الجمهوريّة العربيّة السوريّة

جامعة دمشق

كليّة الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

جدوى العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة

Feasibility of Biologic Therapy in Patients Of Inflammatory Bowel Disease according to Localization of Injury

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد طالب الدراسات العليا

د. محمد إبراهيم الواكد

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور نمير دعبول

كلية الطب البشري – جامعة دمشق (2023)

قرار لجنة الحكم

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق :

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالب الدراسات العليا: محمد إبراهيم الواكد تبين أنه قد تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء اللجنة:

الأستاذ المساعد الدكتور في قسم الأمراض الباطنة , اختصاص هضمية , كلية الطب البشري, جامعة دمشق – مشرفاً : **أ.د.نمير دعبول**

الدكتور في قسم الأمراض الباطنة, اختصاص هضمية, أ.د. رائد أبو حرب , كلية الطب البشري, جامعة دمشق, عضواً.

الدكتور في قسم الأمراض الباطنة, اختصاص هضمية, أ.د.ميلاد النعمة , كلية الطب البشري, جامعة دمشق, عضواً.

شكر و إهداء

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة إلا أن أتقدم أولا" بالشكر الجزيل لأستاذي **أ.د.نمير دعبول**

على تعاونه و جهوده في إنجاز هذا العمل, و الشكر الموصول لجميع أساتذتي.

أهدي هذا العمل إلى روح والدي العزيز(رحمه الله)...

و إلى الوالدة الغالية منبع أملي و أخي الكبير م.خليل الواكد أيقونة ثقتي و جميع أخوتي

و أخواتي.

و أهديه إلى زوجتي و حبيبتي د.غفران الرمان على ما قدمته و تقدمه لي على الدوام...

و إلى جميع الزملاء و الأصدقاء و إلى كل من ساهم في إنجاز هذا العمل...

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية

الجزء التمهيدي 1

1-المقدّمة 1

2-المشكلة البحثية و التساؤلات 1

3-هدف البحث 1

4-حدود البحث 1

5-الدراسات المرجعية 2-4

5-1-الدراسة الأولى 2

5-2-الدراسة الثانية 3

5-3-الدراسة الثالثة 4

6-مناهج البحث و أدواته 5-7

7-مكونات البحث 7

الجزء الأول : الدراسة النظرية

الفصل الأول : الداء المعوي الالتهابي و آلية حدوثه

1-1-التعريف 8

1-2-الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي : 8-10

1-2-1-تفعيل الخلايا التائية 8-9

1-2-2-تفعيل الإنترلوكينات (12,23) 10

1-2-3-عبور الكريات البيض و التصاقها 10

الفصل الثاني : داء كرون

2-1-المقدّمة 12

2-2-الوبائيات 12

2-3-عوامل الخطورة 13

2-4-الموجودات السريرية 13

2-4-1-توضع الإصابة 14

2-4-2-سلوك المرض : 2-4-2-1-النواسير و الخراجات 14

2-4-2-2-التضيقات 14

2-5-تصنيف داء كرون 14-15

2-6-التظاهرات خارج الهضمية لداء كرون 15

2-7-التشخيص و تقييم فعالية المرض 16-17

2-8-علاج داء كرون : 18-20

2-8-1-تدبيرالهجمة الخفيفة إلى متوسطة في داء كرون 18-19

2-8-2-تدبير الهجمة المتوسطة إلى شديدة في داء كرون 20

الفصل الثالث : التهاب الكولون القرحي

3-1-المقدّمة 21

3-2-الوبائيات 21

3-3-عوامل الخطورة 21

3-4-الحالة السريرية 22

3-5-التظاهرات خارج الهضمية 22

3-6-تشخيص التهاب الكولون القرحي 22-23

3-7-تقييم شدة المرض و التصنيف 24-25

3-8-علاج التهاب الكولون القرحي : 25-28

3-8-1-علاج الهجمة الخفيفة إلى متوسطة في التهاب الكولون القرحي 25-26

3-8-2-علاج الهجمة المتوسط إلى شديدة في التهاب الكولون القرحي 27-28

الفصل الرابع : العلاج البيولوجي

4-1-المقدّمة 29

4-2-التصنيف : 29

4-2-1-العوامل المضادة لعامل النخر الورمي-ألفا(Anti-TNF-α) : 29-31

Infliximab-1 30

Adalimumab-2 30

Certolizumab pegol -3 30

Golimumab-4 31

4-2-2- العوامل المضادة ل إنتيغرين Anti-integrin: 32-34

Natalizumab-1 32-33

Vedolizumab-2 33-34

4-2-3-العوامل المضادة للإنترلوكينات23/12 تحت الوحدة ب40 Anti-IL-12/23 p40 subunit: 35

Ustekinumab- 35-36

4-3- استراتيجيات تحسين الاستجابة على العلاج البيولوجي : 37-39

4-3-1- العلاج المبكر ب Anti-TNF 37

4-3-2-مشاركةAnti-TNF مع معدّلات المناعة Immunomodulators 37-38

4-3-3-مراقبة المستوى العلاجي للدواء و الأضداد الدوائية 38

Treat – to – target -4-3-4 38-39

الجزء الثاني : الدراسة العملية

الفصل الخامس : الدراسة العملية

5-1-خلفية البحث و أهدافه 40-41

5-2-المواد و الطرائق 41-43

5-3-النتائج : 43

5-3-1-حجم العينة 43

5-3-2-توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي 44

5-3-3-توزع المرضى حسب العمر و الجنس و التدخين و الأمراض المزمنة و مدة الإصابة والموجودات خارج الهضمية 45-48

5-3-4-توزع المرضى حسب توضع الإصابة 48-49

5-3-5-العلاقة بين حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً و توضع الإصابة و الدواء البيولوجي المطبق 49-51

5-3-6-توزع مرضى التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر مايو 52

5-3-7-توزع مرضى داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر هارفي برادشو 52

5-4-التحليل الإحصائي : 53

5-4-1-التحليل الإحصائي لمجموعة مرضى التهاب الكولون القرحي 53-56

5-4-2-التحليل الإحصائي لمجموعة مرضى داء كرون 57-61

5-4-3-التحليل الإحصائي لمرضى التهاب الكولون القرحي و داء كرون 61-65

5-5-المناقشة 66-70

5-6-الدراسات المرجعية 70-73

5-7-1-الدراسة الأولى 71

5-7-2-الدراسة الثانية 72

5-7-3-الدراسة الثالثة 73

5-7-الاستنتاجات 73

5-8-التوصيات 74

5-9-محددات الدراسة 74

المراجع 75-87

الملاحق 88

الملحق(1) : نموذج الاستبيان 88-89

الملحق(2) : مشعر هارفي برادشو.....90-91

الملحق(3) : مشعر مايو 92

الملحق(4) : الموافقة المستنيرة.....93-94

الملخص باللغة الإنكليزية 95

فهرس الجداول

الجدول (1) : بروتوكول العلاج البيولوجي المطبق في مستشفى المواساة الجامعي 6

الجدول (2) : تصنيف مونتيرايال لداء كرون 15

الجدول (3) : التظاهرات خارج الهضمية للداء المعوي الالتهابي 15

الجدول (4) : تصنيف شدة هجمة التهاب الكولون القرحي حسب مشعر تروولف و وتس 24

الجدول (5) : توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي 44

الجدول (6) : توزع مرضى التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر مايو 52

الجدول (7) : توزع مرضى داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر هارفي برادشو 52

الجدول (8) : العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً و المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي 53

الجدول (9) : العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى التهاب الكولون القرحي و موضع الإصابة...54

الجدول (10) : متوسطات مشعر مايو حسب المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي 55

الجدول (11) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً و الدواء المطبق و توضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي 56

الجدول (12): العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً و المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى داء كرون 57

الجدول (13) : متوسطات مشعر هارفي برادشو حسب المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى داء كرون 59

الجدول (14) : العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى داء كرون و موضع الإصابة 60

الجدول (15) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً و الدواء المطبق و توضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى داء كرون 60

الجدول(16) : العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والمتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي و داء كرون 61

الجدول (17): العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى التهاب الكولون القرحي و داء كرون و موضع الإصابة 64

الجدول (18) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً و الدواء المطبق و توضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى داء كرون و التهاب الكولون القرحي..... 65

فهرس الأشكال

الشكل (1) : الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي 11

الشكل (2) : المظهر التنظيري لداء كرون 16

الشكل (3) : صورة مجهرية لخزعة تظهر فيها الحبيبومات في داء كرون.....17

الشكل (4) : مظهر تنظيري لمريض التهاب كولون قرحي 23

الشكل (5) : صورة مجهرية لخزعة مريض التهاب كولون قرحي 23

الشكل (6) : آلية عمل Anti-TNF 31

الشكل (7) : آلية عمل Anti-integrin 34

الشكل (8) : آلية عمل Anti-IL-12/23 P40 subunit 36

الشكل البياني (9) : توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي.....44

الشكل البياني (10) : توزع المرضى حسب العمر.....45

الشكل البياني (11) : توزع المرضى حسب الجنس.....46

الشكل البياني (12) : توزع المرضى حسب التدخين.....46

الشكل البياني (13) : توزع المرضى حسب الأمراض المرافقة.....47

الشكل البياني (14) : توزع المرضى حسب مدة الإصابة (سنة).....47

الشكل البياني (15) : توزع المرضى حسب الموجودات خارج الهضمية.....48

الشكل البياني (16) : توزع مرضى التهاب الكولون القرحي (21مريضاً) حسب توضع الإصابة...48

الشكل البياني (17) : توزع مرضى داء كرون (22مريضاً) حسب توضع الإصابة.....49

الشكل البياني (18) : العلاقة بين حالة مريض التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً و توضع الإصابة.....50

الشكل البياني (19) : العلاقة بين حالة مريض التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً و الدواء البيولوجي المطبق.....50

الشكل البياني (20) : العلاقة بين حالة مريض داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً ، وتوضع الإصابة...51

الشكل البياني (21) : العلاقة بين حالة مريض داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً ، و الدواء البيولوجي المطبق.....51

الشكل البياني (22) : العلاقة بين حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً و موضع الإصابة.....63

فهرس المخططات

المخطط (1) : تدبير الهجمة الخفيفة إلى متوسطة في داء كرون 18-19

المخطط (2) : تدبير الهجمة المتوسطة إلى شديدة في داء كرون 20

المخطط (3) : علاج الهجمة الخفيفة إلى متوسطة في التهاب الكولون القرحي 25-26

المخطط (4) : علاج الهجمة المتوسطة إلى شديدة في التهاب الكولون القرحي 27-28

الملخص

خلفية الدراسة و هدفها: ما تزال جدوى العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (داء كرون و التهاب الكولون القرحي) حسب توضع الإصابة في السبيل الهضمي غير مدروسة.

و يهدف هذا البحث إلى تحديد فيما إذا كان هناك اختلاف في فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة.

المواد و الطرائق: أجريت دراسة حشدية مستقبلية على 43 مريضاً مشخصاً لهم داء معوي التهابي (22 مريضاً داء كرون و 21 مريضاً التهاب كولون قرحي) خلال الفترة من 2021/1/1م حتى 2022/1/1م من المرضى المقبولين في الشعبة الهضمية و المراجعين للعيادة الهضمية الذين تلقوا العلاج البيولوجي في مستشفى المواساة الجامعي ، الذين لديهم هجمة متوسطة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو ≤ 8 نقاط عند مرضى داء كرون ومشعر مايو ≤ 6 نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرحي وأعمارهم 18 سنة أو أكثر كما تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين : مجموعة داء كرون و مجموعة التهاب الكولون القرحي و مقارنة فعالية العلاج البيولوجي ضمن كل مجموعة حسب مكان الإصابة.كما جرى تحليل البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي(SPSS)، وللمتغير ذا أهمية إحصائية عندما يكون مستوى الدلالة الإحصائية(P-value)<0.05.

النتائج: بلغ عدد المرضى 43 مريضاً, و كان متوسط العمر 36.8 سنةً، توزعت الحالات تبعاً للجنس إلى 41.9% ذكوراً و 58.1% إناثاً،و وجد فقط أنَّ مرضى التهاب الكولون القرحي ممن لديهم إصابة كولون شاملة 13.9% من مرضى الدراسة، لم يحققوا تحسناً بعد 48 أسبوعاً من العلاج البيولوجي، وكانت الدلالة الإحصائية P=0.035.

الاستنتاجات: تؤثر إصابة الكولون الشاملة عند مرضى التهاب الكولون القرحي سلباً في الاستجابة للعلاج البيولوجي.

الكلمات المفتاحية: الداء المعوي الالتهابي- داء كرون - التهاب الكولون القرحي –العلاج البيولوجي.

الجزء التمهيدي

1-المقدّمة:

-تزايد معدل وقوع الداء المعوي الالتهابي عالمياً ، خاصةً في البلدان المتطورة.

ولوحظ ارتباط مهم بين معدل وقوع الداء المعوي الالتهابي والعديد من العوامل مثل: العمروالجنس والمتغيرات الجغرافية والموسمية.

ويعد العلاج البيولوجي أحد أهم الخطوط العلاجية المستخدمة في تدبير الأمراض المناعية بما فيها الداء المعوي الالتهابي ، و قد أُثبت ذلك في دراسات عديدة، و لكن لم يتم حتى الآن دراسة العلاقة بين فعالية العلاج البيولوجي و توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي. و من هنا تأتي أهمية هذا البحث لدراسة فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

2-المشكلة البحثية و التساؤلات:

هل تختلف الاستجابة للعلاج البيولوجي عند مرضى التهاب الكولون القرحي وداء كرون مع اختلاف توضع الإصابة؟

3-هدف البحث:

تحديد فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي ، و المقارنة بين النتائج حسب توضع الإصابة و الدواء البيولوجي المطبق . و في حال أثبت ذلك يمكن الاستفادة من الدراسة في تطبيق دواء بيولوجي محدد لمرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

4-حدود البحث:

إن العينة المدروسة مأخوذة من مستشفى المواساة الجامعي في دمشق ، و هي لا تمثل بالضرورة جميع المرضى في سورية.

5-الدراسات المرجعية:

أثبتت معظم الدراسات فعالية العلاج البيولوجي في تدبير الداء المعوي الالتهابي ، لكن لم تتمّ دراسة فعالية هذا العلاج حسب مكان الإصابة في الأنبوب الهضمي.

5-1-الدراسة الأولى :

Predictors of response and disease course in patients with inflammatory bowel disease treated with biological therapy. (112)

Mirabella Zhao , Flemming Bendtsen, Andreas Munk Petersen,

Lone Larsen, Anders Dige,Christian Hvas, Jakob Benedict Seidelin,

Johan Burisch

Denmark

Received 14 November 2019

Revised 23 January 2020

Accepted 03 February 2020

هدفت هذه الدراسة إلى تحديد فائدة العلاج البيولوجي و المشعرات التنبؤية (البروتين الارتكاسي – سي،الكالبروتكتين،الخزعة) عند مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين تلقوا العلاج البيولوجي للمرة الأولى،حيث أجريت دراسة حشدية مستقبلية على (840 مريضاً) مشخصاً لهم الداء المعوي الالتهابي و تلقوا العلاج البيولوجي للمرة الأولى خلال فترة (3سنوات) ، و قد تأكد من خلال هذه الدراسة فائدة العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي و التوافق بين الاستجابة السريرية للمريض و المشعرات التنبؤية المخبرية (البروتين الارتكاسي – سي ،الكالبروتكتين) و النسيجية (الخزعة).

5-2-الدراسة الثانية :

Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy .(113)

Klaudia Farkas, Péter László Lakatos, Mónika Szűcs, Éva Pallagi-Kunstár, Anita Bálint, Ferenc Nagy, Zoltán Szepes, Noémi Vass, Tibor Wittmann, Tamás Molnár,Lajos S Kiss

Hungary

Received: July 21, 2013

Revised: September 28, 2013

Accepted: November 2, 2013

Published online: March 21, 2014

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الفعالية التنظيرية قبل و بعد سنة واحدة من العلاج البيولوجي و تحديد تكرار النكس وا لحاجة لإعادة العلاج البيولوجي بعد إيقافه عند مرضى داء كرون و التهاب الكولون القرحي،حيث أجريت الدراسة على (41 مريض) داء كرون و (22 مريض) التهاب كولون قرحي، و تبين من خلال الدراسة شفاء مخاطية الأمعاء عند (23 مريض) داء كرون و (7 مرضى) التهاب كولون قرحي، و بعد إيقاف العلاج عند المرضى الذين حققوا شفاءً كاملاً بالمخاطية تم إعادة المعالجة بالأدوية البيولوجية عند (78%) من مرضى داء كرون و (100%) من مرضى التهاب الكولون القرحي بسبب النكس.

و بناءً عليه فإنّ شفاء المخاطية تنظيرياً لم يكن ذا قيمة تنبؤية عالية عند المرضى الذين أوقفوا العلاج البيولوجي بعد سنة واحدة من العلاج.

5-3- الدراسة الثالثة :

Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases,

-Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center.(114)

Kata SzaÂntoÂ , Tibor NyaÂ ri, Anita BaÂ lint, RenaÂta Bor1,AÂ gnes Milassin, Mariann Rutka,Anna FaÂbiaÂn, ZoltaÂn Szepes, Ferenc Nagy, TamaÂs MolnaÂ r, Klaudia Farkas

Hungary

Received: November 24, 2017

Accepted: May 30, 2018

Published: July 30, 2018

هدفت هذه الدراسة إلى إلى تحديد العوامل المؤهبة للجراحة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين تلقوا العلاج البيولوجي ، حيث أجريت الدراسة بين عامي 2007 و 2015 ، و ضمت (428 مريض) داء كرون و (483 مريض) التهاب كولون قرحي ، و تبين من خلال هذه الدراسة أن (40%) من المرضى خلال فترة الدراسة خضعوا لجراحة و كانت النسبة الأكبر من مرضى داء كرون ممن كانت إصابتهم في الدقاق و سلوك المرض لديهم من النمط النافذ، أما بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي فقد كان من أهم العوامل المؤهبة للجراحة التأخر في فترة التشخيص(1 سنة) و الفعالية الشديدة للمرض ، و كان استخدام الثيوبورينات من العوامل الوقائية عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

6-مناهج البحث و أدواته:

دراسة حشدية مستقبلية(cohort prospective study)

لتقييم الاستجابة للعلاج البيولوجي عند مرضى التهاب الكولون القرحي وداء كرون بحسب توضع الإصابة،من شهر كانون الثاني 2021 حتى شهر كانون الثاني 2022، في مستشفى المواساة الجامعي،

و كانت **معايير القبول** :

1-العمر 18 سنةً أو أكثر.

2-المرضى المشخص لهم داء كرون و التهاب كولون قرحي بناءً على الموجودات السريرية و المخبرية و التنظيرية والخزعات، و الذين لديهم هجمة متوسطة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو ≤ 8 نقاط عند مرضى داء كرون ومشعر مايو ≤ 6 نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

معايير الاستبعاد :

1-المرضى الذين لديهم قصور قلب.

2-المرضى الذين لديهم خباثة حالية.

3-المرضى الذين لديهم آفات مزيلة للنخاعين (تصلب لويحي).

4-العمر أقل من 18 سنةً.

5-المرضى الذين رفضوا المشاركة في الدراسة.

مراحل العمل :

بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض، والاستجواب والفحص السريري، ونفي الإصابة الإنتانية الفعّالة تم تطبيق الأدوية البيولوجية وفق البروتوكول العالمي المطبق في مستشفى المواساة الجامعي- الجدول (1) لأول مرة عند المرضى.
ومتابعة المرضى و عددهم (43 مريضاً) موزعين على (22 مريضاً داء كرون) و(21 مريضاً التهاب كولون قرحي) مدة 48 اسبوعاً بدءاً من الهدأة و متابعةً بالصيانة(في حال التأكد من الهدأة).

الجدول (1) : بروتوكول العلاج البيولوجي العالمي المطبق في مستشفى المواساة الجامعي.

الحالة والدواء المطبق	جرعة التحميل	جرعة الصيانة
التهاب الكولون القرحي **Golimumab(Simponi)**	الأسبوع 0 :200 ملغ تحت الجلد الأسبوع 2: 100 ملغ تحت الجلد.	في حال الاستجابة: 100 ملغ تحت الجلد كل 4 أسابيع.
داء كرون **Ustekinumab(Stelara)**	الأسبوع 0 : الجرعة وريدياً حسب وزن الجسم: الوزن < 55 كغ : 260 مغ الوزن بين 55 كغ و85 كغ : 390 مغ الوزن > 85 كغ : 520 مغ.	في حال الاستجابة: 90 ملغ تحت الجلد كل 8 أسابيع.
التهاب الكولون القرحي + داء كرون **Infliximab(Remicade)**	الأسابيع 0 و 2 و 6 : 5 ملغ/كغ من وزن الجسم وريدياً.	في حال الاستجابة: 5 ملغ/كغ من وزن الجسم وريدياً كل 8 أسابيع.

عند المرضى الذين حدثت لديهم استجابة سريرية بعد العلاج المحدث للهدأة، تمّ البدء بعلاج الصيانة وفق البروتوكول المبين في الجدول (1).

تم تعريف **الاستجابة السريرية** كالآتي :

عند مرضى داء كرون انخفاض مشعر هارفي برادشو ≤ 3 نقاط عن الرقم القاعدي أو أن يكون أقل من 5 نقاط.

عند مرضى التهاب الكولون القرحي انخفاض مشعر مايو الجزئي(دون تنظير) ≤ 2 نقطة.

تم تقييم المريض خلال علاج الصيانة بإجراء تعداد الدم العام (CBC) و البروتين الارتكاسي سي(CRP) قبل كل جرعة.

تم تحديد موضع الإصابة في الأنبوب الهضمي لكل مريض بناءً على آخر تنظير هضمي قبل البدء بالعلاج البيولوجي.

بعد 48 أسبوعاً تم تقييم مرضى داء كرون حسب مشعر هارفي برادشو ومرضى التهاب الكولون القرحي

حسب مشعر مايو (الكامل / الجزئي) والمقارنة بين النتائج حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

تم تقييم مرضى التهاب الكولون القرحي الذين رفضوا إجراء التنظير الهضمي(14 مريضاً من أصل 21 مريضاً) حسب مشعر مايو الجزئي.

قسم المرضى إلى **مجموعتين** :

1-مجموعة التهاب الكولون القرحي (21 مريضاً).

2-مجموعة داء كرون (22 مريضاً).

تمّت دراسة فعالية العلاج البيولوجي عند كل مجموعة من المجموعتين السابقتين حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

7-مكونات البحث:

يتكون البحث من **جزأين**:

الجزء الأول: و هو القسم النظري، و يتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا، و عن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بجميع المصطلحات الواردة في الدراسة العملية،

و يتكون هذا الجزء من عدّة فصول :

الفصل الأول: الداء المعوي الالتهابي و آلية حدوثه.

الفصل الثاني: داء كرون.

الفصل الثالث: التهاب الكولون القرحي.

الفصل الرابع: العلاج البيولوجي.

الجزء الثاني: هو القسم العملي، و يشمل الإطار العملي للدراسة، و الخطط التي اتبعت في أثناء فترة الدراسة للوصول إلى النتائج النهائية، و يتضمن الأمور الآتية :

خلفية البحث و أهدافه – المواد و الطرائق – التحليل الإحصائي المتبع في البحث – النتائج _ المناقشة – المحددات و المعوقات التي واجهت الدراسة – الخاتمة و المقترحات.

