

## نتائج اختبار كالبروتكتين البراز لدى الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

فراس وليد الخوري\*

لينا خوري\*\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: إن الألم البطني المزمن أحد أهم وأكثر الشكاوى المشاهدة شيوعاً لدى الأطفال والمراهقين، ويشكل تحدياً تشخيصياً للكثير من الأطباء الممارسين. تهدف هذه الدراسة لتحديد مدى فائدة عيار كالبروتكتين البراز عند الأطفال المصابين بالألم البطني المزمن للتمييز بين أسباب الألم البطني الوظيفية والعضوية.

مواد البحث وطرقه: تم إجراء دراسة رقابية حشدية مستقبلية محكمة بالشاهد، وتمت في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وخلال مدة عام واحد. وقد شملت 97 طفلاً بعمر وسطي 7 سنوات، منهم 81 طفلاً مريضاً مصاباً بالألم البطني المزمن إضافةً لمجموعة الشاهد التي ضمت 16 طفلاً سليماً. تم إجراء معايرة لكالبروتكتين البراز لدى جميع الأطفال باستخدام تقنية "مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم". وبحسب التشخيص النهائي للمرض المسبب للألم البطني المزمن تم تقسيم أفراد عينة الدراسة لأربع مجموعات: مجموعة الشاهد: 16 طفل سليم، مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: 19 طفل، مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ (داء الأمعاء الالتهابي): 41 طفل، مجموعة مرضى داء الأمعاء الالتهابي: 21 طفل.

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

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

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

\*طالب ماجستير، قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق

\*\*رئيس قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق

## The Results of Fecal Calprotectin Test in Children with Chronic Abdominal Pain in Children's University Hospital in Damascus

Firas Waleed Al Khoury\*

Supervisor Lina Khouri\*\*

---

### Abstract

**Background & Aim:** Chronic abdominal pain is one of the most common and most important complaints in children and adolescents, and it forms a diagnostic challenge for too many clinicians. The aim of the study is to establish whether fecal calprotectin concentration (FCC) may be useful in children with chronic abdominal pain to differentiate between functional gastrointestinal disorders and organic gastrointestinal disorders.

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

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

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

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

---

\* Master student, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Damascus University

\*\* Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Damascus University

**المقدمة:**

العمر، يواجه الأطفال صعوبةً بالتمييز والفصل بين الضيق النفسي (أو العاطفي) وبين الألم الجسدي (Hyman, P. E., [2016, 377-390].

وقد تم ذكر مصطلح الألم البطني المزمن لأول مرة بالأدب الطبي في عام (1958) من قبل آبلي ونيش (Apley and Naish) وسمي حينها بالألم البطني الناكس (recurrent abdominal pain) ليعبر عن الألم ذو الصفات الآتية: يحدث خلال مدة ثلاثة أشهر على الأقل، بتواتر ثلاث نوب أو أكثر، وشديداً معيقاً للنشاط اليومي. وخلال العقود الماضية فإن تعريف الألم البطني المزمن قد تبدل عدة مرات حتى الوصول للمصطلحات الحالية [Reust, C., et al, 2018, 785-793].

في عام (1989)، تم عقد مؤتمر في مدينة روما في إيطاليا لوضع معايير تشخيصية معتمدة لأمراض الجهاز الهضمي الوظيفية بما فيها الألم البطني المزمن عند البالغين سميت معايير روما (ROME criteria). وانطلاقاً من هذه المعايير بذلت الجهود لوضع معايير مشابهة عند الأطفال حتى الوصول لمعايير (ROME II) التي صدرت عام (1999) ثم (ROME III) عام (2006) وأخيراً تمت مراجعتها وتحديثها عام (2016) وصدرت معايير (ROME IV) المعتمدة حالياً [Rajindrajith, S., et al, 2018, 369-390] [Drossman, D. A. 2016, 1262-1279].

يمكن تصنيف الأسباب لدى الأطفال والمراهقين لمجموعتين رئيسيتين عضوية ووظيفية، كما أن التشخيص التفريقي لأسباب الألم البطني المزمن يجب أن يشمل أمراض الأعضاء البطنية خارج جهاز الهضم إضافة للأسباب الهضمية. ومن المهم جداً التفريق بين الألم البطني العضوي (organic) واللاعضوي أو الوظيفي (nonorganic or functional). فالعديد من الحالات

إن الألم البطني المزمن هو واحد من أشيع الشكاوى والأعراض المشاهدة لدى الأطفال والمراهقين بنسبة انتشار تصل حتى (19%)

