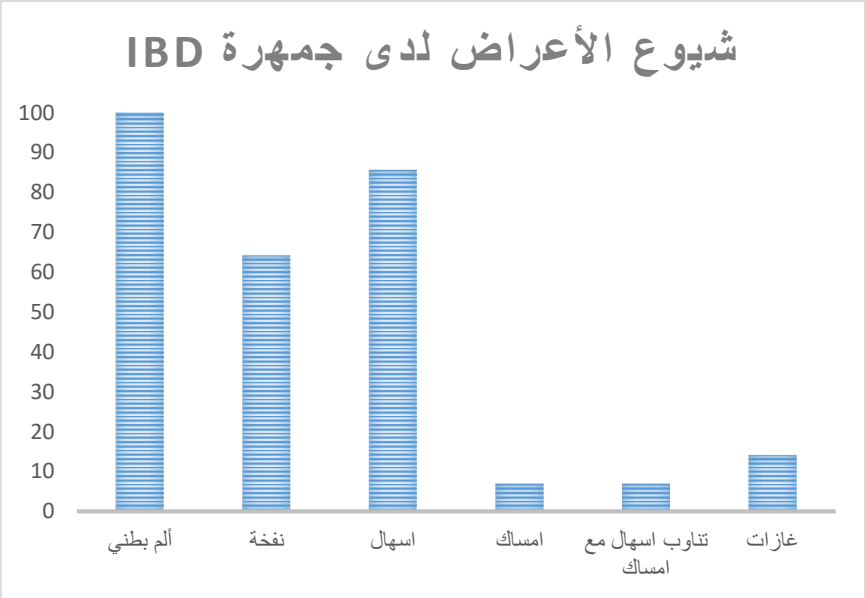
العرض	رقما	نسبة مئوية
ألم بطني	30	%100
نفخة	18	%60
اسهال	23	%76.6
امساك	6	%20
تناوب اسهال مع امساك	7	%23,3
غازات	13	%43,3



المخطط رقم (10) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب شيوع الأعراض

الجدول رقم (14) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب شيوع الأعراض

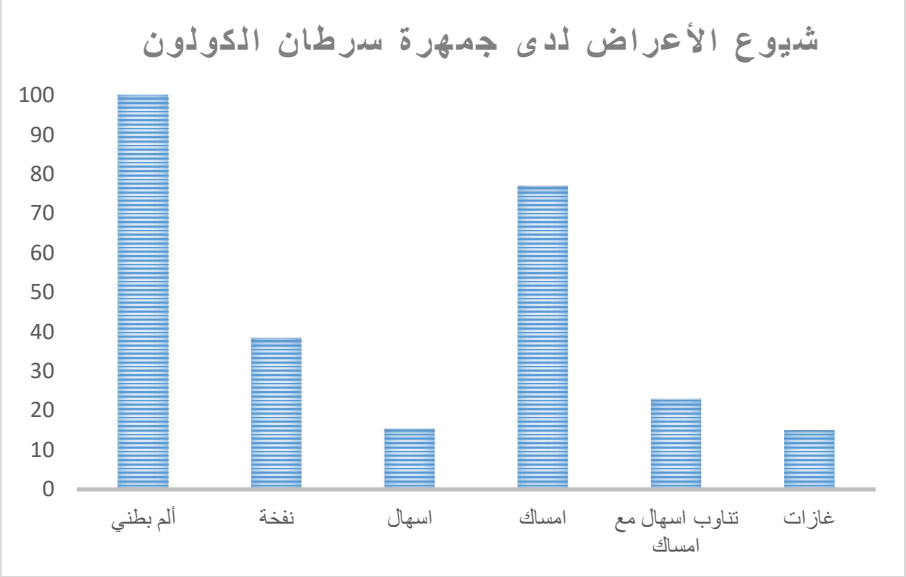
العرض	رقما	نسبة مئوية
ألم بطني	14	100
نفخة	9	64.2
اسهال	12	85.7
امساك	1	7.1
تناوب اسهال مع امساك	1	7.1
غازات	2	14.2



المخطط رقم (11) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب شيوع الأعراض

الجدول رقم (15) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب شيوع الأعراض

العرض	رقما	نسبة مئوية
ألم بطني	13	100
نفخة	5	38.4
اسهال	2	15.4
امساك	10	76.9
تناوب اسهال مع امساك	3	23
غازات	2	15,4

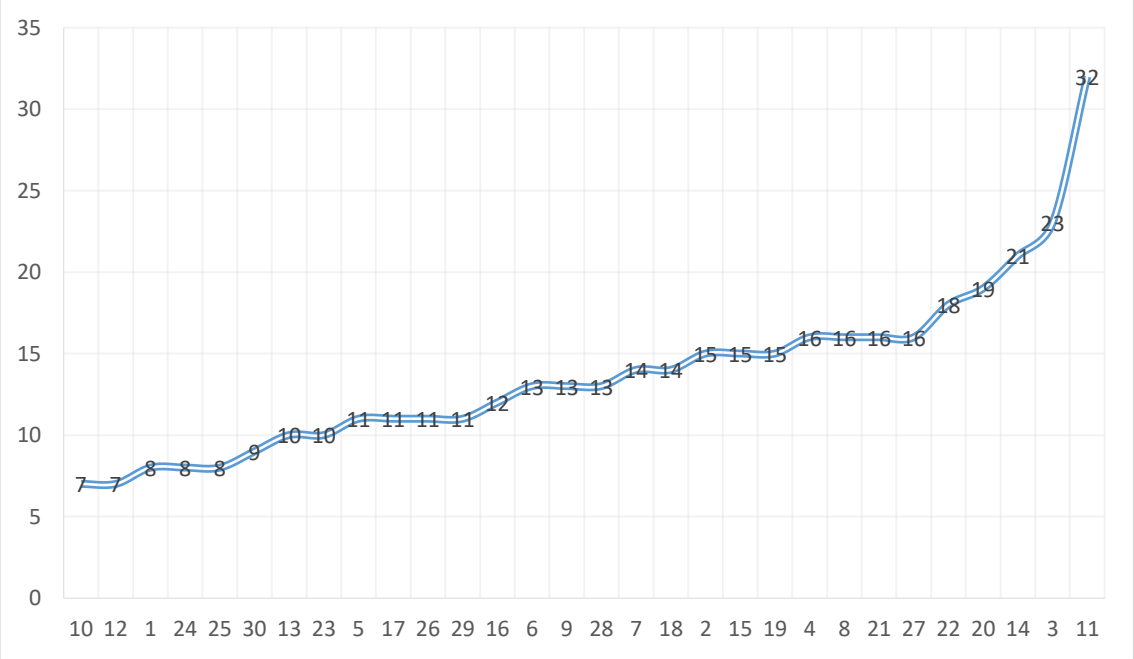


المخطط رقم (12) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب شيوع الأعراض

ثانياً: نتائج اختبار الكالبروتكتين البرازي بحسب مجموعات الدراسة:

