الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

نتائج استئصال البنكرياس في حالات نقص سكر الدم المترافق مع فرط أنسولين الدم المستمر عند الرضّع

Outcomes of Pancreatectomy for Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy

بحث علمي أعد في قسم الجراحة – كلية الطب البشري – جامعة دمشق
لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص جراحة الأطفال

بإشراف المدرّس الدكتور **برئاسة الأستاذ الدكتور**

محمد سعيد فليون **ابراهيم برغوث**

إعداد طالب الدراسات العليا

مياس علي يوسف

2016-2015

الفهـــــــــــــــــــــرس

الدراسة النظرية

مقدمة	
الوبائيات	7
الآلية الإمراضية	7
الوراثة	10
الملامح السريرية	13
الملامح المخبرية	13
التشخيص	14
الإجراءات الشعاعية	14
التشريح المرضي	18
التشخيص التفريقي	19
المعالجة	19
علاج فرط أنسولين الدم	20
العلاج الجراحي	21
العناية بعد الجراحة والمتابعة	24
الاختلاطات	24
الدراسة العمليّة	
خلفية البحث	25
هدف البحث	26
تصميم البحث و طرائقه	26
توزع المرضى	

حسب جنس المريض	29
حسب العمر عند التداخل الجراحي	30
حسب الوزن عند التداخل الجراحي	30
حسب القصة العائلية	31
حسب الأعراض السريرية	33
حسب نمط العمل الجراحي	34
حسب نمط التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل	35
اختلاطات العمل الجراحي	36
نتائج العمل الجراحي	37
اختلاطات العمل الجراحي حسب نمط الجراحة	39
نتائج العمل الجراحي حسب نمط الجراحة	40
نتائج العمل الجراحي حسب نمط التشريح المرضي للبنكرياس	41
المناقشة	44
الدراسات العالمية	50
التوصيات	53
المراجع	54

فهرس الأشكال

رقم المخطط	عنوان المخطط	رقم الصفحة
1	**توزع المرضى حسب الجنس**	29
2	**قرابة بين الأبوين**	31
3	**إصابة أخ**	32
4	**الأعراض السريرية**	33
5	**توزع المرضى حسب نمط العمل الجراحي**	34
6	**توزع المرضى حسب نمط التشريح المرضي للبنكرياس**	35
7	**اختلاطات العمل الجراحي**	37
8	**نتائج الجراحة**	38
9	**اختلاطات العمل الجراحي حسب نمط الجراحة**	39
10	**نتائج العمل الجراحي حسب نمط الجراحة**	40
11	**نتائج العمل الجراحي حسب نمط التشريح المرضي**	41

12	**دور التشريح المرضي ونمط الجراحة معا في النتائج الجراحية**	43

فهرس الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
1	**نتائج العمل الجراحي حسب نمط الجراحة**	45
2	**نتائج العمل الجراحي حسب نمط التشريح المرضي**	46
3	**دور التشريح المرضي ونمط الجراحة معا في النتائج الجراحية**	48
4	**مقارنة بين الدراسة العالمية ودراستنا**	51

ملخص الدراسة :

يعتبر فرط أنسولين الدم الخلقي على ندرته من أهم الأسباب لنقص سكر الدم المستديم عند الرضَع و الأطفال. إن PHHI اضطراب متنوع من الناحية السريرية و المورثية، فتظاهراته السريرية تتراوح من نقص سكر دم مهدد للحياة في اليوم الأول للحياة إلى نقص سكر خفيف الأعراض عند طفل أو مراهق قد يصعب تمييزه، كما أن الاستجابة للعلاج الطبي و الجراحي تختلف أيضاً بين حالة و أخرى.

يعتبر PHHI اضطراباً مورثياً ذا شكلين :أحدهما عائلي و الآخر فرادي sporadic، يتميز هذا الاضطراب بخلل تنظيم إفراز الأنسولين.

إن التشخيص و المعالجة الباكرين ضروريان لتجنب أو تقليل الأذية العصبية الناتجة عن نوب نقص السكر المتكررة و المديدة.تهدف المقاربات العلاجية طويلة الأمد إلى إنقاص إفراز الأنسولين دوائياً أو جراحياً و الحفاظ على سواء سكر الدم و تجنب الأذية العصبية.تعتمد نتائج الجراحة على نمط التشريح المرضي للخلايا، و موقع الآفة أو الآفات، و الآلية الإمراضية المستبطنة لاضطراب إفراز الأنسولين ،و مدى الاستئصال الجراحي للبنكرياس.

يجب متابعة كل مريض لتقييم التأثيرات طويلة الأمد لاستئصال البنكرياس على وظيفة البنكرياس فاستئصال البنكرياس يحمل معه خطورة لحدوث الداء السكري و سوء الامتصاص مستقبلاً.

يستطب الكشف الجراحي في الأطفال بأعمار أكبر من عدة أسابيع الذين أثبت لديهم وجود فرط أنسولين الدم مع فشل العلاج الدوائي في ضبط سكر الدم.

أولاً- الدراسة النظرية:

يعتبر فرط أنسولين الدم من الأسباب الهامة لنقص سكر الدم عند الرضع و الأطفال.

يصنف إلى فرط أنسولين الدم العابر و فرط أنسولين الدم المستديم.

ينتج فرط أنسولين الدم العابر عن عدة أسباب منها: الخداج، الولدان الصغار نسبة لسن الحمل، ولدان الأمهات السكريات، الاختناق الولادي و ولدان الأمهات المصابات بالانسمام الحملي.

وينتج عنه نقص سكر الدم لفترة وجيزة عادة لكنها قد تصل لعدة أسابيع و حتى أشهر.

و سنركز بالبحث على فرط أنسولين الدم المستديم.....

الوبائيات :

فرط أنسولين الدم الخلقي اضطراب نادر في استقلاب الغلوكوز، ولكنه السبب الأشيع لنقص سكر الدم المستمر عند حديثي الولادة.

معدل حدوثه من 1 إلى 1.4 طفل من أصل 50 ألف ولادة حية، في الولايات المتحدة الأمريكية هناك حوالي 80-120 حالة جديدة سنويا.

معدل عال للحدوث في المناطق التي تشيع فيها زواج الأقارب كما في شبه الجزيرة العربية حيث يحدث بمعدل واحد من أصل 2500 ولادة حية.

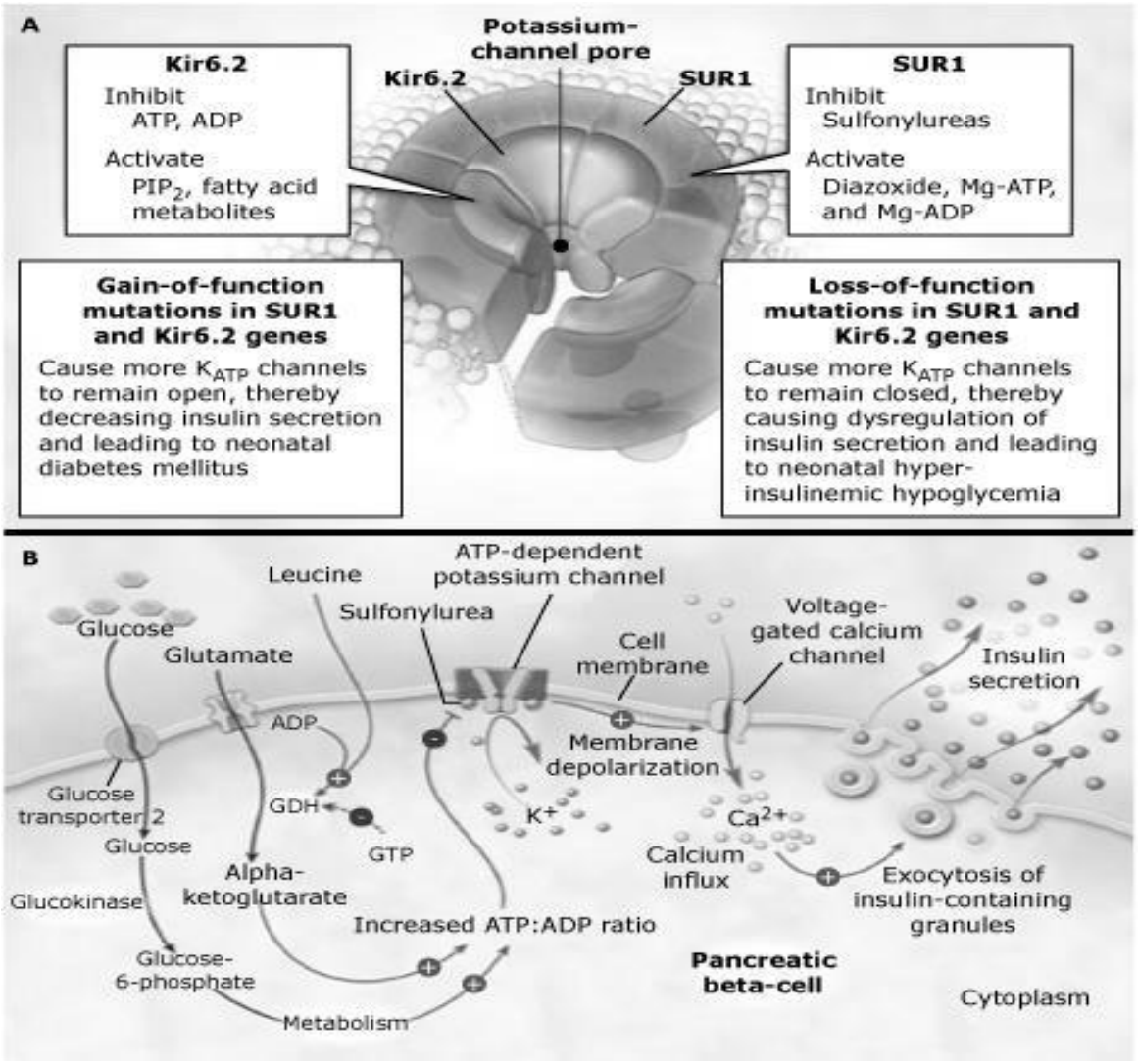
الآلية الإمراضية :

في الأطفال المصابين بـ PHHI تضطرب العلاقة الطبيعية بين تركيز غلوكوز المصل و إفراز الأنسولين بسبب اضطراب وظيفة و تنظيم قناة البوتاسيوم المعتمدة على الـATP (K^+ATP) في الخلايا β.

إن فقدان فعالية قناة البوتاسيوم يؤدي إلى إغلاق هذه القناة و بالتالي نزع استقطاب غشاء الخلية و دخول شوارد الكالسيوم، و يؤدي ذلك في النهاية إلى تحرير الأنسولين إلى المصل رغم وجود نقص سكر الدم.

- قناة البوتاسيوم K^+ATP :

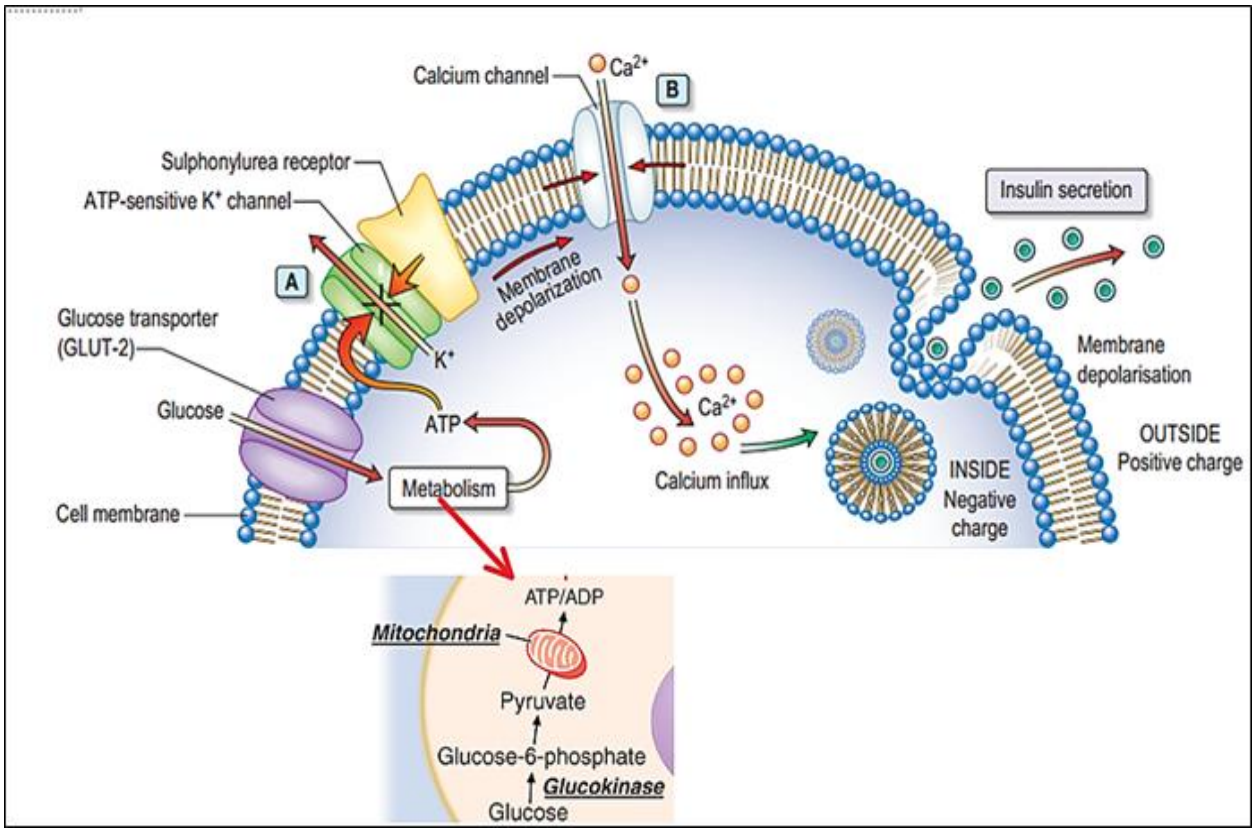
تلعب قناة K^+ATP دوراً مركزياً في هذه العمليات و هي تتألف من 4 وُحيدات صغيرة KIR6.2 تحيط بمسَمّ مركزي و أربع وُحيدات منظمة و أكبر من السابقة تسمى SUR1.



في حالة الراحة الطبيعية تكون قناة البوتاسيوم مفتوحة متأثرة بالنسبة ATP/ADP، و بذلك يكون غشاء خلية بيتا مفرط الاستقطاب و تبقى قناة الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج مغلقة،

و مع تناول الطعام يرتفع تركيز الغلوكوز و يدخل خلية بيتا بواسطة ناقل الغلوكوز 2 غير المعتمد على الأنسولين.

تتحسس خلية بيتا لتراكيز الغلوكوز أو الحمض الأميني أو كليهما و تحول استقلابهما إلى طاقة على شكل ATP، و يُحوَّل الـ ATP بدوره إلى تغيرات في الغشاء الكهربائي، هذه التغيرات تضبط أقنية الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج لتسمح بدخول شوارد الكالسيوم و بالتالي إفراز الأنسولين.