[Benninga, M. A., et al, 2018, pp. 2717-2778] [Chogle, A., et al, 2016, pp. 59-73]، ويستخدم لوصف الألم البطني المستمر أو المتقطع (سواء بسبب وظيفي أو عضوي) والذي يتظاهر لمدة شهرين على الأقل. بعض الأطباء الممارسين يطالب باستمرار تظاهر الألم لمدة ثلاثة أشهر لاعتباره مزمناً [Fishman, M. B., et al, 2020]، والبعض الآخر يعتبر بأن الألم المزمن هو المستمر لمدة زمنية أكثر من شهر لشهرين [Reust, C., et al, 2018, 785-793]. قد يتظاهر بشكل متردد، ناكس (recurrent)، أو مستمر (continuous)، ومن دون موقع محدد بشكل واضح. يزيد أو ينقص بالشدة مع فترات لاعرضية بين نوبٍ من الألم الشديد الذي قد يتعارض مع النشاطات اليومية. كما أن الأطفال المرضى عادةً ما يشعرون بالقلق والشدة النفسية مما يؤدي للتأثير على حياتهم الاجتماعية وللتغيب المدرسي، وهذا بدوره أيضاً يدفع الأهل للخوف والقلق الشديدين [Benninga, M. A., et al, 2018, pp. 2717-2778].

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

إن شكوى الألم البطني تبدأ عادة عند قدرة الطفل على توصيف قصة واضحة للألم بشكل دقيق، وذلك بعمر وسطي حوالي 7 سنوات وأحياناً بعمر أصغر. قبل ذلك

المرضية الخمجية (infectious)، الالتهابية (inflammatory)، الاستقلابية (metabolic)، والتشريحية (anatomic) قد تكون سبباً للألم البطني المزمن إلا أن الغالبية العظمى من الأطفال المرضى يكون الألم لديهم وظيفياً دون وجود أي دليل على أي مرض مستبطن مرافق [Benninga, M. A., et al, 2018, pp. 2717–2778].

إن الرعاية الطبية بالطفل المصاب بالألم البطني المزمن مكلفة للغاية مادياً ومعنوياً. كما أن الألم البطني المزمن يشكل تحدياً تشخيصياً صعباً للأطباء الممارسين، حيث يتوجب عليهم تحديد أي الأطفال المرضى يعانون من مرض عضوي (ويحتاجون لاختبارات تشخيصية أوسع) وأيهم لا، ومقاربة التدبير والعلاج لاحقاً تعتمد على ذلك [Chogle, A., et al, 2016, pp. 59–73].

إن التقييم المبدئي للطفل المريض يتضمن عادة أخذ القصة المرضية (history)، الفحص السريري (physical examination)، الاختبارات المصلية (serologic testing) إضافة لاختبارات البراز (stool testing). وهناك موجودات إنذارية منبهة (alarm findings) تساعد بتمييز مجموعة الأطفال المرضى مع خطر أعلى لوجود مرض عضوي، من الأكثرية المصابة بالألم البطني الوظيفي [Fishman, M. B., et al, 2020]. وعادة المرضى بدون تلك الموجودات لا يحتاجون لتقييم أكثر من أخذ القصة المرضية والفحص السريري. لكن مع ذلك، فإن معظم المرضى يتعرضون لاستقصاءات غير ضرورية موسعة قد تكون مشوشة ومثيرة للقلق، مستهلكة للوقت والمال ومرهقة نفسياً للطفل والأهل [Yarger, E., et al, 2020].

وعلى سبيل المثال، نذكر التنظير الهضمي الذي يعتبر (مع التقييم النسيجي للخزعات من السبيل الهضمي) المعيار الذهبي لتشخيص وتمييز العديد من الأمراض كالتهاب الكولون القرصي أو داء كرون، وحتى بتقييم الاستجابة وعلى سبيل المثال، نذكر التنظير الهضمي الذي يعتبر (مع التقييم النسيجي للخزعات من السبيل الهضمي) المعيار الذهبي لتشخيص وتمييز العديد من الأمراض كالتهاب الكولون القرصي أو داء كرون، وحتى بتقييم الاستجابة

للعلاج. إلا أن التنظير لا يمكن أن يستخدم بشكل متكرر حيث أنه إجراء غازي ومكلف، علاوة على أنه استقصاء صعب من ناحية تحضير الطفل المريض وحاجته للتركيز أو حتى للتخدير العام. وكذلك الأمر بالنسبة للاستقصاءات الأخرى كالفحوص المصلية، فهي قد تعطي نتائج سلبية بالرغم من وجود أذية عضوية ما، ومن هنا برزت الحاجة لأدوات تشخيصية أخرى موثوقة وغير غازية [Kortnerink, J., et al, 2015, 159–171].