الجدول رقم (16) توصيف أفراد جمهرة الشاهد السليم حسب نتيجة الكالبروتكتين

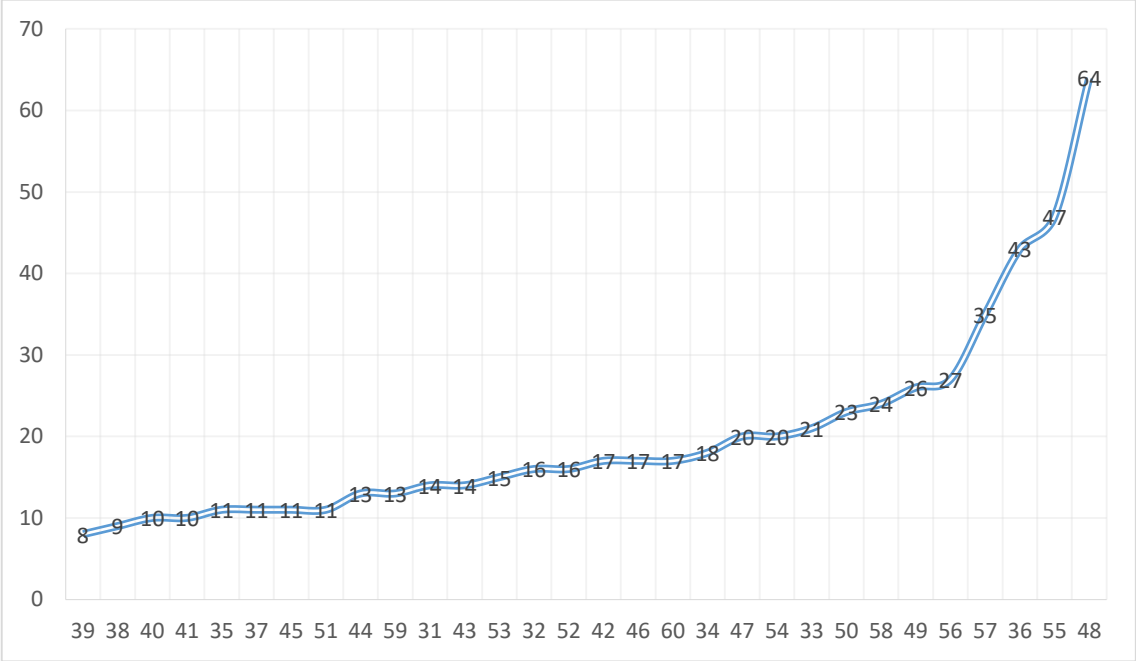
رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين	رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين
1	8	16	12
2	15	17	11
3	23	18	14
4	16	19	15
5	11	20	19
6	13	21	16
7	14	22	18
8	16	23	10
9	13	24	8
10	7	25	8
11	32	26	11
12	7	27	16
13	10	28	13
14	21	29	11
15	15	30	9



المخطط رقم (13) توصيف أفراد جمهرة الشاهد السليم حسب نتيجة الكالبروتكتين

الجدول رقم (17) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب نتيجة الكالبروتكتين

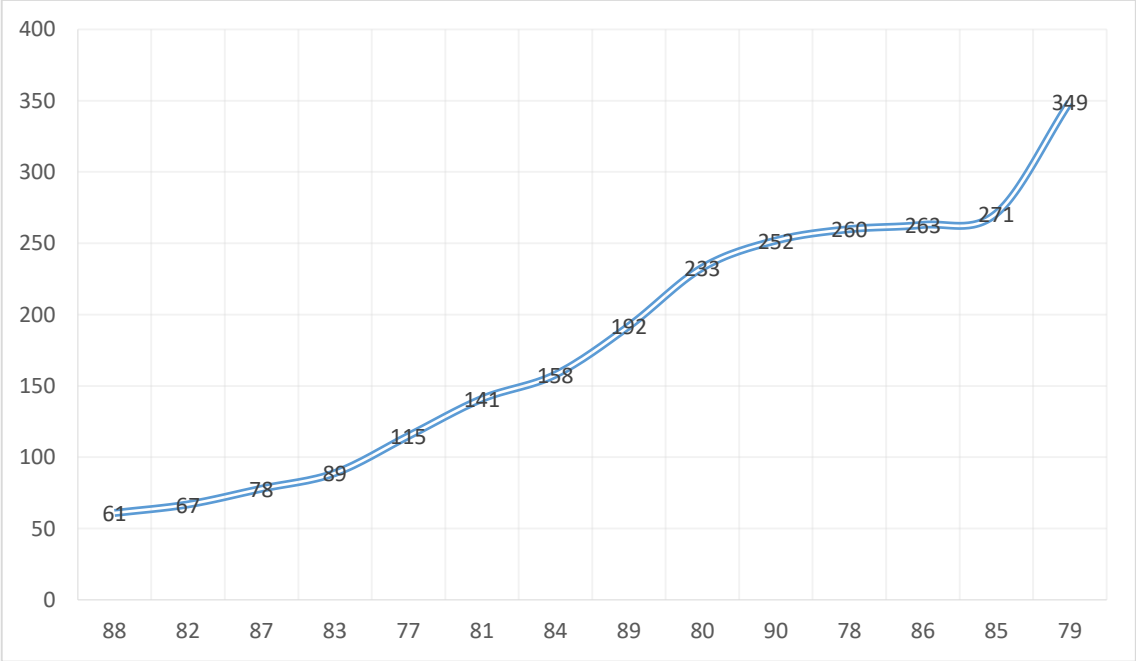
رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين	رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين
31	14	46	17
32	16	47	20
33	21	48	64
34	18	49	26
35	11	50	23
36	43	51	11
37	11	52	16
38	9	53	15
39	8	54	20
40	10	55	47
41	10	56	27
42	17	57	35
43	14	58	24
44	13	59	13
45	11	60	17



المخطط رقم (14) توصيف أفراد جمهرة IBS حسب نتيجة الكالبروتكتين

الجدول رقم (18) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب نتيجة الكالبروتكتين

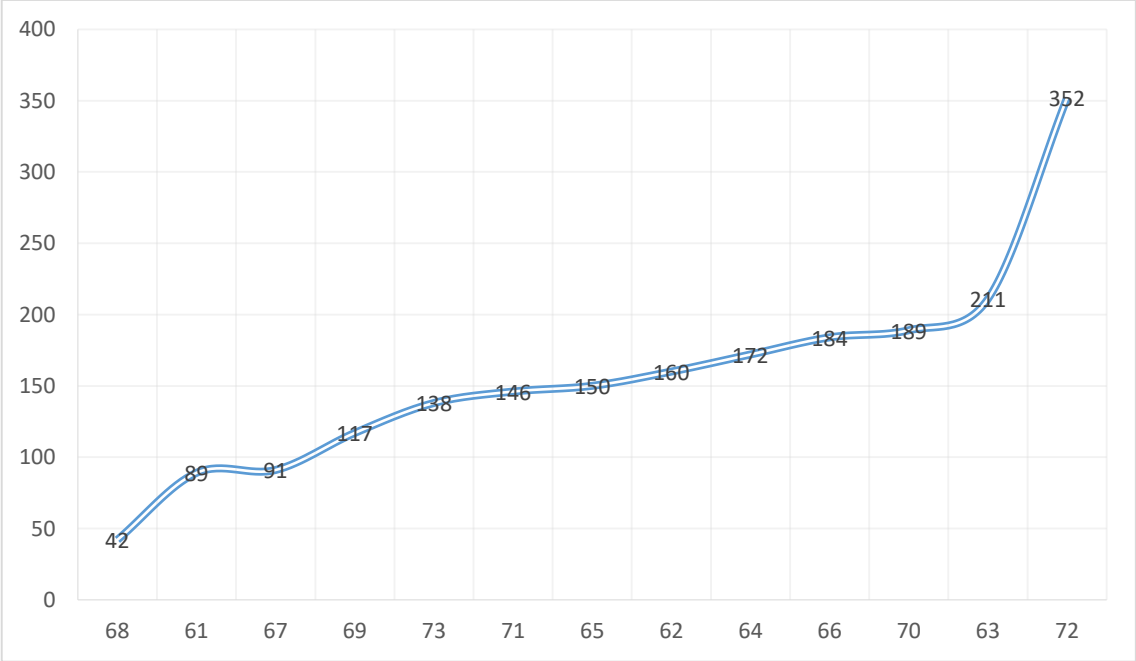
رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين	رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين
77	115	84	158
78	260	85	271
79	349	86	263
80	233	87	78
81	141	88	61
82	67	89	192
83	89	90	252