الوراثة :

إن اضطراب العلاقة الطبيعية بين تركيز غلوكوز المصل و إفراز الأنسولين قد ينتج عن تغير في المكونات البنيوية أو الوظيفية المنظمة لقناة K^+ATP، و تتضمن هذه التغيرات:

- طفرات تؤدي إلى فقدان وظيفة المورثات المرمزة للمعقد SUR1/KIR6.2.
- طفرات في المورثات المرمزة لإنزيمات تؤثر على النسبة ATP/ADP في الخلايا بيتا. (مثال: مورثة إنزيم غلوتامات ديهيدروجيناز GDH، أو إنزيم Short chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase(SCHAD).
- طفرات مفعِّلة للمورثات المرمزة لإنزيمات تؤثر على استقلاب الغلوكوز (مثال: غلوكوكيناز(GK)).
- أورام مفرزة للأنسولين على حساب خلايا الجزيرة (أنسولينوما)، و تندر الأنسولينومات عند الإطفال حيث تشاهد في العائلات التي لديها متلازمة التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة نمط 1 (MEN1) و لسنا بصدد مناقشتها.

معظم حالات PHHI فرادية (95%>)، و في الحالات الباقية تم تحديد عيوب في عدة مورثات بالإضافة إلى تحديد 90 طفرة مختلفة على الأقل.

إن معظم حالات PHHI التي حدد لها سبب مورثي هي جسدية مقهورة و تنتج عن طفرات في المعقد المورثي SUR1/KIR6.2 على الصبغي 11p14-15.1.

ينتج المرض الجسدي القاهر عادة عن طفرات مفعِّلة في مورثة الغلوكوكيناز GK، أو طفرات منظِّمة في مورثة غلوتامات ديهيدروجيناز GDH ،حيث يستجيب هذا النمط الوراثي غالبا للمعالجة الدوائية بالديازوكسيد عكس طفرات المعقد **SUR1/KIR6.2** الذي لا يستجيب حيث تكون الجراحة ضرورية.

إن فقدان DNA الأم في المنطقة 11p15 يمكن أن يسبب آفات بؤرية.

- طفرات SUR1/KIR6.2:

يقع العنقود المورثي SUR1/KIR6.2 على الصبغي 11p14-15.1.

تؤثر الطفرات في SUR1 و KIR6.2 على قناة البوتاسيوم الحساسة للـATP (K^+ATP) التي تنظم تحرر الأنسولين من خلايا بيتا.

تُنقص الطفرات المعطّلة من عدد أقنية K^+ATP المفتوحة مؤدية إلى نزع استقطاب الخلايا بيتا و فرط إفراز مستديم للأنسولين.

و قد ثبت ارتباط 90 طفرة معطّلة على الصبغي 11p15 على الأقل بإحداث PHHI، منها 80 على حساب مورثة مستقبل SUR1 و 10 على حساب مورثة KIR6.2.

- فقدان تغاير الزيجوت Loss of heterozygosity:

يؤدي فقدان الأليل الأمومي من الصبغي 11p15 إلى فرط تنسج غدي بؤري في خلايا بيتا.

لدى هؤلاء المرضى حزمة طافرة في الصبغي الموروث من الأب على مستوى المورثة SUR1 أو KIR6.2 أو كليهما.

يؤدي هذا الفقدان في تغاير الزيجوت إلى فرط تنسج خلايا بيتا ضمن هذه البؤر.

أو إن فرط تنسج خلايا بيتا ضمن هذه البؤر قد يكون بسبب فقدان تعبير المورثات المثبطة للورم الموجودة لدى الأليل الأمومي.

- طفرات أخرى:

- **طفرات Glutamate Dehydrogenase (GDH):** تسبب متلازمة فرط الأنسولين- فرط الأمونيا (HIHA).
- **عيوب أكسدة الحموض الشحمية:** تسبب بعض اضطرابات أكسدة الحموض الشحمية اضطراب النسبة ATP/ADP في الخلايا بيتا و يؤدي هذا إلى فرط أنسولين الدم.

- **طفرات الغلوكوكيناز (GK)**

على أي حال البحث عن الطفرات محدود حاليا في الممارسة السريرية بسبب كون الإجراء يتطلب عدة أسابيع وليست كل الطفرات معروفة حتى الآن.

الملامح السريرية:

تشاهد العرطلة في ثلث مواليد PHHI.تشاهد أعراض نقص سكر الدم عند معظم مرضى PHHI (مثال: الاختلاج، ضعف الرضاعة، وسن Lethargy، فرط الاستثارة، الرخاوة) و ذلك في غضون الساعات أو الأيام الأولى للحياة.البعض لا يُشَخَّصون إلا لاحقاً في السنة الأولى للحياة أو خلال الطفولة.

تميل الملامح السريرية لأن تكون أشد و أبكر لدى مرضى الداء الجسدي المقهور، و استجابة هؤلاء للعلاج الدوائي أضعف.

يمكن مشاهدة ضخامة كبدية خفيفة – معتدلة في مرضى فرط الأنسولين بسبب تراكم الغليكوجين و خاصة في المرضى الذين يتلقون معدلات تسريب غلوكوز عالية.

الملامح المخبرية:

- نقص سكر الدم بعد صيام قصير الأمد (بعد ساعة إلى ساعتين من الإطعام).
- ارتفاع أنسولين المصل خلال نقص السكر (≤ 2 ميكرو وحدة/مل).
- نقص تراكيز الحموض الشحمية الحرة المصلية (FFA) و نقص تراكيز الأجسام الكيتونية خلال نقص سكر الدم (FFA< 1.0 ممول/ل و بيتا هيدروكسي بوتيرات < 1,5 ممول/ل)، و تكون الكيتونات غائبة عادة في البول.
- حدوث الاستجابة الغلوكوزية (ارتفاع الغلوكوز > 30 مغ/دل أو 1.7 ممول/ل) استجابة لحقن الغلوكاغون (30 مكغ/كغ).
- نقص البروتين الرابط لعامل النمو المشابه للأنسولين 1 (IGFBP1) حيث يثبَّط إنتاجه بالأنسولين.
- ارتفاع مستويات الببتيد C (≤ 0.2 نانومول/ل أو 0.6 نانوغرام/مل) و البروأنسولين (≤ 5 بيكومول/ل).

التشخيص :

يوضع التشخيص على أساس المعطيات السريرية و المخبرية:

- نقص سكر غير كيتوني أو ناقص الأجسام الكيتونية.
- تراكيز عالية من الأنسولين و الببتيد C أثناء نقص السكر.
- زيادة متطلبات الغلوكوز (> 12 مغ/كغ/د أو 2-4 أضعاف متطلبات الغلوكوز الاعتيادية) للمحافظة على سواء سكر الدم (> 50 مغ/دل).
- حدوث الاستجابة الغلوكوزية (ارتفاع غلوكوز المصل > 30 مغ/دل) استجابة للغلوكاكون رغم نقص سكر الدم.

الإجراءات الشعاعية :

الاستقصاءات الشعاعية التشخيصية مثل MRI,CT,US وتصوير الاوعية الظليل ومسح الاكتريوتايد الموسوم شعاعيا جميعها غير ناجحة في تحديد البؤر المصابة.

يوجد اختبارين شعاعيين تداخليين كمحاولة للتميز بين النمطين البؤري والمنتشر لمرضى فرط أنسولين الدم الخلقي هما :

- The Arterial Stimulation with Venous Sampling (ASVS):

وذلك باستخدام الكالسيوم داخل الشرايين الذي يحرض إفراز الأنسولين من خلايا الجزر الشاذة.إن الارتفاع المباشر للأنسولين في تحريض شريان واحد فقط يقترح النمط البؤري وذلك في المنطقة الموافقة من البنكرياس(شريان العفجي المعدي_رأس البنكرياس,الشريان المساريقي العلوي_العنق والناتئ الكلابي,الشريان الطحالي_الجسم أو الذيل) بينما ارتفاع الأنسولين في كل المناطق الثلاثة يقترح النمط المنتشر.

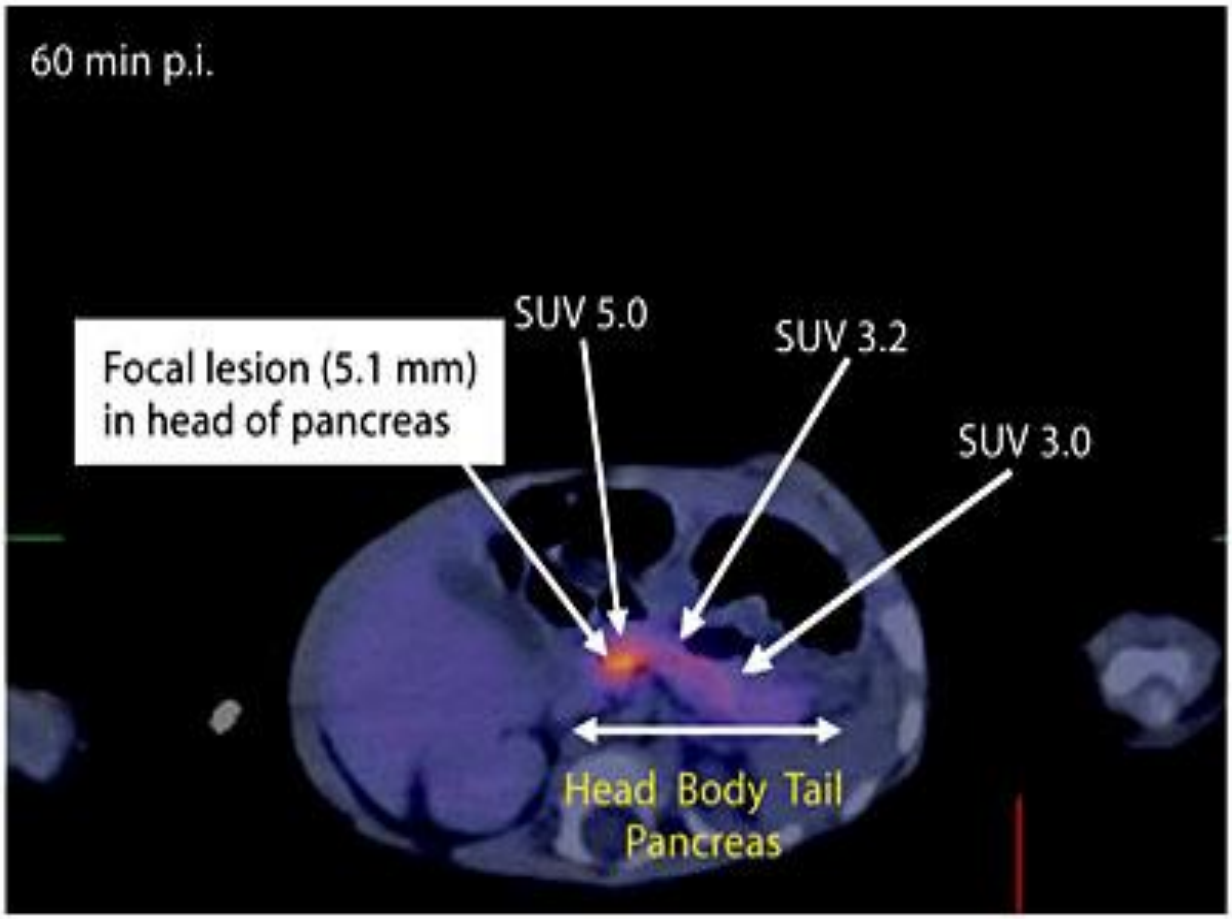
- transhepatic portal venous catheterization and selective sampling of the pancreatic veins (THPVS)

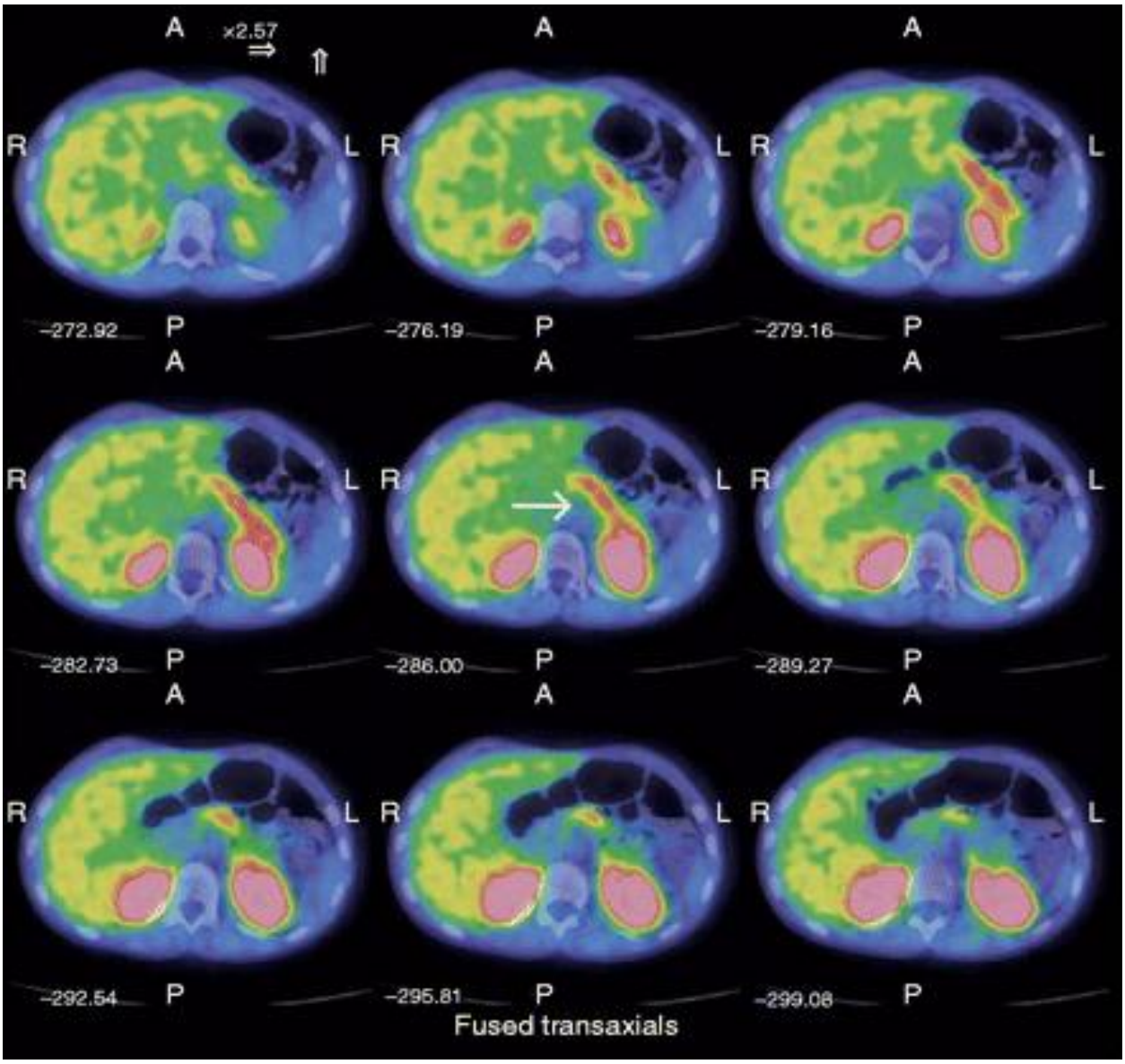
كلا الاختبارين يتطلب إيقاف المعالجة السكرية(5 أيام للديازوكسيد,1 إلى 2 يوم للاوكتريوتيد) قبل القثطرة تحت التخدير العام.