القسم الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

الداء المعوي الالتهابي و آلية حدوثه

Inflammatory Bowel Disease(IBD) and Etiology

1-1-التعريف:

- **الداء المعوي الالتهابي** : مرض التهابي مزمن يصيب الجهاز الهضمي،و يشمل التهاب الكولون القرحي ،و داء كرون، و يتميز بأطوار من الهدأة والنكس.(1,2)

1-2- الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي:

مع العديد من العوامل المسببة الكامنة،يعتقد أن الداء المعوي الالتهابي،يحدث نتيجة **استجابة مناعية شاذة** للمخاطية تجاه عوامل بيئية مع أهبة وراثية خاصة.(3,4)

الاستجابة المناعية : لها عدة آليات أهمها 3 آليات :

1-2-1-تفعيل الخلايا التائية:

-يحدث تفعيل الخلايا التائية من خلال التداخل بين الخلايا التائية، و الخلايا المقدِّمة للمستضد.

-الخلايا المقدِّمة للمستضد(Antigen Presenting Cells (APCs:

هي خلايا توجد في الصفيحة الخاصة، و منها البالعات والخلايا التغصنية، تلتقط هذه الخلايا المستضد و تبدأ بعدها الاستجابة الالتهابية.

-الخلايا التغصنية(Dendritic Cells (DCs:

خلايا توجد في الصفيحة الخاصة، و تعدّ بمثابة المفتاح لتفعيل الاستجابة المناعية.(7)

و تعدّ هذه الآلية هي الآلية الأهم في إمراضية الداء المعوي الالتهابي:

1-تقوم الخلايا المقدّمة للمستضد بالتقاط المستضد، و يتدرك ضمنها، و ينتج عن ذلك :

معقد التوافق النسيجي2- Major Histocompatibility Complex(MHC) class.

2- مستقبلات CD3 + MHC-2 ⟸ تفاعل البالعات + CD4

ما يؤدي إلى تفعيل البالعات.

3-تتحرض إشارات منبهة أخرى لتفعيل الخلايا التائية منها : (6,5).

–ربط TNF إلى مستقبلات TNF.

-ربط CD40 إلى ربيطة CD40.

-ربط B7 إلى CD28.

4-يؤدي تفعيل البالعات، و الخلايا التغصنية(DCs)، مع وجود (MHC-2)، و الإشارات المنبهة الأخرى إلى تفعيل الخلايا التائية.

5- يؤدي تفعيل الخلايا التائية إلى إنتاج TNF و الإنترلوكينات(1,2)، ما يؤدي إلى تسريع التصاق الجزيئات على الخلايا البطانية للأوعية، و بالتالي زيادة النفوذية.

1-2-2-تفعيل الإنترلوكينات (12,23):

إن تحت الوحدة p40 subunit مشتركة للإنترلوكينات(12,23)، و تفعيل هذا السبيل ضروري

لتحريض استجابة الخلايا التائية المساعدة(Th(1,17، و هذا السبيل خاص بداء كرون.

1-2-3-عبور الكريات البيض و التصاقها :

-يعد عبور الكريات البيض أمراً ضرورياً لتوسيع الاستجابة الالتهابية، و يساعدها في ذلك

الإنتيغرينات (8).

:Integrins-

مستقبلات عابرة للغشاء توجد على سطح الكريات البيض تسهل من عملية عبور الكريات البيض

و التصاقها بالبطانة المعوية .

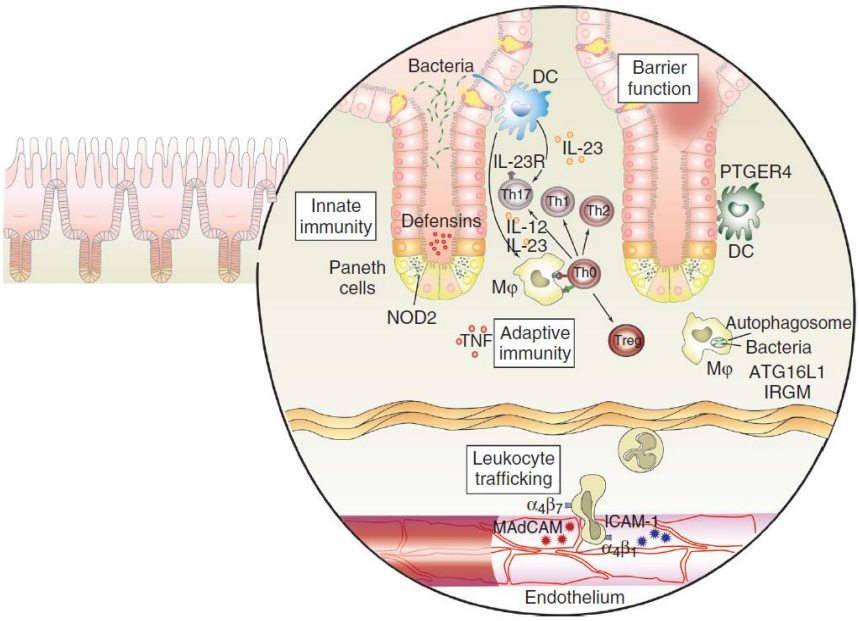
- يرتبط الإنتيغرين ألفا4 بيتا1 ب(Intercellular Adhesion Molecule -1 (ICAM-1

جزيء الالتصاق بين الخلوي-1 .

-يرتبط الإنتيغرين ألفا4 بيتا7 بجزيء الالتصاق الخلوي المخاطي-1.

Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molecule-1(MAdCAM-1).

تسهيل عبور الكريات البيض و التصاقها ببطانة الأمعاء.



الشكل (1) : الآلية الإمراضية في الداء المعوي الالتهابي.

الفصل الثاني

داء كرون

Crohn's Disease (CD)

2-1-المقدّمة:

-داء كرون: عبارة عن حدثية التهابية مزمنة، يمكن أن تؤثر في أي جزء من السبيل الهضمي من الفم حتى الشرج، مع ميل لإصابة القسم القاصي من الأمعاء الدقيقة، والقسم الداني من الأمعاء الغليظة.

-تتميز الإصابة في داء كرون بأنّها غالباً **غير مستمرة** على المحور الطولي للأمعاء، و يمكن أن تشمل **كامل طبقات الجدار المعوي** من الطبقة المخاطية حتى الطبقة المصلية.

2-2-الوبائيات:

-يبلغ أعلى معدل وقوع الإصابة بداء كرون (20.2) لكل 100 ألف شخص في الولايات المتحدة و (12.2) في أوروبا(9)، بينما لازال معدل الوقوع منخفضاً في آسيا ، بمعدل (0.54) لكل 100 ألف شخص.(10)

و أظهرت معظم الدراسات ميلاً طفيفاً لإصابة **الإناث** بمعدل إصابة 1.3 للإناث مقابل 1 للذكور(11,12,13).

-يتراوح العمر عند الإصابة بداء كرون في معظم الحالات المشخّصة **بين 15-30 سنةً**، مع تزايد ملحوظ لإصابة الأشخاص بعمر 60 سنة فما فوق.

2-3-عوامل الخطورة:

-تزداد خطورة الإصابة بداء كرون عند أقارب الدرجة الأولى من **8-10 أضعاف** إصابة الأشخاص العاديين (14).

-يلعب العرق دوراً برفع احتمالية الإصابة بداء كرون، و يحمل **يهود أوروبا الشرقية** خطورة إصابة بالداء المعوي الالتهابي 2-4 أضعاف الأشخاص غير اليهود في المنطقة الجغرافية نفسها.

-ترافقت الأشكال الوراثية المتعددة **لمورثات NOD 2 / CARD 15** ،مع الإصابة الدقاقية للمرض في سن الشباب، و زيادة احتمالية **الشكل المضيق** للمرض (15).

وتزايد معدل وقوع الإصابة بداء كرون في **البلدان المتطورة**، ما يرفع من احتمالية مشاركة العامل البيئي للمرض.

و بينت معظم الدراسات أن الإرضاع الوالدي، يلعب دوراً كبيراً في **الوقاية** من الإصابة بالداء المعوي الالتهابي ، من خلال تشكيل الجراثيم المعوية و البرمجة المبكرة للاستجابة المناعية في السبيل الهضمي.

-أظهرت عدة دراسات (16) أن تناول موانع الحمل الفموية و مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية،يحمل **عامل خطورة متزايد** للإصابة بداء كرون.

و ارتبط مع ارتفاع الإصابة بداء كرون أيضاً قلة تناول الخضراوات و الفواكه الطازجة، و تناول المواد السكرية المكررة، بالإضافة إلى أنّ استخدام الصادات، خاصةً في مرحلة الطفولة، رفع من نسبة الإصابة بالمرض.(17-20)

-بالنسبة إلى التدخين فإنّ داء كرون كان **أكثر انتشاراً بين المدخنين** على عكس التهاب الكولون القرحي.

2-4-الموجودات السريرية :

-تختلف الحالة السريرية للمرض حسب **عدة عوامل** :

 # توضع الإصابة.

 # شدة الالتهاب.

 # وجود اختلاطات معوية، و خارج معوية.

و **الألم البطني** و **الإسهال** من الشكاوى الأكثر تكراراً.

-من الموجودات الأخرى نقص الوزن،و الحمى،و تأخر النمو عند الأطفال،و فقر الدم.

2-4-1- توضع الإصابة:

-هناك ميل كبير لإصابة **القسم القاصي للأمعاء الدقيقة، و القسم الداني للكولون**.

ومن ثلث إلى نصف المرضى لديهم إصابة مشاركة في الدقاق و الكولون،والثلث الآخر تنحصر إصابتهم في الأمعاء الدقيقة،و الدقاق الانتهائي،ومع تزايد في نسبة الإصابة الكولونية المعزولة. (22,23)

2-4-2- سلوك المرض :

2-4-2-1- النواسير و الخراجات :

-تعدّ النواسير من الموجودات المتكررة لداء كرون بسبب طبيعة الإصابة العابرة للطبقات في داء كرون، و تقدر نسبة الإصابة بالنواسير حول الشرج ب **15-35 %** من المرضى.

ويؤهب التفعيل المناعي في داء كرون لإطلاق أنزيمات **البروتياز و الميتالوبروتياز** التي تسهم بشكل مباشر بتخرب النسج، وتشكل مسارات جيبية، وأخيراً النفاذ إلى الأنسجة المجاورة و تشكل النواسير.

ويصاب **واحد من كل 4 مرضى** داء كرون خلال فترة حياته بخراجة داخل البطن. (24)

2-4-2-2- التضيقات :

-تتشكل التضيقات نتيجة الحدثية الالتهابية طويلة الأمد لداء كرون.

وتكون التضيقات أكثر شيوعاً في **مناطق المفاغرات المعوية** عند مرضى داء كرون الذين خضعوا لاستئصال أمعاء.

وتكون التضيقات على نوعين :

& **التهابية** : تتحسن غالباً على مضادات الالتهاب.

& **تليفية** : تحتاج جراحة غالباً.

2-5- تصنيف داء كرون :

حسب **تصنيف مونتيرايال** لداء كرون :

العمر عند التشخيص **Age**	موقع الإصابة **Location**	سلوك المرض **Behavior**
A1: 16 سنةً أو أصغر A2 : من 17-40 سنةً A3: أكبر من 40 سنةً	L1: دقاقي L2 : كولوني L3: دقاقي كولوني L4: السبيل الهضمي العلوي	B1: غير مضيق , غير نافذ B2: مضيق B3: نافذ P(Perianal): داء ما حول الشرج

(25)

الجدول (2) : تصنيف مونتيرايال لداء كرون.

2-6- التظاهرات خارج الهضمية لداء كرون :

-تعدّ التظاهرات خارج الهضمية **أشيع في داء كرون** منها في التهاب الكولون القرحي.

وبشكلٍ عام فإن 6-25% من مرضى الداء المعوي الالتهابي لديهم تظاهرات خارج هضمية، وربع هؤلاء المرضى لديهم أكثر من تظاهرة خارج هضمية.(21,26)

جلدية و فموية	عينية	عضلية و هيكلية (الأشيع)	كبدية و صفراوية	دموية
-الحمامى العقدة -التهاب الجلد المواتي -الصداف -التهاب الفم القلاعي	-التهاب ظاهر الصلبة -التهاب الصلبة -التهاب العنبة	-التهاب الفقار المقسط -اعتلال المفاصل المحيطية -التهاب المفصل العجزي الحرقفي -تلين العظام, تخلخل العظام	-التهاب الكبد المناعي الذاتي -التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي -كارسينوما الطرق الصفراوية	-فقر الدم الانحلالي -فقر الدم بعوز الحديد -نقص الكريات البيض, نقص الصفيحات

الجدول (3) : التظاهرات خارج الهضمية للداء المعوي الالتهابي.

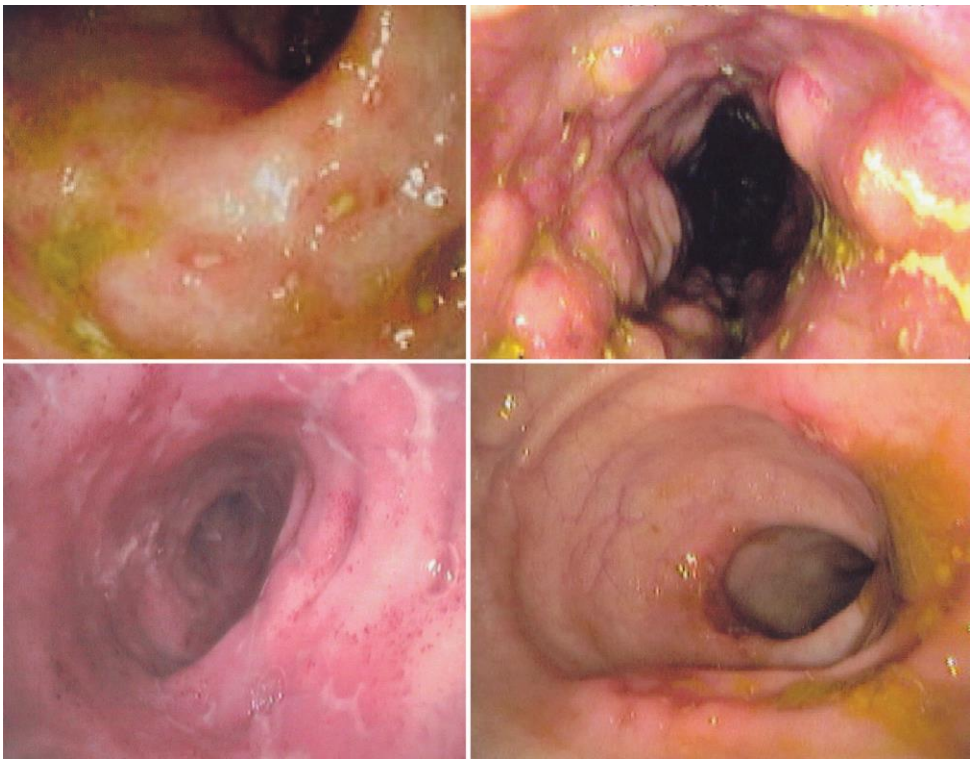
2-7- التشخيص و تقييم فعالية المرض :

-لا يوجد عرض أو علامة أو اختبار تشخيصي حاسم لوضع تشخيص داء كرون.

و يتم وضع التشخيص بناءً على الموجودات السريرية و المخبرية و الشعاعية والتنظيرية و النسيجية

.

A **B**



C **D**

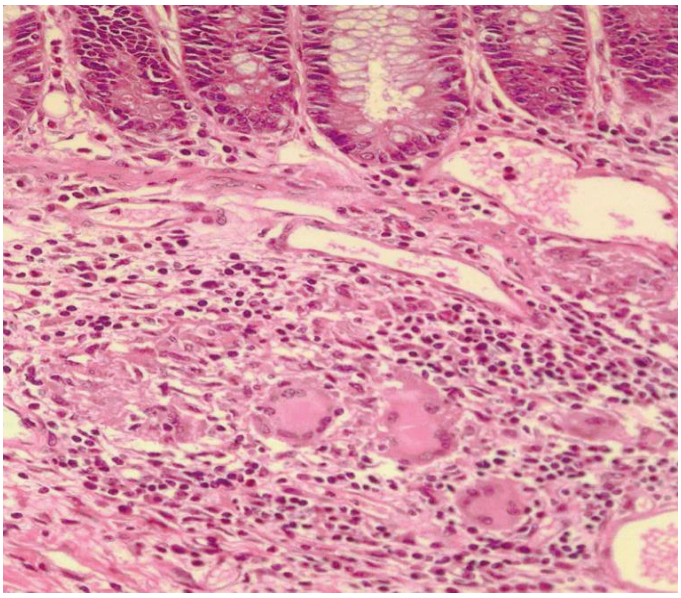
الشكل (2) : المظهر التنظيري لداء كرون.

A: قرحات قلاعية وصفية .

B: حمامى،و وذمة ،ومظهر حجارة الرصيف .

C: قرحات نجمية في الدقاق الانتهائي.

D:قرحات منفصلة مع مخاطية طبيعية بينها.



الشكل (3) : صورة مجهرية لخزعة تظهر فيها الحبيبومات في داء كرون.

 # تقييم فعالية المرض :

يتم تقييم فعالية داء كرون من خلال عدة مشعرات، منها :

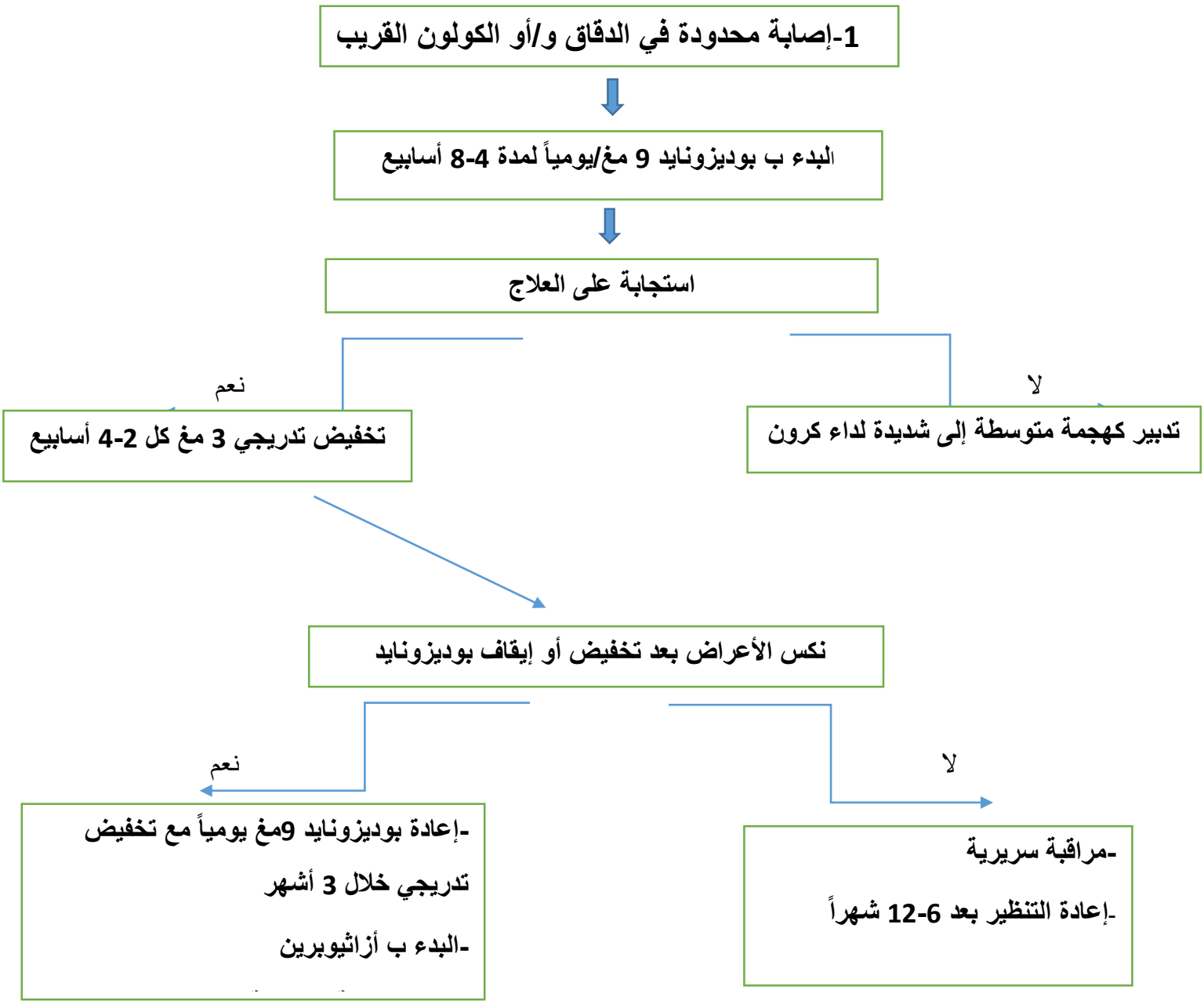
1-مشعر هارفي برادشو .. الملحق (2).

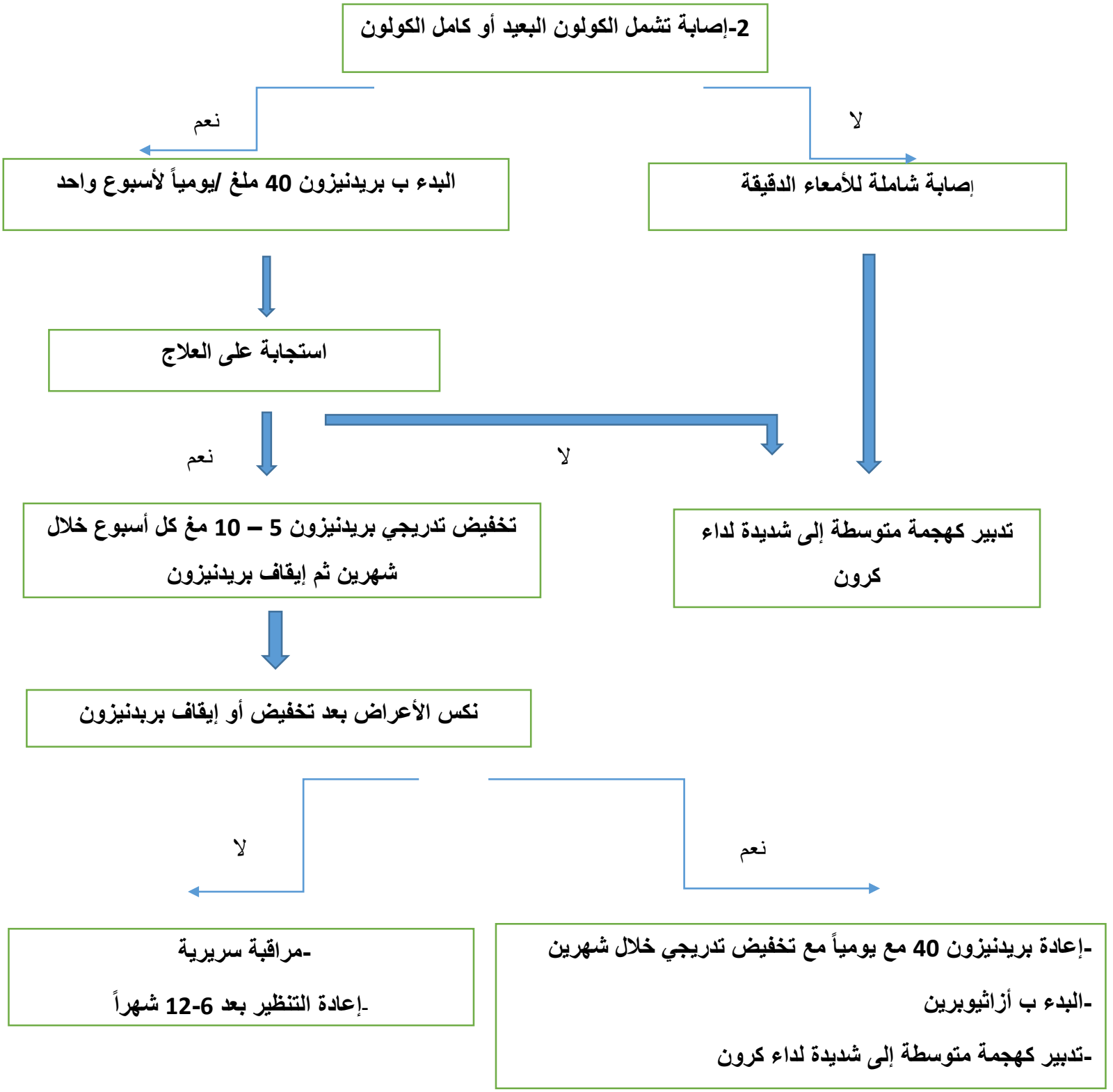
2- مشعر فعالية داء كرون.