المخطط رقم (15) توصيف أفراد جمهرة IBD حسب نتيجة الكالبروتكتين

الجدول رقم (19) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب نتيجة الكالبروتكتين

رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين	رقم المريض	نتيجة اختبار الكالبروتكتين
61	89	68	42
62	160	69	117
63	211	70	189
64	172	71	146
65	150	72	352
66	184	73	138
67	91	68	42



المخطط رقم (16) توصيف أفراد جمهرة سرطان الكولون حسب نتيجة الكالبروتكتين

المناقشة

تحليل البيانات:

تم اختبار خضوع البيانات للتوزيع الطبيعي باستخدام اختبار كولموغروف سميرنوف فتبين أن البيانات تخضع او قريبة من التوزيع الطبيعي وبالتالي يمكننا استخدام الاختبارات المعلمية في تحليل البيانات ، كما في مخرجات تحليل البيانات على برنامج الحزم الإحصائية (SPSS اصدار رقم 19) التالي عرضها في ملحق الدراسة , وقمنا باختبار **الفروق في معدل الكالبروتكتين البرازي بين المجموعات و وجدنا فرق ذو قيمة يعتد بها ولمعرفة اتجاه الفروق بين المجموعات استخدمنا اختبار المقارنات الثنائية المتعددة ثم حللنا التداخل بين المجموعات لمعرفة نقاط القطع cut-off العليا والدنيا ثم اختبرنا حساسية الكالبروتكتين البرازي لكشف مرضى IBS**

1- اختبار الفروق في معدل الكالبروتكتين البرازي بين المجموعات :

قمنا باختبار الفروق في معدل الكالبروتكتين البرازي بين المجموعات باستخدام تحليل التباين وحيد الاتجاه كما في الجدول التالي :

الجدول رقم (20)

ANOVA					
F.Calprotectin	**Sum of Squares**	**Df**	**Mean Square**	**F**	**p-value**
Between Groups	**436794.666**	**3**	**145598.222**	**66.152**	**.000**
Within Groups	**182679.081**	**83**	**2200.953**		
Total	**619473.747**	**86**			

يظهر الجدول السابق أن قيمة (p-value= 0<0.05) وبالتالي وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة في معدل الكالبروتكتين البرازي، ولمعرفة اتجاه الفروق بين المجموعات استخدمنا اختبار المقارنات الثنائية المتعددة اعتماداً على اختبار بونفوريوني كما في الجدول التالي:

الجدول رقم (21)

Multiple Comparisons- Bonferroni- F.Calprotectin						
(I)مجموعات الدراسة	(J)مجموعات الدراسة	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-value	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
المجموعة الشاهدة (سليمين)	مجموعة المصابين بـ IBS	-6.26667-	12.11322	1.000	-39.0083-	26.4749
	مجموعة المصابين بسرطان الكولون	-143.26667-*	15.57784	.000	-185.3730-	-101.1603-
	مجموعة المصابين بـ IBD	-166.90952-*	15.18473	.000	-207.9533-	-125.8658-
مجموعة المصابين بـ IBS	المجموعة الشاهدة (سليمين)	6.26667	12.11322	1.000	-26.4749-	39.0083
	مجموعة المصابين بسرطان الكولون	-137.00000-*	15.57784	.000	-179.1063-	-94.8937-
	مجموعة المصابين بـ IBD	-160.64286-*	15.18473	.000	-201.6866-	-119.5991-
مجموعة المصابين بسرطان الكولون	المجموعة الشاهدة (سليمين)	143.26667*	15.57784	.000	101.1603	185.3730
	مجموعة المصابين بـ IBS	137.00000*	15.57784	.000	94.8937	179.1063
	مجموعة المصابين بـ IBD	-23.64286-	18.06973	1.000	-72.4846-	25.1989
مجموعة المصابين بـ IBD	المجموعة الشاهدة (سليمين)	166.90952*	15.18473	.000	125.8658	207.9533
	مجموعة المصابين بـ IBS	160.64286*	15.18473	.000	119.5991	201.6866
	مجموعة المصابين بسرطان الكولون	23.64286	18.06973	1.000	-25.1989-	72.4846
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.						

يظهر الجدول السابق وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين كل من مجموعة المرضى المصابين بسرطان الكولون ومجموعة المصابين بـ IBD وبين مجموعة السليمين وذلك لصالح مجموعة السليمين وذلك من حيث معدل الكالبروتكتين البرازي، أي أن معدل الكالبروتكتين البرازي لدى مجموعة السليمين أقل بفرق جوهري منها لدى كل من المجموعتين السابقتين.

في حين تبين عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعة المرضى المصابين بـ IBS وبين مجموعة السليمين من حيث معدل الكالبروتكتين البرازي، أي أن معدل الكالبروتكتين البرازي متساوي بالمتوسط بين مجموعة السليمين وبين مجموعة المرضى المصابين بـ IBS ، وبالتالي لا يمكننا هنا اعتبار معايرة الكالبروتكتين البرازي كمشعر انذاري للإصابة بالكولون العصبي في هذه المرحلة .

بينما تبين وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين كل من مجموعة المرضى المصابين بـ IBS وبين كل من مجموعة المصابين بسرطان الكولون و مجموعة المصابين بـ IBD وذلك لصالح مجموعة

المصابين بـ IBS وذلك من حيث معدل الكالبروتكتين البرازي ، أي أن معدل الكالبروتكتين البرازي لدى مجموعة المصابين بـ IBS أقل بفرق جوهري منها لدى المجموعتين السابقتين ،وذلك عند نقطة القطع العظمى الفاصلة بين مجموعة المصابين بـ IBS و المجموعتين السابقتين والبالغة 63 في معدل الكالبروتكتين البرازي.

في حين تبين عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعة المرضى المصابين بسرطان الكولون وبين مجموعة المصابين بـ IBD من حيث معدل الكالبروتكتين البرازي، أي أن معدل الكالبروتكتين متساوي بالمتوسط بين المجموعتين السابقتين.

وبالتالي توجب دراسة التداخل في معدل الكالبروتكتين بين المرضى المصابين بـ IBS وبين المرضى السليمين من الكولون العصبي والمصابين بسرطان الكولون أو مصابين بـ IBD .