النوعية والحساسية محدودة للاختبارين في التمييز بين نمطي فرط أنسولين الدم لذلك تم استبدالهما PET-CT scan technique مستخدما 18-Fluoro-L-DOPA

- 18-Fluoro-L-DOPA PET-CT scan technique :

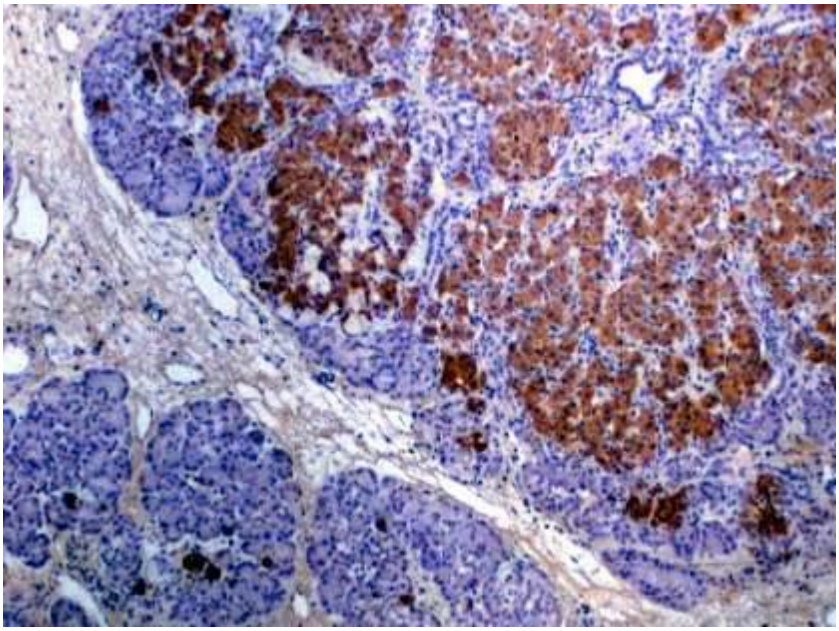
الخلايا الصماوية لها حساسية لقبط ونزع كربنة (L- L-dihydroxy- phenylalanine إلى دوبامين في خلايا الجزرالمصابة محددا بذلك موقعها خاصة للآفات البؤرية قبل التداخل الجراحي. بما أن قبط الدوبا لايتغير أثناء إعطاء ديازوكسيد أو الاكتريوتايد لذلك لايتم إيقاف المعالجة بهما قبل التصوير،بينما الغلوكاكون يجب أن يوقف قبل يوم لأنه يتداخل في عمل الأنزيم نازع الكربوكسي. يحتاج هذا الإجراء مدة 30 دقيقة للبدء بالتصوير لذلك يتم تركين الطفل.(DOPA).


60 min p.i.
Focal lesion (5.1 mm)
in head of pancreas
SUV 5.0
SUV 3.2
SUV 3.0
Head Body Tail
Pancreas

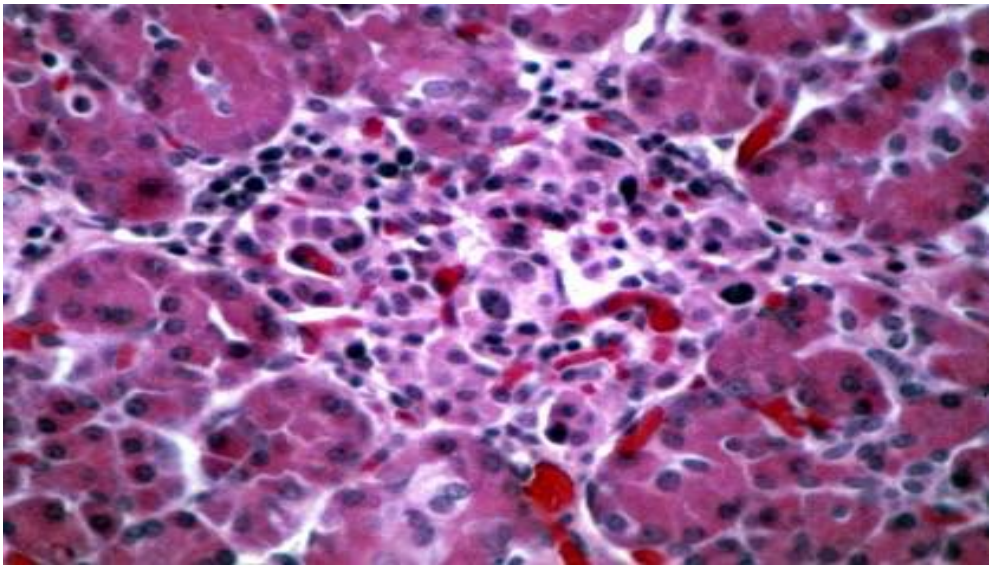

A
×2.57
R
L
–272.92
P
A
–276.19
–279.16
–282.73
–286.00
–289.27
–292.54
–295.81
–299.08
Fused transaxials

التشريح المرضي :

الأفات البؤرية:توصف كتكاثر شبيه بالورم للخلايا بيتا، حواف الأفة غير منتظمة، تملك الخلايا الصماوية ضمنها عادة نوى متضخمة. الجزر خارج الأفة طبيعية والأفة تحافظ على هندسة الفصيص البنكرياسي الطبيعية .



الأفات المنتشرة:خلايا الجزر غير طبيعية مع نسبة 5-10% فقط من الخلايا لديهم نوى متضخمة .



التشخيص التفريقي :

يتضمن التشخيص التفريقي للـ PHHI :

- الإعطاء الخارجي للأنسولين أو السلفونيل يوريا.
- الأنسولينومات التي قد تأتي في سياق التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة نمط (1) MEN1.
- متلازمة بيكويث وايدمان (BWS).

المعالجة :

- تهدف معالجة PHHI إلى تجنب الأعراض العصبية و عقابيل نقص سكر الدم المديد و المتكرر (مثل: الصرع، التخلف العقلي، صغر الرأس).
- الهدف الآني هو تصحيح تركيز غلوكوز المصل بإعطاء الغلوكوز.
- تهدف المقاربات العلاجية طويلة الأمد إلى إنقاص إفراز الأنسولين دوائياً أو جراحياً و الحفاظ على سواء سكر الدم و تجنب الأذية العصبية.

علاج نقص سكر الدم :

- يجب أن يُبذَل الجهد للحفاظ على مستوى سكر الدم ضمن المجال الطبيعي خلال المرحلة التشخيصية .
- يمكن تحقيق سواء سكر الدم بالإطعام المتكرر عند بعض المرضى، و لكن عادة ما نحتاج إعطاء الغلوكوز وريدياً، مما يستدعي وجود خط وريدي.
- بما أننا قد نحتاج معدلات تسريب عالية من الغلوكوز (10-40 مغ/كغ/د) و محاليل غلوكوز بتراكيز عالية (>10%) فإنه يجب التفكير بوضع خط مركزي للمريض بشكل باكر اثناء عملية التقييم و تحقيق الاستقرار للمريض.

- قد يكون تسريب الغلوكاغون وريدياً (1-10 مكغ/كغ/ساعة تسريباً مستمراً) مفيداً لتحقيق الاستقرار في البداية و قبل الجراحة لكن لم تثبت فائدة هذا العلاج على المدى البعيد.

❖العلاج القوتي :

- يمكن أن يكون العلاج القوتي مفيداً في بعض المرضى ذوي الداء الخفيف.
- قد تكون الوجبات المتكررة عالية الكربوهيدرات و إعطاء نشاء الذرة غير المطبوخ في الليل كافيين لإبقاء السكر طبيعياً عند الرضع الكبار و الأطفال.
- هذه المقاربة قد لا تكون فعالة في صغار الرضع لأن لديهم عوز نسبي في الأميلاز.

علاج فرط أنسولين الدم :

- دوائي أو جراحي.
- يجب دائماً البدء بتجريب العلاجات الدوائية قبل الجراحة رغم أنها غير ناجحة في كثير من الحالات.
- تتضمن العلاجات الدوائية الديازوكسايد Diazoxide (و هو ناهض نوعي specific agonist لقناة البوتاسيوم المعتمدة على الـATP في خلايا بيتا الطبيعية)، و مضاهئات السوماتوستاتين Somatostatin analogues مثل الأوكتريوتايد Octreotide، و حاصرات قناة الكالسيوم (مثل: النايفيديبين Nifidipine).

العلاج الجراحي :

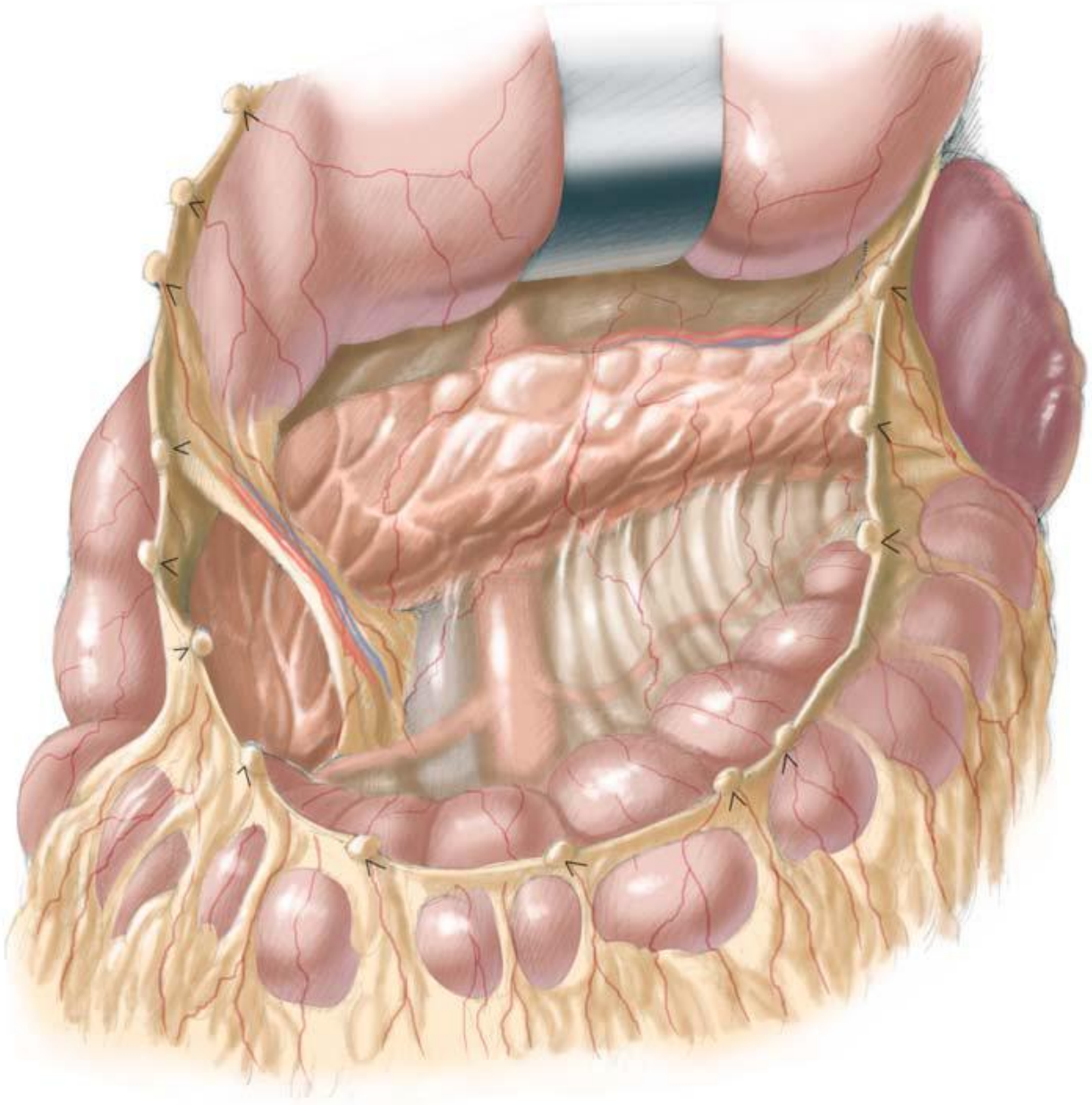
يستطب الكشف الجراحي في الأطفال بأعمار أكبر من عدة أسابيع الذين أثبت لديهم وجود فرط أنسولين الدم مع فشل العلاج الدوائي في ضبط سكر الدم.

❖ التكنيك الجراحي:

الفتح الجراحي يتم عبر شق بطن معترض أعلى السرة،البنكرياس يكشف عبر مناورة كوشر،يتم الدخول عبر الكيس الصغير،وتحرير الحافة السفلية للبنكرياس _تحرير الطحال غير ضروري_.

يتم فحص البنكرياس عبر مكبرة *3.5 كمحاولة لكشف الأفات البؤرية كما يتم جس البنكرياس كاملا. إذا لم تشاهد أفات بؤرية فإن خزعات 2-3 مم تؤخد من كل من الرأس والجسم والذيل.

في حال أشارت الخزعات إلى النمط المنتشر فإن إستئصال بنكرياس قرب تام سيجرى.(95-98%) من البنكرياس سيتم استئصاله مع إبقاء قطعة صغيرة من البنكرياس بين القناة الصفراوية المشتركة والعفج.



الأطفال الذين يخضعون لاستئصال بنكرياس قرب تام لابد من إجراء تفميم معدة مرافق وذلك لسهولة إعطاء التغذية المعيضة للغلوكوز.

لابد من إجراء خزعات إضافية من مناطق مشكوك بها في البنكرياس في حال كانت الخزعات طبيعية. حتى يتم كشف البؤر المصابة بالخزعة المجمدة أخذين بعين الاعتبار الاستقصاءات قبل الجراحة.

الآفات البؤرية عادة بحجم أقل من 10مم وشكلها غير منتظم ،على الرغم من أن الأفة تحافظ على التركيب الفصيصي ولكن هناك بعض الدلالات تلاحظ بالنظر (لون أحمر خفيف إلى لون قرميدي) أو بالجس (قساوة). على أي حال الأفات الصغيرة لايمكن أن تشاهد أو تجس.