2-8- علاج داء كرون:

المخطط (1) :2-8-1- تدبيرالهجمة الخفيفة إلى متوسطة في داء كرون:

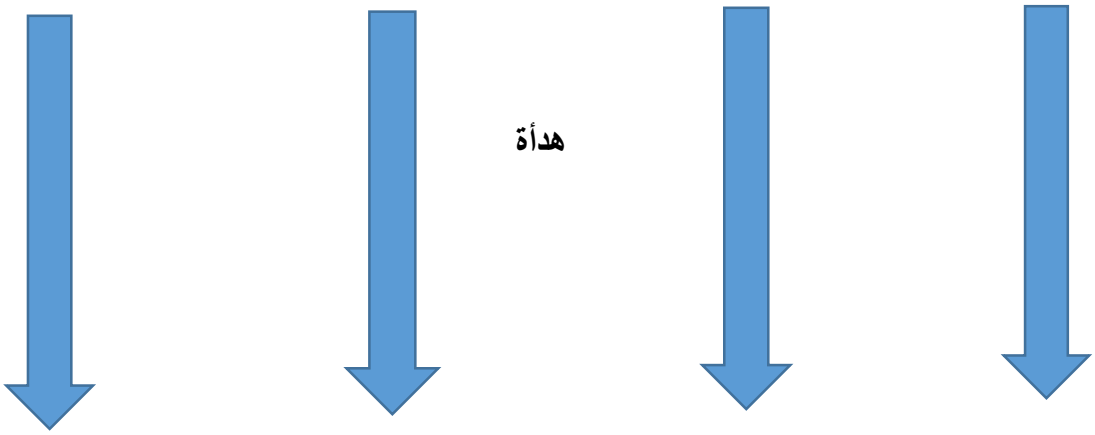
حسب **توضع الإصابة** نميز **حالتين :**




2-إصابة تشمل الكولون البعيد أو كامل الكولون
نعم
لا
البدء ب بريدنيزون 40 ملغ /يومياً لأسبوع واحد
إصابة شاملة للأمعاء الدقيقة
استجابة على العلاج
نعم
لا
تخفيض تدريجي بريدنيزون 5 – 10 مغ كل أسبوع خلال شهرين ثم إيقاف بريدنيزون
تدبير كهجمة متوسطة إلى شديدة لداء كرون
نكس الأعراض بعد تخفيض أو إيقاف بربدنيزون
لا
نعم
-مراقبة سريرية
-إعادة التنظير بعد 6-12 شهراً
-إعادة بريدنيزون 40 مع يومياً مع تخفيض تدريجي خلال شهرين
-البدء ب أزاثيوبرين
-تدبير كهجمة متوسطة إلى شديدة لداء كرون

المخطط (2) : 2-8-2- تدبير الهجمة المتوسطة إلى شديدة في داء كرون :

Anti-IL 12/23 (+/-) **معدلات المناعة**	**Anti-integrin (+/-)** **معدلات المناعة**	**Anti-TNF** **معدلات المناعة(+/-)**	**ستيروئيد فموي**



هدأة

صيانة

Anti-IL 12/23 (+/-) **معدلات المناعة**	**Anti-integrin (+/-)** **معدلات المناعة**	**Anti-TNF** **معدلات المناعة(+/-)**	**المناعة(ثيوبرين معدلات** **أو ميثوتريكسات)**

-يتم البدء بالعلاج البيولوجي عند مرضى داء كرون عادةً في **الحالات المتوسطة إلى شديدة** أو **المرضى المعتمدين، أو المعندين على الستيروئيدات**.

الفصل الثالث

التهاب الكولون القرحي

Ulcerative Colitis(UC)

3-1- المقدّمة :

-التهاب الكولون القرحي: حدثية التهابية مزمنة تصيب **الطبقة المخاطية** للكولون، وتتميز بأطوار من الهدأة و النكس.

و تتميز الإصابة في التهاب الكولون القرحي بأنّها **مستمرة،** و تشمل **المستقيم** غالباً.

3-2- الوبائيات :

ونسبة الإصابة **متساوية تقريباً** بين الجنسين(27,28)، مع ذروة إصابة **بين 15-30 سنة.**(29,30)

وتزايد معدل وقوع و انتشار التهاب التهاب الكولون القرحي عالمياً،(31) فقد سُجل أعلى معدل للإصابة في **أوروبا الشرقية** (24.3 لكل 100 ألف شخص)،و كندا(19.2 لكل 100 ألف شخص)، و أستراليا (17.4 لكل 100 ألف شخص). (27,31,32)

3-3- عوامل الخطورة :

-8_14% من مرضى التهاب الكولون القرحي لديهم قصة عائلية لداء معوي التهابي، و يحمل أقارب الدرجة الأولى عامل خطورة **4 أضعاف** للإصابة بالمرض.(33,34)

و أعلى معدلات الإصابة هي عند **يهود أوروبا الشرقية**. (35,36)

و يعدّ مدخنو السجائر **أقل احتمالية** لتطور الإصابة بالتهاب الكولون القرحي مقارنةً بغير المدخنين، و تكون إصابتهم **أخف** عادةً. (35,37-40)

وحسب عدة دراسات،يعدّ استئصال الزائدة الدودية من عوامل **الوقاية** للإصابة بالتهاب الكولون القرحي، (41) لأن استئصال الزائدة (حسب النظرية)، يؤدي إلى تغير في الاستجابة المناعية للمخاطية المعوية، و بالتالي يؤثر سلباً في الآلية المرضية لالتهاب الكولون القرحي.

والأدوية، كمانعات الحمل الفموية، والمعيضات الهرمونية، و مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

تحمل **عامل خطورة** للإصابة بالتهاب الكولون القرحي.(42-48)

و الإرضاع الوالدي **يخفض** من خطورة الإصابة بالتهاب الكولون القرحي. (49,50)

3-4- الحالة السريرية :

يعدّ النزف، و الإلحاح، و الزحير، وتزايد عدد مرات الخروج، و الألم البطني الماغص، و التعب أكثر الأعراض شيوعاً.(51)

3-5- التظاهرات خارج الهضمية :

-**ثلث مرضى** التهاب الكولون القرحي لديهم تظاهرات خارج هضمية قبل تشخيص المرض.(52,53)

-يعدّ التهاب المفاصل المحيطية **أشيع** التظاهرات خارج الهضمية لالتهاب الكولون القرحي.

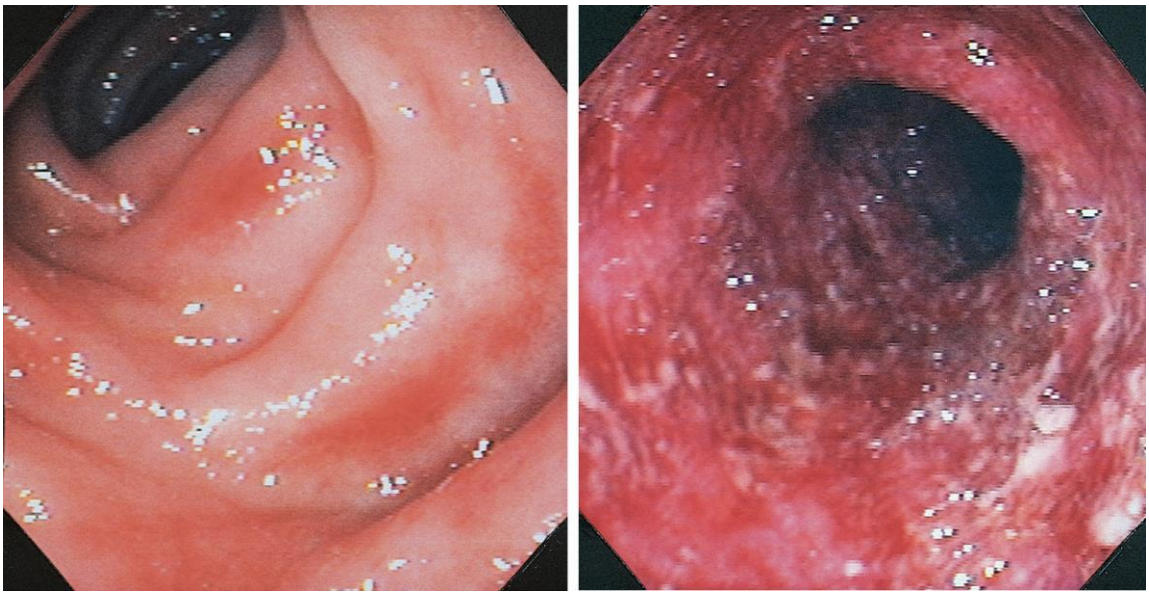
-التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي و تقيح الجلد المواتي **أكثر شيوعاً** في التهاب الكولون القرحي منه في داء كرون.(52,53)

-يزداد خطر الإصابة بالصمات الخثارية الوريدية عند مرضى الداء المعوي الالتهابي ب**3-4 مرات**, و أكثر من ذلك خلال فترة الهجمات (54-57)، لذلك يجب وضع مرضى الداء المعوي الالتهابي المقبولين في المستشفى على **تمييع وقائي.**(58)

3-6-تشخيص التهاب الكولون القرحي:

يعتمد تشخيص التهاب الكولون القرحي على مجموع الأعراض و الموجودات التنظيرية والنسيجية و نفي التشاخيص الأخرى.(59,60)

A B

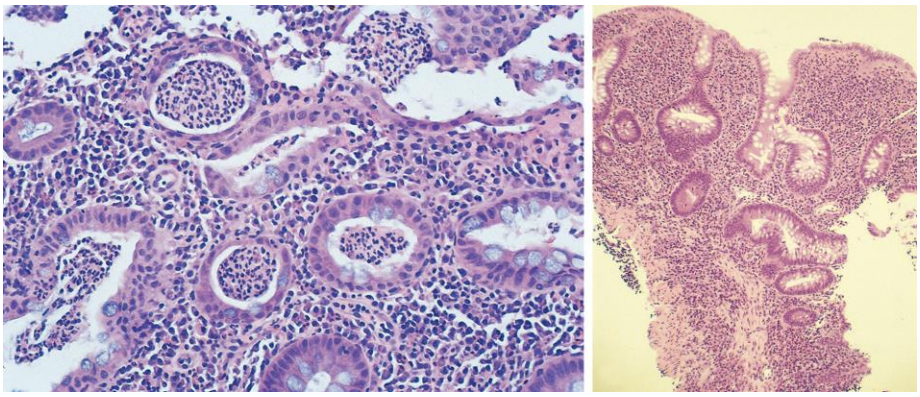


الشكل (4) : مظهر تنظيري لمريض التهاب كولون قرحي

A: هجمة خفيفة تظهر فيها وذمة ،و غياب الأوعية ،و بقع نزفية تحت الظهارة.

B: هجمة شديدة تظهر فيها مخاطية هشة ،و غياب الأوعية ،و نزف ،و مخاط قيحي.

A B



الشكل (5) : صورة مجهرية لخزعة مريض التهاب كولون قرحي.

A: خراجات خبيئات متعددة.

B: تشوه بنيوي مع عدد من الخبيئات.

3-7-تقييم شدة المرض و التصنيف :

-من أجل انتقاء الخيار العلاجي المناسب، يجب تحديد **شدة** و **امتداد الإصابة** في التهاب الكولون القرحي.

-تصنف شدة الهجمة حسب **مشعر تروولف و وتس** إلى :

الجدول (4) : تصنيف شدة هجمة التهاب الكولون القرحي حسب مشعر تروولف و وتس.

خفيفة	متوسطة	شديدة
-أقل من 4 مرات خروج يومياً مع أو بدون كمية دم بسيطة -لا حمى -لا تسرع قلب -فقر دم خفيف -سرعة التثفل أقل من 30 مم/ساعة	بين الخفيف إلى الشديد	-أكثر من 6 مرات خروج يومياً مع دم -درجة الحرارة أكثر من 37.5درجة مئوية -معدل ضربات القلب فوق 90 ضربةً بالدقيقة -فقر دم مع خضاب أقل من 75% من الطبيعي -سرعة التثفل أكثر من 30مم/ساعة

-من المشعرات المستخدمة أيضاً في تحديد شدة المرض في التهاب الكولون القرحي **مشعر مايو** (59,61,62,63)... الملحق (3)

تصنيف التهاب الكولون القرحي حسب **امتداد الإصابة كالآتي :**

1-التهاب **المستقيم**(حتى 18سم فوق حتار الشرج).

2-التهاب **الكولون الأيسر**(من السين إلى الزاوية الطحالية).

3-التهاب **الكولون الشامل**(ما بعد الزاوية الطحالية).

-يعدّ **الشفاء تنظيرياً** مهم في تقييم المرض و المتابعة حيث يتوافق مع الهدأة السريرية و يخفض من احتمالية استئصال الكولون لاحقاً. (64)

3-8- علاج التهاب الكولون القرحي:

-تتحقق الهدأة من خلال تحسن الأعراض السريرية، بتوقف النزف المستقيمي، و تحسن عدد مرات الخروج ، و الشفاء تنظيرياً. (65,66)

المخطط (3) :3-8-1- **علاج الهجمة الخفيفة الى متوسطة في التهاب الكولون القرحي:**

5- ASA موضعي و/أو ستيروئيد فموي:

في حال **الاستجابة جيدة** متابعة 5-ASA و في حال **الاستجابة سيئة** نتابع كالآتي :

ستيروئيد موضعي و/أو ستروئيد فموي

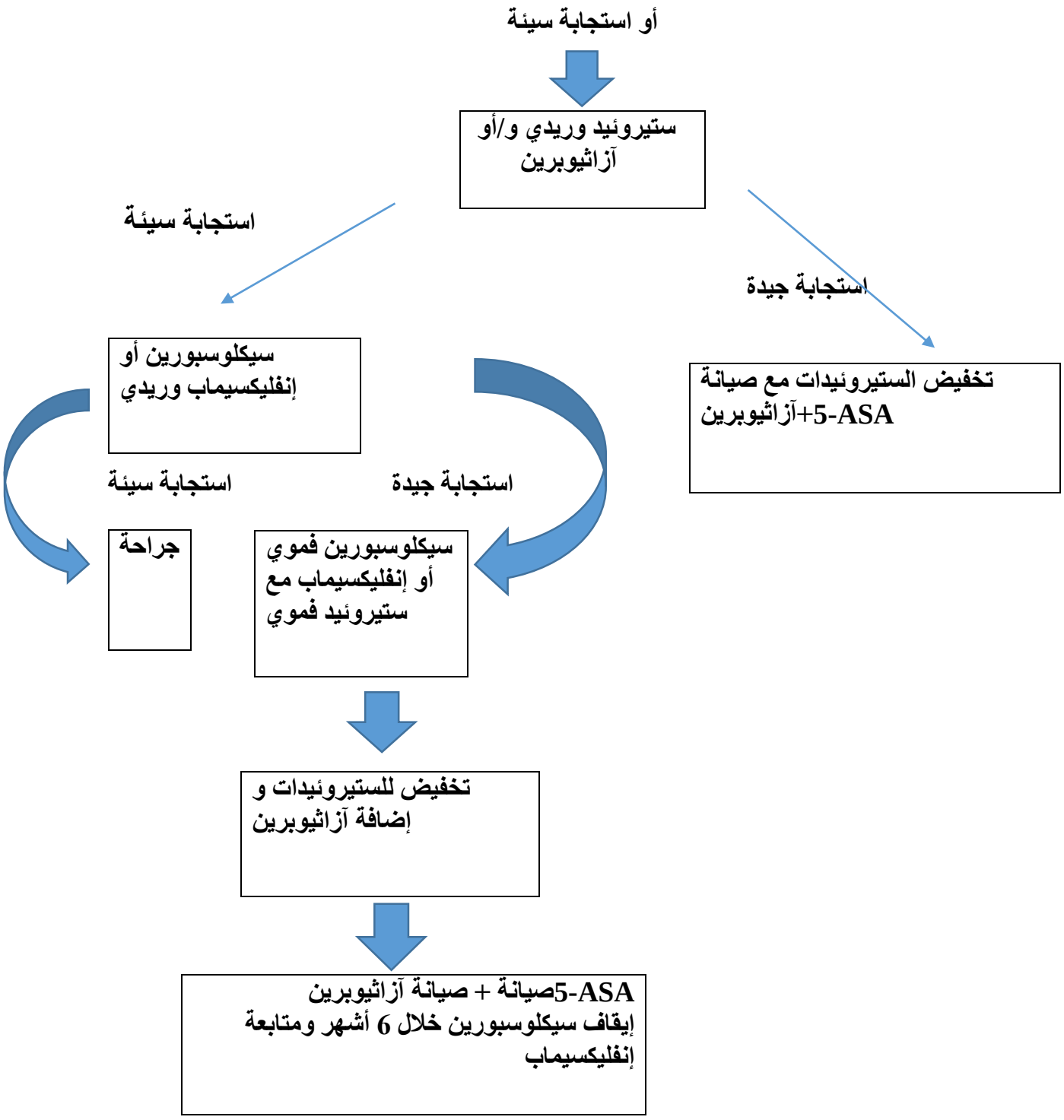
إما استجابة جيدة

تخفيض تدريجي للستيروئيدات

نكس

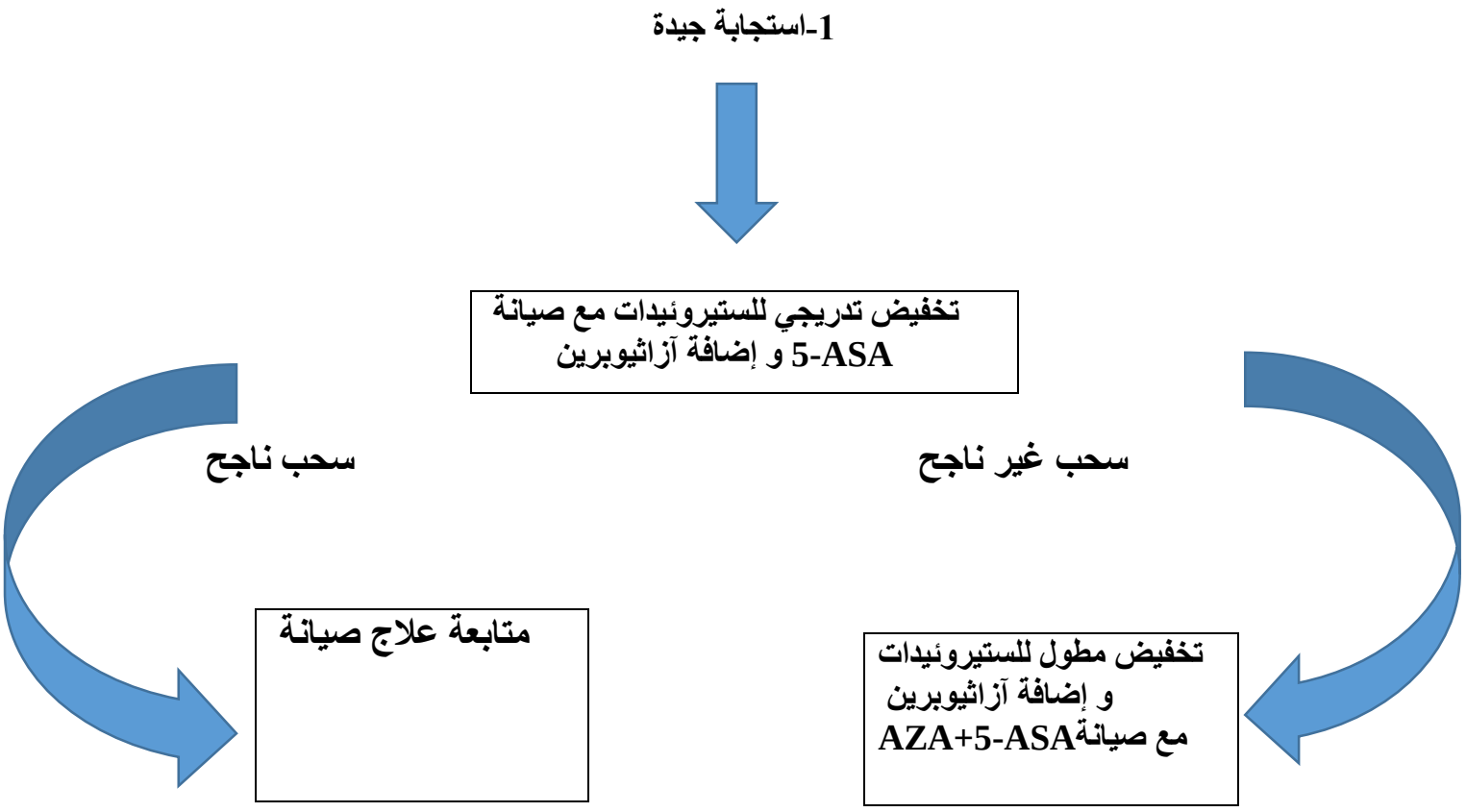
تخفيض مطول للستيروئيدات مع آزاثيوبرين مع صيانة 5-ASA +آزاثيوبرين	**5-ASA صيانة**

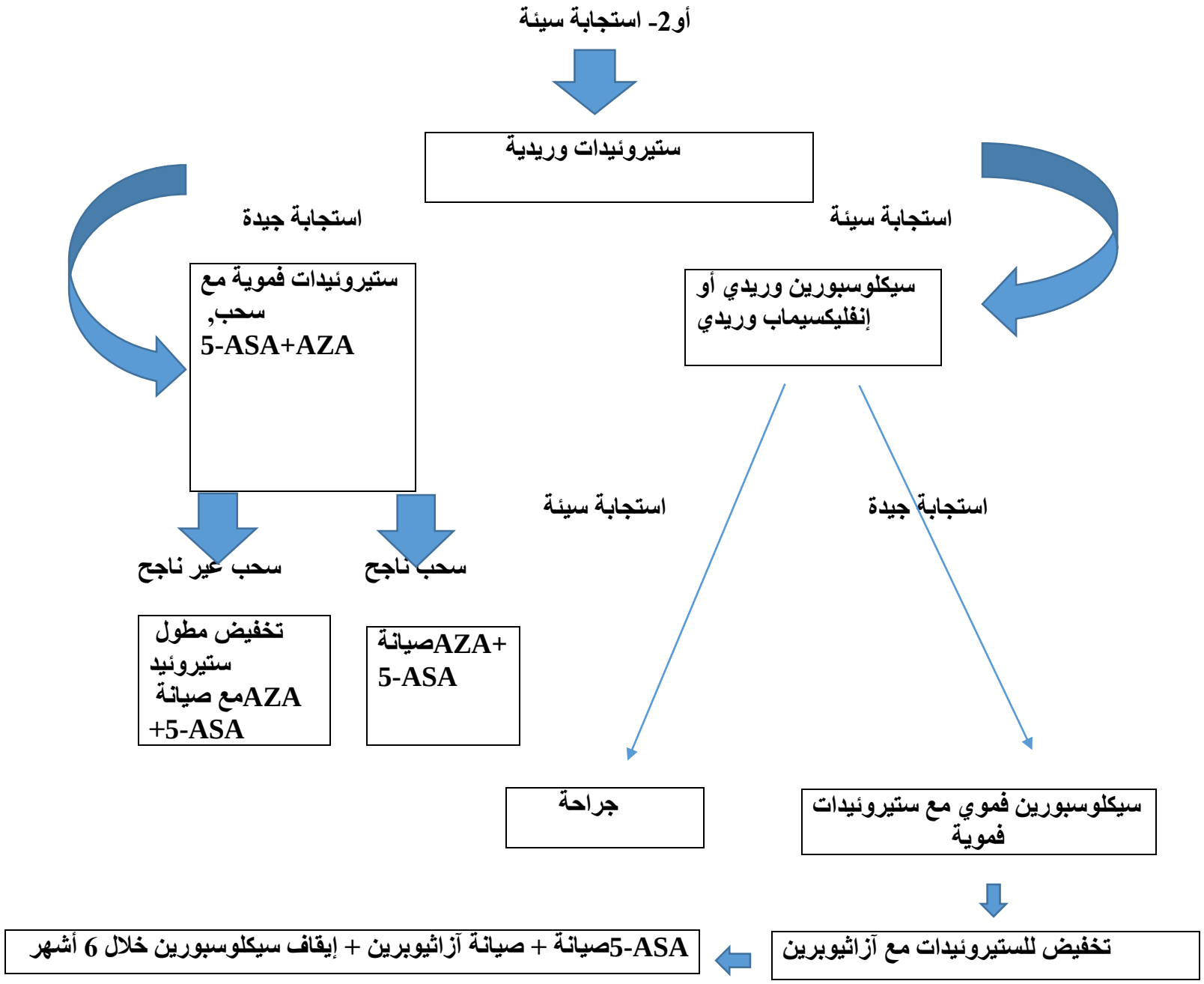
تحسن


أو استجابة سيئة
ستيروئيد وريدي و/أو آزاثيوبرين
استجابة سيئة
استجابة جيدة
سيكلوسبورين أو إنفليكسيماب وريدي
تخفيض الستيروئيدات مع صيانة 5-ASA+آزاثيوبرين
استجابة سيئة
استجابة جيدة
جراحة
سيكلوسبورين فموي أو إنفليكسيماب مع ستيروئيد فموي
تخفيض للستيروئيدات و إضافة آزاثيوبرين
5-ASAصيانة + صيانة آزاثيوبرين
إيقاف سيكلوسبورين خلال 6 أشهر ومتابعة إنفليكسيماب

المخطط (4) : 3-8-2-**علاج الهجمة المتوسطة إلى شديدة في التهاب الكولون القرحي:**

قبول مشفوي مع البدء **بستيروئيدات وريدية** و نميز **حالتين** إما :





و يتم البدء بالعلاج البيولوجي عادةً في **الهجمات المتوسطة إلى شديدة**، أو في حال **التعنيد**،

أو **الاعتماد على الستيروئيدات**.