بناءً على ما سبق، فإن تجنب تلك الاستقصاءات التي تترافق عادة مع مخاطر عديدة بات يشكل أهمية رئيسية وبشكل خاص لدى المرضى الأصغر سناً [Pathirana, W., et al, 2018, 77–90] [Jeong, S. J., 2019, 287–291]. وهناك العديد من الأبحاث الجارية حالياً حول اختبارات تشخيصية بسيطة غير غازية وغير مكلفة تستخدم للتفريق بين أمراض الجهاز الهضمي الوظيفية والعضوية، ومنها اختبار عيار الكالبروتكتين بالبراز (fecal calprotectin) الذي قد يصبح الوسيلة الأهم بالتشخيص التفريقي لأمراض السبيل الهضمي المختلفة لدى الأطفال واليافع والبالغين.

إن الكالبروتكتين هو عبارة عن بروتين يتواجد بوفرة ضمن العدلات حيث يشكل حوالي 60% من مجمل بروتينات الهيولى، وهو من عائلة بروتينات (s100) ويتألف من تحت وحدتين (MPR8, MPR14) كما يتواجد أيضاً ضمن الوحيدات، البالعات، والحمضات. ومن خواصه الارتباط بالزنك والكالسيوم، تحريض تموت الخلايا السرطانية، والحماية من الجراثيم والفطور. ويمكن معايرة الكالبروتكتين في البراز، المصل وفي سوائل الجسم الأخرى [Pathirana, W., et al, 2018, 77–90].

إن العدلات التي تشكل الخلايا الرئيسية بالحدثية الالتهابية وترتفع بالأنبوب الهضمي، لاتقوم بإفراز الكالبروتكتين

## 2. مواد وطرائق البحث:

تم إجراء دراسة رقابية حشدية مستقبلية محكمة بالشاهد (Prospective controlled study). في وحدة أمراض جهاز الهضم، مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وذلك بالفترة الممتدة من بداية شهر شباط عام 2020 وحتى نهاية شهر كانون الثاني عام 2021.

**1.3. عينة البحث:** شمل التحليل النهائي مجموعة الأطفال المرضى وبلغ عددهم 81 طفلاً من الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادات بالمشفى، والذين يعانون من الألم البطني المزمن مع مراعاة معايير الإدخال التالية:

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

ومعايير الاستبعاد تضمنت المعالجة بالصادات الحيوية، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs)، أو مثبطات مضخة البروتون (PPIs) خلال فترة شهر قبل الإدخال بالدراسة. وأما مجموعة الشاهد فتألفت من أطفال أصحاء لم يعانون من أي ألم بطني خلال فترة الشهر السابق للبدء بالدراسة، ولم يتلقوا أي علاج دوائي. وبلغ عددهم 16 طفلاً (أختبروا بشكل عشوائي من عوائل وأقارب الطاقم الطبي في المشفى).

بشكل فاعل وإنما تحرره بحالة تموت الخلايا أو تأديها وهذا يقود للموت المبرمج لباقي الخلايا. حيث يعتقد أن الارتفاع بتركيز الكالبروتكتين بالبراز لدى المصابين بالتهابات السبيل الهضمي يحدث بسبب زيادة عدد الكريات البيض بالمخاطية الهضمية وهجرة العدلات للمعة السبيل الهضمي. وإن تركيز الكالبروتكتين بالبراز يتوافق مع وجود العدلات وانتشاحها بالمخاطية الهضمية وشدة الفعالية الالتهابية. وعلاوة على ذلك فإن الكالبروتكتين لا يخضع للتدرك الأنزيمي، أو التعديل بالأدوية المستخدمة بالعلاج. كما أن مستويات الكالبروتكتين في عينات البراز تبقى ثابتة لمدة حوالي 3 أيام بدرجة حرارة الجو المحيط [Jeong, S. J., 2019, 287-291].

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

## 1. هدف البحث:

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

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

وقد سجلت القصة المرضية الحالية والسوابق والنتائج المخبرية على نماذج خاصة تضمنت بيانات التعريف الشخصية وأسئلة تخص الشكوى، الأعراض، الوظائف الفيزيولوجية، الأداء المدرسي، والأنشطة اليومية.

تم جمع عينات البراز ضمن عبوات مخصصة وإرسالها للمخبر فوراً لإجراء الاختبارات (علماً أن عيار كالبروتكتين البراز تم ضمن مخابر خاصة ويتمويل خاص خارج المشفى في دمشق، لعدم توفره في مشفى الأطفال، باستخدام جهاز CHORUS Calprotectin المصنع من قبل شركة DIESSE الإيطالية). وقد تمت المعايرة الكمية لكالبروتكتين البراز بواسطة تقنية "مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم" (ELISA). من مزايا هذا التحليل كونه غير غازي والحاجة لعينات صغيرة الحجم لإجراء الاختبار، إضافة لثباتية كالبروتكتين بدرجة حرارة الجو المحيط لمدة تصل حتى 3 أيام.