حالما يتم تشخيص النمط البؤري فإن استئصال بنكرياس قسمي سيجرى بالإضافة إلى خزعات مجمدة من حواف القطع لضمان الاستئصال الكامل.

الآفات البؤرية في الجسم والذيل يجرى لها استئصال بنكرياس بعيد.

آفات الرأس القريبة من القناة الصفراوية المشتركة أو القناة البنكرياسية تشكل تحد للجراحين ،ولضمان الاستئصال الكامل يجب على الجراح استئصال كل أو معظم رأس البنكرياس يتبع بمفاغرة Roux-en-Y pancreaticojejunostomy لنزح ماتبقى من الجسم والذيل ،حيث تتم مفاغرة ذراع Yعلى محفظة القسم المتبقي للبنكرياس نظرا لكون القناة البنكرياسية للأطفال الصغار غير مرئية .على أي حال الوظيفة الغدية داخلية وخارجية الإفراز للبنكرياس تبقى سليمة.

نادرا ماتمتد الآفات البؤرية للرأس إلى جدار العفج، وفي هذه الحالة فإن عملية ويبل ضرورية.

نظرا لكون 50% من الأفات البؤرية تتوضع في الرأس فإن استئصال البنكرياس القسمي(50-75%) غير كاف في معظم الحالات.

العناية بعد الجراحة والمتابعة :

التدبير بعد الجراحة يتضمن مراقبة سريرية و مخبرية عبر تسريب الغلوكوز وريديا عبر عدادة.

تعرف الاستجابة الكاملة : بعدم الحاجة لأي معالجة دوائية سكرية أو تغذية أنبوبية مستمرة،عدم حدوث داء سكري ،والقدرة على تحمل الصيام لمدة 18 ساعة دون حدوث نقص سكر الدم.

الاختلاطات :

يمكن مشاهدة عقابيل عصبية بما فيها التأخر النفسي الحركي و الإعاقات المعرفية Cognitive deficits (في الذاكرة قصيرة الأمد و التناسق البصري الحركي و المهارات الحسابية) و الصرع. تنتج هذه العقابيل عن نوب نقص سكر الدم المتكررة و المديدة بسبب فشل العلاج المحافظ أو الجراحي أو تأخر التشخيص. إن العقابيل العصبية أشيع لدى المرضى المشخصين بعمر الوليد. إن الاستئصال غير الكافي سوف ينتج عنه استمرار فرط الأنسولين بينما الاستئصال قرب التام غالبا ما يتطلب معالجة بالأنسولين.

ثانياً –الدراسة العملية :

▪ خلفية البحث:

يعتبر فرط أنسولين الدم الخلقي على ندرته من الأسباب الهامة لنقص سكر الدم المستديم عند الرضع و الأطفال. إن المعالجة الناقصة أو عدمها يقود إلى أذيات عصبية هامة وغالبا إلى الموت نتيجة لنقص سكر الدم.

تعتمد نتائج الجراحة على نمط التشريح المرضي للخلايا، موقع الآفة أو الآفات ، الآلية الإمراضية المستبطنة لاضطراب إفراز الأنسولين و مدى الاستئصال البنكرياسي. قد نحتاج إعطاء الأنسولين لأسابيع أو أشهر بعد استئصال البنكرياس قرب التام لمعالجة فرط سكر الدم. من جانب آخر فإن معاودة نقص سكر الدم في غضون 24-48 ساعة من الجراحة يشير أن ضبط استتباب السكر سيكون صعباً و أن جراحة أخرى قد تكون ضرورية.

يجب متابعة كل مريض لتقييم التأثيرات طويلة الأمد لاستئصال البنكرياس على وظيفة البنكرياس. فاستئصال البنكرياس يحمل معه خطورة حدوث الداء السكري و سوء الامتصاص مستقبلاً.

في حال معاودة نقص سكر الدم بعد الجراحة فيجب إعادة الفتح الجراحي مع استئصال بنكرياس قرب تام بالمشاركة مع العلاج الدوائي.

▪ هدف البحث :

إن هدف الدراسة هو استقصاء نتائج استئصال البنكرياس تحت أو قرب تام لمرضى فرط أنسولين الدم الخلقي بنمطيه البؤري والمنتشر في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وذلك كمحاولة لتحسين هذه النتائج وبذلك تحسين نوعية الحياة لهؤلاء المرضى .

▪ تصميم البحث وطرائقه :

تصميم الدراسة: دراسة وصفية حشدية راجعة

مكان الدراسة : الهيئة العامة لمستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

مدة الدراسة : من 2000\11\1 الى 2015\1\1

- **مجموعة الدراسة:**

❖معايير الدخول في الدراسة :

- أن يكون المريض مشخص له فرط أنسولين الدم الخلقي .
- أجري له عمل جراحي المتضمن استئصال بنكرياس تحت أو قرب تام .
- أن يكون دخوله المستشفى من تاريخ 2000/11/1 حتى 2015/1/1.

❖معايير الإستبعاد من الدراسة :

- عدم القدرة على التواصل مع المريض أو ذويه.
- المرضى الذين لم تجر لهم جراحة.
- المرضى الذين تبين بعد الجراحة وجود سبب آخر لفرط أنسولين الدم (مثل الأورام الأنسولينوما):
- المرضى الذين تبين من أضابيرهم عدم توفر المتغيرات المدروسة سواء كانت هذه المتغيرات نمط الجراحة أو التشريح المرضي أو عدم وجود متابعة واضحة تالية للجراحة .
- المرضى الذين لم تمض على متابعتهم عامين.

طريقة الدراسة:

- الدراسة هي دراسة راجعة تشمل المرضى الذين أجري لهم جراحة للاستئصال بنكرياس تحت أو قرب تام لمرضى فرط أنسولين الدم الخلقي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة بين 2000/11/1 حتى 1/1/ 2015.

تم استخلاص المعلومات بالرجوع إلى الأضابير بما تحتويه من تقارير جراحية توضح نمط استئصال البنكرياس تحت تام أو قرب تام بالإضافة إلى نتائج التشريح المرضي للقسم المستأصل من البنكرياس فيما إذا كان من النمط البؤري أو المنتشر وتأثير ذلك على نتائج الجراحة المتضمنة استمرار نقص سكر الدم ، الحاجة المستمرة أو المؤقتة للأنسولين ، الحاجة للأنزيمات البنكرياس الخارجية أو حصول شفاء تام وغيرها من النتائج الأخرى خلال فترة الدراسة المذكورة والمتابعة أثناء الإقامة في

المستشفى مع متابعة المرضى خارج المستشفى من خلال مراجعتهم للعيادات الخارجية واستكمال الدراسة عليهم بالتواصل معهم بمقابلتهم بناء على موعد أو الاتصال معهم هاتفيا" لاستخلاص المعلومات المطلوبة.

- كان حجم العينة 37مريضاَ .

وتم استبعاد 5 حالات:

-3 حالات بسبب كون الأضابير ناقصة المعلومات المطلوبة .

-1 حالة بسبب أن نتيجة التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل أشارت إلى أنسولينوما .

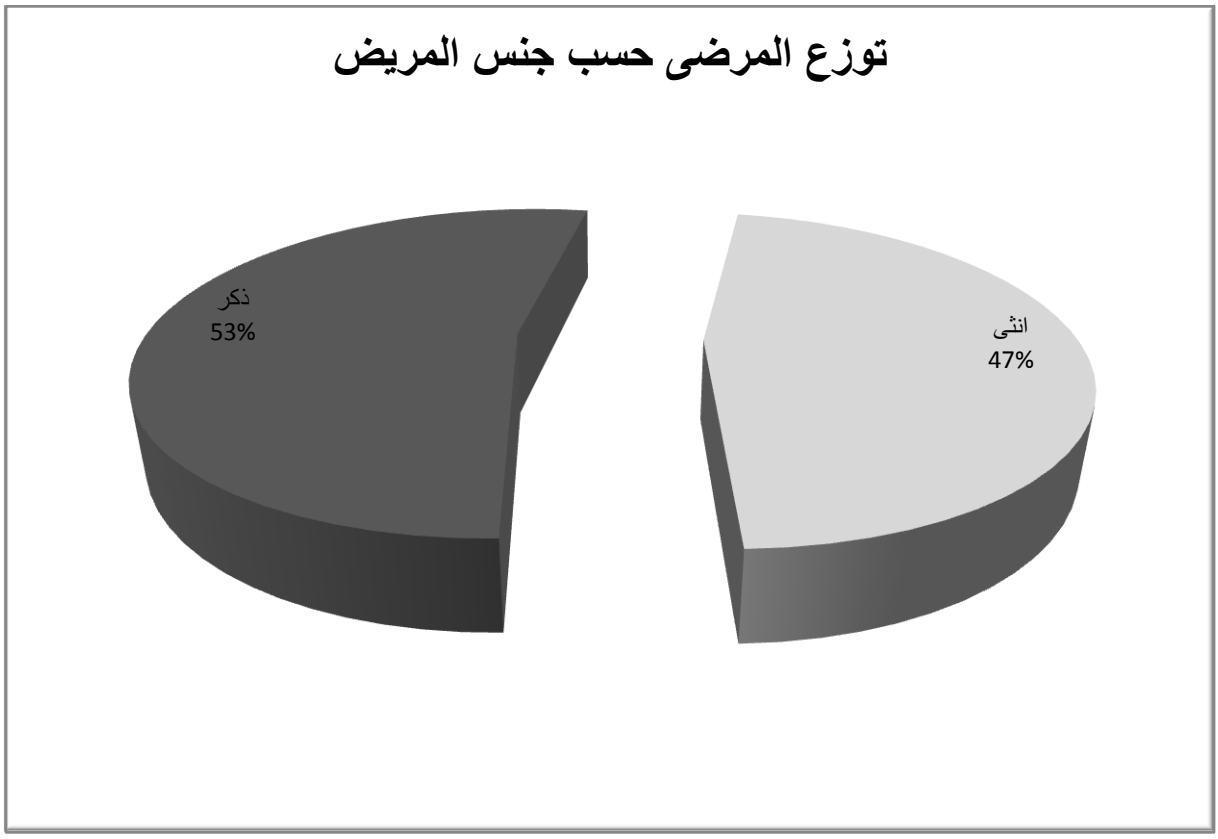
-1 حالة بسبب كون نتيجة التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل طبيعية .

وبذلك تكون العينة الحقيقية المدروسة 32 مريض .

▪ النتائج:

- **توزع المرضى حسب جنس المريض**

كان عدد المرضى الذكور 17 مريض(53%) والإناث 15 مريضة (47%) الشكل رقم(1).



الشكل رقم(1)

- **متوسط العمر عند التداخل الجراحي :**

كان متوسط العمر للمرضى عند إجراء الجراحة(104.59 يوم) حيث تراوحت الأعمار بين 18 يوم وحتى 330 يوم مع الإشارة أنه تم حذف قيمتين 450 يوم و1000 يوم حتى لا تحدث انحراف كبير بالعمر الوسطي.

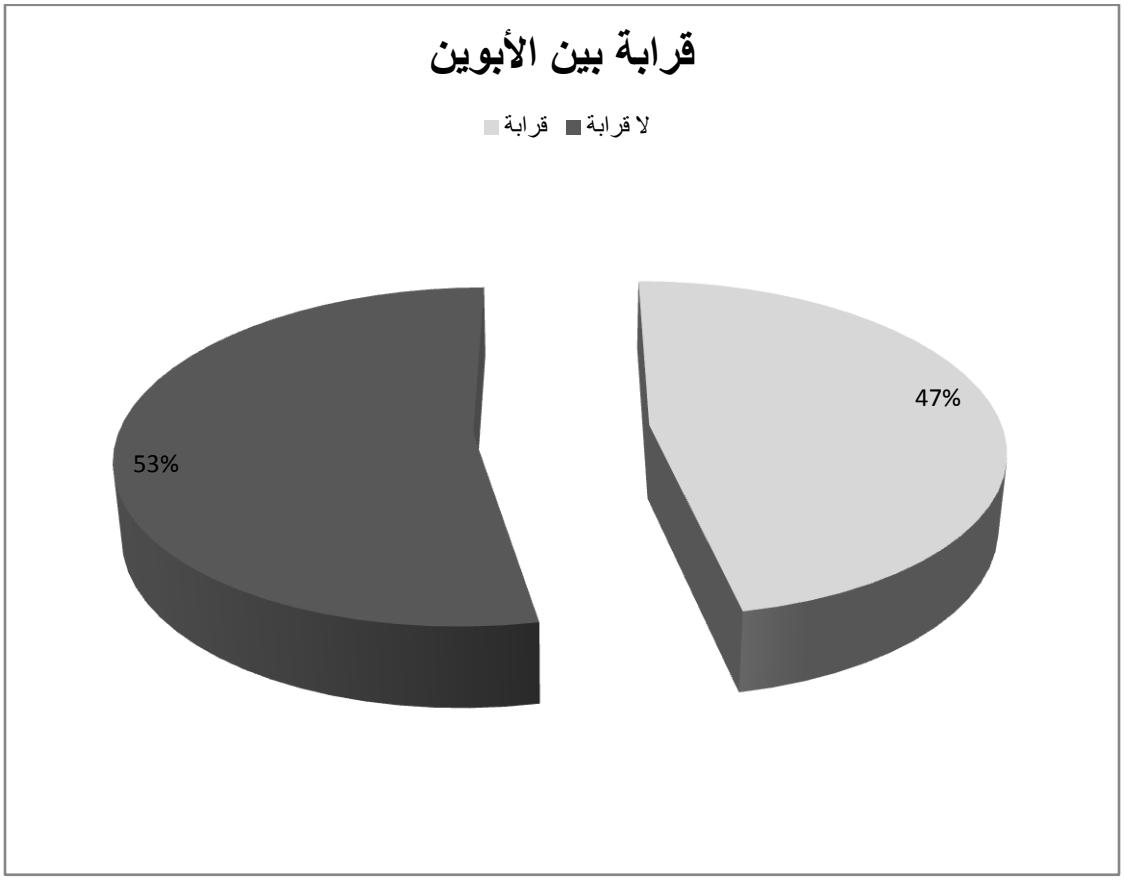
- **متوسط الوزن عند التداخل الجراحي :**

كان متوسط الوزن عند الجراحة5.5031 كغ حيث تراوحت الأوزان بين 3 كغ و 10 كغ.