الفصل الرابع

العلاج البيولوجي

Biological Therapy

4-1- المقدّمة:

-أحدثت الأدوية البيولوجية منذ أكثر من 20 سنةً ثورةً في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة و منها الداء المعوي الالتهابي.

- **الأدوية البيولوجية:** عبارة عن منتجات طبية مشتقة من مصدر طبيعي، وتتضمن عوامل علاجية ذات **أساس بروتيني وافر** وتستخرج إجمالاً من أشرطة الخلايا الحية باستخدام تقنية ال دنا المأشوب مثل الأضداد وحيدة النسيلة.(68)

4-2- التصنيف:

-تتضمن الأدوية البيولوجية الحديثة **3 أصناف** :

4-2-1-العوامل المضادة لعامل النخر الورمي-ألفا(Anti-TNF-α):

-وهي الصنف الأول من الأدوية البيولوجية الذي تم استخدامه في علاج الداء المعوي الالتهابي.

-تقوم هذه الأدوية بتثبيط السيتوكين TNF الذي يلعب دوراً مركزياً في الوساطة الالتهابية الجهازية.

-يعد هذا الصنف من الأدوية البيولوجية **سريع التأثير نسبياً،** و ذا فعالية عالية في علاج كل من الموجودات الهضمية (69,70)، و خارج الهضمية (71) للداء المعوي الالتهابي، و هو **الأوسع** استخداماً في علاج الداء المعوي الالتهابي.

-على الرغم من الخطورة المتزايدة للإنتانات المرافقة لاستخدام هذا الصنف فإنها لا تزال أقل من المتوقع و كذلك أقل من الخطورة المرافقة لاستخدام الستيروئيدات. (72)

-حتى القلق بخصوص احتمالية الخباثة و اللمفوما (73-75) ،خاصةً مع وجود علاج مشارك بمعدلات المناعة, كان مبالغاً فيه.

-من التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية : التفاعلات عند الحقن، و الآلام المفصلية، و الخطورة المتزايدة للإصابة باللمفوما و سرطان الجلد والاضطرابات المزيلة للنخاعين، و تعدّ هذه التأثيرات الجانبية قليلة نسبياً، و في حال حدوثها فإنها محددة لذاتها عند إيقاف العلاج.

*العوامل المضادة لعامل النخر الورمي ألفا المسموحة الاستخدام في علاج الداء المعوي الالتهابي هي **4 أدوية** :

Infliximab-1 (إنفليكسيماب):

-بعد دراسات عديدة و متنوعة، تم الإعلان عن نجاح Infliximab في علاج داء كرون عام 1997م.(76)

- يعدّ Infliximab من زمرة الأضداد وحيدة النسيلة الخليطة، و يستخدم حالياً في علاج داء كرون (77,78)، و التهاب الكولون القرحي.(79)

-يعطى بالتسريب الوريدي بجرعة 5 مغ/كغ في الأسابيع 0,2,6 ثم كل 8 أسابيع .

Adalimumab-2 (أداليموماب):

- ضد وحيد النسيلة IgG1 بشري، يستخدم في علاج داء كرون (80-82)، و التهاب الكولون القرحي.(83)

-يعطى بجرعة ثابتة بغض النظر عن وزن الجسم تحت الجلد بجرعة تحميل 160 مغ، و جرعة صيانة 40 مغ كل أسبوعين.

Certolizumab pegol -3 (سيرتوليزوماب بيغول) :

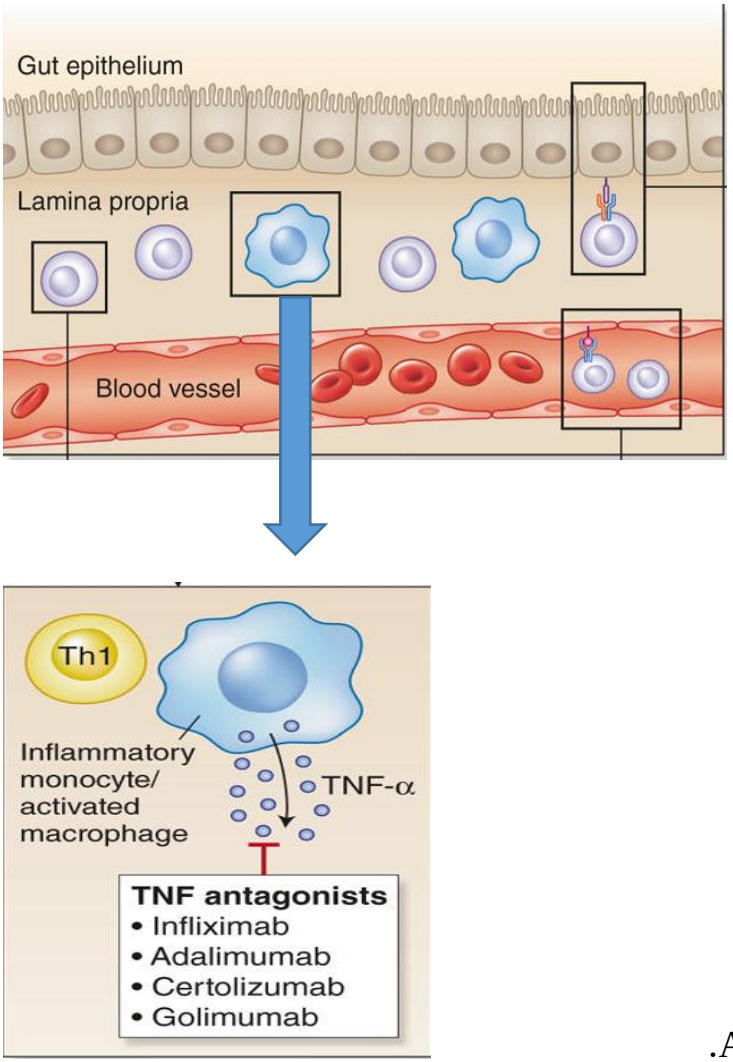
- هو جزء شدفة رابط للمستضد، يعمل بشكل مباشر ضد TNF-a ، و يستخدم فقط في علاج داء كرون.(84-87)

-يعطى بجرعة ثابتة تحت الجلد بجرعة تحميل 400 مغ،و تعاد في الأسابيع 2,4،و بجرعة صيانة 400 مغ كل 4 أسابيع.

Golimumab-4(غوليموماب) :

- ضد وحيد النسيلة IgG1 بشري، و يستخدم فقط في علاج التهاب الكولون القرحي.(88,89)

-يعطى تحت الجلد بجرعة ثابتة بجرعة تحميل 200 مغ في الأسبوع 0 ثم 100 مغ في الأسبوع 2 و جرعة صيانة 100 مغ كل 4 أسابيع.



الشكل (6) : آلية عمل Anti-TNF.

4-2-2- *العوامل المضادة ل إنتيغرين Anti-integrin:*

-الصنف الثاني من الأدوية البيولوجية المثبتة الفعالية في الداء المعوي الالتهابي .

-**الآلية** : بدلاً من حصر إنتاج السيتوكينات الالتهابية، يعمل هذا الصنف على **اعتراض هجرة الكريات البيض إلى موقع الالتهاب،** عن طريق **حصر الانتغرينات** (وهي مستقبلات عابرة للغشاء،توجد على مختلف الخلايا)، و تتواسط الانتغرينات عملية التصاق و ترميز و هجرة الخلية.(90,91)

-توجد الانتغرينات الفا 4 على الكريات البيض، و تتداخل مع جزيئات الالتصاق الخلوية على البطانة الوعائية ،

خاصةً (VCAM-1) و (MAdCAM-1) لتسمح بهجرة هذه الخلايا إلى موقع الإصابة.

-يتم تنظيم عبور جزيئات الالتصاق استجابةً للسيتوكينات الالتهابية، و تملك هذه الجزيئات ألفة خاصة للانتغرينات ألفا 4.

-تخضع الانتغرينات إلى تغيرات بنيوية لتفعيل وظيفتها الالتصاقية.(93)

-من خلال تثبيط الرابط بين الانتغرينات ألفا 4 و جزيئات الالتصاق الخلوية، تحصر مضادات الانتغرين هجرة الخلايا الالتهابية إلى موقع الالتهاب، و تقي من تفعيل شلال التهابي آخر.

–تعدّ هذه الأدوية أبطأ تأثيراً من أدوية Anti –TNF، و لكن في حال الاستجابة فإنها تحقق صيانةً ثابتةً لهدأة المرض.

1- Natalizumab (ناتاليزوماب) :

-ضدIgG4بشري مأشوب وحيد النسيلة، يعمل تجاه تحت الوحدة ألفا 4 من جزيئات الإنتيغرين.

-أول دواء من صنف أضداد الانتغرين، و إضافةً إلى حصر ألفا 4، فإنه يحصر كلاً من ألفا 4 بيتا 7 وألفا 4 بيتا 1.

-يضمن حصر الانتغرين ألفا4 أيضاً حصر الانتغرين ألفا 4 الهاجر إلى الجهاز العصبي المركزي :

*من خلال الارتباط بين ألفا 4 بيتا 1 و VCAM-1 .

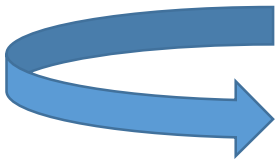
إضافةً إلى حصر الإنتيغرين ألفا الهاجر إلى السبيل الهضمي:

*من خلال الارتباط بين ألفا 4 بيتا 4 و1-MAdCAM.

- بسبب هذا الحصر المشترك، فإن دواءNatalizumabيستخدم كعلاج للتصلب اللويحي،

(95) إضافةً إلى داء كرون.(96,97)

- خف الحماس مؤخراً تجاه تطبيق هذا الدواء بعد تقارير تتحدث عن تطور اعتلال الدماغ المترقي متعدد البؤر بعد تطبيقه :



Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

وهي حالة عصبية قاتلة مزيلة للنخاعين، تسببها عدوى انتهازية بعد إعادة تفعيل فيروس (JC).

* لكن هذه الحالة كانت محصورةً عند الأشخاص المضعفين مناعياً، مثل مرضى عوز المناعة المكتسب (98,99)، و مازال هذا الدواء يستخدم لعلاج داء كرون، مع مراقبةٍ منتظمةٍ لإيجابية فيروس جي سي.(100)

-يعطى بالتسريب الوريدي بجرعة ثابتة 300 مغ كل 4 أسابيع.

2- Vedolizumab (فيدوليزوماب) :

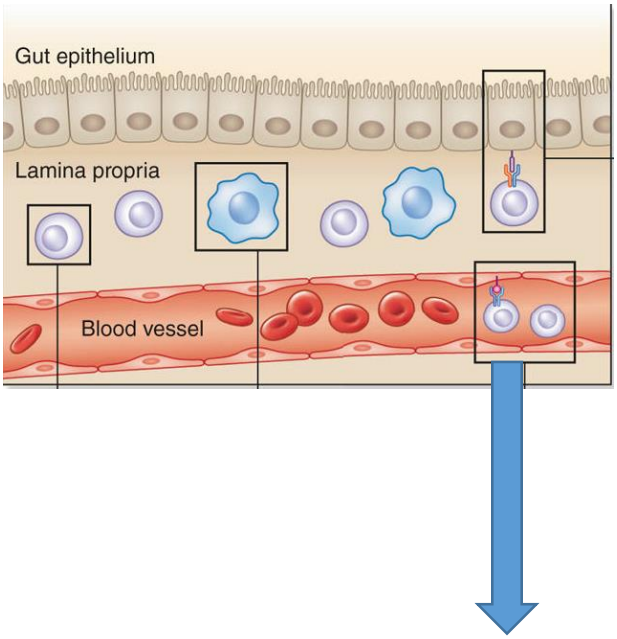
- ضد IgG-1 بشري وحيد النسيلة، يقوم بحصر ألفا 4 بيتا 7 (بشكل خاص) الموجود على سطح خلايا السبيل الهضمي و الجهاز الصفراوي من خلال التداخل مع (MAdCAM-1) ، من دون التأثير في الجهاز العصبي المركزي.(101)

- أكثر أماناً من ناتاليزوماب فيما يخص(PML) لأنه لا يؤثر في الجهاز العصبي المركزي.

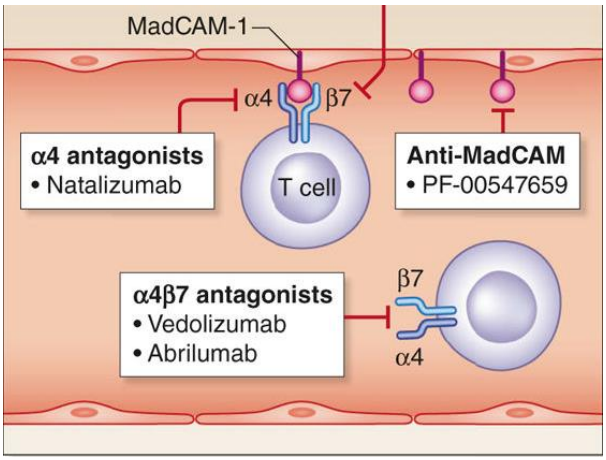
-يستخدم في علاج التهاب الكولون القرحي (102) و داء كرون (103) ، مع فعالية أكبر في علاج التهاب الكولون القرحي.(104)

-يعطى بالتسريب الوريدي بجرعة ثابتة بجرعة تحميل 300 مغ في الأسابيع 0,2,6،ثم بجرعة صيانة 300 مغ كل 8 أسابيع.

-التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً التهاب الجيوب و التهاب البلعوم الأنفي.



الشكل (7) : آلية عملAnti-integrin .



4-2-3-العوامل المضادة للإنترلوكينات23/12 تحت الوحدة ب40 Anti-IL-12/23 p40 subunit :

-الصنف **الأحدث** من الأدوية البيولوجية في علاج الداء المعوي الالتهابي، و يثبط تحت الوحدة ب 40 المشتركة.

–Ustekinumab(أوستيكينوماب) :

–ضد IgG بشري يربط تحت الوحدة Subunit p40 المشتركة بين الأنترلوكين -12 و الأنترلوكين -23 .

-يعدّ الدواء الوحيد المتوفر حالياً من هذا الصنف،و يستخدم في علاج داء كرون و التهاب الكولون القرحي.

-كانت نتائج تطبيق هذا الدواء أسوأ عند المرضى غير المستجيبين على علاج Anti-TNF سابق.

-يعتقد أن الفائدة العلاجية لهذا الدواء متعلقة بحصر أنترلوكين- 23 أكثر من حصر أنترلوكين-12.(105)

-أكدت دراسات عدة الترابط المهم بين آلية داء كرون و مورثة مستقبل أنترلوكين-23 (106)، و أظهرت الموجودات أن انترلوكين-23 يلعب دوراً هاماً في استجابة الخلايا التائية المساعدة(17) في الداء المعوي الالتهابي.

-جرعة التحميل:

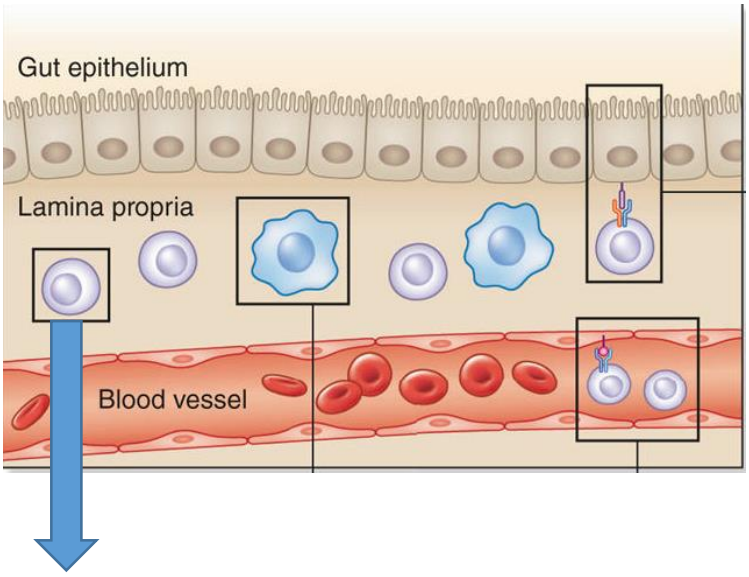
الأسبوع 0 : الجرعة وريدياً حسب وزن الجسم

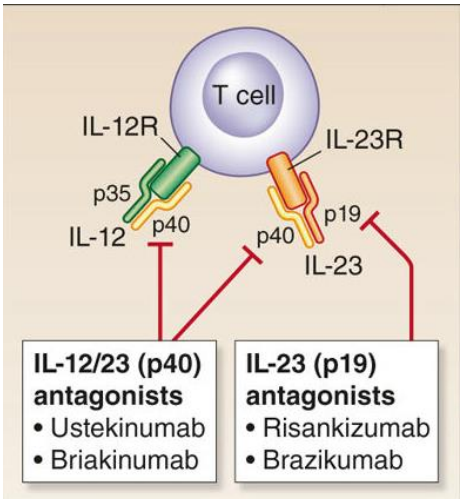
الوزن < 55 كغ : 260 مع

الوزن بين 55 كغ و85 كغ : 390 مع

الوزن > 85 كغ : 520 مع

-جرعة الصيانة (90) مغ تحت الجلد كل 8 أسابيع.





الشكل (8) : آلية عمل Anti-IL-12/23 P40 subunit .

4-3- استراتيجيات تحسين الاستجابة على العلاج البيولوجي :

4-3-1- العلاج المبكر ب Anti-TNF :

- أظهرت إحدى الدراسات على,Certolizumab, أن العلاج المبكر ب Anti-TNF (خلال سنتين من التشخيص) ترافق مع معدل استجابة أعلى من العلاج المتأخر(5 سنوات من التشخيص)

-في دراسة أجريت على (133) مريضاً داء كرون فعال مشخص حديثاً.

– المجموعة الأولى تلقت Azathioprine + Infliximab بشكل مبكر.

_ المجموعة الثانية تلقت العلاج التقليدي Prednisone + Azathioprine

و من ثم Infliximab.(107)

وفي نهاية السنة الأولى, (62%) من مرضى المجموعة الأولى التي تلقت العلاج البيولوجي بشكل مبكر دخلوا في مرحلة الهدأة, مقارنةً ب (42%) من مرضى المجموعة الثانية التي تلقت العلاج التقليدي دخلوا في مرحلة الهدأة.

وبعد سنتين من العلاج ,(73%) من مرضى المجموعة الأولى (المشاركة المبكرة)، حققت بالتنظير شفاءً كاملاً بالمخاطية, مقارنةً ب(30%) فقط من مرضى المجموعة الثانية التي طبقت العلاج التقليدي.

4-3-2- مشاركة Anti-TNF مع معدّلات المناعة Immunomodulators :

-من الأدوية المعدّلة للمناعة:

- 6-Mercaptopurine , Azathioprine
- Methotrexate
- Cyclosporine
-Tacrolimus
-Tofacitinib

- أكدت دراسات عديدة الفائدة من مشاركة Anti-TNF مع معدّلات المناعة سواءً

في تحقيق الهدأة أو الصيانة، لأن معدّلات المناعة تخفض من إنتاج الأضداد الدوائية ضد الدواء، و بالتالي ترفع من المستوى العلاجي للدواء في المصل، إضافةً إلى أنها تعاكس الحدثية الالتهابية للداء المعوي الالتهابي بآلية مختلفة.

- في دراسة تم فيها تطبيق Infliximab,Adalimumab,Certolizumab,

على الأقل بالنسبة إلى Infliximab ،تم إثبات أن مشاركةInfliximab + Azathioprine

حقق معدل أعلى للهدأة مقارنةً بالعلاج الأحادي(Azathioprine)

أو (Infliximab) على حدٍّ سواء.(108)

4-3-3- مراقبة المستوى العلاجي للدواء و الأضداد الدوائية:

-عندما تكون الاستجابة غير كافية على الدواء البيولوجي, يجب إجراء اختبار المستوى العلاجي للدواء المطبق و الأضداد الدوائية.(109,110)

-نميز الحالات التالية في الاستجابة غيرالكافية :

1-المستوى العلاجي للدواء **منخفض** + أضداد **منخفضة** ⟸ رفع الجرعة الدوائية .

2-المستوى العلاجي للدواء **سوي** + أضداد **منخفضة** ⟸ تغيير الصنف الدوائي.(111)

3-المستوى العلاجي للدواء **منخفض** + أضداد **عالية** ⟸ إضافة معدّلات المناعة أو تغييير إلىAnti-TNFآخر.

-أحياناً تكون الأضداد الدوائية عابرة أو يتم التغلب عليها بإضافة معدّلات المناعة.(67)

- المستوى العلاجي لInfliximabأعلى من 5 نانو غرام/مل.

