



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

تركيز فيريتين المصل كمشعر إنذاري للوفيات عند
مرضى تشمع الكبد غير المعاوز المقبولين في
المستشفى

**Serum ferritin as a Predictor of Mortality
in Hospitalized
Patients with Decompensated Cirrhosis**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

إشراف الأستاذ المساعد:
أ.م.د. أيمن علي

رئاسة القسم الأستاذ:
أ.د. رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا:
د. صفا نعمو

المحتوى	الصفحة
الدراسة النظرية:	
• تعريف التشمع	3
• الوبائيات.	3
• أسباب التشمع	4
• الآلية الإمبراضية	5
• الأعراض والعلامات	6
• التشخيص	8
• تصنيف التشمع	9
• اختلاطات التشمع	10
○ الحبن والتهاب البريتوان العفوي	10
○ دوالي المري	19
○ الاعتلال الدماغي الكبدي	21
○ المتلازمة الكبدية الكلوية	27
• الإنذار	29
• العلاج	33
• فيرتين المصل	34
• أسباب ارتفاع وانخفاض الفيرتين	36
الدراسة العملية:	
• ملخص البحث	39
• هدف وتصميم الدراسة	41
• طريقة الدراسة	42
• النتائج	46
• المناقشة	66
• المقارنة مع الدراسات العالمية	69
• الاستنتاج والتوصيات	77
• المراجع	78

❖ الدراسة النظرية:

■ تعريف التشمع: 1

يعرف التشمع بأنه استبدال للنسيج الكبدي ذو البناء الفصيصي المنتظم بنسيج مؤلف من عقيدات تجددية مع تليف وتندب ويعتبر التشمع هو نهاية المطاف لأي آفة كبدية مزمنة تصيب الكبد بشكل مزمن ومستمر.

التشمع آفة غير قابلة للتراجع، وتكون الإصابة منتشرة وليست موضعة، فلا يمكن أن تحدث الأذية المزمنة تشمعاً في فصيص كبدي وتعف عن الفصيصات المتبقية.

■ الوبائيات: 2-3

التشمع هو أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في الولايات المتحدة ويصيب بشكل خاص الأشخاص في السنوات الأكثر إنتاجية في حياتهم. حيث تعد الأمراض الكبدية المزمنة والتشمع مسؤولة عن 35000 حالة وفاة سنوياً في الولايات المتحدة. هذا وقد يكون معدل تطور مرض الكبد المزمن إلى تشمع كبدي متغيراً تماماً، من أسابيع في المرضى الذين يعانون من انسداد القنوات الصفراوية الكاملة إلى عقود في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد المزمن C.

▪ الأسباب: 4-5

جدول يلخص أسباب التشمع .

Viral

HBV

HCV

HDV

Autoimmune

Autoimmune hepatitis

PBC

PSC

Toxic

Alcohol

Arsenic

Metabolic

α_1 -Antitrypsin deficiency

Galactosemia

Glycogen storage disease

Hemochromatosis

Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis

Wilson disease

Biliary

Atresia

Stone

Tumor

Vascular

Budd-Chiari syndrome

Cardiac fibrosis

Genetic

CF

Lysosomal acid lipase deficiency

Iatrogenic

Biliary injury

Drugs: high-dose vitamin A, methotrexate

▪ الآلية الإمراضية: 3-6

التشمع هو المسار النهائي لمجموعة واسعة من أمراض الكبد المزمنة . حيث يؤدي العامل المؤذي المزمن إلى تخرب جزء من الخلايا الكبدية ليحل مكان هذه الخلايا نسيج ضام ليفي، مما يؤدي إلى حدوث تليف يحصر خلايا بعضها سليمة وبعضها الآخر غير متأذية بشدة قادرة على التكاثرت وتجديد الخلايا مما يؤدي إلى ظهور خلايا لا تتمتع بالصفات التشريحية السليمة (الوعائية والصفراوية) التي تتمتع بها الخلايا الكبدية الطبيعية مشكلة ما يسمى بالعقيدات التجديدية. إن نوع خلايا الكبد المسبب للتشمع هو الخلية النجمية الكبدية، فبعد تعرض الخلية الكبدية للأذية وموتها تتحرر الأنزيمات الحالة من الخلايا وتطلق السيتوكينات الموجودة في القالب خارج الخلوي ECM الذي يتألف من:

(الكولاجين I، III، V ، Glycoproteins، Proteoglycan)

تقوم السيتوكينات وبقايا الخلايا الميتة بتفعيل خلايا كوبفر kupffer cells الموجود في أشباه الجيوب الكبدية. إضافة لتحريض الخلايا الالتهابية (الوحيدات والمحببات واللمفاويات).