2- تحليل التداخل بين المجموعات في معدل الكالبروتكتين البرازي:

الجدول رقم (22) تحليل التداخل بين مجموعات الدراسة في معدل الكالبروتكتين البرازي

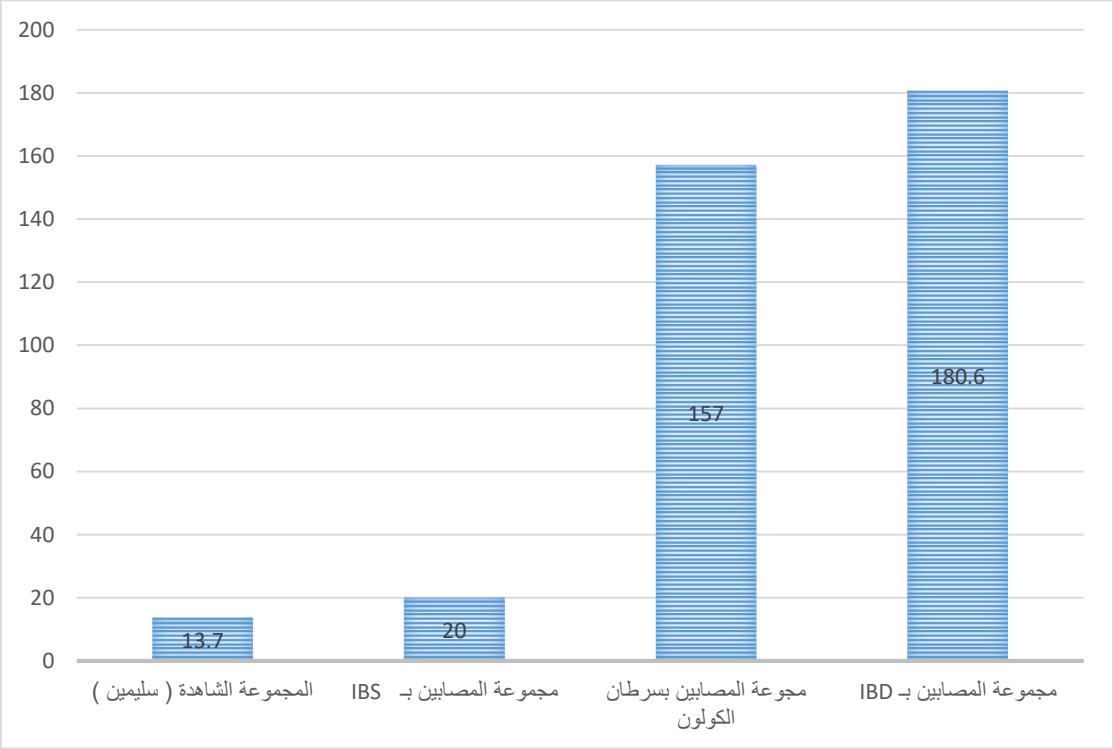
Descriptives- F.Calprotectin								
F.Calprotectin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
المجموعة الشاهدة (سليمين)	30	13.7333	5.31058	.969	11.7503	15.7163	7.00	32.00
مجموعة المصابين بـ IBS	30	20.0000	12.44297	2.271	15.3537	24.6463	8.00	64.00
مجوعة المصابين بسرطان الكولون	13	157.0000	74.86877	20.764	111.7573	202.2427	42.50	352.00
مجموعة المصابين بـ IBD	14	180.6429	92.03144	24.596	127.5055	233.7802	61.00	349.00
Total	87	64.1609	84.87157	9.0999	46.0723	82.2495	7.00	352.00

اعتماداً على الجدول السابق وعلى نتائج اختبار الفروق في معدل الكالبروتكتين البرازي بين المجموعات نجد أن هناك تداخل في حدود معدل الكالبروتكتين البرازي بين مجموعة المصابين بـ IBS وبين كل من مجموعتي المصابين بسرطان كولون أو التهاب وذلك بين الحدود (64-5.42) فهي تمثل حالة اختلاط بين الإصابة بـ IBS وبين الاصابة بسرطان كولون أو IBD وتمثل نقطتي القطع الدنيا والعظمى لمعلم الكالبروتكتين البرازي ، وبالتالي فالمريض الذي يعاني من الأعراض

الهضمية وكان معدل الكالبروتكتين البرازي لديه أعلى من 64 درجة فغالباً هو سليم من IBS ولكنه مصاب إما بسرطان كولون أو IBD.

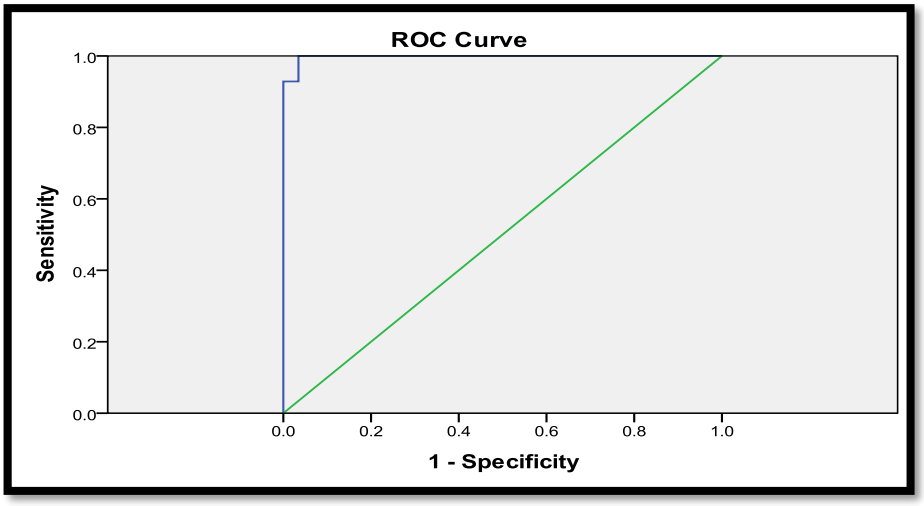
اما عندما يكون معدل الكالبروتكتين البرازي لديه بين (42.5–64) فهو يحتاج إلى التنظير لتحديد حالة الإصابة لديه ، بينما في حال كان معدل الكالبروتكتين البرازي لديه دون 42.5 فهو حتما غير مصاب بسرطان الكولون أو IBD ، وغالباً هو مصاب بـ IBS.

3–رسم الأعمدة البيانية التوضيحي لمتوسط الكالبروتكتين البرازي لمجموعات الدراسة



4- - تحليل حساسية الكالبروتكتين البرازي في كشف مرضى IBS:

منحنى روك للقدرة التنبؤية للكالبروتكتين البرازي في كشف مرضى IBS



الجدول رقم (23)

المساحة تحت منحنى روك للقدرة التنبؤية للكالبروتكتين البرازي في كشف مرضى IBS

Area Under the Curve				
Area	Std. Error[a]	p-value	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.998	.003	0	.991	1
a. Under the nonparametric assumption b. Null hypothesis: true area = 0.5				

يوضح الجدول السابق أن نسبة المساحة تحت منحنى روك بلغت 0.998 مما يدل على أن معدل الكالبروتكتين البرازي لديه حساسية بنسبة 99.8% لكشف الإصابة بمرض الكولون العصبي وهي حساسية مرتفعة عند نقطة القطع 42.5 ، بمستوى معنوية إحصائية مرتفع (p-value=0<0.05) وبالتالي فإن القدرة التنبؤية لمعدل الكالبروتكتين البرازي في كشف المرض بالكولون العصبي دال إحصائياً.

بينما يعتبر مشعر إنذاري في كشف المرض بالكولون العصبي عند نقطة القطع 64 وما دون بأرجحية نسبية بلغت 89.9% ، وذلك اعتماداً على التنظير كمعيار ذهبي.