- المستوى العلاجي لAdalimumab من 5-7 نانو غرام/مل.

4-3-4- Treat – to – target:

-لقد تطور هدف العلاج من تراجع الأعراض السريرية إلى الشفاء تنظيرياً بما يسمى ب (عالج وصولاً إلى الهدف).

-الحدثية الالتهابية الثابتة، حتى من دون أعراض، ستؤدي غالباً إلى أذية بنيوية غير عكوسة في الأمعاء و بالتالي إلى اختلاطات و نتائج أسوأ.

-أظهرت الدراسات على العلاج البيولوجي أن الشفاء تنظيرياً، ترافق مع تحسن النتائج على المدى الطويل.(92)

- في دراسة على (244) مريضاً داء كرون مشخص حديثاً (وسطياً أقل من سنة واحدة)، قسموا إلى مجموعتين: مجموعة المراقبة الحثيثة، أو الصارمة (مراقبة سريرية مع مشعرات التهابية)، و مجموعة العلاج التقليدي(مراقبة سريرية فقط) (94).

في مجموعة المراقبة الحثيثة، تم رفع الجرعة الدوائية حسب ارتفاعCalprotectin, CRP, مشعر فعالية داء كرون.

وفي نهاية السنة الأولى : (46%) من مجموعة المراقبة الحثيثة، حققوا هدأة سريرية و تنظيرية مقارنةً ب(30%) من مجموعة العلاج التقليدي.

القسم الثاني

الدراسة العملية

الفصل الخامس

5-1-خلفية البحث وأهدافه:

يضم الداء المعوي الالتهابي مرضين أساسيين هما : التهاب الكولون القرحي، و داء كرون ، و لكل منهما خصائص سريرية و مرضية مميزة.

يقدر معدل وقوع الداء المعوي الالتهابي في الولايات المتحدة ب 19.2 حالة لكل 100.000 شخص بالنسبة إلى التهاب الكولون القرحي, و ب 20.2 حالة لكل 100.000 شخص بالنسبة لداء كرون، أما معدلات الانتشار في الشرق الأوسط وآسيا فهي أقل من ذلك.

و لوحظ ارتباط مهم بين معدل وقوع الداء المعوي الالتهابي، والعديد من العوامل مثل: العمروالجنس والمتغيرات الجغرافية والموسمية .

و يعد العلاج البيولوجي أحد أهم الخطوط العلاجية المستخدمة في معالجة الأمراض المناعية بما فيها الداء المعوي الالتهابي، و قد أثبت ذلك في دراسات عديدة، و لكن لم يتم حتى الآن دراسة العلاقة بين فعالية العلاج البيولوجي و توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي، و من هنا تأتي أهمية هذا البحث لدراسة فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

يهدف هذا البحث إلى الأمور الآتية :

تحديد فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي ، و المقارنة بين النتائج حسب توضع الإصابة و الدواء البيولوجي المطبق ، و في حال أثبت ذلك

يمكن الاستفادة من الدراسة في تطبيق دواء بيولوجي محدد لمرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

مكان البحث :

مستشفى المواساة الجامعي التابعة لوزارة التعليم العالي في الجمهورية العربية السورية.

مدة البحث : من 2021/1/1م وحتى 2022/1/1م.

تصميم البحث : دراسة حشدية مستقبلية لمعرفة فعالية العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة.

2-5- المواد و الطرائق :

المرضى المقبولون في الشعبة الهضمية و المراجعون للعيادة الهضمية، الذين تلقوا العلاج البيولوجي في مستشفى المواساة الجامعي ،

و كانت **معايير القبول** :

1-العمر 18 سنةً أو أكثر.

2-المرضى المشخص لهم داء كرون و التهاب كولون قرحي بناءً على الموجودات السريرية و المخبرية و التنظيرية والخزعات، و الذين لديهم هجمة متوسطة إلى شديدة حسب مشعر هارفي برادشو ≤ 8 نقاط عند مرضى داء كرون ومشعر مايو ≤ 6 نقاط عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

معايير الاستبعاد :

1-المرضى الذين لديهم قصور قلب.

2-المرضى الذين لديهم خباثة حالية.

3-المرضى الذين لديهم آفات مزيلة للنخاعين (تصلب لويحي).

4-العمر أقل من 18 سنة.

5-المرضى الذين رفضوا المشاركة في الدراسة.

مراحل العمل :

بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض والاستجواب والفحص السريري ونفي الإصابة الإنتانية الفعّالة تم تطبيق الأدوية البيولوجية وفق البروتوكول العالمي المطبق في مستشفى المواساة الجامعي لأول مرة عند المرضى ومتابعة المرضى وعددهم (43 مريضاً) موزعين على (22 مريضاً داء كرون) و (21 مريضاً التهاب كولون قرحي) مدة 48 اسبوعاً بدءاً من الهدأة و متابعةً بالصيانة (في حال التأكد من الهدأة) كالآتي :

عند المرضى الذين حدثت لديهم استجابة سريرية بعد العلاج المحدث للهدأة، تم البدء بعلاج الصيانة وفق البروتوكول المبين في الجدول(1).

و تم تعريف **الاستجابة السريرية** كالآتي :

عند مرضى داء كرون انخفاض مشعر هارفي برادشو ≤ 3 نقاط عن الرقم القاعدي أو أن يكون أقل من 5 نقاط.

و عند مرضى التهاب الكولون القرحي انخفاض مشعر مايو الجزئي، (من دون تنظير) ≤ 2 نقطة.

و تم تقييم المريض خلال علاج الصيانة بإجراء تعداد الدم العام (CBC)و البروتين الارتكاسي سي(CRP)قبل كل جرعة.

تم تحديد موضع الإصابة في الأنبوب الهضمي لكل مريض بناءً على آخر تنظير هضمي قبل البدء بالعلاج البيولوجي.

بعد 48 أسبوعاً، تم تقييم مرضى داء كرون حسب مشعر هارفي برادشو ومرضى التهاب الكولون القرحي حسب مشعر مايو (الكامل / الجزئي)، والمقارنة بين النتائج حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

تم تقييم مرضى التهاب الكولون القرحي الذين رفضوا إجراء التنظير الهضمي(14 مريضاً من أصل 21 مريضاً) حسب مشعر مايو الجزئي.

وقسم المرضى إلى **مجموعتين** :

1-مجموعة التهاب الكولون القرحي (21 مريضاً).

2-مجموعة داء كرون (22 مريضاً).

وتمت دراسة فعالية العلاج البيولوجي عند كل مجموعة من المجموعتين السابقتين حسب توضع الإصابة في الأنبوب الهضمي.

تحليل البيانات :

فرغت البيانات من الاستمارات ضمن ملف الإكسيل، و أجريت الإحصاءات البسيطة الخاصة ، و عدّت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 مهمة إحصائياً.

1-الإحصاء الوصفي :

- قمنا بدراسة النسب المئوية و التكرارات.

- استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي، و الانحراف المعياري).

2-الإحصاء الاستدلالي :

لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية، قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

-اختبار كاي التربيعي(كاي –سكوير) لدراسة الاختلاف بين النتغيرات.

-اختبار سبيرمان لتقييم الارتباط بين المتغيرات.

-اختبار كروسكال واليس و اختبار مان ويتني لدراسة الاختلاف بين المتوسطات.

5-3- النتائج :

5-3-1- حجم العينة :

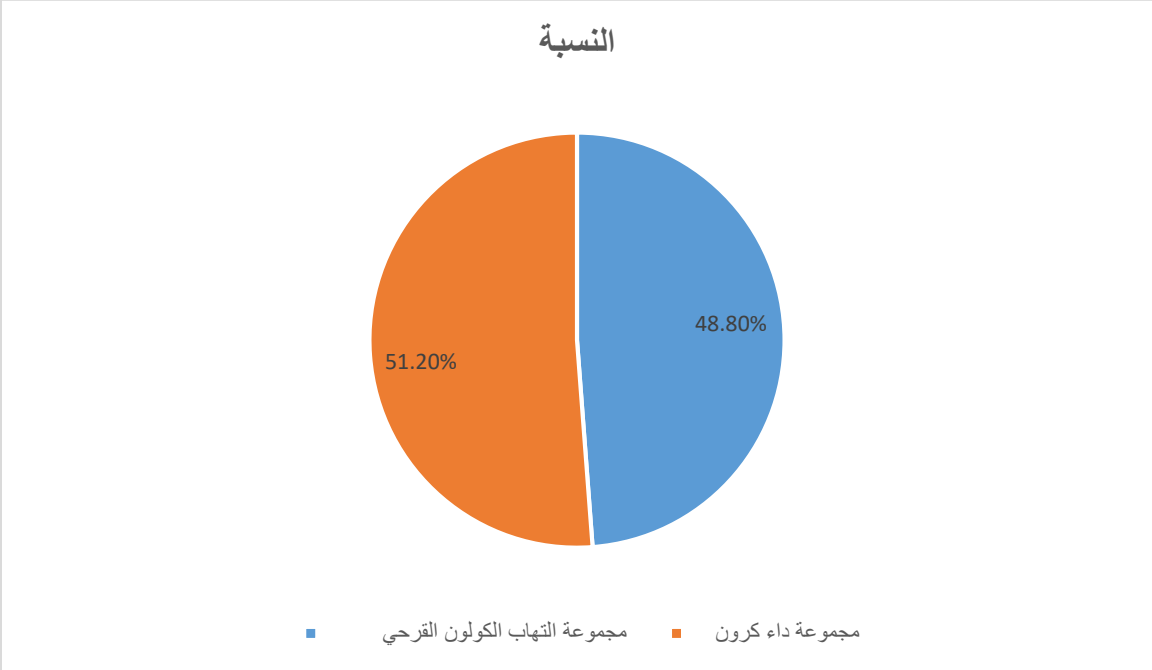
بلغ عدد مرضى الداء المعوي الالتهابي المشمولين في الدراسة (43) مريضاً، موزعين على (21) مريضاً التهاب كولون قرحي و (22) مريضاً داء كرون.

5-3-2- توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي :

يظهر الجدول (5) توزع المرضى حسب المجموعتين : مجموعة مرضى التهاب الكولون القرحي و مجموعة مرضى داء كرون :

الجدول (5) : توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي.

	العدد	النسبة
مجموعة التهاب الكولون القرحي	21	%48.8
مجموعة داء كرون	22	%51.2

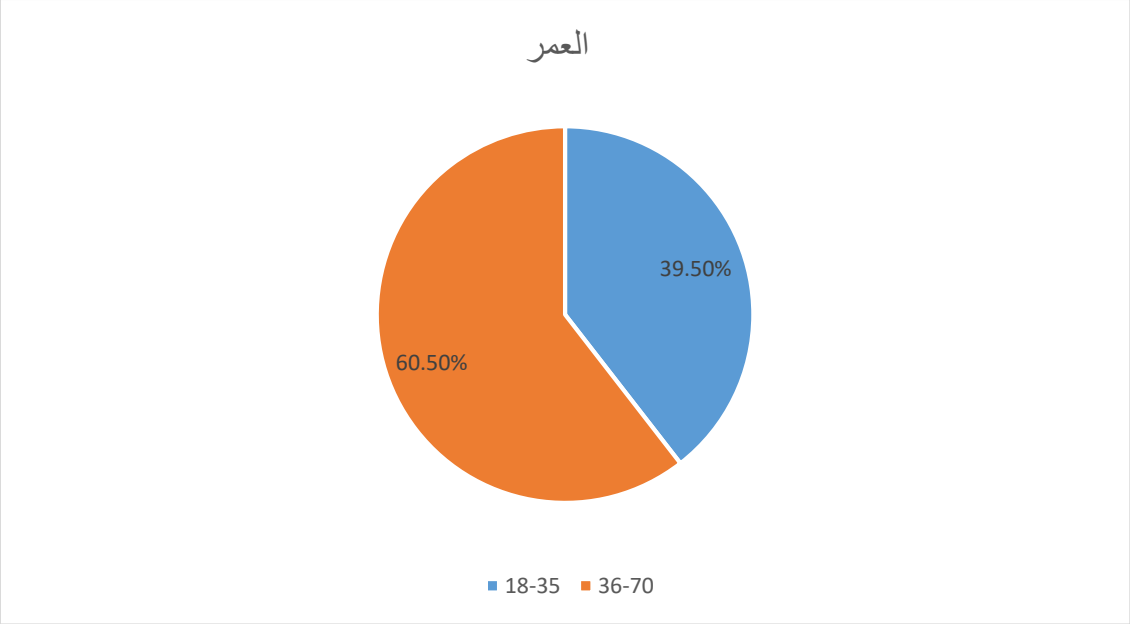


الشكل البياني (9) : توزع المرضى حسب الداء المعوي الالتهابي.

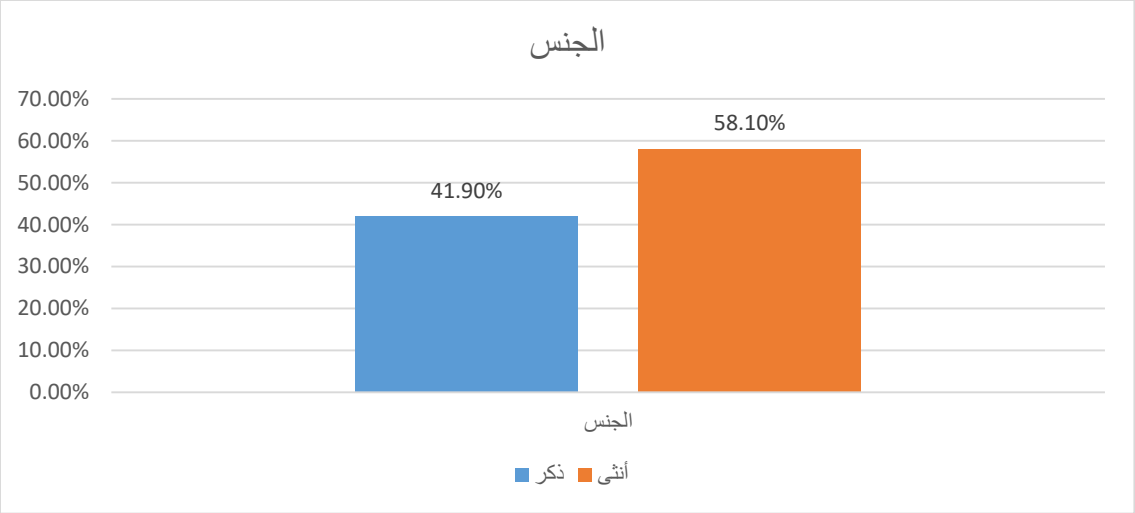
5-3-3- توزع المرضى حسب العمر و الجنس و التدخين و الأمراض المزمنة و مدة الإصابة و الموجودات خارج الهضمية :

العمر

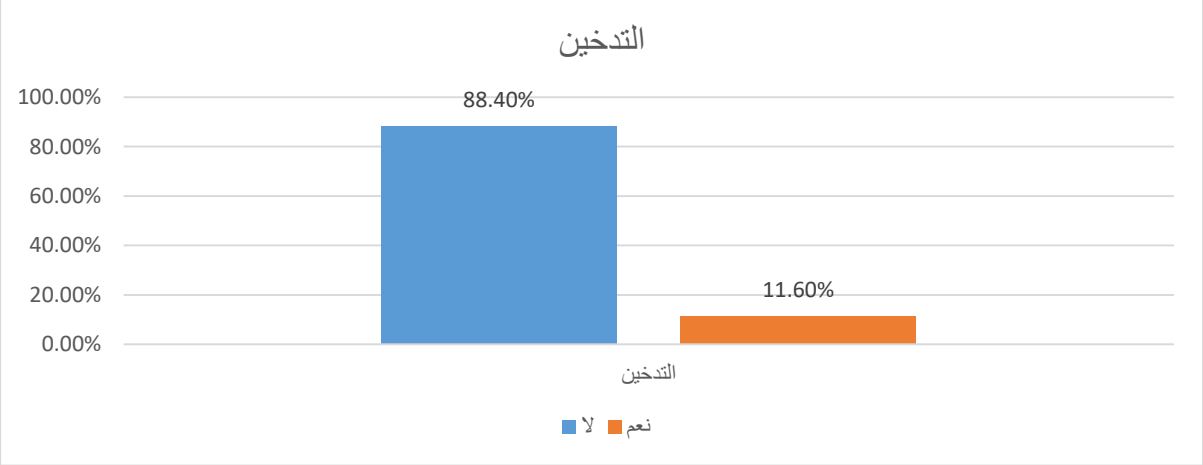
المتوسط	**36.8140**
الانحراف المعياري	**13.07898**



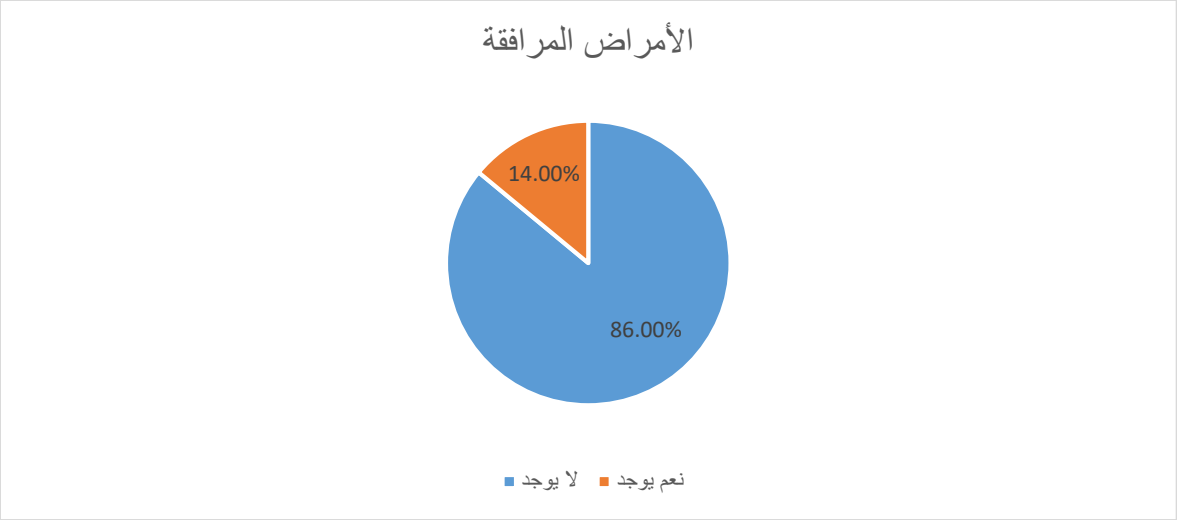
الشكل البياني (10) : توزع المرضى حسب العمر.



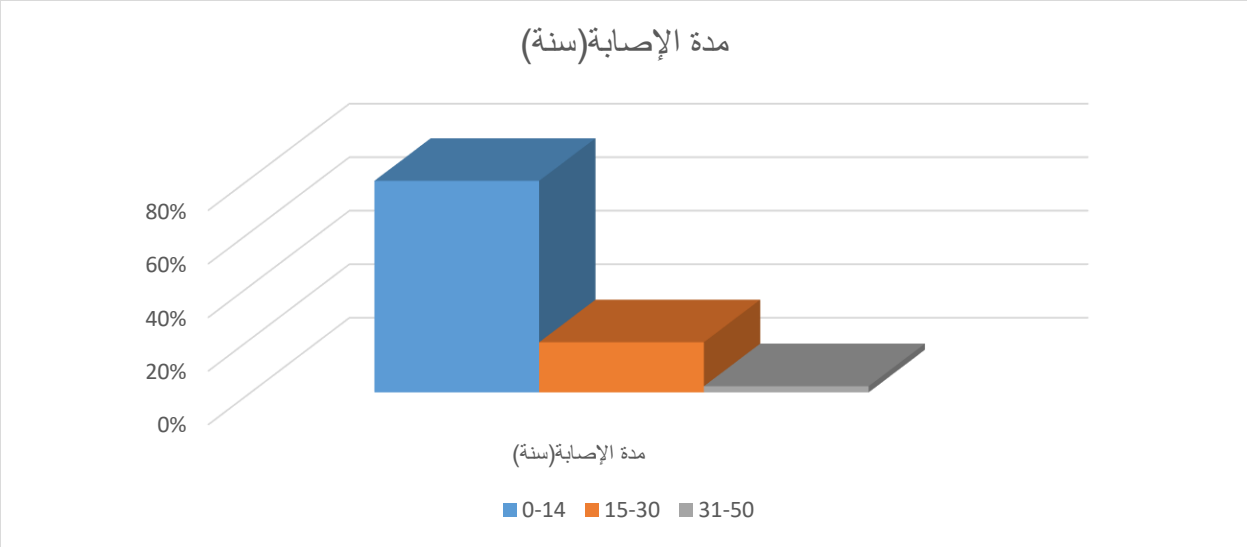
الشكل البياني (11) : توزع المرضى حسب الجنس.



الشكل البياني (12) : توزع المرضى حسب التدخين.

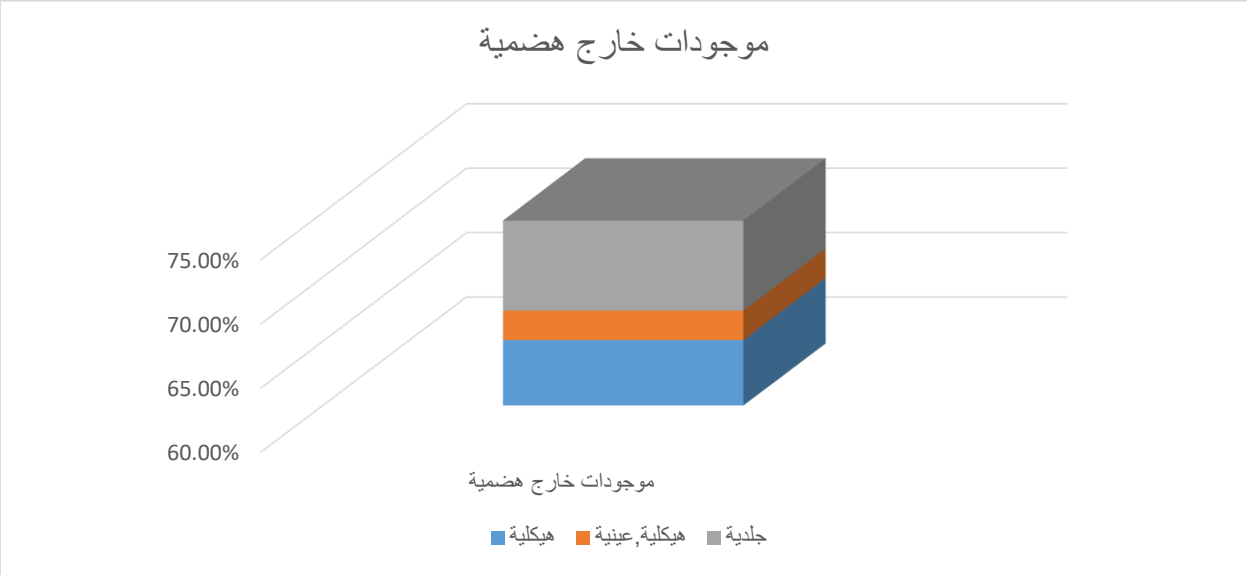


الشكل البياني (13) : توزع المرضى حسب الأمراض المرافقة.