وتضمنت الدراسة المخبرية لدى معظم المرضى (إضافة لكالبروتكتين) كل مما يلي: تعداد عام وصيغة (CBC) - ESR - CRP (لجميع المرضى)، تقييم شاردي - وظائف كبد - وظائف كلية - tTg-IgA - مستضد الملوية البوابية بالبراز - p-ANCA- ASCA - فحص وزرع براز لتحري الجراثيم والطفيليات (حسب الاستطباب). حيث تم تصنيف النتائج إيجابية أو سلبية حسب القيم المرجعية المعتمدة من قبل المخبر. وعند بعض الأطفال تم إجراء دراسة شعاعية (تصوير بالأشعة فوق الصوتية)، إضافة للتنظير الهضمي العلوي والسفلي مع أخذ خزعات للدراسة النسيجية.

**3.3. الدراسة الإحصائية:** تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (25)، بعد أن تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft- Excel 2019. وقد شملت الدراسة إحصائيات وصفية للمتغيرات تضمنت حساب التكرار، النسب المئوية، المتوسط، الوسيط والانحراف المعياري. كما تم إجراء دراسة تحليلية للعلاقة بين المتغيرات، وتحديد الحساسية والنوعية لكالبروتكتين بالبراز، ومقارنته مع المشعرات الالتهابية الأخرى. حيث استخدمت عدة اختبارات منها: (Chi-Square Test، One-way ANOVA، واختبار منحنى ROC) مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة عندما تكون  $p\text{-value} < 0.05$ .

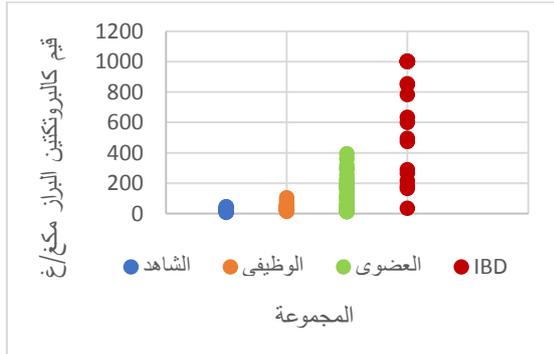
**4.3. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة:** نفذت الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المكتوبة على المشاركة. بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

#### **4. نتائج البحث:**

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

- 1) مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: وشملت الأطفال المصابين باضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية وبلغ عددهم (19) طفلاً.
- 2) مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ: وشملت الأطفال المصابين باضطرابات الجهاز الهضمي

الوظيفي. بينما ارتفعت القيم لدى مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ حيث بلغت القيمة الوسطية (110 مكغ/غ)، وارتفعت بشكل أشد لدى مرضى (IBD) بقيمة وسطية للكالبروتكتين بلغت (783 مكغ/غ). (مخطط 1، مخطط 2)



المخطط (1): توزيع قيم الكالبروتكتين البراز لدى مجموعات عينة الدراسة

وباستخدام اختياري (One-way ANOVA, post hoc tests) تبين وجود فرق هام إحصائياً (p-value<0.05) بقيم الكالبروتكتين البراز بين المجموعات المرضية الثلاث، وكذلك بين كل مجموعة من المجموعات المرضية مقارنة مع مجموعة الشاهد. وبما يتوافق مع الدراسات العالمية المنشورة سابقاً [Berni Canani, R., et al, 2004, 467-470] [Bonnín Tomàs, A., et al, 2007, 689-693] [Piecarkowski, S., et al, 2016].



المخطط (2): الفرق في متوسط قيم الكالبروتكتين البراز بين مجموعات الدراسة

ولم يكن هناك علاقة بين عيار الكالبروتكتين البراز والجنس لدى أفراد العينة رغم وجود فروق بين الجنسين، إلا أنها لم

العضوية والالتهابية عدا عن أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) وبلغ عددهم (41) طفلاً.

مجموعة (IBD): وشملت الأطفال المصابين بأدواء الأمعاء الالتهابية وبلغ عددهم (21) طفلاً.

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

هذا وقد تم تشخيص الاضطرابات الوظيفية في المجموعة الأولى حسب معايير ROME IV

[Hyams, J. S., et al, 2016, 1456-1468]. أما

الاضطرابات العضوية في المجموعتين الثانية والثالثة، فتم التوصل للتشخيص النهائي لسبب الألم البطني المزمن فيها

كل حسب المرض المسبب. وتم تشخيص أدواء الأمعاء الالتهابية حسب المعايير التشخيصية الموضوعة من قبل

(NASPGHAN /ESPGHAN)

[Levine, A., et al, 2014, 795-806].