- **القصة العائلية:**

- قرابة بين الأبوين :

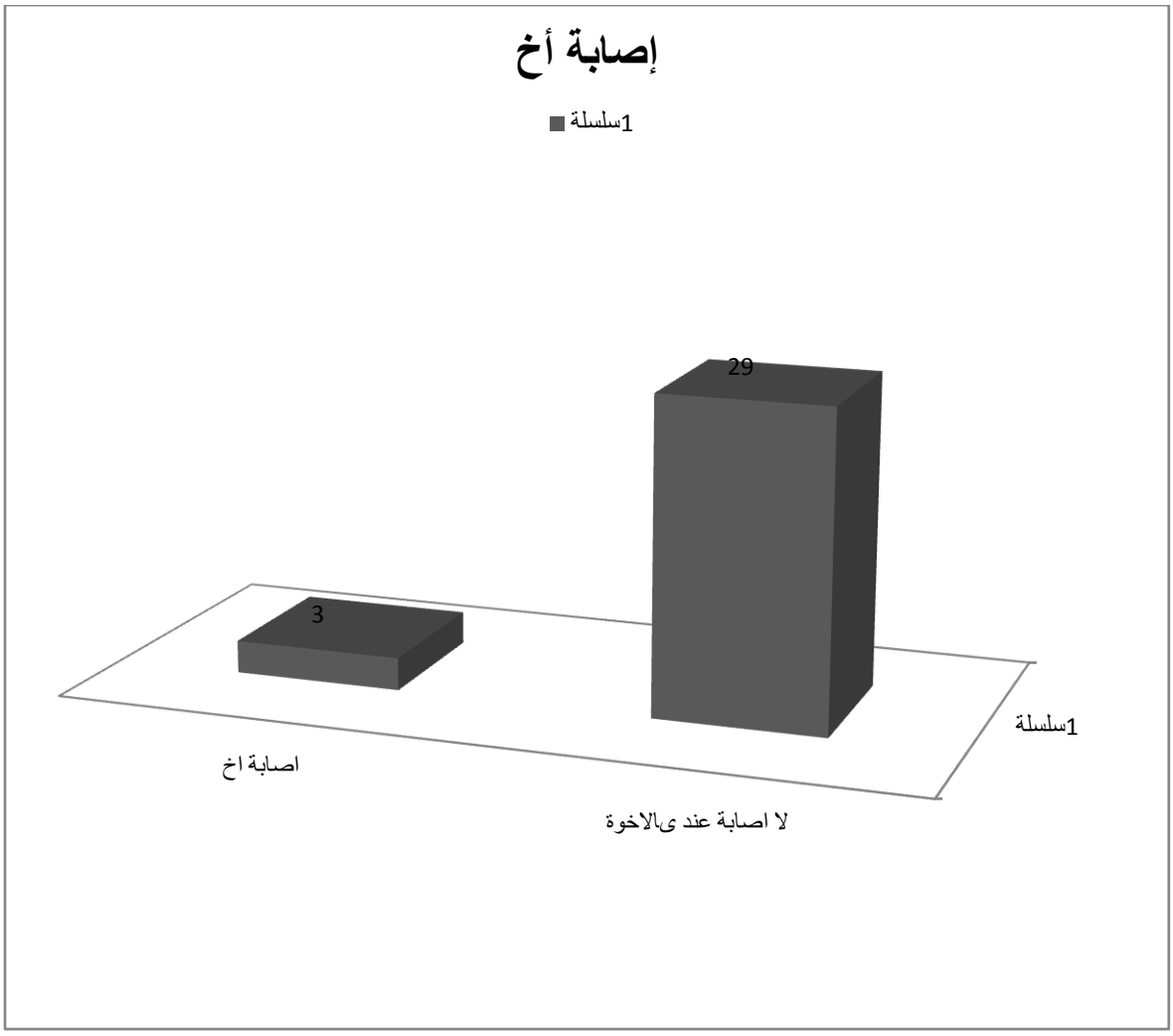
حيث وجدنا قرابة من الدرجة الثالثة (اولاد عم ،اولاد خال) لدى ابوي 15 مريض مقابل عدم وجود قرابة لدى الباقي الشكل رقم (2).



الشكل رقم (2)

- إصابة أخ:

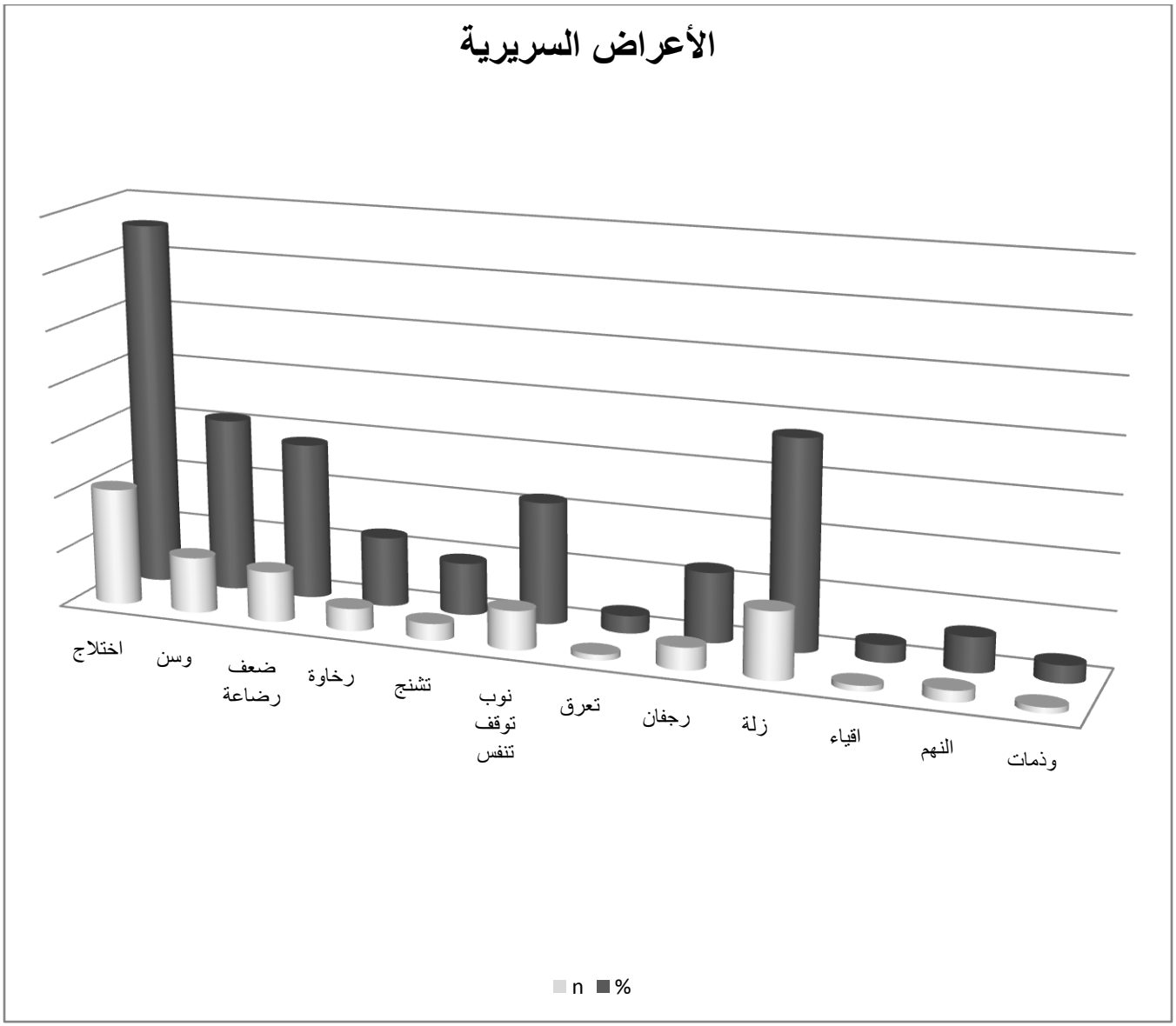
وجدنا إصابة بفرط أنسولين الدم الخلقي عند 3 مرضى في سوابقهم العائلية إصابة أخ بالمرض الشكل رقم (3).



الشكل رقم (3)

- **الأعراض السريرية:**

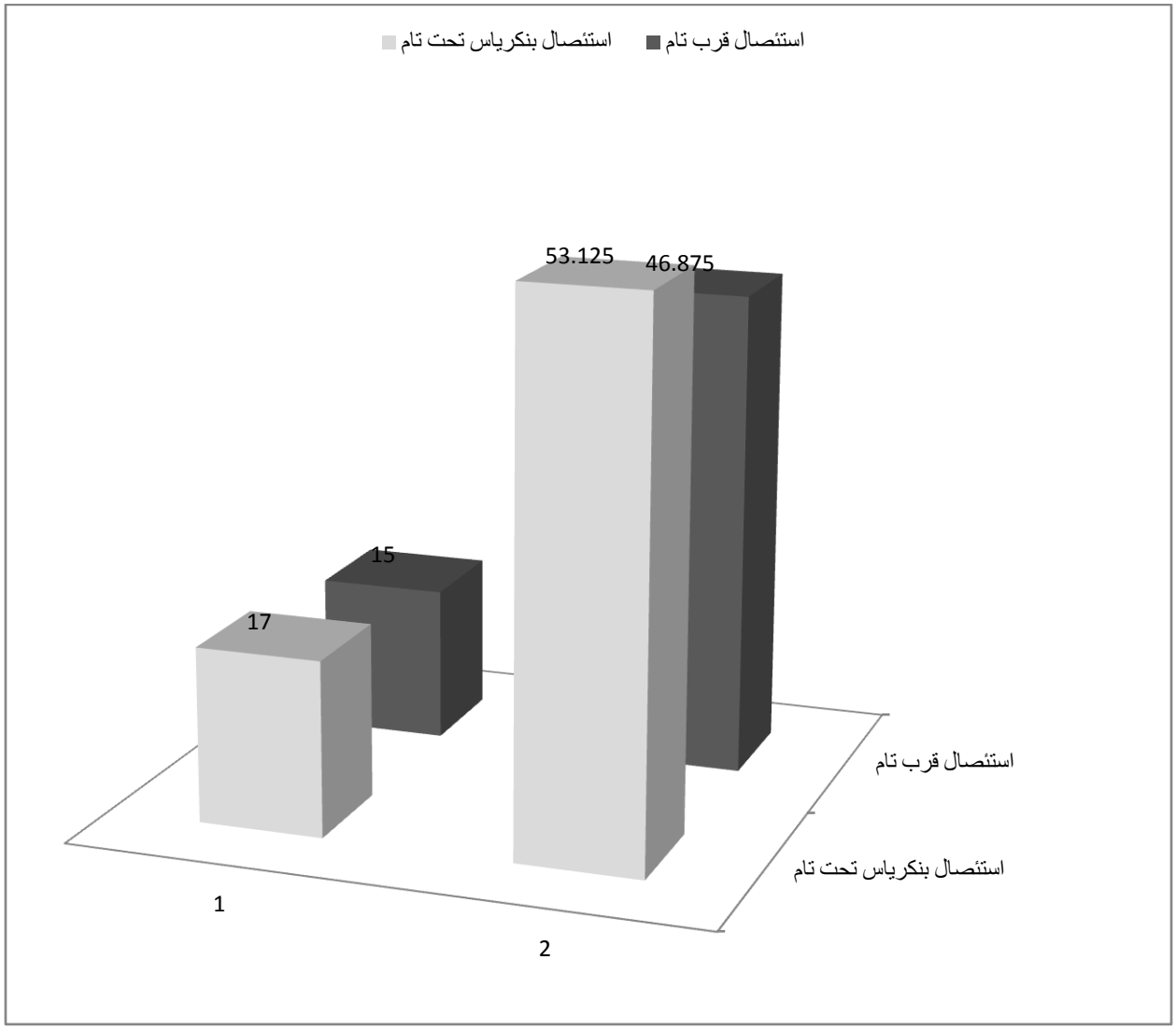
حيث كانت أشيع الأعراض الاختلاج لدى 21 مريض بنسبة(65.625%) و الزلة التنفسية لدى 12 مريض بنسبة(37.5%) الشكل رقم (4).



الشكل رقم (4)

- **توزع المرضى حسب نمط العمل الجراحي:**

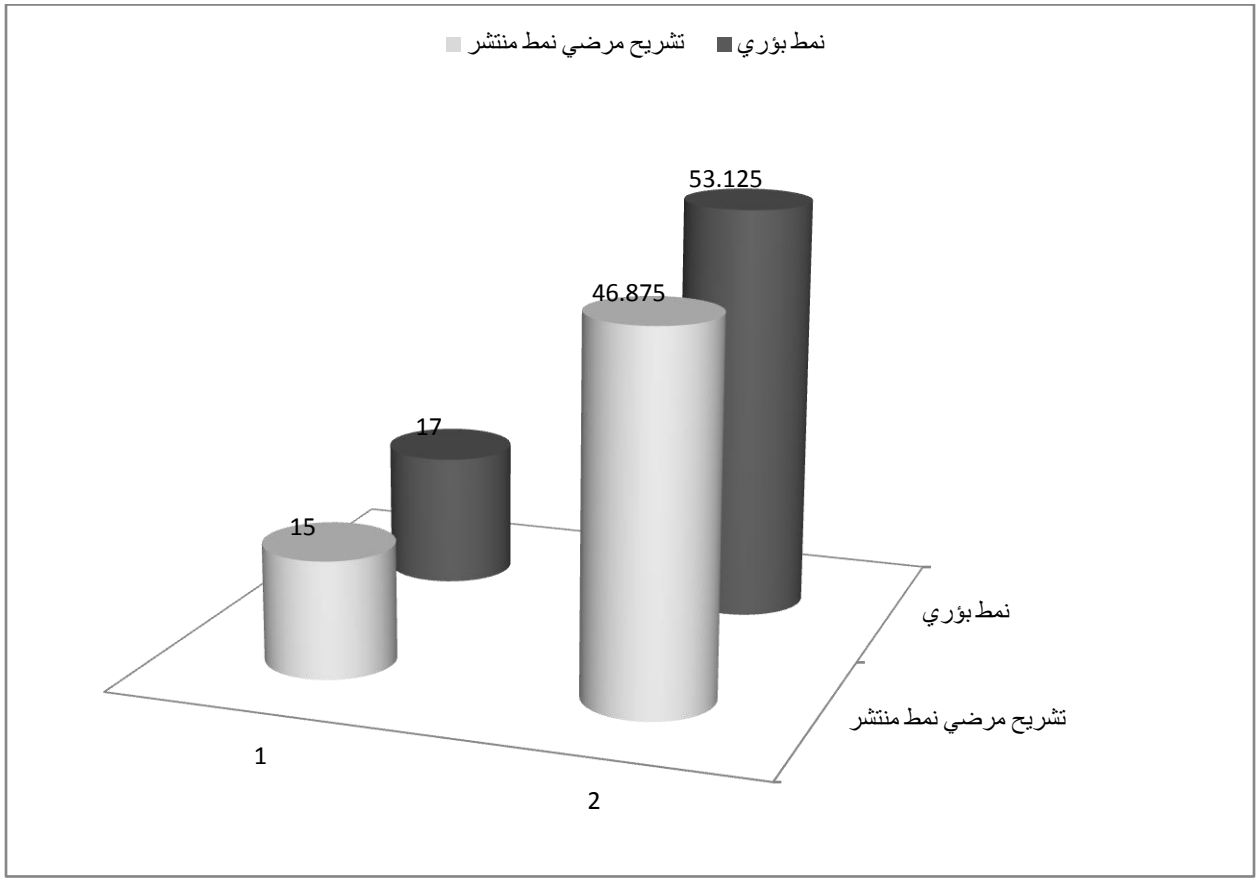
أجري استئصال بنكرياس بنمطيه بنسب متقارب حيث أجري استئصال تحت تام لدى 17 مريض (53.125%) مقابل 15 مريض أجري لهم استئصال بنكرياس قرب تام الشكل رقم (5) .