تقوم خلايا كوبفر والخلايا الالتهابية المفعلة بإنتاج السيتوكينات وعوامل نمو متنوعة تؤدي الى تفعيل الخلايا النجمية stellate cells وهي خلايا متوضعة في المسافة ما حول أشباه الجيوب per sinusoidal وتقوم بإنتاج المواد خارج الخلايا وتكون هذه الخلايا في الحالة الطبيعية هاجعة ذات قطيرات دسمة قليلة بداخلها فيتامين A، وتتحول لخلايا فعالة منتجة للكولاجين تحت تأثير الأذية الكبدية.

وتتراكم ألياف الكولاجين في مسافة ديس (وهي المسافة بين الخلايا الكبدية وأشباه الجيوب) وتنقص ثقبوب الخلايا البطانية المبطنة لأشباه الجيوب ويؤدي ذلك لتحول النسيج الضام الرخو الى نسيج ليفي قاسي. ويتشكل ما يشبه الغشاء القاعدي تحت الخلايا البطانية

فيحصل ما يسمى تشرين capillarization لشبه الجيب الدموي وبالتالي يحدث إعاقة في مرور الدم من لمعة أشباه الجيوب للخلايا الكبدية وفرط توتر وريد الباب.

▪ الأعراض والعلامات العامة للتشمع: 9-8-7

✓ **أعراض عامة:** - نقص شهية.

- نقص وزن.

- نقص كتلة عضلية.

✓ **تظاهرات جلدية:** تنتج عن تغيرات في عملية استقلاب الأستروجين ومنها:

- أظافر بيضاء. Terry's nails.

- الحماىى الراحىة Palmar erythema.

- العنكبوت الوعائى Spider angima.

- التثدى Gynecomastia.

- تبقرط الأصابع Clubbing.

- تساقط الأشعار.

- الدورانات الجانبىة: رأس المىدوزا.

✓ **الركودة الصفراوىة:** تحدث بسبب عجز الخلية الكبدىة عن إفراز الصفراء

وىؤدى ذلك لحدوث متلازمة الركودة الصفراوىة وىحدث ارتفاع فى البىلروبىن

المباشى وىتظاهر ذلك سرىرىا بظهور البىرقان jaundice.

✓ **التظاهرات السرىرىة لفرط توتر الورىد الباب:**

ىحدث فرط توتر ورىد الباب الهام سرىرىا عندما ىتجاوز ضغط ورىد الباب 8-10

ممز (ط: 3-5 مم زئبقى)، مع وجود ممال الضغط بىن جملة ورىد الباب والأجوف

السفلى (الجملة الجهازىة) أكثر من 5 مم زئبقى وىؤدى ذلك لانفتاح مفاغىرات

مغلقة تشرىحىا ووظففىا وعبور جزء من دم الجملة البابىة إلى الأجوف السفلى عبر

هذه المفاغىرات.

- الدورانات الجانبىة بىن الجملة البابىة والجهازىة: دوالى المرى، قبة المهبلى، المستقىم،

مفاغىرات خلف البرىتوان، الورىد جانبى حول السرة على جدار البطن الأمامى (رأس

المىدوزا).

- نزف هضمي علوي: بسبب حدوث نزف دوالي مري في سياق ارتفاع توتر وريد الباب.
- حبن (Ascites).
- ضخامة طحال وقد يحدث فرط طحالية.
- اضطراب وظيفة المعدة والأمعاء: بسبب زيادة الصبيب الدموي وحدو وذمة جدار أمعاء مع حدوث خلل في وظيفة الأمعاء الامتصاصية.

✓ قصور أقتاد:

- يحدث عند مرضى التشمع بسبب:
- زيادة تحول الأندروجين لأستروجين تحت تأثير خميرة Aromatase التي ينقص تقويضها في الكبد.
- ارتفاع مستوى الأستروجين بسبب نقص تقويضه في الكبد.
- نقص المستوى المصلي لهرمون التستوسترون بسبب نقص إنتاجه من الخصى الضامرة بسبب الوسط السمي.
- ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الرابط للتستوسترون.
- تؤدي هذه التبدلات الى تساقط الأشعار الذكرية إضافة الى حدوث عنانة وعقم عند الرجال وانقطاع طمث عند الاناث.