وتوزع أفراد عينة البحث كالتالي: مجموعة الشاهد ضمت

16 طفلاً سليماً (ذكور/إناث: 9/7، بعمر وسطي 8 سنوات). أما مجموعة المرضى فضمت 81 طفلاً مريضاً

(ذكور/إناث: 33/48، بعمر وسطي 6 سنوات) وتوزعوا كما يلي: المجموعة (1) ضمت 19 مريضاً (ذكور/إناث:

7/12، بعمر وسطي 8 سنوات)، المجموعة (2) ضمت 41 مريضاً (ذكور/إناث: 12/29، بعمر وسطي 6

سنوات)، المجموعة (3) ضمت 21 مريضاً (ذكور/إناث: 14/7، بعمر وسطي 6 سنوات).

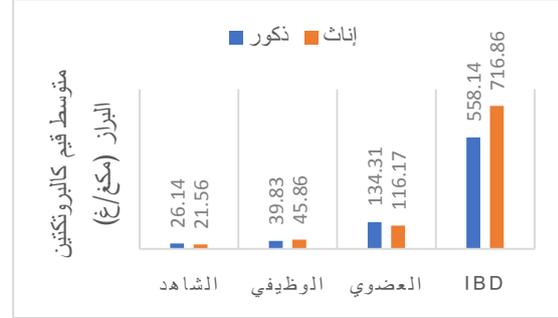
وتم إجراء عيار الكالبروتكتين البراز لجميع الأطفال بالدراسة، وكانت قيم الكالبروتكتين البراز منخفضة لدى مجموعتي

الشاهد والألم البطني وظيفي المنشأ، وقيم وسطية بلغت (20 مكغ/غ، 35 مكغ/غ) على التوالي، وكانت جميع قيم

الكالبروتكتين ضمن مجموعة الشاهد أقل من (50 مكغ/غ) ومعظمها أقل من (100 مكغ/غ) لدى مجموعة الألم البطني

تكن ذات دلالة معنوية إحصائياً حسب اختبار (T-test).  
(مخطط 3)

مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 90.5%، 100% على التوالي،  
وبقيم  
(NPV: 88.9%, PPV: 100%).  
(مخطط 5)

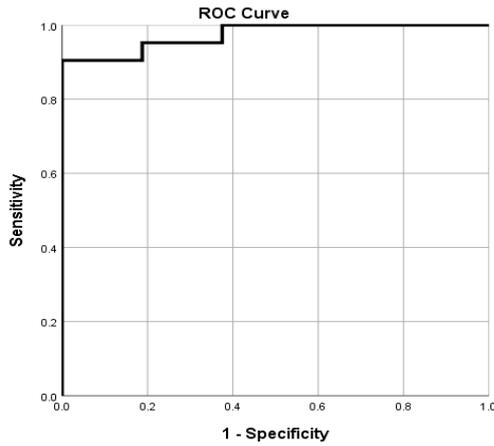


المخطط (3): الفرق في متوسط قيم كالبروتكتين البراز بين الذكور والإناث لدى مجموعات الدراسة

مجموعة الألم البطني عضوي المنشأ (عدا IBD): كانت القيمة الحدية المثلى  $\leq 34.5$  مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 73.2%، 81.2% على التوالي، وبقيم تنبؤية (PPV: 90.9%, NPV: 54.2%).

مجموعة الألم البطني وظيفي المنشأ: كانت القيمة الحدية المثلى  $\leq 24.5$  مكغ/غ، بحساسية ونوعية بلغتا 78.9%، 62.5% على التوالي، وبقيم تنبؤية (PPV: 71.4%, NPV: 71.4%).

وكلما رفعا القيم الحدية للمجموعات المرضية أعلى مما ذكر، فإن ذلك يؤدي لارتفاع نوعية الاختبار وإنقاص حساسيته (والعكس صحيح).

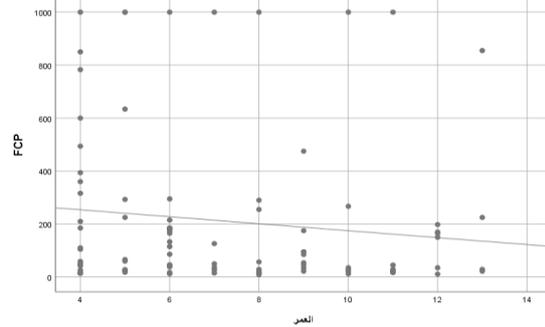


المخطط (5): منحنى ROC لتراكيز كالبروتكتين البراز لدى مجموعة IBD

وأما بالنسبة للمشعرات الالتهابية الأخرى (CRP, ESR)، فقد ارتفعت قيم (ESR) وازدادت نسبة إيجابية (CRP) لدى مجموعتي الألم البطني عضوي المنشأ و (IBD) مقارنة