الشكل رقم (5)

- **توزع المرضى حسب نمط التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل:**

كانت نتيجة التشريح المرضي لبنكرياس مرضانا المستأصل جراحيا متقاربة نسبيا مع رجحان للنمط البؤري بنسبة 53.125% الشكل رقم (6).



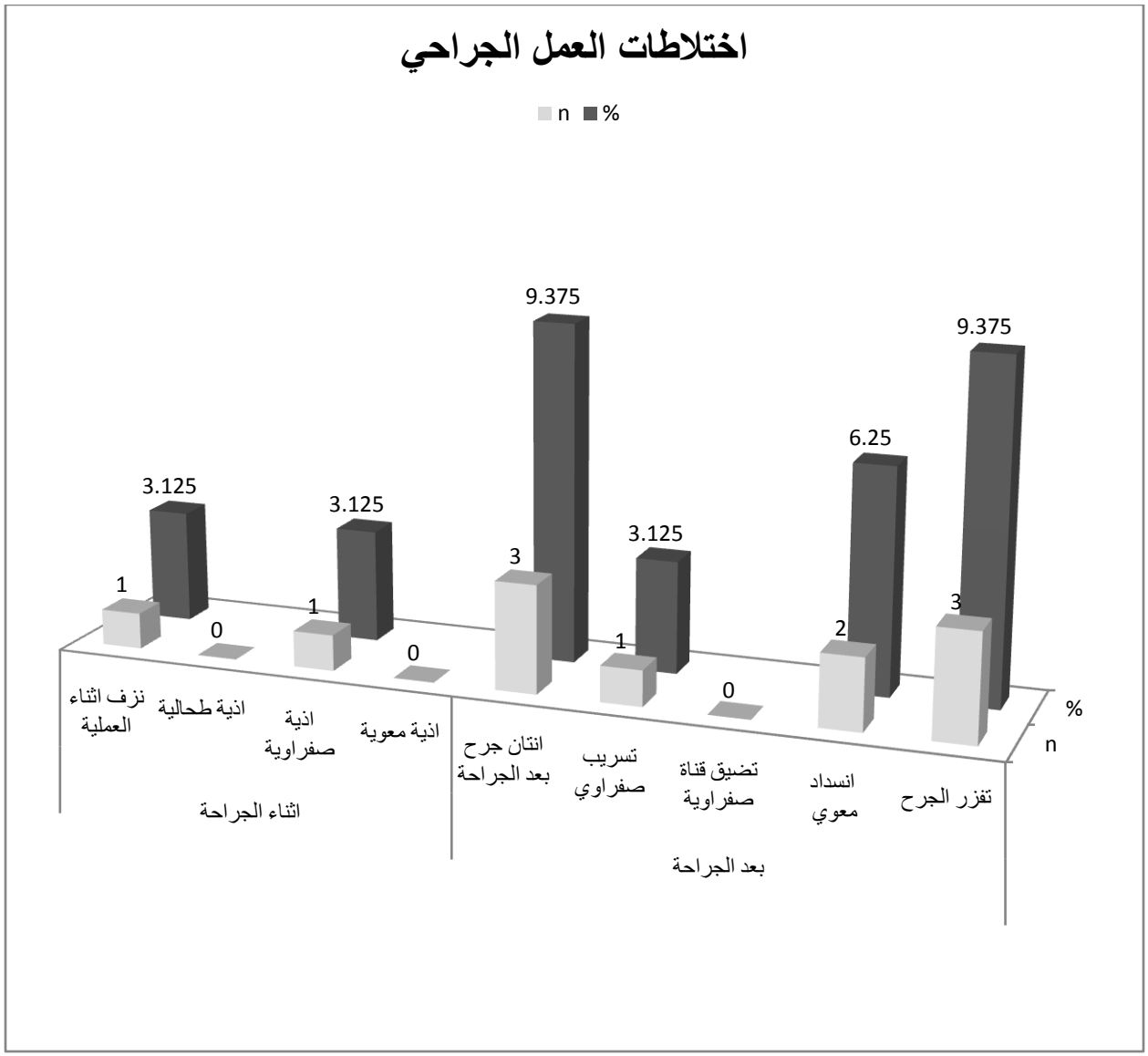
الشكل رقم (6)

- **اختلاطات العمل الجراحي (استئصال البنكرياس بنمطيه) :**

قسمت الاختلاطات الجراحية الى قسمين :

1-أثناء العملية : حدثت أذية قناة صفراوية لدى مريض واحد فقط تم خياطتها بشكل بدئي وكذلك حدث نزف فعال لدى مريض واحد آخر من الشريان المساريقي العلوي تم السيطرة عليه بالضغط المستمر .

2-بعد العملية: حيث كانت أشيع الاختلاطات إنتان الجرح لدى 3 مرضى وكذلك تفزر الجرح لدى 3 مرضى بعد يومين من الجراحة وسطيا، تم إصلاحهما جراحيا.حدث انسداد معوي ميكانيكي لدى مريضين بعد شهرين وسطيا من العملية إحداهما بسبب لجام معوي تم قصه جراحيا والآخر بسبب التصاقات معويه تم تحريرها جراحيا.حدث تسريب صفراوي لدى مريض واحد أجري له مفاغرة roux-en-yصائمية صفراوية ولكن حدثت الوفاة بعدها لدى المريض الشكل رقم (7).



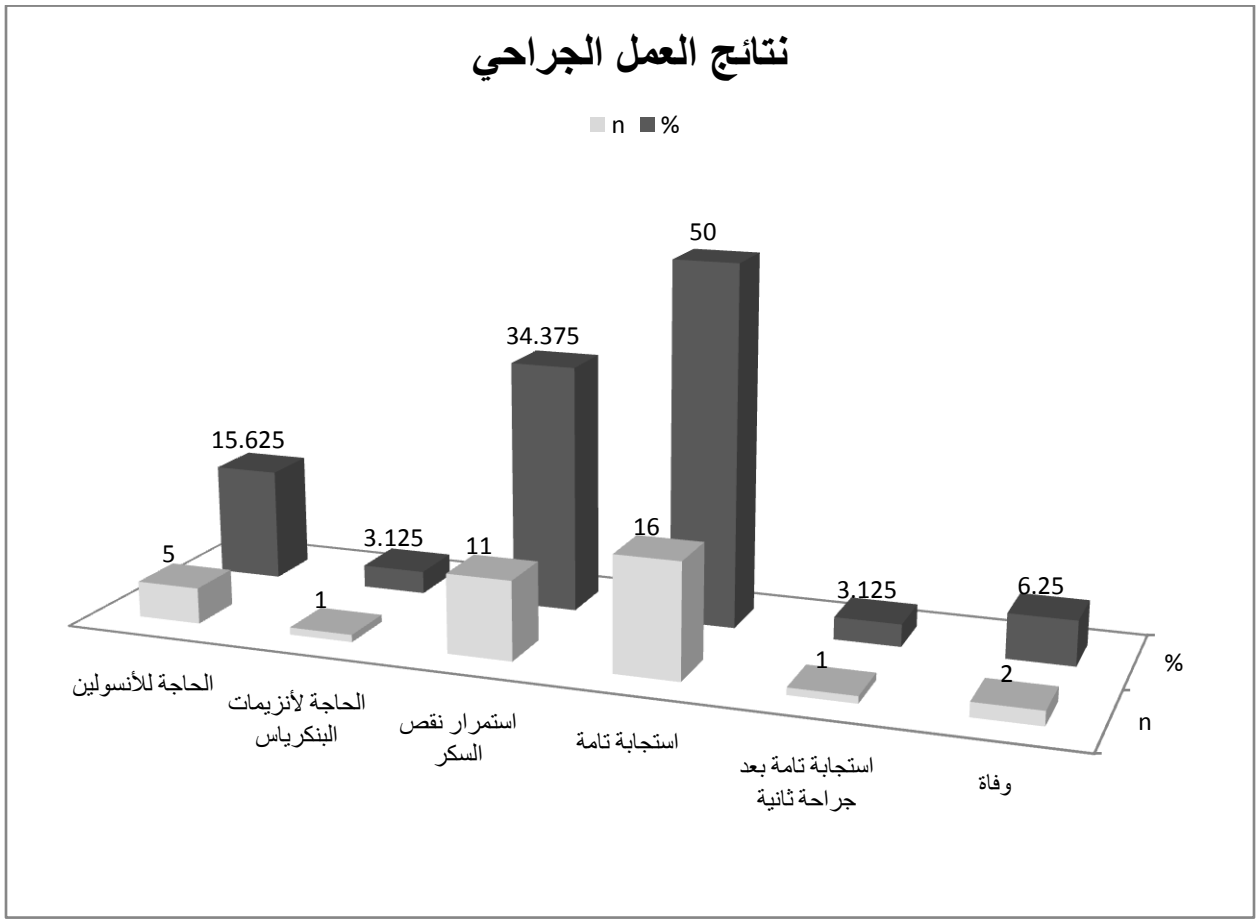
الشكل رقم (7)

• نتائج العمل الجراحي (استئصال البنكرياس بنمطيه) :

بعد متابعة المرضى لمدة سنتين بعد الجراحة كانت النتائج وفق التالي:

حدثت استجابة تامة بدون أي معالجة تالية لدى 16 مريض (50%) حيث كانت أشيع النتائج ، تلاها استمرار نقص السكر لدى 11 مريض(34.375%) حيث تم ضبط السكر لديهم بالمعالجة الدوائية(اوكتريوتيد أو نيفيدبين) عدا مريض واحد احتاج جراحة ثانية،حدث سكري

بسبب نقص الأنسولين لدى 5 مرضى (15.625%) تم إصلاحه بحقن أنسولين ؛ حدث نقص بأنزيمات البنكرياس الخارجية لدى مريض واحد فقط تم إعاضتها ، حدثت الوفاة لدى مريضين الشكل رقم (8).



الشكل رقم (8)

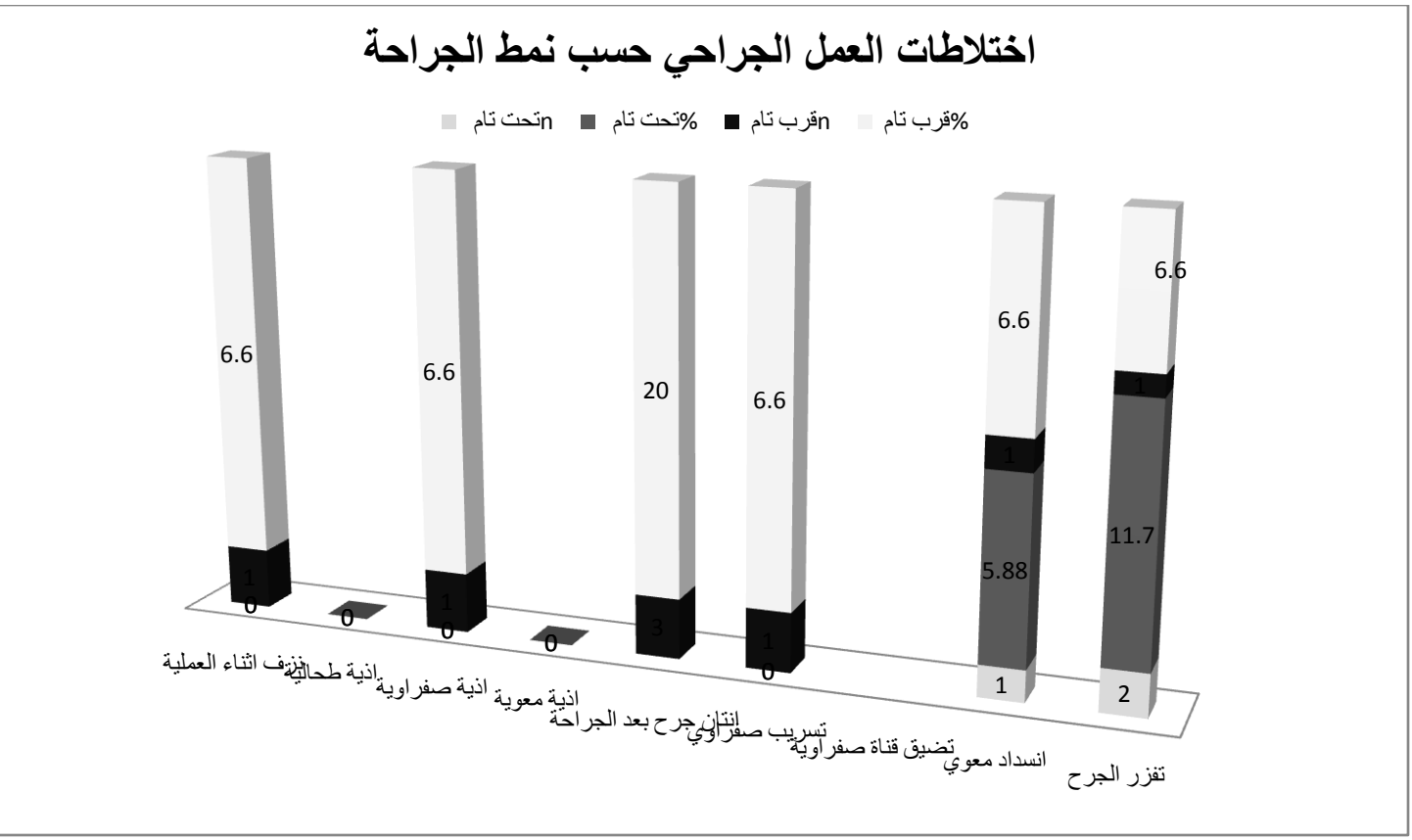
- **اختلاطات العمل الجراحي حسب نمط الجراحة(تحت تام،قرب تام) :**

أثناء العملية:حدث نزف هام لدى مريض واحد وكذلك أذية قناة صفراوية لدى مريض واحد آخر أجري لكل منهما استئصال قرب تام.

بعد الجراحة:

استئصال تحت تام : حدث تفزر جرح لدى مريضين وانسداد معوي لدى مريض واحد فقط كان سببه الالتصاقات المعوية.

استئصال قرب تام : حدث انتان جرح لدى 3 مرضى ،تفزر جرح لدى مريض واحد كذلك التسريب الصفراوي حدث عند مريض واحد فقط ؛ حدث انسداد معوي ميكانيكي لدى مريض واحد فقط كان سببه لجام معوي الشكل رقم (9).