● التظاهرات المخبرية:

- نقص ألبومين الدم.
- ارتفاع البيلروبين.
- نقص عوامل التخثر التي يتم اصطناعها بالكبد: الفيرنوجين، العامل الخامس والسابع والعاشر مما يؤدي الى تطاول زمن النزف وال PT .INR
- نقص الصفائح: نقص تصنيع من النقي بسبب الوسط السمي إضافة الى زيادة تخربها بسبب فرط الطحالية.
- فقر الدم: بسبب تثبيط النقي، فرط الطحالية، قصر عمر الكرية الحمراء بسبب الوسط السمي إضافة لاحتمال حدوث نزف هضمي تالي لنزف دوالي المري في التشمع الغير معاوض.

- ارتفاع طفيف في خمائر الكبد.

■ التشخيص: 10-11

على الرغم من أن التشخيص المؤكد للتشمع يعتبر تشخيصاً نسيجي، ولكن من الممكن أن تساعد العديد من الميزات السريرية والمخبرية والتصويرية في تأكيد تشخيص التشمع .

المرضى الذين يعانون من مرض كبدي مزمن مع دوالي الجهاز الهضمي، حبن، أو اعتلال دماغي كبدي من المرجح اصابتهم بالتشمع . وخزعة الكبد في هذه الحالات ليست ضرورية لتأكيد التشمع . في حين أن المرضى المشخص لديهم مرض كبدي مزمن دون هذه المضاعفات، وجود العلامات السريرية من تضخم فص كبدي أيسر وتضخم طحال مع العلامات الجلدية المسبقة توحى وجود التشمع خاصة بالتشارك مع موجودات مخبرية من نقص صفيحات وضعف وظيفة اصطناعية الكبد (نقص ألبومين الدم، تطاول زمن البروثرومبين). إذا لم تكن نتائج الفحوص السريرية والمخبرية موحية بالتشمع ، يمكن أن تساعد الدراسات التصويرية في التشخيص .حيث يشير وجود كبد عقدي صغير مع تضخم طحال ودورانات وعائية جانبية داخل البطن مع وجود سائل الحبن بالأمواج فوق الصوتية (أو غيرها من الأشعة التصويرية المقطعية) الى التشمع .

تعتبر الخزعة الكبدية هي المعيار الذهبي لتشخيص التشمع تفيد الخزعة الكبدية في تأكيد تشخيص التشمع، حيث نلاحظ العنصرين المميزين للتشمع وهما:

1 -التليف (نسيج ضام ليفي) الذي حل مكان الخلايا المتخربة.

غالبا ما يأخذ التليف الشكل الحلقي ويحيط بالعقيدات التجددية، ويمكن أن يرتشح ببعض الخلايا الالتهابية، كما يمكن أن نلاحظ وجود بعض الأقنية الصفراوية حديثة التشكل بغية التصريف. .

2 -العقيدات التجددية والتي تنتج عن فرط تكاثر الخلايا السليمة المتبقية في محاولة لتعويض الخلايا المتأذية.

كما أنه يوجد العديد من المشعرات المخبرية التي تشير لوجود تشمع عند المريض ومنها:

❖ (APRI): مؤشر نسبة AST / صفيحات الدم (APRI): تقترح قيمة أكبر من 2 وجود التشمع .

❖ وجود سائل الحبن بالتشارك مع نقص في تعداد الصفيحات أقل من $160,000 / \text{mm}^3$ يرجح تشخيص تشمع الكبد، في حين أن غياب الضخامة الكبدية، أو عدد الصفيحات $160 \times 10^3 / \text{mm}^3$ أو أكثر، يجعل تشخيص التشمع أقل احتمالاً".