وكذلك لم يكن هناك علاقة بين العمر وعتار الكالبروتكتين بالبراز ضمن المجال العمري لأفراد العينة المدروسة (4-13 سنة) رغم وجود علاقة سلبية (تناسب عكسي) ضعيفة ولكن بنتيجة غير هامة إحصائياً ( $p\text{-value} > 0.05$ )

حسب اختبار معامل ارتباط (Pearson). (مخطط 4)



مخطط 4: العلاقة بين العمر وعتار كالبروتكتين البراز لدى أفراد

العينة حسب معامل ارتباط Pearson

\*FCP: كالبروتكتين البراز

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

مجموعة (IBD): كانت القيمة الحدية المثلى  $\leq 89.5$

الجدول(1): مقارنة نتائج اختبارات كالبروتكتين البراز، ESR، CRP بين مجموعات مرضى الدراسة

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

## 5. المناقشة:

بالعودة للدراسات العالمية المنشورة حتى الآن (وهي قليلة عند الأطفال) فإنه قد تم اعتماد العديد من القيم الحدية لعيار كالبروتكتين البراز، ومعظمها كانت 50 مكغ/غ أو 100 مكغ/غ. (جدول 2)

ونذكر منها دراسة Berni Canani et al في إيطاليا

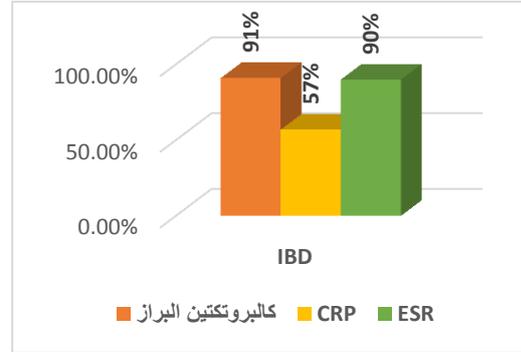
عام 2004

[Berni Canani, R., et al, 2004, 467-470]

شملت 281 طفلاً مريضاً و 76 طفلاً سليماً (بأعمار

بمجموعة الألم البطني الوظيفي. مع وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعة (IBD) وباقي المجموعات.

وبالمقارنة بين الاختبارات الثلاثة مع اعتبار الاختبار إيجابي بحال ( $ESR < 10$  ملم/سا، كالبروتكتين البراز  $\leq$  القيمة الحدية حسب كل مجموعة في الدراسة); نلاحظ ارتفاع نسبة إيجابية اختبار كالبروتكتين البراز مقارنة باختباري (ESR، CRP) لدى مجموعات المرضى، وتقارب نسبة الإيجابية بين كالبروتكتين البراز و (ESR) لدى مرضى (IBD) مع أفضلية طفيفة للكالبروتكتين. (جدول 1 مخطط 6)



المخطط (6): مقارنة نسبة إيجابية اختبارات كالبروتكتين البراز، ESR، CRP لدى مجموعة مرضى IBD

جدول (2): مقارنة نتائج الدراسة لدينا مع الدراسات العالمية السابقة

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

تراوحت بين 13-216 شهر). بلغت القيمة الوسطية للكالبروتكتين البراز لدى الأصحاء 28 مكغ/غ، وارتفعت القيم لدى جميع المصابين باضطرابات التهابية أو بأمراض غير التهابية قيماً طبيعية. وكانت القيمة الحدية

وبدراسة ثالثة في اسبانيا عام 2007 من قبل Bonnín et al [Bonnín Tomàs, A., et al, 2007, 689–693] شملت 47 طفلاً (بعمر وسطي 10.1 سنة)، منهم 13 طفلاً مصابين باضطرابات وظيفية بالجهاز الهضمي، و 34 طفلاً مصابين باضطرابات عضوية. إضافة لوجود 13 طفلاً سليماً كمجموعة شاهد في الدراسة. وكان متوسط قيم كالبروتكتين البراز لدى مرضى (IBD) (1219 مكغ/غ) أعلى من المصابين بالاضطرابات الوظيفية (20 مكغ/غ)، وأعلى أيضاً من المصابين بالأمراض العضوية (عدا عن (IBD) (113 مكغ/غ)، ومن الأطفال الأصحاء (25 مكغ/غ) وبفروق هامة إحصائياً. بشكل مماثل لدراستنا وأرقام مقارنة مع القيم الوسطية للكالبروتكتين لدينا. وبالمقارنة مع الدراسات العالمية الثلاث نلاحظ أن دراستنا تدعم نتائج الدراسات العالمية السابقة، والتي تبين جميعها دور عيار كالبروتكتين البراز المساعد للأطباء في التفريق بين الأمراض العضوية ومنها (IBD) وبين الاضطرابات الوظيفية الأخرى للجهاز الهضمي. مع وجود بعض الفروق في قيم كالبروتكتين البراز التي قد تفسر بسبب الاختلاف في تصميم الدراسات، حجم العينات والمجال العمري لكل دراسة.