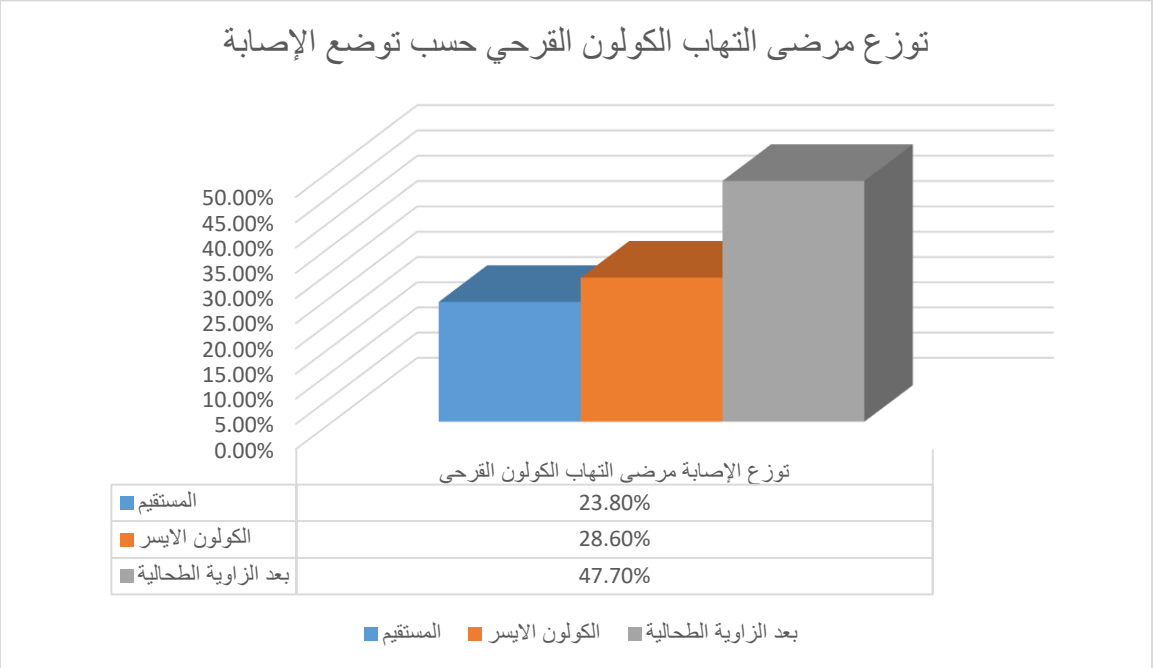


الشكل البياني (14) : توزع المرضى حسب مدة الإصابة(سنة).

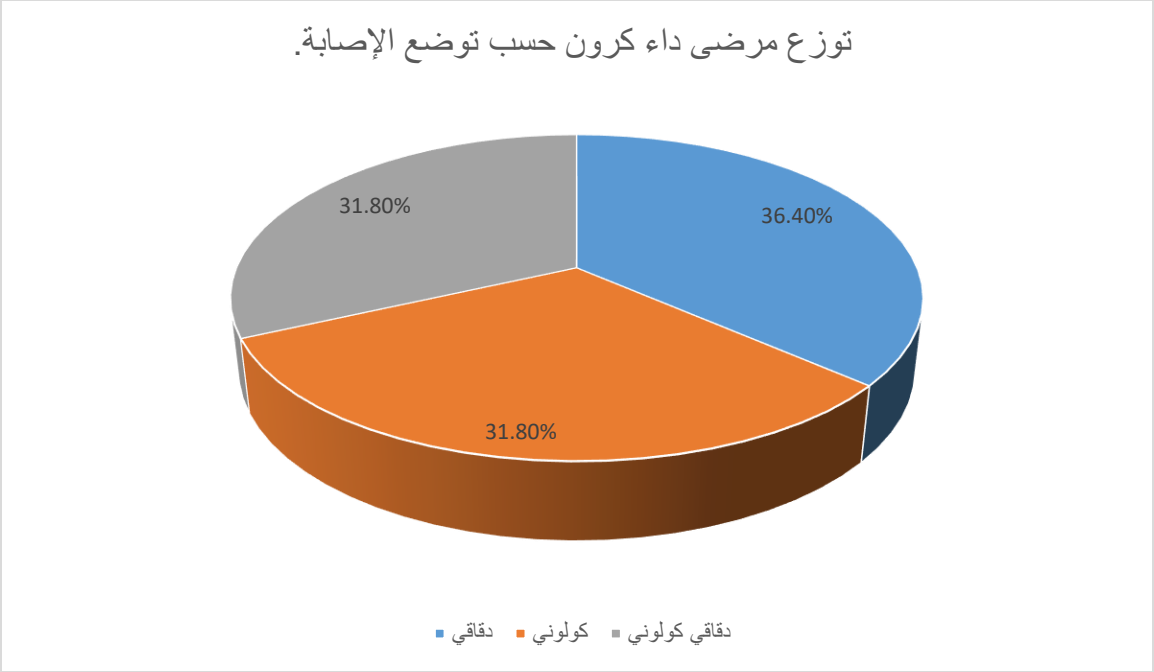
الشكل البياني (15) : توزع المرضى حسب الموجودات خارج الهضمية.



5-3-4- توزع المرضى حسب توضع الإصابة :



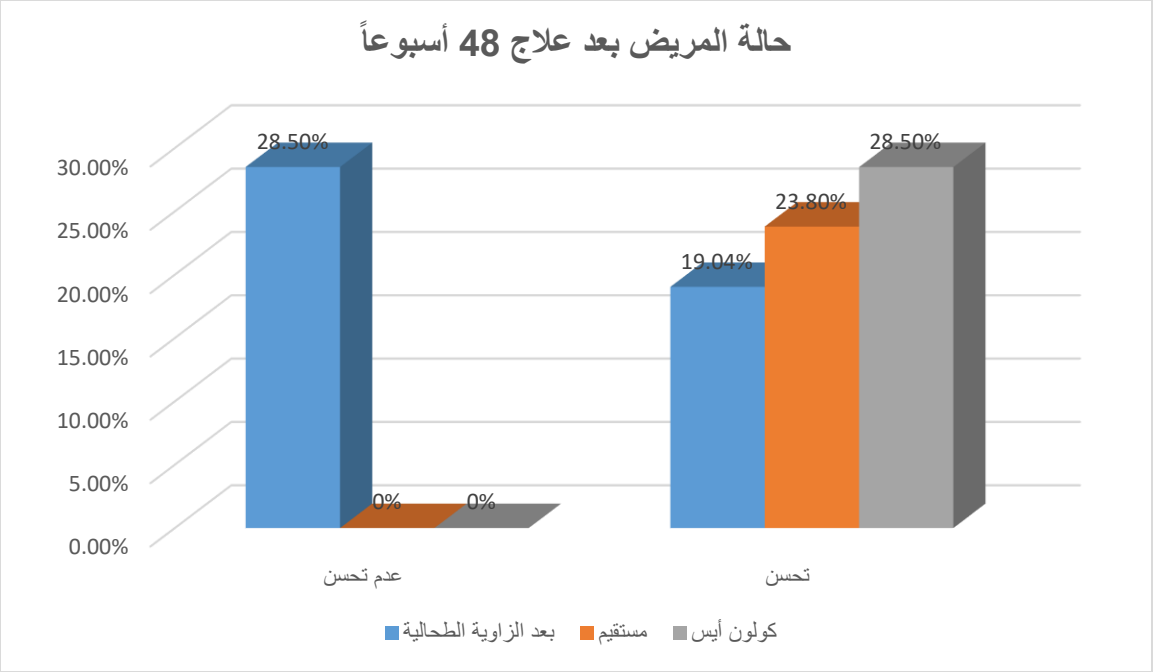
الشكل البياني (16) : توزع مرضى التهاب الكولون القرحي (21 مريضاً) حسب توضع الإصابة.



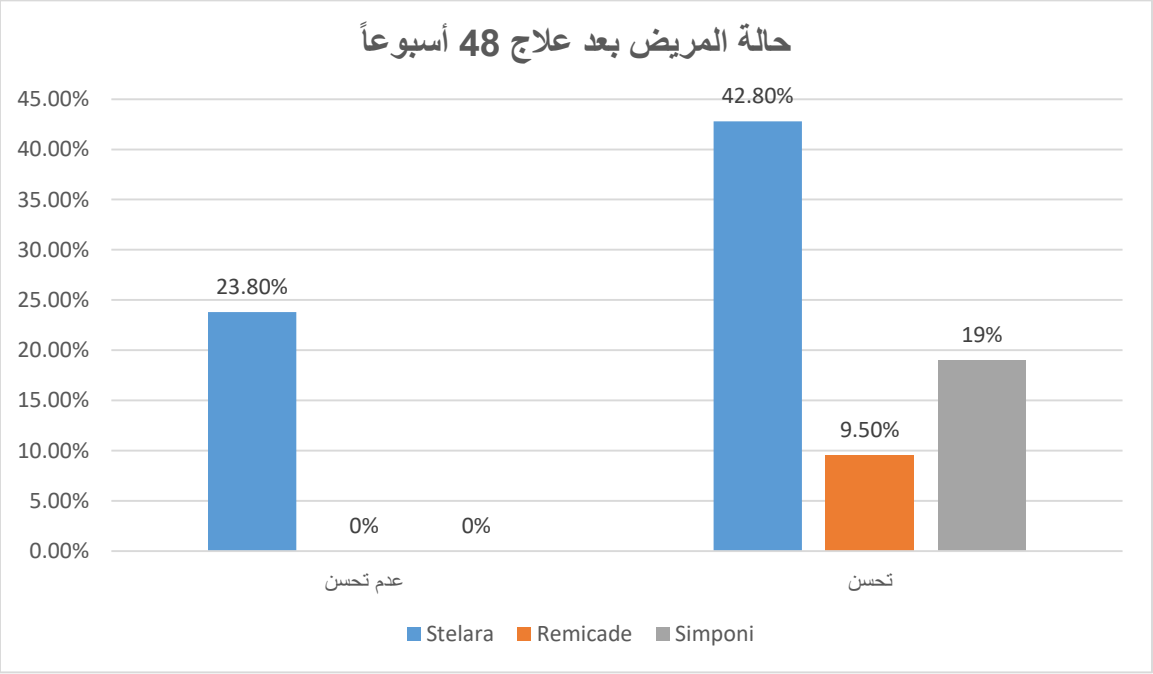
الشكل البياني (17) : توزع مرضى داء كرون(22 مريضاً) حسب توضع الإصابة.

5-3-5- العلاقة بين حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً، و توضع الإصابة و الدواء البيولوجي المطبق :

المجموعة الأولى : مرضى التهاب الكولون القرحي(21 مريضاً) :

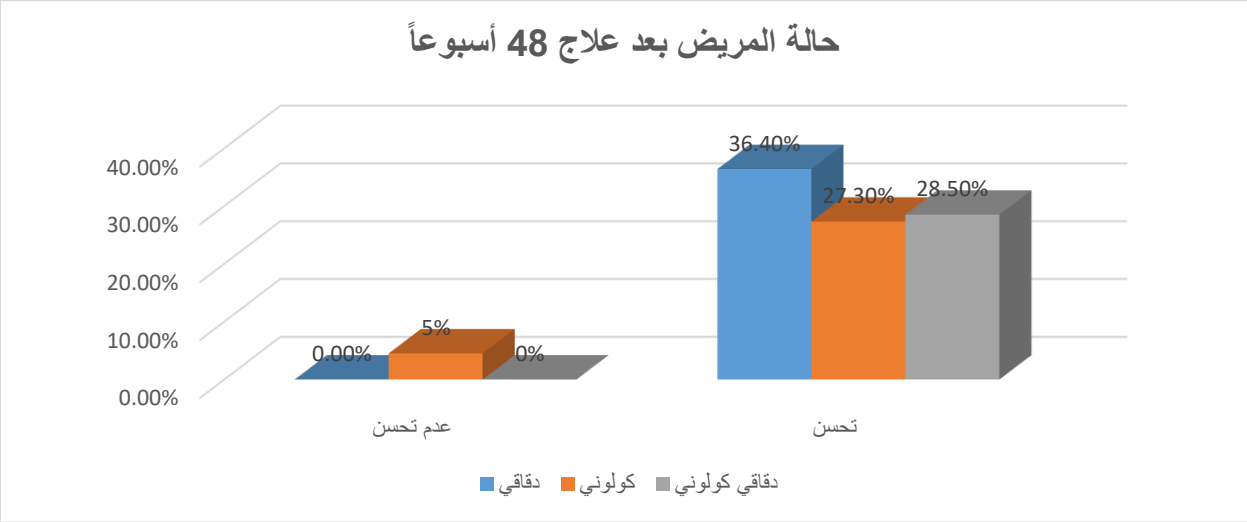


الشكل البياني(18) : العلاقة بين حالة مريض التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً وتوضع الإصابة .

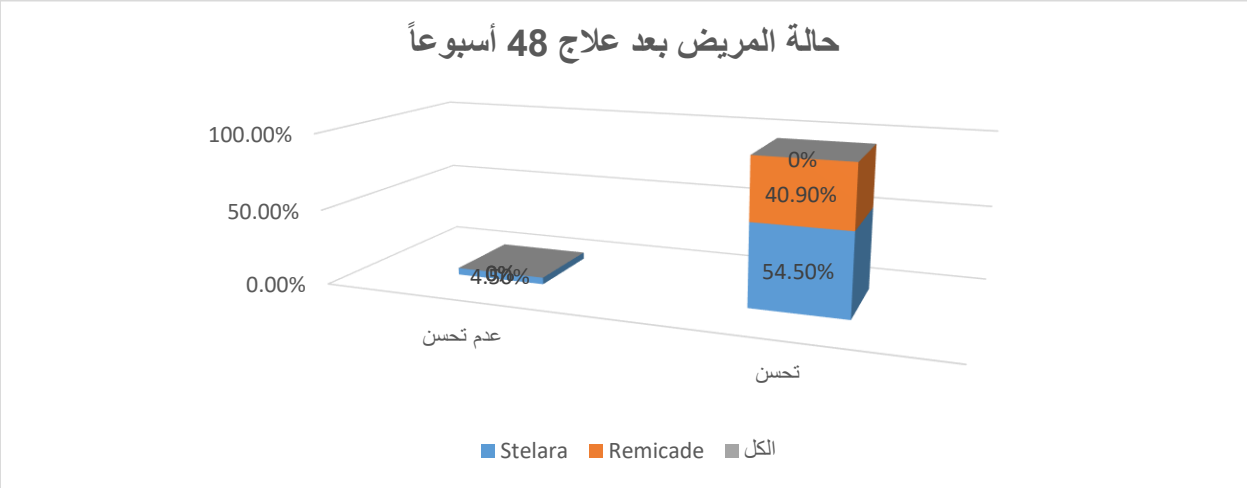


الشكل البياني (19) : العلاقة بين حالة مريض التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً والدواء البيولوجي المطبق.

المجموعة الثانية: مجموعة مرضى داء كرون(22 مريضاً):



الشكل البياني (20) : العلاقة بين حالة مريض داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً، و توضع الإصابة .



الشكل البياني (21) : العلاقة بين حالة مريض داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً، و الدواء البيولوجي المطبق.

5-3-6- توزع مرضى التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر مايو :

الجدول (6) : توزع مرضى التهاب الكولون القرحي بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر مايو.

عدد النقاط	العدد	النسبة
2-0 نقطة	12	%57.1
5-3 نقاط	4	%19.04
10-6 نقاط	3	%14.2
10< نقاط	2	%9.5

5-3-7- توزع مرضى داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر هارفي برادشو :

الجدول (7) : توزع مرضى داء كرون بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر هارفي برادشو.

عدد النقاط	العدد	النسبة
5> نقاط	20	%91
7-5 نقاط	1	%4.5
16-8 نقطة	0	%0.0
16< نقطة	1	%4.5

5-4- التحليل الإحصائي :

5-4-1- التحليل الإحصائي لمجموعة مرضى التهاب الكولون القرحي:

الجدول (8) : العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والمتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي:

		حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً				
		عدم تحسن		تحسن		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
العمر(سنة)	18-35	2	9.5%	5	23.8%	0.700980
	36-70	4	19.1%	10	47.6%	
الجنس	ذكر	1	4.8%	6	28.6%	0.612616
	انثى	5	23.8%	9	42.9%	
التدخين	لا	6	28.6%	15	71.4%	
	نعم	0	0.0%	0	0.0%	
الأمراض المزمنة	لا يوجد	6	28.6%	12	57.1%	0.526316
	نعم يوجد	0	0.0%	3	14.3%	
توضع الإصابة	بعد الزاوية الطحالية	6	28.5%	4	19.04%	**0.035674**
	مستقيم	0	0.0%	5	23.8%	
	كولون ايسر	0	0.0%	6	28.5%	
مدة الإصابة (سنة)	0-14	4	19%	10	47.5%	0.404638
	15-30	2	9.5%	4	19%	
	31-50	0	0.0%	1	4.8%	
موجودات خارج هضمية	هيكلية	6	28.6%	10	47.6%	0.269146
	هيكلية ,عينية	0	0.0%	0	0.0%	
	جلدية	0	0.0%	2	9.5%	
	لا يوجد	0	0.0%	3	14.3%	
	هيكلية ,وعائية	0	0.0%	0	0.0%	
الدواء البيولوجي المطبق	Stelara	5	23.8%	9	42.8%	0.154380
	Remicade	0	0.0%	2	9.5%	
	Simponi	0	0.0%	4	19.0%	
	الكل	1	4.8%	0	0.0%	

و تمت دراسة العلاقة بين المتغيرات التالية كل منها على حدة بالنسبة إلى حالة مريض التهاب الكولون القرحي لمعرفة وجود علاقة بين هذه المتغيرات.

وأظهرت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لاتوجد علاقة بين العمر،والجنس،وحالة التدخين،ووجود أمراض مزمنة،و مدة الإصابة،و الدواء المطبق،و الموجودات خارج الهضمية وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً من تطبيق المعالجة حيث كانت قيم P كلها أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد دلالة إحصائية ،و لا توجد علاقة, كما موضح في الجدول(8).

إلا أنه كانت قيمة P لموضع الإصابة بالنسبة لحالة المريض بعد 48 أسبوعاً 0.035674 وهي أقل من 0.05 وبالتالي توجد دلالة إحصائية ،و توجد علاقة بين موضع الإصابة وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً. و تحسن 71.3% من المرضى، وكان 19.04% لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية، و28.5% في الكولون الايسر، و23.8% في المستقيم، ولم يتحسن 28.5% من المرضى الذين لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية.

الجدول(9) : العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى التهاب الكولون القرحي وموضع الإصابة:

		الدواء البيولوجي المطبق								
		Stelara		Remicade		Simponi		الكل		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
توضع الإصابة	بعد الزاوية الطحالية	7	33.3%	0	0.0%	2	9.5%	1	4.8%	0.169298
	مستقيم	3	14.3%	2	9.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	كولون ايسر	4	19.1%	0	0.0%	2	9.5%	0	0.0%	

وتمت دراسة العلاقة بين الدواء المطبق وموضع الإصابة، ولم تكن هنالك دلالة إحصائية ،و قد كانت قيمة P أكبر من 0.05 ، وبالتالي لا توجد علاقة. كما في الجدول (9).

الجدول (10) : متوسطات مشعر مايو حسب المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي :

		الوسيط	الانحراف المعياري	قيمةp
العمر(سنة)	18-35	3	3	0.901802
	36-70	3	3	
الجنس	ذكر	3	3	0.431968
	انثى	3	3	
التدخين	لا	3	3	
	نعم	.	.	
الأمراض المزمنة	لا يوجد	3	3	0.875129
	نعم يوجد	2	1	
توضع الإصابة	بعد الزاوية الطحالية	5	4	0.388658
	مستقيم	2	1	
	كولون ايسر	2	1	
مدة الإصابة (سنة)	0-14	4	3	0.653231
	15-30	2	1	
	31-50	1	.	
موجودات خارج هضمية	هيكلية	3	3	0.293967
	هيكلية ,عينية	.	.	
	جلدية	2	1	
	لا يوجد	2	1	
	هيكلية ,وعائية	.	.	
الدواء البيولوجي المطبق	Stelara	3	3	0.290178
	Remicade	3	0	
	Simponi	2	1	
	الكل	9	.	

وقمنا أيضاً بدراسة الفروق بين متوسطات مشعر مايو، ولم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين المتوسطات حسب المتغيرات السابقة ،و قد كانت قيم P كلها غير دالة إحصائياً حسب الجدول (10).

الجدول (11) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والدواء المُطبق، وتوضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون التقرحي :

		توضع الإصابة	الدواء البيولوجي المطبق	حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً
توضع الإصابة	Correlation Coefficient	1.000		
	قيمةp	.		
الدواء البيولوجي المطبق	Correlation Coefficient	.048	1.000	
	قيمةp	.840	.	
حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً	Correlation Coefficient	.544*	.156	1.000
	قيمةp	**.013**	.499	.

وبدراسة علاقة الارتباط لسبيرمان، وجدنا أن هناك ارتباطاً بين حالة المريض، وتوضع الإصابة،و كانت قيمة P= 0.013 وكان الارتباط إيجابياً جيداً ولم تكن هنالك أي علاقة ارتباط مع الدواء المطبق لأن قيمة P غير دالة إحصائياً، أي أكبر من 0.05 بناءً على الجدول (11).

5-4-2- التحليل الإحصائي لمجموعة مرضى داء كرون:

الجدول (12) : العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والمتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى داء كرون :

		حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً				
		عدم تحسن		تحسن		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
العمر(سنة)	18-35	1	4.5%	9	40.9%	0.217391
	36-70	0	0.0%	12	54.5%	
الجنس	ذكر	1	4.5%	10	45.5%	0.478261
	انثى	0	0.0%	11	50.0%	
التدخين	لا	1	4.5%	16	72.7%	0.435366
	نعم	0	0.0%	5	22.7%	
الأمراض المزمنة	لا يوجد	1	4.5%	18	81.8%	0.566501
	نعم يوجد	0	0.0%	3	13.6%	
مدة الإصابة (سنة)	0-14	1	4.5%	19	86.4%	0.647854
	15-30	0	0.0%	2	9.1%	
	31-50	0	0.0%	0	0.0%	
توضع الإصابة	دقاقي	0	0.0%	8	36.4%	0.553428
	كولوني	1	4.5%	6	27.3%	
	دقاقي كولوني	0	0.0%	7	31.8%	
موجودات خارج هضمية	هيكلية	1	4.5%	11	50.0%	0.793444
	هيكلية ,عينية	0	0.0%	1	4.5%	
	جلدية	0	0.0%	1	4.5%	
	لا يوجد	0	0.0%	7	31.8%	
	هيكلية ,وعائية	0	0.0%	1	4.5%	
الدواء البيولوجي المطبق	Stelara	1	4.5%	12	54.5%	0.845620
	Remicade	0	0.0%	9	40.9%	
	الكل	0	0.0%	0	0.0%	
سلوك المرض	التهابي	0	0.0%	7	31.7%	0.438291
	داء ما حول الشرج	0	0.0%	1	4.6%	
	مضيق	0	0.0%	1	4.6%	
	نافذ	0	0.0%	2	9.1%	
	نافذ ,داء ما حول الشرج	0	0.0%	3	13.6%	
	مضيق ,نافذ ,داء ما حول الشرج	0	0.0%	2	9.1%	
	مضيق ,نافذ	1	4.6%	5	22.7%	

وتمت دراسة العلاقة بين المتغيرات التالية كل منها على حدة بالنسبة إلى حالة مريض داء كرون لمعرفة وجود علاقة بين هذه المتغيرات.