قيم الحساسية للكالبروتكتين البرازي في كشف مرض الكولون العصبي عند نقاط القطع:

الجدول رقم (24) حساسية الكالبروتكتين البرازي في كشف مرض الكولون العصبي عند نقاط القطع المختلفة

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): F.Calprotectin		
Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 – Specificity
7.00	1.000	1.000
8.50	1.000	.966
15.50	1.000	.552
25.00	1.000	.172
38.50	1.000	.069
42.50	1.000	.034
45.00	.964	.034
54.00	.929	.034
64.00	.899	.000
72.50	.857	.000
103.00	.714	.000
154.00	.500	.000
222.00	.250	.000
267.00	.107	.000
310.00	.071	.000
353.00	.000	.000

يوضح الجدول السابق أن قيم الحساسية المثلى للكالبروتكتين البرازي تقع بين نقطتي القطع (5.42−64) واللتين تحصران قيم حساسية بين (9.89% و 100%) مما يدل على أن المرضى الذين تقل معدلات الكالبروتكتين البرازي لديهم عن نقطة القطع 42.5 تكون نسبة أو احتمال إصابتهم بمرض الكولون العصبي 99.8% ، في حين أن المرضى الذين تقل معدلات الكالبروتكتين البرازي لديهم عن نقطة القطع 64 تكون نسبة إصابتهم بمرض الكولون العصبي 9.89%.

تم حساب القيمة التنبئية السلبية Negative predictive value والتي تعني احتمالية أن يكون المرض غائبا عندما يكون الاختبار سلبيا وذلك لدى نقاط القطع 42.5 , 50 , 63 باستعمال القانون التالي:

القيمة التنبئية السلبية = السلبيات الحقيقية/ السلبيات الحقيقية + السلبيات الكاذبة

عدد المرضى		مصاب بمرض عضوي	مريض IBS	المجموع
سلبيي الاختبار لدى قيمة دون	42.5	0	3	3
	50	1	3	4
	64	26	0	26

لدى قيمة دون 42.5 مكغ/غ NPV = (3+0/3)*100% = 100%

تبلغ القيمة التنبؤية السلبية وبالتالي نفي وجود مرض عضوي 100% لدى قيمة دون 42.5 مكغ/غ

لدى قيمة دون 50 مكغ/غ NPV = (3+1/3)*100% = 75%

تبلغ القيمة التنبؤية السلبية وبالتالي نفي وجود مرض عضوي 75% لدى قيمة دون 50 مكغ/غ

لدى قيمة دون 64 مكغ/غ NPV = (26+0/0)*100% = 0%

تبلغ القيمة التنبؤية السلبية وبالتالي نفي وجود مرض عضوي 0% لدى قيمة دون64 مكغ/غ

اختبار الفروق في معدل الكالبروتكتين البرازي داخل كل مجموعة تبعا لمتغير الجنس :

الجدول رقم (25)

Group Statistics-F.Calprotectin						
مجموعات الدراسة		متغير الجنس	N	Mean	Std. Deviation	p-value
مجموعة المصابين بـ IBS	F.Calprotectin	ذكر	17	21.0000	15.487	.623
		أنثى	13	18.6923	7.145	
مجوعة المصابين بسرطان الكولون	F.Calprotectin	ذكر	8	159.0000	95.997	.909
		أنثى	5	153.8000	25.849	
مجموعة المصابين بـ IBD	F.Calprotectin	ذكر	7	174.7143	80.659	.820
		أنثى	7	186.5714	108.458	

يظهر الجدول السابق عدم وجود فروق جوهرية بين الذكور والإناث في معدل الكالبروتكتين البرازي داخل كل مجموعة من مجموعات المرضى الثلاث، وبالتالي الكالبروتكتين البرازي لدى المرضى لا يتأثر بمتغير الجنس لدى مرضى الكولون العصبي، وكذلك لدى مرضى سرطان الكولون أو IBD.

عند دراسة موجودات فحص البراز يتبين لدينا:

– نسبة 10% من مرضى IBS لديهم قطيرات دسم بفحص البراز مجهريا مما قد يشير الى دور محتمل لعوز الانزيمات البنكرياسية المسؤولة عن امتصاص الدسم في أعراض IBS ,علماً أنه تم التأكد من أن المرضى وضعوا عينات البراز دون تناول أي ملينات زيتية كزيت الخروع وخلافه.

– لدى كل من مجموعتي الشواهد السليمة ومجموعة مرضى IBS نسبة إصابة متقاربة بطفيلي الكيسة الاريمية البشرية وتبلغ 16.6% – 13.3% على التوالي مما ينفي أن يكون لها دور محتمل في أعراض IBS

الاستنتاجات

- يشكل الكالبروتكتين البرازي أداة هامة وموثوقة للتفريق بين المصابين بمتلازمة الأمعاء الهيوجة وكلا من أدواء الأمعاء الالتهابية وأورام الكولون

- تبقى حساسية الكالبروتكتين البرازي للتفريق بين متلازمة الأمعاء الهيوجة وما عداها عالية تصل الى 99.8% عند قيمة حدية تساوي 42.5 مكغ/غ والنوعية تساوي 96.6%

- عند قيمة حدية تساوي 50 مكغ/غ (والتي تم اعتبارها قيمة حدية في عدد من الدراسات كما أسلفنا) بلغت الحساسية 94% والنوعية 96,6% للتفريق بين متلازمة الأمعاء الهيوجة وما عداها.

- تبلغ النوعية 100% ولكن تنخفض الحساسية ل 89.9% عند قيمة حدية تساوي 64 مكغ/غ لنفي وجود IBS واثبات وجود مرض عضوي.

- في مجال قيم الكالبروتكتين بين 42.5 – 64 مكغ/غ فهناك احتمال 3,4% لوجود مرض عضوي و يكون الاختبار الحاسم هو اجراء التنظير الهضمي.
- لا يوجد فرق بين الذكور والاناث من حيث قيم الكالبروتكتين وذلك لكل من الأشخاص الأسوياء والمصابين بمرض عضوي أو وظيفي.

- يبلغ وسطي قيم الكالبروتكتين 13.7مكغ/غ و 20مكغ/غ لدى جمهرة الشاهد السليم والمصابين ب IBS دون وجود فرق ذو قيمة إحصائية ويبلغ وسطي قيم الكالبروتكتين 157مكغ/غ و 180.6مكغ/غ لدى جمهرة المصابين بسرطان الكولون و أدواء الأمعاء الالتهابية على التوالي.

- لا يوجد رابط بين الإصابة بالطفيليات وخصوصا الكيسة الاريمية البشرية وأعراض IBS.

الدراسات المقارنة

1- دراسة سورية عام 2016 في كلية الصيدلة بعنوان :

دراسة بعض المتثابتات المخبرية للتمييز بين الأمراض المعوية العضوية ومتلازمة القولون المتهيج

Study of Some Laboratory Parameters to Discriminate Between Organic Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome

د. جوزيف دياب، أ.د. إميل شاهين و أ.د. فايزة القبيلي [80]

شملت الدراسة 198 مريضاً قسموا إلى 4 مجموعات، تبعاً لنتائج التنظير والتشريح المرضي لديهم. جرى تعيين مستويات البروتين المتفاعل C عالي الحساسية باستخدام مقياس العكر، وكشف الكالبروتكتين البرازي بمقايسة نصف كمية. وحللت النتائج باستخدام التحليل التمييزي القانوني.

كان الكالبروتكتين البرازي قادراً على تمييز 97.5% من الحالات، في حين أن البروتين المتفاعل C كان قادراً على التمييز بين داء كرون والتهاب القولون القرحي. وبسبب مستواه الأعلى لدى مرضى داء كرون، اكتسب أهمية مضاعفة في تشخيص داء كرون.

واستنتجت الدراسة أنه يمكننا اعتماد الكالبروتكتين البرازي كواسم يشير إلى الحالة الالتهابية، ففي حال كان بتركيزه أعلى من 15 مكغ/ غ ينبغي على المريض إجراء تنظير داخلي للقولون. بينما يكون البروتين المتفاعل C واصماً متمماً.