## 6.

### حدادات وصعوبات الدراسة:

جائحة مرض فيروس كورونا المستجد (COVID-19) وما نجم عنها من ظروف حجر صحي ومنع للتجول مما أدى لضعف التواصل مع المرضى ومتابعتهم، إضافة لتخوفهم من مراجعة المشفى مما أثر على جمهرة البحث والعينة المدروسة.

عدم توافر اختبار معايرة كالبروتكتين البراز ضمن مشفى الأطفال الجامعي، وصعوبة إجرائه لدى بعض المرضى

المثالية للتفريق بين المرضى المصابين باضطرابات عضوية التهابية وبين المرضى المصابين باضطرابات وظيفية أو الأطفال الأصحاء (102.9266 مكغ/غ، بحساسية 73.54% ونوعية 97.89% ( PPV: 97.89%, NPV: 73.54%). ويمكن تفسير الاختلاف الطفيف عن نتائج دراستنا بسبب الفرق بالمجال العمري الذي استثنى الأطفال بعمر أصغر من 4 سنوات في دراستنا. وفي دراسة أخرى من قبل Pieczarkowski et al في بولندا عام 2016 [Pieczarkowski, S., et al, 2016] وهي مشابهة لدراستنا إلى حد ما، شملت 163 طفلاً (بعمر وسطي 13 سنة) منهم 22 طفلاً سليماً. كانت قيم كالبروتكتين البراز منخفضة (أقل من 100 مكغ/غ) لدى جميع الأطفال الأصحاء والمصابين باضطراب هضمي وظيفي، وأيضاً لدى حوالي 91% من الأطفال المرضى المصابين باضطراب عضوي. بينما ارتفعت القيمة الوسطية للكالبروتكتين البراز لدى مرضى (IBD) لتصل حتى (1191.5 مكغ/غ). وبلغت القيم الوسطية للكالبروتكتين البراز لدى الأصحاء، المصابين باضطراب وظيفي، والمصابين باضطراب عضوي (25.1 - 22.15 - 32.3 مكغ/غ) على التوالي. وتم اعتبار قيمة حدية لتشخيص الأمراض الهضمية غير الوظيفية وهي <45 مكغ/غ حيث بلغت الحساسية 83.8% والنوعية 85.9%. وبافتراض قيمة حدية أعلى للكالبروتكتين البراز <100 مكغ/غ ارتفعت نوعية الاختبار حتى 90% وانخفضت الحساسية حتى 78% (PPV: 80%, NPV: 88%). وهي أخفض قليلاً من النتائج في دراستنا. وتبين أن لعيار الكالبروتكتين البراز أهمية تفوق باقي المشعرات المدروسة (عيار TNF البراز، عيار CRP المصل) بالتفريق بين الاضطرابات الهضمية الوظيفية والعضوية، وبشكل مشابه لدراستنا بما يخص عيار CRP المصل.

بسبب الوضع الاقتصادي وخصوصاً بعد جائحة مرض (COVID-19).  
عن مساهمته بالتفريق بين الاضطرابات العضوية والوظيفية.

## 7. الاستنتاجات:

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- كون تراكيز كالبروتكتين البراز منخفضة لدى الأصحاء. وارتفاعها يترافق مع احتمالية أعلى للإصابة باضطراب عضوي ويسمح باستبعاد الاضطرابات الوظيفية.
- ن عيار كالبروتكتين البراز غير مرتبط بالجنس أو بالعمر، سواء عند الأطفال الأصحاء أو المرضى، ضمن المجال العمري للدراسة 4-14 سنة.
- ن اختبار معايرة كالبروتكتين البراز مشعر ممتاز لتنبؤ الإصابة بأحد أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) بحساسية ونوعية بلغت (90.5%، 100%) على التوالي، وذلك عند القيمة الحدية (cutoff)  $89.5 \leq$  مكغ/غ وقيمة تنبؤية إيجابية (PPV) 100% وسلبية (NPV) 88.9%. وبالتالي يمكن استخدام عيار كالبروتكتين البراز كاختبار مسحي لاستبعاد الأسباب العضوية للألم البطني عند الأطفال وبشكل خاص (IBD). لكنه لا يفيد بالتمييز بين أنواع (IBD)، وهو غير نوعي للإصابة بها حيث ترتفع تراكيزه أيضاً عند الإصابة باضطرابات عضوية والتهابية أخرى بالسبيل الهضمي.