وأظهرت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لا توجد علاقة بين العمر،و الجنس،و حالة التدخين،و وجود أمراض مزمنة،و مدة الإصابة،و الدواء المطبق،والموجودات خارج الهضمية،وموضع الإصابة، وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً من تطبيق المعالجة،و قد كانت قيم P كلها أكبر من 0.05،وبالتالي لا توجد دلالة إحصائية،و لا توجد علاقة، كما هو في الجدول (12)

الجدول (13) : متوسطات مشعر هارفي برادشو حسب المتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة إلى مرضى داء كرون :

		الوسيط	الانحراف المعياري	قيمةp
العمر(سنة)	18-35	2	1	0.999
	36-70	2	1	
الجنس	ذكر	2	1	0.606318
	انثى	2	1	
التدخين	لا	2	1	0.879547
	نعم	2	1	
الأمراض المزمنة	لا يوجد	2	1	0.959193
	نعم يوجد	2	1	
مدة الإصابة (سنة)	0-14	2	1	0.484848
	15-30	2	1	
	31-50	.	.	
توضع الإصابة	دقاقي	2	1	0.153910
	كولوني	2	1	
	دقاقي كولوني	2	1	
موجودات خارج هضمية	هيكلية	2	1	0.113387
	هيكلية ,عينية	2	.	
	جلدية	3	.	
	لا يوجد	2	1	
	هيكلية ,وعائية	1	.	
الدواء البيولوجي المطبق	Stelara	2	1	0.582414
	Remicade	2	1	
	الكل	.	.	
سلوك المرض	التهابي	2	1	0.710184
	داء ما حول الشرج	1	.	
	مضيق	4	2	
	نافذ	2	0	
	نافذ ,داء ما حول الشرج	2	2	
	مضيق ,نافذ ,داء ما حول الشرج	2	0	
	مضيق ,نافذ	2	1	

و قمنا أيضاً بدراسة الفروق بين متوسطات مشعر هارفي برادشو، ولم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين المتوسطات حسب المتغيرات السابقة ،و قد كانت قيم P كلها غير دالة إحصائياً حسب الجدول (13).

الجدول (14) : العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى داء كرون، وموضع الإصابة :

		الدواء البيولوجي المطبق						
		Stelara		Remicade		الكل		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
توضع الإصابة	دقاقي	4	18.2%	4	18.2%	0	0.0%	0.153830
	كولوني	6	27.2%	1	4.6%	0	0.0%	
	دقاقي كولوني	3	13.6%	4	18.2%	0	0.0%	

وتمت دراسة العلاقة بين الدواء المطبق، وموضع الإصابة، ولم تكن هناك دلالة إحصائية ،و قد كانت قيمة P أكبر من 0.05 ،وبالتالي لا توجد علاقة، كما في الجدول (14).

الجدول (15) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والدواء المُطبق، وتوضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى داء كرون :

Correlations

		توضع الإصابة	الدواء البيولوجي المطبق	حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً
توضع الإصابة	Correlation Coefficient	1.000		
	قيمةp	.		
الدواء البيولوجي المطبق	Correlation Coefficient	.105	1.000	
	قيمةp	.633	.	
حالة المريض بعد علاج 48أسبوعاً	Correlation Coefficient	-.185	-.041	1.000
	قيمةp	.398	.854	.

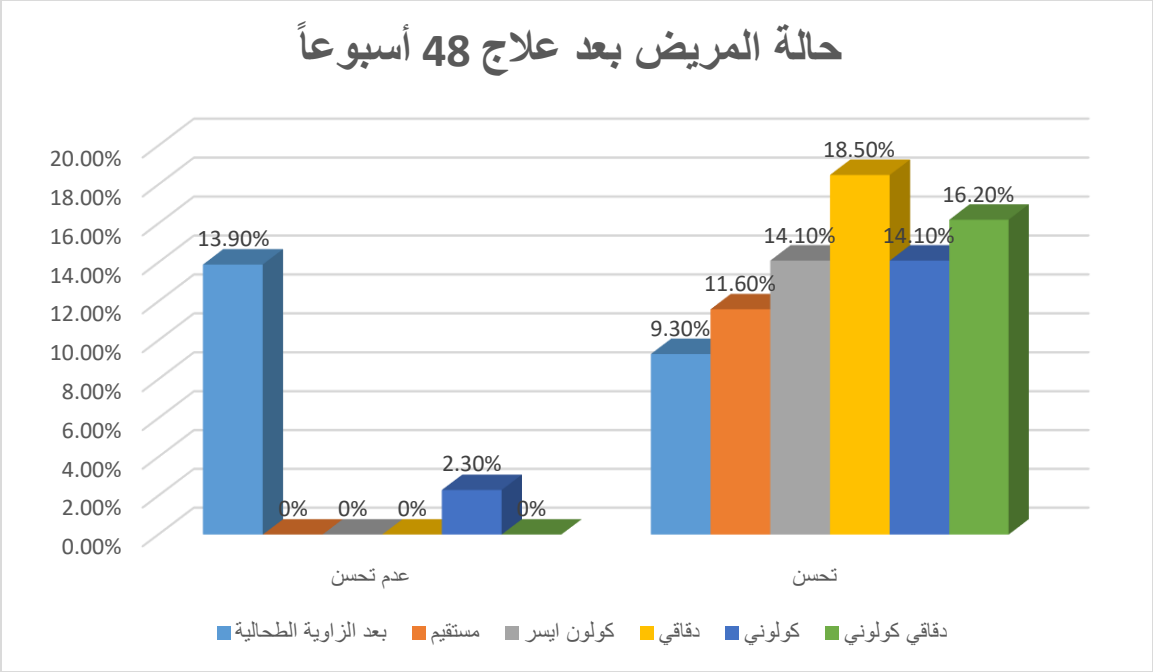
وبدراسة علاقة الارتباط لسبيرمان، لم يكن هنالك ارتباط بين موقع الإصابة، وحالة المريض، والدواء المطبق كما نرى في الجدول (15).

5-4-3- التحليل الإحصائي لمرضى التهاب الكولون القرحي و داء كرون:

الجدول(16) : العلاقة بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والمتغيرات الأساسية لعينة الدراسة بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي و داء كرون :

			حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً				
			عدم تحسن		تحسن		
			العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
العمر(سنة)	18-35		3	7.0%	14	32.6%	0.697141
	36-70		4	9.3%	22	51.2%	
الجنس	ذكر		2	4.7%	16	37.2%	0.719831
	أنثى		5	11.6%	20	46.5%	
التدخين	لا		7	16.3%	31	72.1%	0.262873
	نعم		0	0.0%	5	11.6%	
الأمراض المزمنة	لا يوجد		7	16.3%	30	69.8%	0.214044
	نعم يوجد		0	0.0%	6	14.0%	
مدة الإصابة (سنة)	0-14		5	11.6%	29	67.4%	0.496585
	15-30		2	4.6%	6	14.1%	
	31-50		0	0.0%	1	2.3%	
توضع الإصابة	بعد الزاوية الطحالية		6	13.9%	4	9.3%	**0.035514**
	مستقيم		0	0.0%	5	11.6%	
	كولون ايسر		0	0.0%	6	14.1%	
	دقاقي		0	0.0%	8	18.5%	
	كولوني		1	2.3%	6	14.1%	
	دقاقي كولوني		0	0.0%	7	16.2%	
موجودات خارج هضمية	هيكلية		7	16.3%	21	48.8%	0.281451
	هيكلية ,عينية		0	0.0%	1	2.3%	

	جلدية	0	0.0%	3	7.0%	
	لا يوجد	0	0.0%	10	23.3%	
	هيكلية ,وعائية	0	0.0%	1	2.3%	
الدواء البيولوجي المطبق	Stelara	6	14.0%	21	48.8%	0.090949
	Remicade	0	0.0%	11	25.6%	
	Simponi	0	0.0%	4	9.3%	
	الكل	1	2.3%	0	0.0%	
سلوك المرض (داء كرون)	التهابي	0	0.0%	7	31.7%	0.438291
	داء ما حول الشرج	0	0.0%	1	4.6%	
	مضيق	0	0.0%	1	4.6%	
	نافذ	0	0.0%	2	9.1%	
	نافذ ,داء ما حول الشرج	0	0.0%	3	13.6%	
	مضيق ,نافذ , داء ما حول الشرج	0	0.0%	2	9.1%	
	مضيق ,نافذ	1	4.6%	5	22.7%	
المرض	التهاب الكولون القرحي	6	13.9%	15	34.9%	0.087753
	داء كرون	1	2.3%	21	48.9%	



الشكل البياني (22) : العلاقة بين حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً و موضع الإصابة.

و تمت دراسة العلاقة بين المتغيرات التالية كل منها على حدة، بالنسبة إلى حالة مريض التهاب الكولون القرحي و داء كرون لمعرفة وجود علاقة بين هذه المتغيرات.

و أظهرت نتائج تحليل اختبار كاي للتربيع أنه لا توجد علاقة بين العمر،و الجنس،و حالة التدخين،و وجود أمراض مزمنة،و مدة الإصابة،و الدواء المطبق،و الموجودات خارج الهضمية ، وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً من تطبيق المعالجة .و قد كانت قيم P كلها أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد دلالة إحصائية ،و لا توجد علاقة.

إلا أنه كانت قيمة P لموضع الإصابة بالنسبة لحالة المريض بعد 48 أسبوع 0.035514 وهي أقل من 0.05 وبالتالي توجد دلالة إحصائية، و توجد علاقة بين موضع الإصابة وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً .وقد تحسن 83.8% من مرضى الدراسة..وكان 9.3% لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية، و14.1% في الكولون الايسر و11.6% في المستقيم ولم يتحسن 13.9% من المرضى الذين لديهم

إصابة بعد الزاوية الطحالية بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي. أما بالنسبة إلى مرضى داء كرون، فقد تحسن 18.5% من المرضى الذين لديهم إصابة بالدقاق و 14.1% من المرضى الذين لديهم إصابة في الكولون و16.2% من المرضى الذين لديهم إصابة في الدقاق والكولون، بينما لم يتحسن 2.3% من المرضى الذين لديهم إصابة في الكولون.

الجدول (17) : العلاقة بين الدواء المستخدم عند مرضى التهاب الكولون القرحي، وداء كرون، وموضع الإصابة :

		الدواء البيولوجي المطبق								
		Stelara		Remicade		Simponi		الكل		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	قيمةp
توضع الإصابة	بعد الزاوية الطحالية	7	16.2%	0	0.0%	2	4.7%	1	2.3%	0.070829
	مستقيم	3	7%	2	4.7%	0	0.0%	0	0.0%	
	كولون ايسر	4	9.3%	0	0.0%	2	4.7%	0	0.0%	
	دقاقي	4	9.3%	4	9.3%	0	0.0%	0	0.0%	
	كولوني	6	13.9%	1	2.3%	0	0.0%	0	0.0%	
	دقاقي كولوني	3	7%	4	9.3%	0	0.0%	0	0.0%	

وتمت دراسة العلاقة بين الدواء المطبق، وموضع الإصابة، ولم تكن هنالك دلالة إحصائية،و قد كانت قيمة P أكبر من 0.05 ،وبالتالي لا توجد علاقة، كما هو مبين في الجدول (17).

الجدول (18) : علاقة الارتباط لسبيرمان بين حالة المريض بعد 48 أسبوعاً والدواء المُطبق، وتوضع الإصابة بالنسبة إلى مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي:

Correlations

			توضع الإصابة	الدواء البيولوجي المطبق	حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً
Spearman's rho	توضع الإصابة	Correlation Coefficient	1.000		
		قيمةp	.		
	الدواء البيولوجي المطبق	Correlation Coefficient	.019	1.000	
		قيمةp	.905	.	
	حالة المريض بعد علاج 48أسبوعاً	Correlation Coefficient	.284	.099	1.000
		قيمةp	.065	.522	.

وبدراسة علاقة الارتباط لسبيرمان، لم يكن هنالك ارتباط بين موقع الإصابة، وحالة المريض، والدواء المطبق حسب الجدول (18).

5-5- المناقشة :

بلغ حجم عينة مرضى الدراسة (43) مريضاً، موزعين على مجموعتين : مجموعة التهاب الكولون القرحي (21) مريضاً بنسبة (48.8%)، و مجموعة داء كرون (22) مريضاً، بنسبة (51.2%).

وبالنسبة إلى متوسط أعمار عينة الدراسة كان 36.8 سنة ،كما درس الارتباط بين العمر، و حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً. و قد أظهرت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لا توجد علاقة بين العمر، و حالة المريض بعد علاج 48أسبوعاً، P-value=0.69 وهي أكبر من 0.05، و بالتالي لا توجد دلالة إحصائية.

وتوزعت الحالات تبعاً للجنس إلى (41.9%) ذكوراً و (58.1%) إناثاً و أظهرت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لا يوجد تأثير للجنس على حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً و قد وجد أن :

قيمةP-value=0.71 و هي أكبر من 0.05، و بالتالي لا توجد دلالة إحصائية.

وبلغت نسبة المرضى المدخنين (11.6%) فقط ، و بدراسة اختبار كاي للتربيع تبين أنه لا توجد علاقة بين التدخين و حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً ، وجد أن :

P-value=0.26و هي أكبر من 0.05، و بالتالي لا توجد دلالة إحصائية، و هذا مخالف للدراسات العالمية الحديثة التي أظهرت ارتباطاً بين التدخين و حالة مريض الداء المعوي الالتهابي.

وبتحري وجود الأمراض المزمنة وجدت نسبتها (14%) فقط، و كان ارتفاع التوتر الشرياني الأعلى نسبةً و جاء بعده الصرع و قصور الدرق و الداء الرثياني الشبابي بنسب متساوية. و أظهرت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لا توجد علاقة بين حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً و الأمراض المزمنة وجد أن :

قيمةP-value=0.21و هي أكبر من 0.05، و بالتالي لا توجد دلالة إحصائية.

وفيما يخص مدة الإصابة كانت المدة من 0-14 سنة هي الأعلى نسبة" ،و بلغت (67.4%)، و أظهر اختبار كاي للتربيع أنه لا تأثير لمدة الإصابة في حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً. و كانت قيمةP-value=0.49و هي أكبر من 0.05 ،و بالتالي لا دلالة إحصائية.

وبالنسبة إلى الموجودات خارج الهضمية، كانت الموجودات الهيكلية (الآلام العضلية و الهيكلية)، هي الأعلى نسبةً و كانت (48.8%)، و هذا موافق للدراسات العالمية.و بينت نتائج اختبار كاي للتربيع أنه لا علاقة بين الموجودات خارج الهضمية، و حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً ،و وجد أن :

قيمةP-value=0.28و هي أكبر من 0.05،و بالتالي لا دلالة إحصائية.

مجموعة التهاب الكولون القرحي :

توزع المرضى في مجموعة التهاب الكولون القرحي (21 مريضاً) بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر مايو كالآتي :

2-0 نقطة بنسبة (57.1%).

5-3 نقاط بنسبة (19.04%).

10-6 نقاط بنسبة (14.2%).

>10 نقاط بنسبة (9.5%).

و بدراسة الفروق بين متوسطات مشعر مايو، لم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين المتوسطات حسب متغيرات الدراسة ،و كانت قيمةP-valueكلها غير دالة إحصائياً.

وتوزعت نسبة المرضى حسب توضع الإصابة في مجموعة التهاب الكولون القرحي (21 مريضاً) كالآتي :

المستقيم : (23.8%).

الكولون الأيسر(من السين إلى الزاوية الطحالية) : (28.6%).

ما بعد الزاوية الطحالية (التهاب كولون شامل) : (47.7%).

و كانت قيمة P لموضع الإصابة بالنسبة لحالة المريض بعد 48 أسبوع 0.035 وهي أقل من 0.05 وبالتالي توجد دلالة إحصائية وبالتالي توجد علاقة بين موضع الإصابة وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً.

و تحسن 71.3% من المرضى وكان 19.04% لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية،و28.5% في الكولون الأيسر و23.8% في المستقيم، ولم يتحسن 28.5% من المرضى الذين لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية، وتمت دراسة العلاقة بين الدواء المطبق، وموضع الإصابة ولم تكن هنالك دلالة إحصائية ،و قد كانت قيمة P أكبر من 0.05 وبالتالي لا توجد علاقة , بناءً على ذلك فإن كل مرضى التهاب الكولون القرحي الذين لم يتحسنوا بعد علاج 48 أسبوعاً هم ممن كان لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية (التهاب كولون شامل).

وبدراسة علاقة الارتباط لسبيرمان وجدنا أن هناك ارتباطاً ببن حالة المريض، وتوضع الإصابة ،وكانت قيمة P= 0.013 وكان الارتباط إيجابياً جيداً، ولم تكن هنالك أي علاقة ارتباط مع الدواء المطبق لأن قيمة P غير دالة إحصائياً أي أكبر من 0.05 .

مجموعة داء كرون :

فيما يخص مجموعة داء كرون و سلوك المرض (التهابي, مضيق, نافذ, داء ما حول الشرج)، فقد كان نمط الإصابة الالتهابي الأعلى نسبةً (31.7%) تلاه نمط الإصابة النافذ و المضيق بنسبة (22.7%),

وبدراسة اختبار كاي للتربيع، تبين أنه لا تأثير لنمط الإصابة في حالة المريض بعد علاج 48 أسبوعاً، و وجد أن قيمةP-value=0.43و هي أكبر من 0.05 ،و بالتالي لا دلالة إحصائية.

وتوزع المرضى في مجموعة داء كرون (21 مريضاً) بعد علاج 48 أسبوعاً حسب مشعر هارفي برادشو كالآتي :

- < 5 نقاط بنسبة (91%).
- 5-7 نقاط بنسبة (4.5%).
- 8-16 نقطة بنسبة (0.0%).
- > 16 نقطة بنسبة (4.5%).

و بدراسة الفروق بين متوسطات مشعر هارفي برادشو، لم يكن هناك أي اختلاف مهم إحصائياً بين المتوسطات حسب متغيرات الدراسة ،و كانت قيم P كلها غير دالة إحصائياً.

وتوزعت نسبة المرضى حسب توضع الإصابة في مجموعة داء كرون (22 مريضاً) كالآتي :

دقاقي : (36.4%).

كولوني : (31.8%).

دقاقي كولوني : (31.8%).

السبيل الهضمي العلوي : (0.0%).

و بلغت نسبة التحسن (95.5%)، و كان (36.4%) لديهم إصابة دقاقية ،و (27.3%) لديهم إصابة كولونية، و(31.8%) لديهم إصابة دقاقية كولونية، بينما لم يتحسن (4.5%) و كان لديهم إصابة كولونية، و بالدراسة الإحصائية بين موضع الإصابة، وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً من تطبيق المعالجة، كانت قيمة P > 0.05، وبالتالي لا توجد دلالة إحصائية ،و لا توجد علاقة. وتمت دراسة العلاقة بين الدواء المطبق وموضع الإصابة ولم تكن هنالك دلالة إحصائية ،و كانت قيمة P أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد علاقة،و بناءً على ذلك لم يكن لموقع الإصابة عند مرضى داء كرون تأثير في الاستجابة العلاجية بعد 48 أسبوعاً.

وبدراسة علاقة الارتباط لسبيرمان، لم يكن هنالك ارتباط بين موقع الإصابة، وحالة المريض والدواء المطبق.

ومن خلال دراسة **مجموعتي المرضى** ، كانت قيمة P لموضع الإصابة بالنسبة إلى حالة المريض بعد 48 أسبوعاً 0.035514 وهي أقل من 0.05 ،وبالتالي توجد دلالة إحصائية ،و توجد علاقة بين موضع الإصابة وحالة المريض بعد 48 أسبوعاً ،و تحسن 83.8% من مرضى الدراسة.وكان 9.3% لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية، و14.1% في الكولون الايسر، و11.6% في المستقيم، و**لم يتحسن 13.9% من المرضى الذين لديهم إصابة بعد الزاوية الطحالية بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي**، أما

بالنسبة إلى مرضى داء كرون، فقد تحسن 18.5% من المرضى الذين لديهم إصابة بالدقاق،و 14.1% من المرضى الذين لديهم إصابة في الكولون و16.2% من المرضى الذين لديهم إصابة في الدقاق والكولون، بينما لم يتحسن 2.3% من المرضى الذين لديهم إصابة في الكولون.

و بناءً على ما سبق، فإن نسبة تحسن مرضى داء كرون بعد العلاج البيولوجي مدة 48 أسبوعاً 95.5% **أعلى** من نسبة تحسن مرضى التهاب الكولون القرحي 71.3% ، و ذلك موافق للدراسات العالمية.

*بالنسبة لمرضى عدم التحسن بعد العلاج البيولوجي لمدة (48) أسبوعاً و عددهم (7) مرضى من أصل (43) مريضاً فقد انقسموا إلى :

(6) مرضى التهاب كولون قرحي.

(1) مريض داء كرون.

فيما يخص هؤلاء المرضى فإنهم قد حققوا استجابة سريرية جزئية بعد شوط الهدأة للعلاج البيولوجي و استمرت هذه الاستجابة السريرية الجزئية حتى فترة (8-10) أشهر الأولى و بعدها حدث نكس في الأعراض خلال الأشهر المتبقية و تم الاستمرار بنفس الدواء البيولوجي عند هؤلاء المرضى حتى نهاية السنة الأولى للعلاج البيولوجي عدا مريض واحد التهاب كولون قرحي تم تحويله بين الأدوية البيولوجية الثلاثة المطبقة Simponi\Stelara\Remicade دون جدوى و قد حوّل بعدها لإجراء استئصال كولون تام، أما بقية مرضى عدم التحسن و عددهم (6) مرضى فقد تحولوا إلى دواء بيولوجي آخر.

-لم يظهر تأثيرات جانبية للأدوية البيولوجية المطبقة للمرضى في الدراسة.

5-6- الدراسات المرجعية :

أكدت معظم الدراسات العالمية فعالية العلاج البيولوجي في تدبير التهاب الكولون القرحي و داء كرون في حال عدم وجود مضاد استطباب لتطبيق الدواء البيولوجي. و لكن لم يتم نشر أي دراسة عالمية حتى الآن لفعالية هذا العلاج، حسب توضع الإصابة في السبيل الهضمي.

1-5-الدراسة الأولى :

Predictors of response and disease course in patients with inflammatory bowel disease treated with biological therapy. (112)

Mirabella Zhao , Flemming Bendtsen, Andreas Munk Petersen,

Lone Larsen, Anders Dige,Christian Hvas, Jakob Benedict Seidelin,

Johan Burisch

Denmark

Received 14 November 2019

Revised 23 January 2020

Accepted 03 February 2020

ملخص الدراسة :

هدفت هذه الدراسة إلى تحديد فائدة العلاج البيولوجي و المشعرات التنبؤية (البروتين الارتكاسي – سي،الكالبروتكتين،الخزعة) عند مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين تلقوا العلاج البيولوجي للمرة الأولى،حيث أجريت دراسة حشدية مستقبلية على (840 مريضاً) مشخصاً لهم الداء المعوي الالتهابي و تلقوا العلاج البيولوجي للمرة الأولى خلال فترة (3سنوات) ، و قد تأكد من خلال هذه الدراسة فائدة العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي و التوافق بين الاستجابة السريرية للمريض و المشعرات التنبؤية المخبرية (البروتين الارتكاسي – سي ،الكالبروتكتين) و النسيجية (الخزعة).

5-2-الدراسة الثانية :

Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy .(113)

Klaudia Farkas, Péter László Lakatos, Mónika Szűcs, Éva Pallagi-Kunstár, Anita Bálint, Ferenc Nagy, Zoltán Szepes, Noémi Vass, Tibor Wittmann, Tamás Molnár,Lajos S Kiss

Hungary

Received: July 21, 2013

Revised: September 28, 2013

Accepted: November 2, 2013

Published online: March 21, 2014

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الفعالية التنظيرية قبل و بعد سنة واحدة من العلاج البيولوجي و تحديد تكرار النكس وا لحاجة لإعادة العلاج البيولوجي بعد إيقافه عند مرضى داء كرون و التهاب الكولون القرحي،حيث أجريت الدراسة على (41 مريض) داء كرون و (22 مريض) التهاب كولون قرحي، و تبين من خلال الدراسة شفاء مخاطية الأمعاء عند (23 مريض) داء كرون و (7 مرضى) التهاب كولون قرحي، و بعد إيقاف العلاج عند المرضى الذين حققوا شفاءً كاملاً بالمخاطية تم إعادة المعالجة بالأدوية البيولوجية عند (78%) من مرضى داء كرون و (100%) من مرضى التهاب الكولون القرحي بسبب النكس.