تميزت دراستنا عن الدراسة السابقة بكون المرضى المصابين بـ IBS في الدراسة السابقة جرى تشخيصهم اعتمادا على معايير Rome III لوحدها دون اللجوء للتنظير مما قد يعني اغفال بعض الحالات المصابة بمرض عضوي , وهذه النقطة تم تجاوزها في دراستنا عبر كون جميع المرضى في دراستنا خاضعين للتنظير.

إضافة لأنه في الدراسة السابقة تم اعتماد طريقة نصف كمية لتحديد قيمة الكالبروتكتين وتعطي ثلاثة قيم وهي 10 – 30 – 60 مكغ/غ وتقسم المرضى لمجالات على الشكل التالي: أقل من 10 مكغ/غ

, من 10 – 30 مكغ/غ , من 30 – 60 مكغ/غ , أكثر من 60 مكغ/غ بينما في دراستنا تم عيار تركيز الكالبروتكتين فورا اعتمادا على الاليزا.

وبمقارنة نتائج توزع الكالبروتكتين بحسب مجموعات الدراسة :

مجموعات الدراسة	الدراسة	العدد الكلي	كالبروتكتين أقل من 10 مكغ/غ	كالبروتكتين من10-30 مكغ/غ	كالبروتكتين من 30– 60 مكغ/غ	كالبروتكتين أكثر من 60 مكغ/غ
مجموعة الشاهد	الحالية	30	6	23	1	
	السابقة	35	34			1
مجموعة IBS	الحالية	30	2	24	4	
	السابقة	129	118	4	2	5
مجموعة IBD	الحالية	14				14
	السابقة	34	1	1	2	30

- بمقارنة مجموعة الشاهد السليم نجد أنه في الدراسة السابقة تركزت غالبية القيم في المجال أقل من 10 مكغ/غ بينما في دراستنا تركزت معظم القيم في مجال أعلى قليلا بين 10 – 30 مكغ/غ.
- بمقارنة مجموعة IBS نجد أنه في الدراسة السابقة تركزت غالبية القيم في المجال أقل من 10 مكغ/غ بينما في دراستنا تركزت معظم القيم في مجال أعلى قليلا بين 10 – 30 مكغ/غ.
- بمقارنة مجموعة IBD نجد أنه في كلا الدراستين السابقة تركزت غالبية القيم في المجال أكبر من 60 مكغ/غ.
- اقترحت الدراسة السابقة قيمة كالبروتكتين أعلى من 15 مكغ/غ كمبرر لإجراء التنظير الهضمي بينما تقترح الدراسة الحالية قيمة أعلى من 43 مكغ/غ كمبرر لإجراء التنظير الهضمي

2- دراسة عام 2008 بعنوان :

Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome.

Otten CM1, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, de Wit NJ.[81]

تم اجراء مقايسة الكالبروتكتين واللاكتوفرين بواسطة الاستشراب المناعي والاليزا في عينات براز من 118 مرضى مراجعين لاجراء تنظير هضمي 80% من العينة لديه IBS و 20% لديه IBD

كانت الحساسية والقيمة التنبؤية السلبية للكالبروتكتين تعادل 100% بينما بلغت 78% و 95% على التوالي للاكتوفرين ولا يوجد فرق بين الاليزا والاستشراب المناعي

في دراستنا بلغت الحساسية والنوعية أيضاً 100% للكالبروتكتين لنفي وجود IBS لدى قيمة حدية تعادل 42.5 مكغ/غ

3- مراجعة منهجية عام 2017 بعنوان :

A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, Erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS.[82]

بالمراجعة المنهجية لأكثر من 140 مقالة عن أهمية الكالبروتكتين – ESR – CRP – لاكتوفيرين تم انتقاء 18 مقالة تطابق معايير الباحثين و تبين أنه لا يوجد معلم حيوي يمكنه التفريق بين ال IBS والأشخاص الأصحاء وتبين أنه عند قيمة CRP > 0.5 أو كالبروتكتين < 40 µg/g كانت احتمالية وجود IBD أقل من 1 % ولم توجد أهمية سريرية لكل من ESR – لاكتوفيرين

بالمقارنة مع دراستنا تبين أن قيمة كالبروتكتين أقل من 42.5 مكغ/غ تعني احتمالية اقل من 1% لـIBD وهي تكاد تطابق نتيجة المراجعة المنهجية كما أنه لايمكن التفريق بين الIBS والأشخاص الأصحاء بواسطة الاختبار

4- دراسة صينية في مستشفى بكين عام 2006 لمجموعة من الباحثين بعنوان :

Fecal calprotectin in differential diagnosis of irritable bowel syndrome Li XG1, Lu YM, Gu F, Yang XL.[83]

تمت الدراسة على جمهرة من 240 مريضا تم انتقاؤهم على شكل 4 مجموعات كل منها 60 فردا وهي : مجموعة متلازمة الأمعاء الهيوجة – مجموعة أدواء الأمعاء الالتهابية – مجموعة سرطان المستقيم والكولون – مجموعة الشواهد السليمين .

كانت وسطي قيم الكالبروتكتين لدة جمهرة الشواهد 15.36 mg/kg وجمهرة IBS 12.21 mg/kg ثم 159.00 mg/kg لدى مجموعة سرطان المستقيم والكولون والقيمة العليا لدى مجموعة أدواء الأمعاء الالتهابية 466.00 mg/kg

ولدى اختيار قيمة حدية للكالبروتكتين تعادل 50 mg/kg كانت الحساسية لكشف الجمهرات المختلفة 5%, 10%, 91.7%, 85.0% لدى الشواهد السليمين , متلازمة الأمعاء الهيوجة , أدواء الأمعاء الالتهابية , سرطان المستقيم والكولون . على الترتيب.

بالمقارنة مع دراستنا

وسطي قيمة كالبروتكتين	شاهد سليم	IBS	IBD	سرطان كولون
دراستنا	13,7	20	180	157
الدراسة السابقة	15.36	12.21	466.0	159.0

نلاحظ أن وسطي قيم الكالبروتكتين متقارب جدا لدى جمهرة الشاهد السليم في كلا الدراستين ولدى جمهرة IBS كان في دراستنا اعلى قليلا والعكس في جمهرة IBD حيث كانت القيم أعلى بكثير في

الدراسة الصينية لعل مرجع الاختلاف كون مرضانا جميعا خارج فترة الهجمة الحادة لالتهاب الكولون التقرحي ولا توجد لديهم أعراض شديدة لداء كرون لان اعراضهم مخاتلة وتشابه IBS , تعود القيم لتتقارب حد التطابق لدى جمهرة سرطان الكولون في الدراستين

5- دراسة سورية عام 2008 للدكتورة: دعد دغمان بعنوان:

هل من دور للطفيليات المعوية في اضطرابات جهاز الهضم الوظيفية؟

شملت الدراسة 386 مريضا من مراجعي العيادة الهضمية وقسمت إلى مجموعتين الأولى تضم 282 مريضا يشتكون من أعراض اضطرابات هضمية وظيفية FGD و مجموعة ثانية تضم 104 مرضى ليس لديهم FGD

بلغت نسبة التطفل في المجموعتين 39.27% و39.26% على التوالي دون وجود فرق بين العينتين مما يدل على عدم وجود دور للطفيليات المعوية في اضطرابات جهاز الهضم الوظيفية.