## 8.

### لمقترحات والتوصيات:

- توسيع استخدام اختبار معايرة كالبروتكتين البراز كوسيلة مسحية تساهم بانتقاء الأطفال المصابين بأمراض التهابية بالسبيل الهضمي وبحاجة لاستقصاءات تشخيصية أخرى (كالنتظير الهضمي)، واستبعاد المصابين بالاضطرابات الوظيفية.
- على الرغم من الحساسية والنوعية العالية لاختبار معايرة كالبروتكتين البراز، إلا أنه يجب مقارنة الأطفال المرضى بشكل متكامل خصوصاً بحال وجود عوامل إنذارية توجه بضرورة التداخل المستعجل بإجراءات غذائية أكثر.
- يجب الانتباه لتجنب بعض الثغرات أثناء الممارسة العملية باستخدام عيار كالبروتكتين البراز، حيث توجد العديد من العوامل التي قد تزيد طرح الكالبروتكتين بالبراز وتؤثر على نتيجة الاختبار.

- إجراء بحوث ودراسات أخرى على عينات أكبر
- إجراء بحوث مستقبلية على كالبروتكتين المصل
- وبمجالات عمرية أوسع، لتحقيق الإجماع على القيم الحدية
- وسوائل الجسم الأخرى التي قد يتواجد فيها الكالبروتكتين،
- لعيار كالبروتكتين البراز. إضافة لدراسة دور كالبروتكتين
- ومقارنتها بعيار كالبروتكتين البراز.
- البراز ليس فقط بالمساهمة بالتسخيص، وإنما بتحديد شدة
- المرض والإنذار، ومراقبة الشفاء والنكس.

## References

1. Benninga, M. A., Vlieger, A. M., & Rutten, J. M. T. M. (2018). Chronic Abdominal Pain: Including Functional Abdominal Pain, Irritable Bowel Syndrome, and Abdominal Migraine. In R. E. Kleinman, O.-J. Goulet, G. Mieli-Vergani, B. L. Shneider, P. M. Sherman, & I. R. Sanderson (Eds.), *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* (6th ed., pp. 2717–2778). North Carolina: USA. People's Medical Publishing House-USA.
2. Berni Canani, R., Rapacciuolo, L., Romano, M. T., Tanturri de Horatio, L., Terrin, G., Manguso, F., et al. (2004). Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 36(7), 467–470.
3. Bonnín Tomàs, A., Vila Vidal, M., & Rosell Camps, A. (2007). Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional [Fecal calprotectin as a biomarker to distinguish between organic and functional gastrointestinal disease]. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 99(12), 689–693.
4. Chogle, A., & Saps, M. (2016). Chronic Abdominal Pain of Childhood and Adolescence. In R. Wyllie, J. S. Hyams, & M. Kay (Eds.), *Pediatric gastrointestinal and liver disease* (5th ed., pp. 59–73). Philadelphia: USA. Elsevier.
5. Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262–1279.
6. Fishman, M. B., Chacko, M. R., & Aronson, M. D. (2020, April 23). *Chronic abdominal pain in children and adolescents: Approach to the evaluation*. UpToDate [Website]. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-abdominal-pain-in-children-and-adolescents-approach-to-the-evaluation>. [Accessed on May, 06, 2020]
7. Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & van Tilburg, M. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*, 150(6), 1456–1468.
8. Hyman, P. E. (2016). Chronic and recurrent abdominal pain. *Pediatrics in Review*, 37(9), 377–390.
9. Jeong, S. J. (2019). The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean Journal of Pediatrics*, 62(8), 287–291.
10. Korterink, J., Devanarayana, N. M., Rajindrajith, S., Vlieger, A., & Benninga, M. A. (2015). Childhood functional abdominal pain: Mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(3), 159–171.
11. Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795–806.
12. Pathirana, W., Chubb, S. P., Gillett, M. J., & Vasikaran, S. D. (2018). Faecal Calprotectin. *The Clinical biochemist. Reviews*, 39(3), 77–90.
13. Pieczarkowski, S., Kowalska-Duplaga, K., Kwinta, P., Tomasik, P., Wędrychowicz, A., & Fyderek, K. (2016). Diagnostic Value of Fecal Calprotectin (S100 A8/A9) Test in Children with Chronic Abdominal Pain. *Gastroenterology research and practice*, 2016, 8089217.
14. Rajindrajith, S., Zeevenhooven, J., Devanarayana, N. M., Perera, B. J., & Benninga, M. A. (2018). Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 369–390.
15. Reust, C., & Williams, A. (2018). Recurrent Abdominal Pain in Children. *American Family Physician*, 97(12), 785–793.
16. Yarger, E., & Sandberg, K. (2020). Updates in diagnosis and management of chronic abdominal pain. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 50(8).