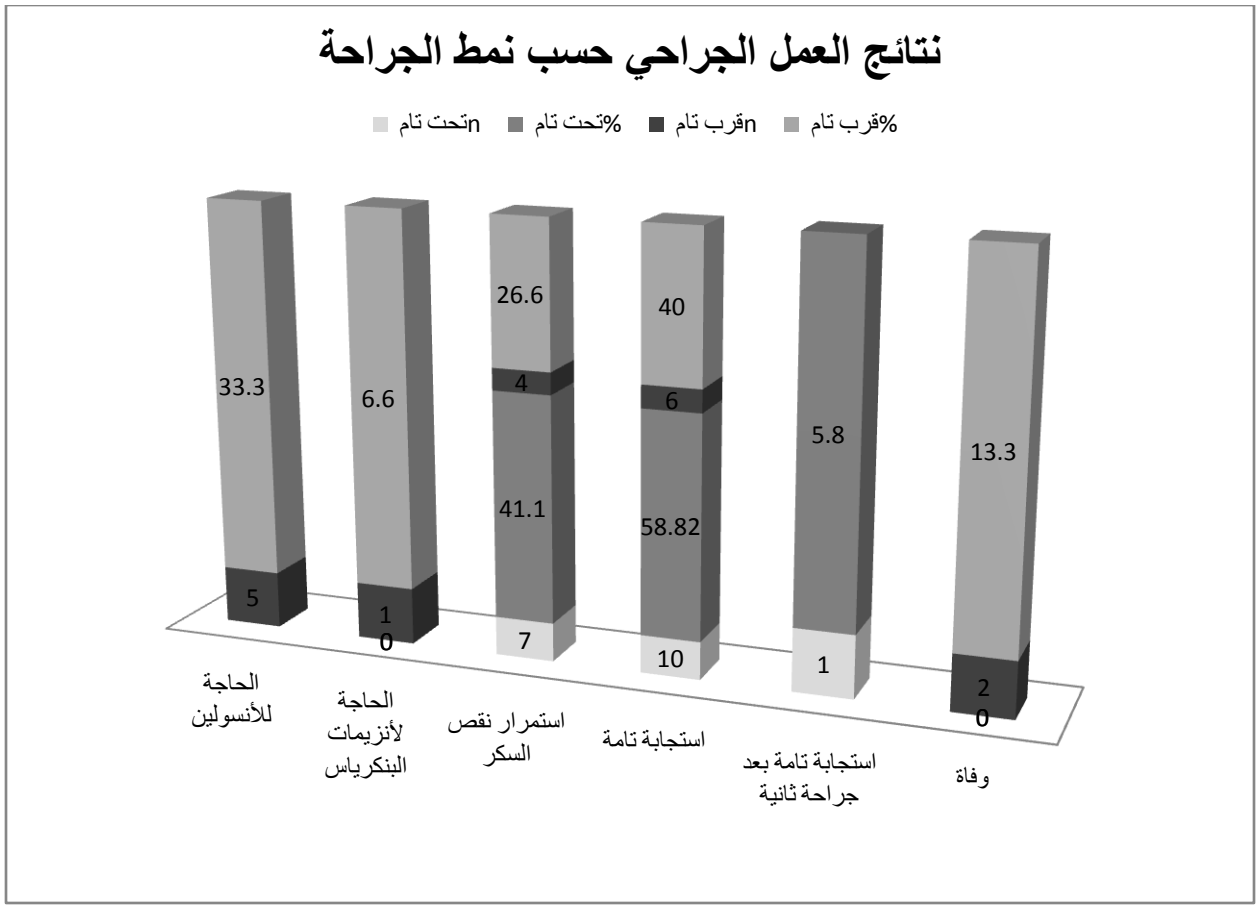


الشكل رقم (9)

- **نتائج العمل الجراحي حسب نمط الجراحة:**

استئصال بنكرياس **تحت** تام : حدثت استجابة تامة بعد الاستئصال الجراحي لدى 10 مرضى بنسبة(58.8%) بينما استمر نقص السكر لدى 7 مرضى (41.1%) واحد منهم تم ضبط السكر لديه باجراء جراحي ثان متضمنا استئصال قرب تام.

استئصال بنكرياس **قرب** تام : حدثت استجابة تامة لدى 6 مرضى بنسبة (40%) بينما استمر نقص السكر عند 4 مرضى (26.6%) وتم الحاجة للأنسولين لدى 5 مرضى (33.3%) والحاجة لأنزيمات البنكرياس الخارجية لدى مريض واحد فقط(6.6%) ؛حدثت الوفاة لدى مريضين (13.3%) الشكل رقم (10).



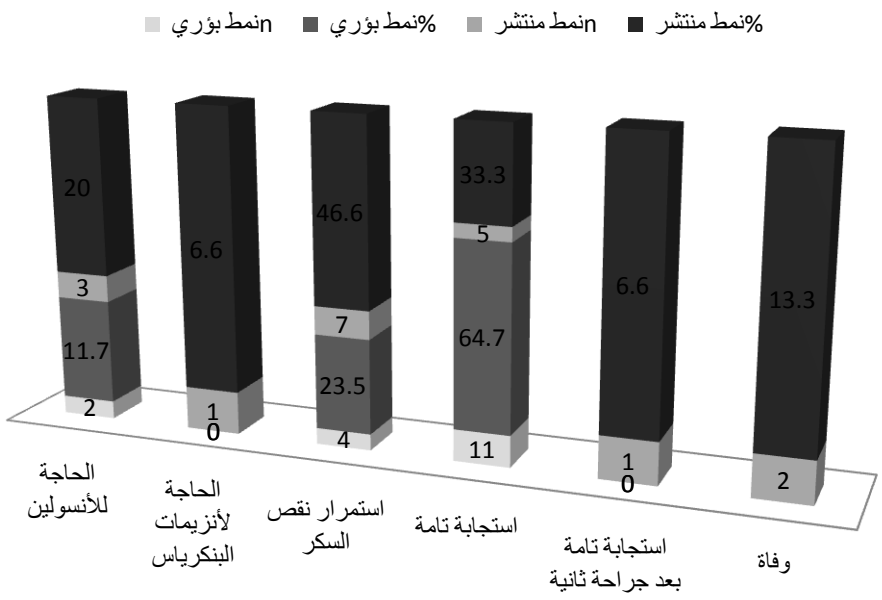
الشكل رقم (10)

- **نتائج العمل الجراحي حسب نمط التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل:**

النمط البؤري: حدثت استجابة تامة لدى11 مريض (64.7%) بينما استمر نقص السكر لدى 4 مرضى (23.5%) وتم الحاجة للأنسولين لدى مريضين (11.7%).

النمط المنتشر:حدثت استجابة تامة لدى 5 مرضى (33.3%) بينما استمر نقص السكر لدى 7 مرضى (46.6%) واحد منهم تم ضبط السكر لديه بعمل جراحي ثان ،تم الحاجة للأنسولين لدى 3 مرضى (20%) والحاجة لأنزيمات البنكرياس الخارجية لدى مريض واحد فقط (6.6%)،حدثت الوفاة لدى مريضين فقط (13.3%) الشكل رقم (11).

شكل رقم (11) نتائج العمل الجراحي حسب نمط التشريح المرضي

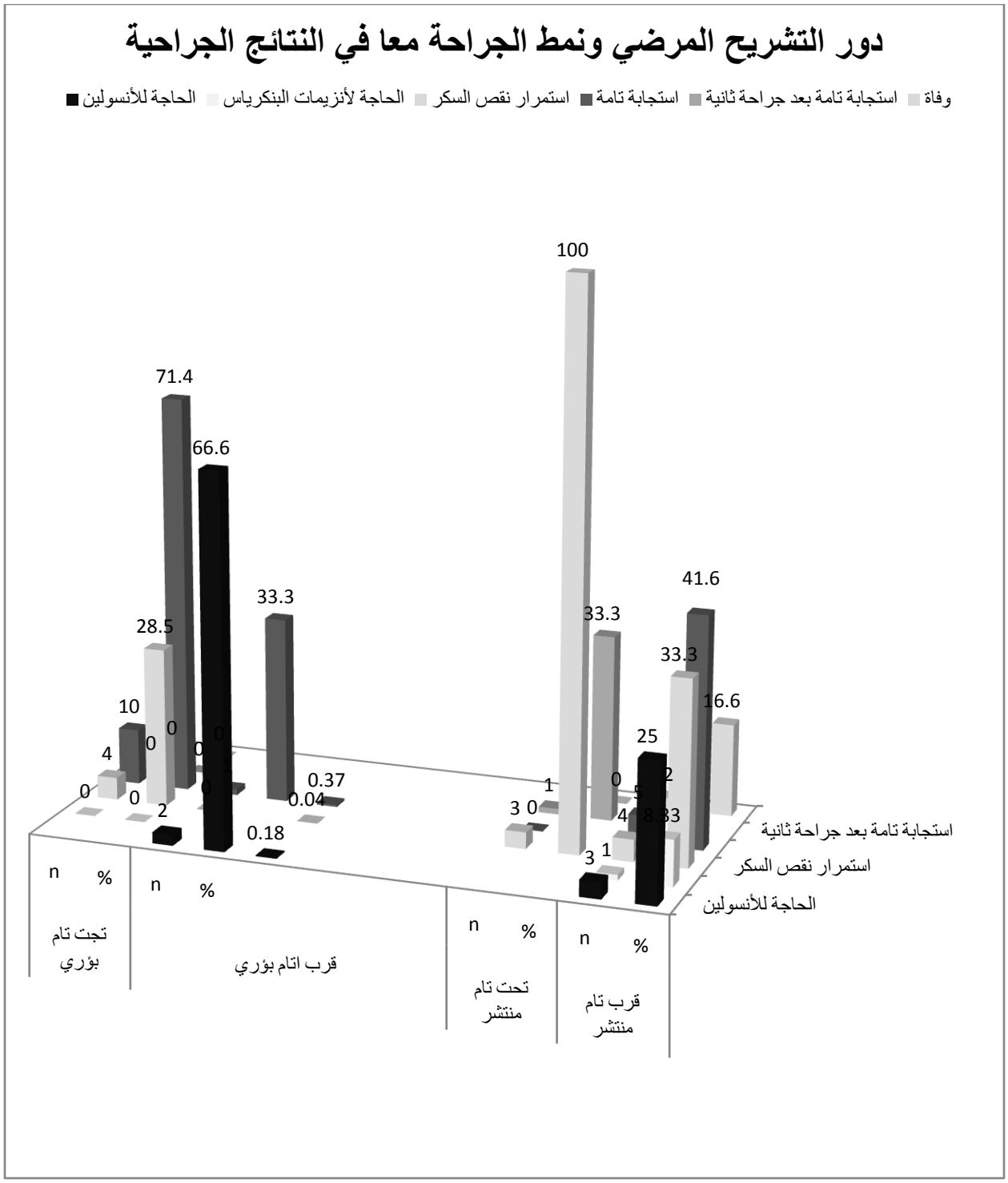


الشكل رقم (11)

ونظرا لدور التشريح المرضي ونمط الجراحة معا في النتائج الجراحية تم تقسيم الحالات الى أربع مجموعات ومقارنة النتائج بينهما لتبيان أهمية التشريح المرضي والإجراء الأمثل لكل نمط :

- مرضى استئصال بنكرياس **تحت تام للنمط البؤري**(14مريض): حدثت استجابة تامة لدى 10 مرضى (71.42%) بينما استمر نقص السكر عند 4 مرضى (28.57%)
- مرضى استئصال بنكرياس **قرب تام للنمط البؤري**(3 مرضى) :حدثت استجابة تامة لدى مريض واحد(33.33%)بينما تم الحاجة للأنسولين لدى مريضين (66.66%).
- مرضى استئصال بنكرياس **تحت تام للنمط المنتشر**(3مرضى):استمر نقص السكر لدى 3 مرضى أي للمرضى جميعا(100%) واحد منهم لم يتم ضبط السكر لديه دوائيا واحتاج جراحة ثانية(33.33%).

- مرضى استئصال البنكرياس **قرب التام للنمط المنتشر**(12): حدثت استجابة تامة لدى 5 مرضى (41.66%) بينما استمر نقص السكر لدى 4مرضى (33.33%) ،تم الحاجة للأنسولين لدى 3 مرضى (25%) والحاجة لأنزيمات البنكرياس الخارجية لدى مريض واحد فقط(8.33%)،حدثت الوفاة لدى مريضين فقط (16.66%) الشكل رقم (12).


دور التشريح المرضي ونمط الجراحة معا في النتائج الجراحية
وفاة
استجابة تامة بعد جراحة ثانية
استجابة تامة
استمرار نقص السكر
الحاجة لأنزيمات البنكرياس
الحاجة للأنسولين
71.4
66.6
33.3
28.5
10
4
0
0
0
0
0
0
0
0
0.37
0.04
0.18
2
100
33.3
41.6
33.3
16.6
25
3
0
1
0
5
4
2
8.33
3
1
استجابة تامة بعد جراحة ثانية
استمرار نقص السكر
الحاجة للأنسولين
n
%
تجت تام بؤري
قرب اتام بؤري
تحت تام منتشر
قرب تام منتشر

الشكل رقم (12)

المناقشة :

في دراستنا التي شملت 32 مريض كان متوسط فترة المتابعة 2 سنة وهي فترة قصيرة نسبيا مقارنة بالدراسات العالمية التي قد تمتد لعشر سنوات .

كانت الإصابة متقاربة بين الجنسين مع رجحان خفيف للذكور 53% مقابل 47% للإناث وذلك بشكل مشابه تقريبا للدراسات العالمية .

كان متوسط العمر عند التداخل الجراحي(105 يوم) وكانت الأعمار تتراوح بين 18 يوم و 330 يوم بينما كان متوسط العمر بالدراسات العالمية 150 يوم.

كان متوسط الوزن عند التداخل الجراحي 5.5 كغ وكان هناك زيادة في الوزن بالنسبة للعمر عند التداخل الجراحي وهو مفسر كون الأنسولين هرمون ابتنائي ، وبسبب الحاجة إلى معدلات تسريب الغلوكوز العالية التي يحتاجها المريض قبل أن يقرر له الجراحة.

في دراستنا كانت القصة العائلية للمرضى تبين وجود قرابة بين الأبوين درجة ثالثة (أولاد عم،أولاد خال) لدى 15 مريض (47%).

كما وجدنا قصة عائلية لإصابة أخ لدى 3 مرضى مما يؤكد أهمية الوراثة في تطور المرض.

كانت الأعراض السريرية الأشيع هي الاختلاج لدى 21 مريض (65.625%) والزلة التنفسية لدى 12 مريض (37.5%).

كان توزع المرضى لدينا حسب نمط الاستئصال المجرى يرجح للاستئصال تحت التام (17 مريض) بنسبة (53.125%) مقابل (46.8%) للاستئصال قرب التام،مع العلم إن اختيار نمط الجراحة لدينا لايعتمد معايير محددة وواضحة خاصة إن الاستقصاءات الشعاعية لتمييز نمط فرط أنسولين الدم الخلقي بؤري أو منتشر مثل PET-Scan غير متوفر لدينا،كما إن الخزعة المجمدة لاتجرى خلال العملية لتحديد نمط الجراحة.