بالمقارنة مع دراستنا كانت نسبة التطفل متقاربة بين مجموعتي الشاهد السليم ومرضى IBS حيث بلغت 16.6% و 13,3% ولا يوجد فرق ذو قيمة إحصائية بين الجمهرتين مما يؤكد نفس نتيجة دراسة د. دغمان وهي عدم وجود دور للطفيليات المعوية في اضطرابات جهاز الهضم الوظيفية مع ملاحظة أن نسبة التطفل الكلية كانت في دراستنا أقل بمقدار النصف عن دراسة د. دغمان وربما يعود السبب لاختلاف زمان ومكان اجراء الدراسة.

مقارنة نسبة التطفل	نسبة التطفل لدى مجموعة الشاهد	نسبة التطفل لدى مجموعة IBS	الطفيلي الأكثر تكرارا
دراستنا	%16.6	%13,3	الأكياس الأريمية
دراسة د. دغمان	%39.2	%39.3	الأكياس الزحارية

كما ذكرت الدراسة السابقة نسبة تواتر الأعراض لدى جمهرة FGD وبالمقارنة مع دراستنا:

العرض	دراستنا	دراسة د. دغمان
ألم بطني	%100	%73.4
نفخة	%60	%36.1
اسهال	%76.6	%23
امساك	%20	%16.3
تناوب اسهال مع امساك	%23,3	%4.2
غازات	%43,3	%23

المقترحات والتوصيات

- اجراء دراسات أوسع على جمهرة أكبر لتحديد ادق للقيمة الحدية التي يمكن عندها بأمان نفي الأمراض العضوية والاستغناء عن الإجراءات الباضعة والمكلفة وإلى حين اجراء مثل هذه الدراسة نوصي باستخدام القيمة الحدية 42.5 مكغ/غ لنفي وجود مرض عضوي وبالتالي عدم الحاجة لإجراءات غازية.

- نشر المعرفة حول الاختبار ليصار الى استخدامه على نطاق اعرض

- اجراء دراسات أوسع على موجودات البراز لدى مرضى IBS وربطها بشدة الأعراض و تغيرها مع المعالجة ليصار إلى تحديد كونها نتيجة للمرض أم سببا له (المقترح دراسة: عوز انزيمات البنكرياس, فرط نمو جراثيم الفلورا, عدم تحمل اللاكتوز, الحساسية الطعامية)

- اجراء دراسات لتحديد المجال المرجعي للكالبروتكتين لدى السيدات الحوامل كونه لاتوجد دراسات مماثلة حتى تاريخه

- اجراء دراسة محلية عند الأطفال لتحديد القيمة الحدية التي يمكن عندها بأمان نفي الأمراض العضوية والاستغناء عن الإجراءات الباضعة والمكلفة كونه لاتوجد دراسات مماثلة حتى تاريخه إضافة لقلة الدراسات العالمية المتعلقة بالأطفال

المراجع:

.1 DALE I, FAGERHOL MK, NAESGAARD I: **Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen**. *The FEBS Journal* 1983, **134**(1):1-6.

.2 Sampson B, Kovar IZ, Rauscher A, Fairweather-Tait S, Beattie J, Mcardle HJ, Ahmed R, Green C: **A case of hyperzincemia with functional zinc depletion: a new disorder?** *Pediatric research* 1997, **42**(2):219-225.

.3 Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I: **Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein**. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1984, **44**(4):357-362.

.4 Srikrishna G, Panneerselvam K, Westphal V, Abraham V, Varki A, Freeze HH :**Two proteins modulating transendothelial migration of leukocytes recognize novel carboxylated glycans on endothelial cells**. *The Journal of Immunology* 2001, **166**(7):4678-4688.

.5 Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkötter C, Golden BE, Richmond P, Klein N, Kovar IZ, Beattie JH, Wolska-Kusnierz B, Saito Y: **Hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia: a new disorder of zinc metabolism**. *The Lancet* 2002, **360**(9347):1742-1745.

.6 Bhardwaj RS, Zotz C, Roth J, Goebeler M, Mahnke K, Falk M, Meinardus-Hager G, Sorg C, Zwadlo-Klarwasser G: **The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions**. *European journal of immunology* 1992, **22**(7):1891-1897.

.7 Kligman D, Hilt DC: **The S100 protein family**. *Trends in biochemical sciences* 1988, **13**(11):437-443.

.8 Lewit-Bentley A, Réty S: **EF-hand calcium-binding proteins**. *Current opinion in structural biology* 2000, **10**(6):637-643.

.9 Strupat K, Rogniaux H, Van Dorsselaer A, Roth J, Vogl T: **Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 are confirmed by electrospray ionization-mass analysis**. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 2000, **11**(9):780-788.

.10 Loomans HJ, Hahn BL, Li Q-Q, Phadnis SH, Sohnle PG: **Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin**. *The Journal of infectious diseases* 1998, **177**(3):812-814.

.11 Zwadlo G, Schlegel R, Sorg C: **A monoclonal antibody to a subset of human monocytes found only in the peripheral blood and inflammatory tissues**. *The Journal of Immunology* 1986, **137**(2):512-518.

.12 Hessian PA, Edgeworth J, Hogg N: **MRP-8 and MRP-14, two abundant Ca (2+)-binding proteins of neutrophils and monocytes**. *Journal of leukocyte biology*-197:(2)53 ,1993 .204

.13 Boussac M, Garin J: **Calcium-dependent secretion in human neutrophils: A proteomic approach**. *Electrophoresis* 2000, **21**(3):665-672.

.14 Rammes A, Roth J, Goebeler M, Klempt M, Hartmann M, Sorg C: **Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway**. *Journal of Biological Chemistry* 1997, **272**(14):9496-9502.

.15 Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK: **Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex**. *Journal of leukocyte biology* 2001, **70**(1):130-134.

.16 Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MK: **Distribution of a Formalin-Resistant Myelomonocytic Antigen (L1) in Human Tissues: I. Comparison with Other Leukocyte Markers by Paired Immunofluorescen and Immunoenzyme Staining**. *American journal of clinical pathology* 1987, **87**(6):681-699.

.17 Pillay SN, Asplin JR, Coe FL: **Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization**. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1998, **275**(2):F255-F261.

.18 Mahnke K, Bhardwaj R, Sorg C: **Heterodimers of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 are expressed on the surface of human monocytes upon adherence to fibronectin and collagen. Relation to TNF-alpha, IL-6, and superoxide production**. *Journal of leukocyte biology* 1995, **57**(1):63-71.

.19 Hogg N, Newton R: **Signaling mechanisms and the activation of leukocyte integrins**. *J Immunol* 1998, **160**:1427-1435.

.20 Clohessy P, Golden B: **Calprotectin-Mediated Zinc Chelation as a Biostatic Mechanism in Host Defence**. *Scandinavian journal of immunology* 1995, **42**(5):551-556.

.21 Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC: **Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells**. *Infection and immunity* 2001, **69**(6):3692-3696.

.22 Jarešová M, Stříž I, Čermáková J, Lacha J, Sedláček J, Mudra K, Hana I, Vítko Š: **Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections**. *Immunology letters* 1999, **69**(3):355-358.

.23 Røseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjønsby H: **Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study**. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1992, **27**(9):793-798.

.24 Ho G, Lee H, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, Shand A, Bartolo D, Wilson R, Dunlop M: **Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis**. *The American journal of gastroenterology* 2009, **104**(3):673.

.25 Whitehead S, Brookes M, French J, Ford C, Gama R: **PTH-075 The effect of storage conditions on the stability of faecal calprotectin**. In.: BMJ Publishing Group; 2015.

.26 Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I: **A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease**. *Gut* 2000, **47**(4):506-513.