و بناءً عليه فإنّ شفاء المخاطية تنظيرياً لم يكن ذا قيمة تنبؤية عالية عند المرضى الذين أوقفوا العلاج البيولوجي بعد سنة واحدة من العلاج.

5-3- الدراسة الثالثة :

Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases,

-Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center.(114)

Kata SzaÂntoÂ , Tibor NyaÂ ri, Anita BaÂ lint, RenaÂta Bor1,AÂ gnes Milassin, Mariann Rutka,Anna FaÂbiaÂn, ZoltaÂn Szepes, Ferenc Nagy, TamaÂs MolnaÂ r, Klaudia Farkas

Hungary

Received: November 24, 2017

Accepted: May 30, 2018

Published: July 30, 2018

هدفت هذه الدراسة إلى إلى تحديد العوامل المؤهبة للجراحة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي الذين تلقوا العلاج البيولوجي ، حيث أجريت الدراسة بين عامي 2007 و 2015 ، و ضمت (428 مريض) داء كرون و (483 مريض) التهاب كولون قرحي ، و تبين من خلال هذه الدراسة أن (40%) من المرضى خلال فترة الدراسة خضعوا لجراحة و كانت النسبة الأكبر من مرضى داء كرون ممن كانت إصابتهم في الدقاق و سلوك المرض لديهم من النمط النافذ، أما بالنسبة لمرضى التهاب الكولون القرحي فقد كان من أهم العوامل المؤهبة للجراحة التأخر في فترة التشخيص(1 سنة) و الفعالية الشديدة للمرض ، و كان استخدام الثيوبورينات من العوامل الوقائية عند مرضى التهاب الكولون القرحي.

5-7- الاستنتاجات :

يعدّ تحديد مكان إصابة السبيل الهضمي في التهاب الكولون القرحي و داء كرون من أساسيات تدبير المرض و المتابعة. و يمكن الاستفادة من ذلك للتنبؤ بفعالية العلاج البيولوجي عند هؤلاء المرضى حسب

توضع كل إصابة، و هذا ما أثبتناه في دراستنا بالنسبة إلى مرضى التهاب الكولون القرحي ممن كان لديهم إصابة كولون شاملة، و وضع الخطة العلاجية البديلة في حال عدم الاستجابة. و قد يدخل ذلك في معايير استجابة مريض التهاب الكولون القرحي للعلاج البيولوجي.

5-8- التوصيات :

-إجراء أبحاث موسعة حول تأثير توضع الإصابة في استجابة مريض الداء المعوي الالتهابي للعلاج البيولوجي .

-ضرورة إجراء التنظير الهضمي لمرضى الداء المعوي الالتهابي بشكل دوري حسب التوصيات سواءً قبل البدء بالعلاج البيولوجي لتحديد الخيار العلاجي الأفضل، وللتقييم بعد العلاج البيولوجي، للتأكد من الهدأة تنظيرياً.

-نظراً لنسبة عدم التحسن الملاحظة عند مرضى التهاب الكولون القرحي ممن كان لديهم إصابة كولون شاملة، يجب مراقبة هؤلاء المرضى و متابعتهم بعناية أكبر، و اقتراح الخطط البديلة مبكراً في حال عدم الاستجابة على العلاج البيولوجي ، و لا سيما العمل الجراحي.

5-9- محدّدات الدراسة :

-عدد العينة القليل نسبياً (43 مريضاً).

-عدم استجابة عدد من مرضى التهاب الكولون القرحي (14 مريضاً من أصل 21 مريضاً)لإجراء التنظير الهضمي بعد علاج 48 أسبوعاً للتأكد من الهدأة التنظيرية.

-العينة المدروسة مأخوذة من مستشفى واحد فقط (مستشفى المواساة الجامعي)،و هي لا تمثل بالضرورة جميع المرضى في سورية.

-لم تتم المقارنة بين المرضى الذين تلقوا العلاج البيولوجي لوحده مع المرضى الذين تلقوا العلاج البيولوجي مع معدلات المناعة.

المراجع

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389:1756–1770.

2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. Lancet.

2017;389:1741–1755.

3. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology.*Lancet.* 2007;369:1627–1640.

4. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.World J Gastroenterol. 2008;14:390–400.

5. Bain CC, Mowat AM. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. Immunol Rev 2014;260:102-17.

6. Qiu J,Guo X, Chen ZM, et al. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. Immunity 2013;39:386-99.

7. Hart AL,AL-Hassi HO, Rigby RJ , et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2005;129:50-65.

8. Van Assche G,Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases.I.Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;288:G 169-74.

9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142:46-54.e42; quiz e30.

10. Ng SC, Tang W, Ching J, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. Gastroenterology 2013; 145:158-65.

11. Kappelman M, Rifas-Shiman S, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1424-9.

12. Bernstein C, Wajda A, Svenson L, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A populationbased study. Am J Gastroenterol 2006; 101:1559-68.

13. Jacobsen B, Fallingborg J, Rasmussen H, et al. Increase in incidence and prevalence of Gastroenterol Hepatol 2006; 18:601-6.

14. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011; 140:1704-12.

15. Economou M, Trikalinos T, Loizou K, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2004; 99:2393-404.

16. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012; 142:482-9.

17. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: An exploratory population-based analysis. 0J Pediatr 2013; 162:510-4.

18. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011; 106:2133-42.

19. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010; 105:2687-92.

20. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, et al. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010; 105:2610-6.

21. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF, et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. Inflamm Bowel Dis 2011;17:471–8.

22. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A populationbased study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:481-9.

23. Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:212-7.

24. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:842-50.

25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55:749-53.

26. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2016;10:239–54.

27. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2006; 101:1559–68. [PubMed: 16863561]

28. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004; 126:1504–17. [PubMed: 15168363]

29. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011; 140:1785–94. [PubMed: 21530745]

30. Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, et al. Incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Rhode Island: report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22:1456–61. [PubMed: 26926039]

31. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012; 142:46–54.e42. [PubMed: 22001864]

32. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996; 39:690–97. [PubMed: 9014768]

33. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2006; 12:3668–72. [PubMed: 16773682]

34. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. Am J Gastroenterol. 2015; 110:564–71. [PubMed: 25803400]

35. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12:205–17. [PubMed: 25732745]

36. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006; 101:993–1002. [PubMed: 16696783]

37. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006; 81:1462–71. [PubMed: 17120402]

38. Odes HS, Fich A, Reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2001; 46:1717–21. [PubMed: 11508673]

39. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96:2113–16. [PubMed: 11467641]

40. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10:848–59. [PubMed: 15626903]

41. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. Am J Gastroenterol. 2016; 111:163–69. [PubMed: 26416189]

42. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2008; 103:2394–400. [PubMed: 18684177]

43. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann Intern Med. 2012; 156:350–59. [PubMed: 22393130]

44. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. Gastroenterology. 2012; 143:1199–206. [PubMed: 22841783]

45. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014; 109:1728–38. [PubMed: 25223575]

46. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. Gut. 2015; 64:1063–71. [PubMed: 25217388]

47. Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, et al. Inflammatory bowel disease environmental risk factors: a population-based case-control study of Middle Eastern migration to Australia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:1453–63.e1. [PubMed: 25771246]

48. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut. 2011; 60:49–54. [PubMed: 20966024]

49. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2012; 12:51. [PubMed: 22624994]

50. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1342–52. [PubMed: 15531685]

51. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369:1641–57. [PubMed: 17499606]

52. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011; 106:110–19. [PubMed: 20808297]

53. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21:1794–800. [PubMed: 26020601]

54. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016; 10:239–54. [PubMed: 26614685]

55. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:316–21. [PubMed: 25038374]

56. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology. 2014; 146:835–48.e6. [PubMed: 24462530]

57. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet. 2010; 375:657–63. [PubMed: 20149425]

58. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12:1905–10. [PubMed: 24632349]

59. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012; 6:965–90. [PubMed: 23040452]

60. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010; 105:501–23. [PubMed: 20068560]

61. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987; 317:1625–29. [PubMed: 3317057]

62. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 1994; 330:1841–45. [PubMed: 8196726]

63. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998; 43:29–32. [PubMed: 9771402]

64. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14:1245–55. [PubMed: 26829025]

65. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol. 2015; 110:1324–38. [PubMed: 26303131]

66. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology. 2015; 148:1035–58.e3. [PubMed: 25747596]

67. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1128-34

68. Morrow T, Felcone LH. Defining the difference: what makes biologics unique. Biotechnol Healthc. 2004; 1:24–29.

69. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. Gut. 2012; 61:1619–1635. [PubMed: 22842618]

70. Fernandes C, Allocca M, Danese S, Fiorino G. Progress with anti-tumor necrosis factor therapeutics for the treatment of inflammatory bowel disease. Immunotherapy. 2015; 7:175–190. [PubMed: 25713992]

71. Vavricka SR, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Biologics for extraintestinal manifestations of IBD. Curr Drug Targets. 2014; 15:1064–1073. [PubMed: 25198785]

72. Lichtenstein GR, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. Am J Gastroenterol. 2012; 107:1409–1422. [PubMed: 22890223]

73. Nyboe Andersen N, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2014; 311:2406–2413. [PubMed: 24938563]

74. Lemaitre M, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2017; 318:1679–1686. [PubMed: 29114832]

75. Hyams JS, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017; 152:1901–14 e3. [PubMed: 28193515]

76. Targan SR, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. New Engl J Med. 1997; 337:1029–1035. [PubMed: 9321530]

77. Hanauer SB, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002; 359:1541–1549. [PubMed: 12047962]

78. Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. New Engl J Med. 2004; 350:876–885. [PubMed: 14985485]

79. Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New Engl J Med. 2005; 353:2462–2476. [PubMed: 16339095]

80. Hanauer SB, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006; 130:323–333. quiz 591. [PubMed: 16472588]

81. Colombel JF, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132:52–65. [PubMed: 17241859]

82. Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology. 2012; 142:1102–11 e2. [PubMed: 22326435]

83. Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012; 142:257–265. e1–3. [PubMed: 22062358]

84. Sandborn WJ, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. New Engl J Med. 2007; 357:228–238. [PubMed: 17634458]

85. Schreiber S, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. New Engl J Med. 2007; 357:239–250. [PubMed: 17634459]

86. Hebuterne X, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. Gut. 2013; 62:201–208. [PubMed: 22525883]

87. Schreiber S, et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn’s disease - subgroup results from a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33:185–193. [PubMed: 21083671]

88. Sandborn WJ, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014; 146:85–95. [PubMed: 23735746]

89. Sandborn WJ, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014; 146:96–109 e1. [PubMed: 23770005]

90. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. Science. 1996; 272:60–66. [PubMed: 8600538]

91. Akiyama SK. Integrins in cell adhesion and signaling. Hum Cell. 1996; 9:181–186. [PubMed: 9183647]

92. Spurio F, Aratari A, Margagnoni G,et al. Fasci Early treatment in Crohn’s disease : do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? Liver Dis 2012;21. SRC-BaiduScholar:67-73

93. Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ, Shattil S. Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15:173–[183. [PubMed: 26822833

94.Colombel JF , Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn’s disease (CALM) : a multicenter, randomized, controlled phase 3 trial. Lancet 2018 Dec;390(10114):2779-89.

95. Miller DH, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. New Engl J Med. 2003; 348:15–23. [PubMed: 12510038]

96. Targan SR, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn’s disease: results of the ENCORE Trial. Gastroenterology. 2007; 132:1672–1683. [PubMed: 17484865]

97. Sandborn WJ, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. New Engl J Med. 2005; 353:1912–1925. [PubMed: 16267322]

98. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. New Engl J Med. 2005; 353:369–374. [PubMed: 15947079]

99. Van Assche G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. New Engl J Med. 2005; 353:362–368. [PubMed: 15947080]

100. Bellaguarda E, et al. Prevalence of antibodies against JC virus in patients with refractory Crohn's disease and effects of natalizumab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:1919–1925. [PubMed: 26001336]

101. Kempster SL, Kaser A. alpha4beta7 integrin: beyond T cell trafficking. Gut. 2014; 63:1377–1379. [PubMed: 24334217]

102. Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New Engl J Med. 2013; 369:699–710. [PubMed: 23964932]

103. Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. New Engl J Med. 2013; 369:711–721. [PubMed: 23964933]

104. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SP. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? J Crohns Colitis. 2015; 9:356–366. [PubMed: 25687206]

105. Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, Sandborn WJ. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017; 152:374–88 e4. [PubMed: 27780712]

106. Duerr RH, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006; 314:1461–1463. [PubMed: 17068223]

107. Haens G, Baert F, van Assche G. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomized trial. Lancet 2008;371:660-7.

108. Jones JL,Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant imunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2233-40 el-2.

109. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ . Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol quiz e856 2012;10;1079-87. SRC-BaiduScholar.

110. Afif W , Loftus EV , Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol2010;105:1133-9.

111. Yani H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:522-30 e2.

112. Zhao M, *et al*. Predictors of response and disease course in patients with inflammatory bowel disease treated with biological therapy therapy—the Danish IBD Biobank Project: protocol for a multicentre prospective cohort study.

BMJ Open 2020;10:e035756. doi:10.1136/bmjopen-2019-035756

113. Klaudia Farkas, Péter László Lakatos, Mónika Szűcs, Éva Pallagi-Kunstár, Anita Bálint, Ferenc Nagy, Zoltán Szepes, Noémi Vass, Tibor Wittmann, Tamás Molnár,Lajos S Kiss. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy.

World J Gastroenterol 2014;20(11):2995-3001Available from:URL:http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i11/2995.htm

DOI:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2995

114. SzaÂntoÂ K, NyaÂri T, BaÂlint A, Bor R, MilassinAÂ, Rutka M, et al. (2018) Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel

diseases ± Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center. PLoS ONE 13 (7): e0200824. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200824

الملاحق

الملحق (1)

نموذج الاستبيان

الاسم: العمر: /سنة الجنس:

الهاتف: السكن: رقم الإضبارة:

الوزن: /كغ الطول: /م BMI= كغ/م2

❑ العادات الشخصية: التدخين: لا نعم الكمية: باكيت/سنة

الكحول: لا نعم الكمية:

❑ السوابق: المرضية: الدوائية:

الجراحية: التحسسية: العائلية:

الدواء البيولوجي المطبق:

-Golimumab(Simponi)

-Ustekinumab(Stelara)

-Infliximab(Remicade)

عدم التحسن والتحويل إلى دواء بيولوجي آخر أو إجراء آخر: نعم لا

حالة المريض خلال فترة العلاج: تحسن جراحة وفاة

حالة المريض بعد (48)أسبوعاً من العلاج البيولوجي: عدم تحسن تحسن وفاة

مرضى التهاب الكولون القرحي:

العمر عند التشخيص(سنة)	توضع الإصابة	موجودات خارج هضمية	عدد النقاط حسب مشعر مايو الكامل/الجزئي
	مستقيم: E1	عينية – كبدية – جلدية	
	كولون أيسر: E2 (حتى الزاوية الطحالية)	هيكلية – كلوية	
	بعد الزاوية الطحالية: E3	تناسلية - وعائية	

مرضى داء كرون:

العمر عند التشخيص	توضع الإصابة	سلوك المرض	موجودات خارج هضمية	عدد النقاط حسب مشعر هارفي برادشو
	دقاقي : L1	التهابي: B1	عينية – كبدية – جلدية	
	كولوني: L2	مضيق: B2	هيكلية – كلوية	
	دقاقي كولوني:L3	نافذ: B3	تناسلية	
	السبيل الهضمي العلوي : L4	داء ما حول الشرج :P	وعائية	

الملحق (2)

مشعر هارفي برادشو

الحالة العامة

- جيد جداً = 0 نقطة
- أقل من الطبيعي = 1 نقطة
- سيء = 2 نقطة
- سيء جداً = 3 نقاط
- مريع(Terrible) = 4 نقاط

الألم البطني في 24 ساعة الماضية

- لايوجد = 0 نقطة
- خفيف = 1 نقطة
- متوسط = 2 نقطة
- شديد = 3 نقاط

وجود كتلة بطنية

- لا يوجد = 0 نقطة
- كتلة محتملة = 1 نقطة
- كتلة مؤكدة = 2 نقطة

عدد مرات الاسهال في 24 ساعة الماضية

☐ مرة

الاختلاطات

- آلام مفصلية = 1 نقطة
- التهاب عنبة = 1 نقطة
- حمامى عقدة = 1 نقطة
- قرحات قلاعية = 1 نقطة
- التهاب جلد مواتي = 1 نقطة
- شق شرجي = 1 نقطة
- خراج = 1 نقطة

- ناسور مكتشف حديثاً = 1 نقطة

مجموع النقاط الكلي

<5 نقاط هجوع 5-7 نقاط هجمة خفيفة 8-16 نقطة هجمة متوسطة الشدة

>16 نقطة هجمة شديدة

الملحق (3)

مشعر مايو

عدد مرات التغوط

- طبيعي = 0 نقطة
- 2-1 مرة أكثر من الطبيعي = 1 نقطة
- 4-3 مرات أكثر من الطبيعي = 2 نقطة
- ≤ 5 مران أكثر من الطبيعي = 3 نقاط

النزف المستقيمي

- لا يوجد = 0 نقطة
- خيوط مدماة بأقل من نصف عدد مرات التغوط = 1 نقطة
- خروج دم صريح بأغلب مرات التغوط = 2 نقطة
- خروج دم فقط = 3 نقاط

تقييم الطبيب الإجمالي (Physician Global Assessment)

- طبيعي = 0 نقطة
- مرض خفيف الشدة = 1 نقطة
- مرض متوسط الشدة = 2 نقطة
- مرض شديد = 3 نقاط

مظهر المخاطية بالتنظير

- طبيعية = 0 نقطة
- حمامى مع نقص الارتسامات الوعائية = 1 نقطة
- مخاطية هشة حمامية و سحجات وغياب الارتسامات الوعائية = 2 نقطة
- نزف عفوي وتقرحات = 3 نقاط

مجموع النقاط الكلي

2-0 نقطة هجوع

10-6 نقاط هجمة متوسطة الشدة

5-3 نقاط هجمة خفيفة الشدة

> 10 نقاط هجمة شديدة

الملحق (4)

الموافقة المستنيرة

موافقة مستنيرة للمشاركة في دراسة رقابية

العنوان : جدوى العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة.

الباحث الرئيسي : د. محمد الواكد (طبيب مقيم وطالب ماجستير في قسم الأمراض الداخلية الهضمية - مستشفى المواساة الجامعي - جامعة دمشق هاتف : 0948844671).

الأستاذ المشرف : الأستاذ المساعد د. نمير دعبول (مستشفى المواساة الجامعي- جامعة دمشق – أستاذ مشرف في شعبة الأمراض الهضمية).

يرجى قراءة هذه الاستمارة بعناية :

- يطلب منك السماح ل (د.محمد الواكد) باستخدام المعلومات المتعلقة بحالتك الصحية، بما في ذلك الصور والاستقصاءات الشعاعية والمخبرية لإجراء بحثه المذكور أعلاه، والمعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الهضمية ، ويهدف هذا البحث إلى تقييم جدوى العلاج البيولوجي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي حسب توضع الإصابة.

- هذه الدراسة هي دراسة رقابية، وبالتالي لن تخضع عند مشاركتك فيها لأي إجراءات تداخلية إضافية خاصة بالدراسة وإنما ستستخدم بياناتك فقط في عملية التحليل الإحصائي لاحقاً ، وبالتالي فلن يترتب على مشاركتك في هذه الدراسة أي آثار جانبية ، ولن تتأثر الرعاية الطبية المقدمة لك بأي شكل من الأشكال في حال رفضك للمشاركة، أو موافقتك.

- قد تنشر نتائج هذه الدراسة كنسخة مطبوعة أو عبر الإنترنت ضمن (مجلة أو كتاب أو أقراص مدمجة أو غير ذلك من وسائل النشر) لتكون متاحة للقراءة و/أو الطباعة من قبل الآخرين، أو العرض في المؤتمرات والندوات العلمية.

- يلتزم (د.محمد الواكد) بحماية سرية و خصوصية المعلومات الشخصية (الاسم ، تاريخ الميلاد ، رقم السجل الطبي، وغيرها)، ونتائج الاستقصاءات الطبية المتعلقة بك، بحيث لا يتم التعرف على هويتك عند النشر، و سيسجل الاسم في نموذج الموافقة المستنيرة فقط.

- لقد أعلمت بأية فوائد أو مخاطر محتملة قد تنتج عن السماح باستخدام المعلومات الخاصة بي في هذه الدراسة .

الموافقة على المشاركة في الدراسة ونشرها :

- لقد أعلمت بأن المشاركة في هذه الدراسة طوعية و اختيارية ، ولن يترتب على رفضي أي عواقب، ولن تتأثر سلبا خدمات مقدمة لي ضمن المؤسسة الصحية في حال الرفض.

- لقد قرأت كل ما ورد أعلاه من معلومات .

- أسمح لـ (د. محمد الواكد) بالوصول إلى جميع المعلومات المتعلقة بحالتي الصحية، كما هو مفصل أعلاه ، وأعلن بعد اطلاعي على ما سبق إعفاءه و زملاءه والناشرين من أي مسؤولية قانونية أو مساءلة قضائية .

- أوافق على المشاركة في هذه الدراسة.

توقيع المريض التاريخ :

بيان موافقة الشخص الحاصل على الموافقة:

أشهد بأني قدمت شرحاً كاملاً ومناسباً للمريض عن طبيعة الدراسة المذكورة أعلاه، وأجبت عن أي استفسار لديه :

توقيع الباحث الرئيسي التاريخ :

Abstract

Background,Objective : The feasibility of biological therapy in patients of IBD (UC and CD) according to localization of the gastrointestinal tract injury remains unknown.This study aimed to determine whether a differentiation in feasibility of biological therapy in patients of IBD according to localization of injury.

Materials and Methods : A prospective cohort study included 43 patients diagnosed with IBD (22 CD and 21 UC patients) who had been admitted to the gastrointestinal department and they had been checked up at the gastrointestinal clinic in University Almouasat Hospital, these patients had received the biological therapy during the period from 1/1/2021 to 1/1/2022, the patients with moderately to severely active disease, CD patients according to Harvey-Bradshaw Score ≥ 8 points and UC patients with ≥ 6 points according to Mayo Score, age ≥ 18 years.There were 2 groups : group of CD patients and group of UC patients, the feasibility of biological therapy according to localization of injury was studied within each group.The data was analyzed using the statistical analysis program (SPSS) version(17) and the variable was considered statistically significant when the P-Value is less than (0.05).

Results : The number of patients (43).The mean age of participants was 36.8 .The number of males was 18 (41.9%) and females 25 (58.1%). There were only UC patients with pancolitis (13.9% of all patients) didnot recover after 48 weeks of treatment and P=0.035.

Conclusions : Patients of UC with pancolitis respond poorly to the biological therapy.

Key words : IBD (Inflammatory Bowel Disease) – CD (Crohn`s Disease) – UC (Ulcerative Colitis) – Biological Therapy.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Feasibility of Biologic Therapy in Patients Of Inflammatory Bowel Disease according to Localization of Injury

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the Higher Studies Certificate in Gastrointestinal Diseases

By

Dr.Muhammad Ibraheem Waked

Supervisor

P.D. Nomair Daaboul

Faculty of Medicine- Damascus university(2023)