كان التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل يرجح للنمط البؤري (53.125%) مقابل (46.8%) للنمط المنتشر بشكل مشابه للدراسات العالمية حيث نسبة النمط البؤري 51% .

قسمنا اختلاطات العمل الجراحي إلى قسمين:

قسم **أثناء العملية** حدث فيها أذية صفراوية لمريض واحد ونزف فعال لمريض آخر فقط .

وقسم ثان **بعد الجراحة**:حيث حدث إنتان جرح لدى 3 مرضى (9.375%) وتفزر جرح لدى 3 مرضى آخرين (9.375%) وحدث انسداد معوي ميكانيكي لدى مريضين (6.25%).

لم يكن هناك أهمية إحصائية للاختلاطات الجراحية بين نمطي الإستئصال فإنتان الجرح أو تفزره لاعلاقه له بنمط الجراحة،كذلك النزف الفعال أو الأذية الصفراوية لم يكن لهما دلالة إحصائية فربما يعود ذلك إلى الخبرة الجراحية المتوفرة لدى جراحينا .

كانت نتائج الاستئصال الجراحي بشكل عام تتضمن حدوث استجابة تامة لدى 50% بينما استمر نقص السكر 34.375% ،وحدثت الحاجة للأنسولين 15.625%،وبما أن استئصال البنكرياس لمرضى الدراسة كان يجرى بدون وجود معرفة مسبقة بنمط التشريح المرضي للمرض لعدم توفرPET_Scan أو الخزعة المجمدة سنقسم مجموعة الدراسة لدينا إلى مجموعتين حسب نمط الجراحة المجراة لديهم جدول رقم (1):

			الحاجة للأنسولين	الحاجة لأنزيمات البنكرياس	استمرار نقص السكر	استجابة تامة	استجابة تامة بعد جراحة ثانية	وفاة
17	**تحت تام**	**n**			**7**	**10**	**1**	
		%			**41.1**	**58.8**	**5.8**	
15	**قرب تام**	**n**	**5**	**1**	**4**	**6**		**2**
		%	**33.3**	**6.6**	**26.6**	**40**		**13.3**
	PV		0.019		0.4	0.3		

جدول رقم (1)

مجموعة **(آ)** مرضى الاستئصال تحت التام ومجموعة**(ب)** مرضى الاستئصال قرب التام. فكانت النتائج وفق التالي :

استجابة تامة حدثت لدى 58.825% من مرضى المجموعة (آ) مقابل 40%من مرضى المجموعة (**ب**) (PV=0.30) وهي ليست ذات دلالة إحصائية.

استمر نقص السكر لدى 41.176% في المجموعة(آ) مقابل 26.66% في المجموعة(**ب**)(PV=0.40) وهو ليس ذات دلالة إحصائية ايضا،كانت الحاجة للأنسولين بعد الجراحة معدوم لدى مرضى المجموعة (آ) مقابل 33.3% من المجموعة(ب)(PV=0.019) وهي ذات دلالة احصائية تستدعي التشخيص الدقيق للنمط التشريحي المرضي وتحديد موقع

الآفة أو الآفات المرضية لتجنب مخاطر الداء السكري الذي ينجم عن الاستئصال الجائر للبنكرياس،حدث الحاجة لأنزيمات البنكرياس لدى مريض واحد فقط من المجموعة (ب) 6.61% وأجريت جراحة ثانية لمريض واحد لم يستجب من المجموعة (آ).

وجدنا أن أغلب النتائج الإحصائية السابقة المتعلقة بنمط الجراحة لوحده لا أهمية إحصائية كبيرة له لذلك درسنا أهمية التشريح المرضي للبنكرياس المستأصل في نتائج الجراحة وسنقارن بين نمطي التشريح المرضي من حيث النتائج الجراحية حيث سنقسم المرضى إلى مجموعتين جديدتين :مجموعة (**ج**) تشمل مرضى النمط البؤري ومجموعة(**د**)مرضى النمط المنتشر جدول رقم (2) .

			الحاجة للأنسولين	الحاجة لأنزيمات البنكرياس	استمرار نقص السكر	استجابة تامة	استجابة تامة بعد جراحة ثانية	وفاة
17	**نمط بؤري**	**n**	**2**		**4**	**11**		
		%	**12**		**23.5**	**64.7**		
15	**نمط منتشر**	**n**	**3**	**1**	**7**	**5**	**1**	**2**
		%	**20**	**6.6**	**46.6**	**33.3**	**6.6**	**13.3**
		PV	0.54	0.33	0.18	0.08		

جدول رقم (2)

كانت النتائج وفق التالي:حدثت استجابة تامة لدى (64.7%)من المجموعة(**ج**) مقابل (33.3%) من المجموعة (**د**)(PV=0.80) وهو ليس ذات دلالة إحصائية.استمر نقص السكر لدى (23.529%)من المجموعة(**ج**) مقابل (46.6%) من المجموعة (د)(PV=0.185) وهي ليست ذات قيمة إحصائية.حدثت الحاجة للأنسولين لدى(12%)من المجموعة (**ج**) مقابل (20%) من المجموعة (**د**)(PV=0.5) وهي ليست ذات قيمة احصائية،حدثت الحاجة لأنزيمات البنكرياس الخارجية لدى مريض واحد من المجموعة (**د**)(6.6%) حيث كانت القيمة الإحصائية(PV=0.334) ليس لها دلالة،اجريت الجراحة الثانية لدى مريض واحد من المجموعة (د) وحدثت الاستجابة التامة له.

بما أن معظم القيم الإحصائية- اعتمدنا فيها على متغيرين منفصلين كل متغير في دراسة على حدا-لا أهمية إحصائية لها على الرغم من أهميتها في معظم الدراسات العالمية استوجب البحث عن تأثير هذين المتغيرين **معا** في نتائج الاستئصال الجراحي .

قسمنا العينة المدروسة الى أربع مجموعات وقمنا بمقارنة نتائج الاستئصال الجراحي ضمن نمط التشريح المرضي الواحد جدول رقم (3):

مجموعة**A**:مرضى الاستئصال تحت التام للنمط البؤري.

مجموعة**B**: مرضى الاستئصال قرب التام للنمط البؤري.

مجموعة**C**: مرضى الاستئصال تحت التام للنمط المنتشر.

مجموعة**D**: مرضى الاستئصال قرب التام للنمط المنتشر.

			الحاجة للأنسولين	الحاجة لأنزيمات البنكرياس	استمرار نقص السكر	استجابة تامة	استجابة تامة بعد جراحة ثانية	وفاة
14	تجت تام بؤري	n			4	10		
		%			28.57	71.42		
3	قرب تام بؤري	n	2		0	1		
		%	66.66			33.33		
	PV		0.18		0.04	0.37		
3	تحت تام منتشر	n			3	0	1	
		%			100		33.33	
12	قرب تام منتشر	n	3	1	4	5		2
		%	25	8.33	33.33	41.66		16.66
	PV		0.08	0.33	0.00066	0.017		

جدول رقم (3)

بالمقارنة بين المجموعتين **A وB** :حدثت استجابة تامة لدى71.42%من مرضى المجموعة**A** مقابل 33.33% من المجموعة**B**(PV=0.37) وهي ليست ذات قيمة احصائية،استمر نقص السكر عند 28.57% من **A** ولم يحدث نقص سكر في **B**(PV=0.040)وهي ذات دلالة إحصائية.لم يكن هناك حاجة للأنسولين لدى مرضى **A**مقابل الحاجة عند مريضين 66.66% من **B**(PV=0.183) وهي ليست ذات قيمة إحصائية.

نلاحظ من خلال هذه القيم الإحصائية أن نمطي استئصال البنكرياس تحت أو قرب التام في النمط البؤري غير كاف للحصول على النتائج الأمثل،فهناك عوامل أخرى تحدد التكنيك الجراحي بدقة منها موقع الآفة البؤرية حيث أن لموقع الآفة البؤرية دور كبير في حدوث استجابة تامة بعد استئصال محدود للآفة،فوجود الآفة البؤرية في الذيل البنكرياسي يكون

استئصالها سهل دون ان يحمل معه مخاطر حدوث عوز **أنزيمي** او هرموني للبنكرياس المتبقي وهنا يبرز دور PET-Scan في تحديد موقع الآفة أو الآفات البؤرية .

بالمقارنة بين المجموعتين **C** و**D**:لم يكن هناك استجابة تامة لدى جميع مرضى **C** بينما حدثت استجابة تامة لدى 41.66% من **D**(PV=0.017) وهي ذات قيمة إحصائية ،استمر نقص السكر لدى جميع مرضى **C** مقابل 33.33% من **D** (PV=0.00066) وهي ذات دلالة إحصائية تستدعي ضرورة تحديد نمط التشريح المرضي قبل تقرير نمط استئصال البنكرياس فاستئصال بنكرياس تحت تام لنمط منتشر غير كاف.لم يكن هناك حاجة للأنسولين لدى مرضى **C** مقابل 25% من المجموعة **D** (PV=0.0818) وهو ليس ذات قيمة إحصائية ،تمت الحاجة لأنزيمات البنكرياس لدى مريض واحد فقط من **D** (PV=0.33) وهو ليس ذات قيمة إحصائية ايضا فالقسم المتبقي من البنكرياس يكون كاف للإفراز داخلي و الخارجي المنشأ.

من الدراسات العالمية:

دراسة راجعة أجريت ل 223 طفل مشخص لهم فرط أنسولين الدم الخلقي خضعوا لاستئصال بنكرياس في الفترة الممتدة بين كانون الأول 2004 وحتى أيلول 2012 في مستشفى الأطفال في فيلادلفيا-الولايات المتحدة الأمريكية.

51% من مرضى الدراسة إناث،متوسط العمر عند الجراحة 5 أشهر،متوسط الوزن عند الجراحة 3.9كغ،اشيع الأعراض كان الاختلاج 50%.

كان توزع المرضى حسب التشريح المرضي :97 مريض نمط منتشر 44%،114 مريض نمط بؤري 51%،12 مريض ليس الاثنين 5%.

كان متوسط نسبة استئصال البنكرياس في النمط البؤري 27% مقابل 98% للنمط المنتشر .

كانت نتائج الاستئصال الجراحي مقسمة حسب نمط التشريح المرضي الذي كان يشخص قبل تحديد نسبة استئصال البنكرياس بالاعتماد على الاختبارات الجينية و ^{18}F DOPA PET scan .

النمط البؤري:حدثت استجابة تامة (107 من 114) 94%،5 مرضى استمر عندهم نقص السكر،2 مريض تطور لديهم داء سكري.

النمط المنتشر:استجابة تامة (22 من 97)23%،استمر نقص السكر (40 من 97) 41%، داء سكري (35من 97) 36%.

مقارنة البحث بالدراسات العالمية		
الدراسة	فيلادلفيا-أميركا	جامعة دمشق
عدد المرضى	223	32
توزع المرضى حسب الجنس	51% اناث	53%ذكور
متوسط العمر عند الجراحة	150 يوم	105 يوم
متوسط الوزن عند الجراحة	3.9 كغ	5.5 كغ
أشيع الأعراض السريرية	الاختلاج 50%	**الاختلاج 65.6%**
النمط البؤري	114(51%)	**17 (53%)**
النمط المنتشر	97(44%)	15 (47%)
نسبة الاستئصال في النمط البؤري	27%	75-95%
نسبة الاستئصال في النمط المنتشر	98%	95-98%
استجابة تامة في البؤري	107(94%)	11 (65%)
استمرار نقص السكر في البؤري	5(4%)	4(24%)
الحاجة للأنسولين في البؤري	2(2%)	2(12%)
استجابة تامة في المنتشر	22(23%)	5 (33%)
استمرار نقص السكر في المنتشر	40(41%)	7(47%)
الحاجة للأنسولين في المنتشر	35(36%)	3(20%)

جدول رقم (4)

نلاحظ من الجدول وجود نسبة متقاربة في متوسط العمر والوزن عند الجراحة بالإضافة الى الأعراض السريرية ونمط التشريح المرضي،نلاحظ أيضا وجود نسبة متقاربة مع الدراسة العالمية من حيث توزع المرضى حسب الجنس مع رجحان طفيف للجنس الأنثوي عكس دراستنا.

بمقارنة نتائج استئصال البنكرياس في النمط المنتشر بين الدراستين نلاحظ ان نسبة الاستجابة التامة في دراستنا أعلى ونسبة استمرار نقص السكر أعلى بينما كانت نسبة الحاجة للأنسولين أقل.

نلاحظ وجود تباين في نتائج استئصال البنكرياس للنمط البؤري بين دراستنا والدراسة الأمريكية حيث كانت الاستجابة التامة في دراستنا أقل و نسبة استمرار نقص السكر أعلى كذلك نسبة المرضى الذين احتاجوا للأنسولين بعد الجراحة أعلى.

هذا التباين يعود لغياب الاستقصاءات السابقة للعمل الجراحي كالاختبارات الجينية و ^{18}F DOPA PET scan وكذلك الخزعة المجمدة .

ان هذه الاستقصاءات تساعد في تحديد نمط التشريح المرضي وكذلك موقع الآفات المرضية مما يسمح بإجراء جراحي يضمن نتائج أفضل واختلاطات أقل.

التوصيات:

- ضرورة تحديد نمط التشريح المرضي لمرضى فرط أنسولين الدم الخلقي قبل أخذ القرار بنمط استئصال البنكرياس.

- ضرورة توفر استقصاءات تبين نمط التشريح المرضي كالاختبارات الجينية .

- ضرورة توفر ^{18}F DOPA PET scan في المستشفى لتحديد نمط التشريح المرضي وكذلك تحديد موقع الآفة أو الآفات البؤرية في الرأس أو الجسم أو ذيل البنكرياس مما يسمح بإجراء استئصال بنكرياس محدود.

- ضرورة إجراء تأمل شامل للبنكرياس أثناء الفتح الجراحي مع إجراء جس كامل له كمحاولة لكشف الآفات المرضية.

- ضرورة إجراء خزعة مجمدة من الآفة البنكرياسية المشكوك بها ومن حوافها قبل أخذ القرار بنمط الاستئصال المرجو.

المراجع REFERENCES

1. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science. 1995;268:426–429 [PubMed]
2. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Hum Mol Genet. 1996;5:1809–1812 [PubMed]
3. Lord K, De Leon DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. Int J Pediatr Endocrinol. 2013;2013:3. [PMC free article] [PubMed]
4. Stanley CA, De Leon DD, editors. , eds. monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia disorders, 1st ed Basel, Switzerland: Karger; 2012
5. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E355–E363 [PMC free article] [PubMed]
6. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. J Clin Invest. 1997;100:802–807 [PMC free article] [PubMed]
7. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. J. Clin Invest. 1998;102:1286–1291 [PMC free article] [PubMed]
8. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital

hyperinsulinism. Diabetes Care. 2012;35:198–203 [PMC free article] [PubMed]
9. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3785–3793 [PubMed]
10. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH, editor. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics. 2011;127:575–579 [PubMed]