.27 Burri E, Beglinger C: **Faecal calprotectin: a useful tool in the management of inflammatory bowel disease**. *Swiss Med Wkly* 2012, **142**:w1355.7

.28 Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP: **Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy**. *The American journal of gastroenterology* 2007, **10**.803:(4)2

.29 Henderson P, Anderson NH, Wilson DC: **The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis**. *The American journal of gastroenterology* 20.637:(5)109 ,14

.30 Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I: **Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease**. *Gastroenterology* 2002, **123**(2):450-460.

.31 Mao R, Xiao Y-l, Gao X, Chen B-l, He Y, Yang L, Hu P-j, Chen M-h: **Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies**. *Inflammatory bowel diseases* 2012, **18**(10):1894-1899.

.32 De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, Franchimont D, Moreels T, Staessen D, Terriere L: **Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis**. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, **6**(5):557-562.

.33 Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ: **Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices**. *The American journal of gastroenterology* 2008, **103**(1):162.

.34 Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D: **Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome**. *Gut* 2007, **56**(12):1706-1713.

.35 Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E: **Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease**. *Inflammatory bowel diseases* 2014, **20**(4):742.756-

.36 Horikawa Y: **Gastrointestinal motility in patients with irritable bowel syndrome studied by using radiopaque markers**. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999, **34**(12):1190-1195.

.37 Delvaux M: **Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome**. *Gut* 2002, **51**(suppl 1):i67-i71.

.38 Thabane M, Kottachchi D, Marshall J: **Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome**. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 20.544-535:(4)26 ,07

.39 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW: **Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome**. *Gastroenterology* 2004, **126**(3):693-702.

.40 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I: **Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome**. *Gastroenterology* 2002, **122**(7):1778-1783.

.41 Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B: **Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome**. *Gastroenterology* 2002, **123**(6):1972-1979.

.42 Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y: **The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial**. *Annals of Internal Medicine* 2006, **145**(8):557-563.

.43 Houghton LA, Foster J, Whorwell P: **Alosetron, a 5-HT3 receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers**. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000, **14**(6):775-782.

.44 Miwa J, Echizen H, Matsueda K, Umeda N: **Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea-predominant patients and subjects with normal bowel habits**. *Digestion* 2001, **63**(3):188-194.

.45 Foster JA, Rinaman L, Cryan JF: **Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome** .*Neurobiology of stress* 2017.

.46 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY: **Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis**. *Cell* 2015, **161**(2):264-276.

.47 Farthing MJ: **Fortnightly Review: Irritable bowel, irritable body, or irritable brain?** *Bmj* 1995, **310**(6973):171-175.

.48 Kilpatrick LA, Labus JS, Coveleskie K, Hammer C, Rappold G, Tillisch K, Bueller JA, Suyenobu B, Jarcho JM, McRoberts JA: **The HTR3A polymorphism c.-42C> T is associated with amygdala responsiveness in patients with irritable bowel syndrome**. *Gastroenterology* 2011, **140**(7):1943-1951.

.49 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL: **Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome**. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012, **18**(7):616.

.50 Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB: **Depression and abdominal pain in IBS patients: the mediating role of catastrophizing**. *Psychosomatic medicine* 2004, **66**(3):435-441.

.51 White D, Savas L, Daci K, Elserag R, Graham D, Fitzgerald S, Smith SL, Tan G, El-Serag H: **Trauma history and risk of the irritable bowel syndrome in women veterans**. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010, **32**(4):551-561.

.52 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, Rasoel SS, Tóth J, Holvoet L, Farré R: **Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism**. *Gut* 2013:gutjnl-2013-305690.

.53 Kruis W, Thieme C, Weinzierl M ,Schüssler P, Holl J, Paulus W: **A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: its value in the exclusion of organic disease**. *Gastroenterology* 1984, **87**(1):1-7.

.54 Fedewa A, Rao SS: **Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs**. *Current gastroenterology reports* 2014, **16**(1):370.

.55 Bijkerk C, Muris J, Knottnerus J, Hoes A, De Wit N: **Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome**. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004, **19**(3):2.251**-**45

.56 Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW: **Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome**. *The Cochrane Library* 2011.

.57 Williams CE, Williams EA, Corfe BM: **Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: what do we know and what do we need to know?** *European journal of clinical nutrition* 2018:1.

.58 Spiegel BM: **Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective**. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011, **9**(6):461-469.

.59 Ducrotté P: **Irritable bowel syndrome: current treatment options**. *Presse medicale (Paris, France: 1983)* 2007, **36**(11 Pt 2):1619.1626**-**

.60 Dalrymple J, Bullock I: **Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance**. *Bmj* 2008, **336**(7643):556-558.

.61 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek S: **Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options**. *J Physiol Pharmacol* 2011, **62**(6):591-599.

.62 Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, Lin HC: **Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis**. *The American journal of gastroenterology* 2000, **95**(12):3458.

.63 Walker MM, Murray JA: **An update in the diagnosis of coeliac disease**. *Histopathology* 2011, **59**(2):166-179.

.64 VELASQUEZ-MANOFF M: **The worm turns**. *New York Times, June* 2008, **29**:20.08

.65 Barnich N, Darfeuille-Michaud A: **Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's disease**. *Current opinion in gastroenterology* 2007, **23**(1):16-20.

.66 Boorom KF, Smith H, Nimri L, Viscogliosi E, Spanakos G, Parkar U, Li L-H, Zhou X-N, Ok ÜZ, Leelayoova S: **Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, Blastocystis, and asymptomatic infection**. *Parasites & Vectors* 2008, **1**(1):40.
.67 Hugot J-P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard J-P: **Crohn's disease: the cold chain hypothesis**. *The Lancet* 2003, **362**(9400.2015-2012:(
.68 Levine J, Ellis CJ, Furne JK, Springfield J, Levitt MD: **Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis**. *The American journal of gastroenterology* 1998, **93**(1):83.
.69 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S: **Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments**. *Current opinion in gastroenterology* 2014, **30**(1):97.
.70 الحاج نا: التهاب القولون التقرحي. الموسوعة العربية 2004, 17:246.
.71 Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML: **Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood**. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2015, **12**(9):527.
.72 Van Heel D, West J: **Recent advances in coeliac disease**. *Gut* 2006, **55**(7):1037-1046.
.73 Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C: **Celiac disease from a global perspective**. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2015, **29**(3):365-379.
.74 Di Sabatino A, Corazza GR: **Coeliac disease**. *The Lancet* 2009, **373**(9673):1480-1493.
.75 Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB: **Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment**. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012, **18**(42):6036.
.76 Schuppan D, Junker Y, Barisani D: **Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies**. *Gastroenterology* 2009, **137**(6):1912-1933.
.77 Hadithi M, von Blomberg BME ,Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Pena AS: **Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease**. *Annals of internal medicine* 2007, **147**(5):294-302.
.78 Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Bañares FF, Hjortswang H, Madisch A, Munck L, Ström M, Tysk C: **Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group**. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, **6**(9):932-945.
.79 Mullhaupt B, Güller U, Anabitarte M, Güller R, Fried M: **Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course**. *Gut* 1998, **43**(5):629-633.
.80 F. DJCEaAQ: **Study of Some Laboratory Parameters to Discriminate Between Organic Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome**.2 ,2014 مجلة التشخيص المخبري .
.81 Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, de Wit NJ: **Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome**. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2008, **46**(9):1275-1280.
.82 Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD: **A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS**. *The American journal of gastroenterology* 2015, **110**(3):444.
.83 Li X, Lu Y, Gu F, Yang X: **Fecal calprotectin in differential diagnosis of irritable bowel syndrome**. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Peking University Health sciences* 2006, **38**(3):310-313.