■ تصنيف التشمع: 12

حاليا يتم تصنيف تطور سير التشمع بصورة عامة إلى:

- النمط المعاوض: مرحلة المعاوضة: يكون المريض لا عرضي وإنما يكشف التشمع صدفة نتيجة فحص المريض لشكوى أخرى، حيث أن بقاء 25 % النسيج الكبدي سليم كافٍ للقيام بوظائف الكبد كافة. ويظهر التشمع نسيجياً بوجود العقيدات والتليف لكن دون أعراض سريرية وقد تمتد من أشهر إلى سنوات.
- النمط الغير معاوض: مع بدء انكسار المعاوضة لأول مرة عادة تظهر الاختلالات:

نزف هضمي علوي – نزوف دوالي، التهاب البريتوان العفوي، اعتلال الدماغ الكبدي، المتلازمة الكبدية الكلوية ، أو كارسينوما خلية كبدية. وتتنجم الاختلالات عن تبدلات هيموديناميكية في الكبد ونقص في الخلايا الفعالة.

أما من ناحية التصنيف السريري لمراحل التشمع :

- الدرجة الأولى: تشمع بغياب وجود سائل الحبن، وغياب وجود دوالي مري.
 - الدرجة الثانية: تشمع مع وجود دوالي مري غير نازفة ودون وجود سائل حبن.
- ووفقاً لهذا التصنيف يضم النمط المعاوض المرحلة الأولى والثانية، بينما يضم النمط الغير معاوض:

- المرحلة الثالثة: تشمع مع وجود سائل حبن مترافق أو غير مترافق مع دوالي مري.
- المرحلة الرابعة: تشمع مع وجود دوالي مري نازفة مترافقة أو غير مترافقة مع وجود سائل حبن.

■ اختلاطات التشمع :

❖ الحبن (Ascites) والتهاب البيريتوان العفوي: 13-14

هو تراكم السائل داخل جوف البيريتوان (<15 مل) ولا بد لتشكله من توفر شرطين

لحدوث للحبن: - نقص الألبومين

- ارتفاع توتر وريد الباب.

تقترح أحدث نظرية لتراكم السوائل وتشكل الحبن، فرضية توسع الأوعية الشريانية المحيطية، ويبدو أن الشذوذ الأول الذي يتطور يكون ارتفاع ضغط الدم في الوريد الباب، وتزداد مستويات أكسيد النيتريك المنتشرة. أكسيد النيتريك يؤدي إلى توسع الأوعية ومع ازدياد حالة توسع الأوعية، تزداد مستويات البلازما من الهرمونات الحابسة للصوديوم والمضيقة للأوعية، وتتدهور وظائف الكلى، وتبدأ السوائل بل التراكم لتشكيل الحبن، مما يؤدي لانكسار المعوضة الكبدية.

• أسباب حدوث الحبن: 17

حبن منخفض المدروج SAAG > 1.1 غ/دل

- التهاب البيرتوان الحبيبي.
- التهاب البريتوان السلي.
- الانتانات الفطرية والطفيلية.
- الساركويد.
- أجسام أجنبية.
- انتقاب حشا أجوف (ارتفاع الأميلاز).
- ميزوثيليوما البريتوان البدئية.
- التهاب الاوعية (ذئبة حمامية، فرقية هينوخ شونلاين).
- التهاب البنكرياس.
- حالات نقص الألبومين:
- المتلازمة النفروزية، اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين).
- الأورام المبيضية (متلازمة ميغر).
- انسداد الأمعاء.

حبن عالي المدروج SAAG < 1.1 غ/دل

Sinusoidal:

- التشمع (التهاب البريتوان العفوي)
- التهاب الكبد الحادة
- خباثات (سرطانة خلية كبدية، نقائل)

Postsinsoidal:

- قصور القلب الاحتقاني.
- التهاب تامور عاصر.
- قصور مثلث الشرف.
- انسداد الوريد الكبدي، متلازمة بودكياري.

Presinusoidal

- خثار وريد الباب.
- خثار وريد طحالي.
- داء بلهارسيا.

• التشخيص: 15-16

على الرغم من أن تشخيص الحبن يتم في معظم الحالات من خلال القصة المرضية والفحص السريري، ولكن التشخيص المؤكد يعتمد على إجراء بزل لسائل ضمن البطن أو تحري وجود الحبن بالفحص الشعاعي. أما تحديد سبب الحبن فيستند بشكل عام إلى القصة المرضية والفحص السريري ويعتبر إجراء بزل لسائل الحبن مع تحليل السائل هو أسرع وسيلة للتشخيص سبب تشكل الحبن.

يتم إجراء بزل حبن paracentesis :

- جميع المرضى inpatient –outpatient حبن حديث.

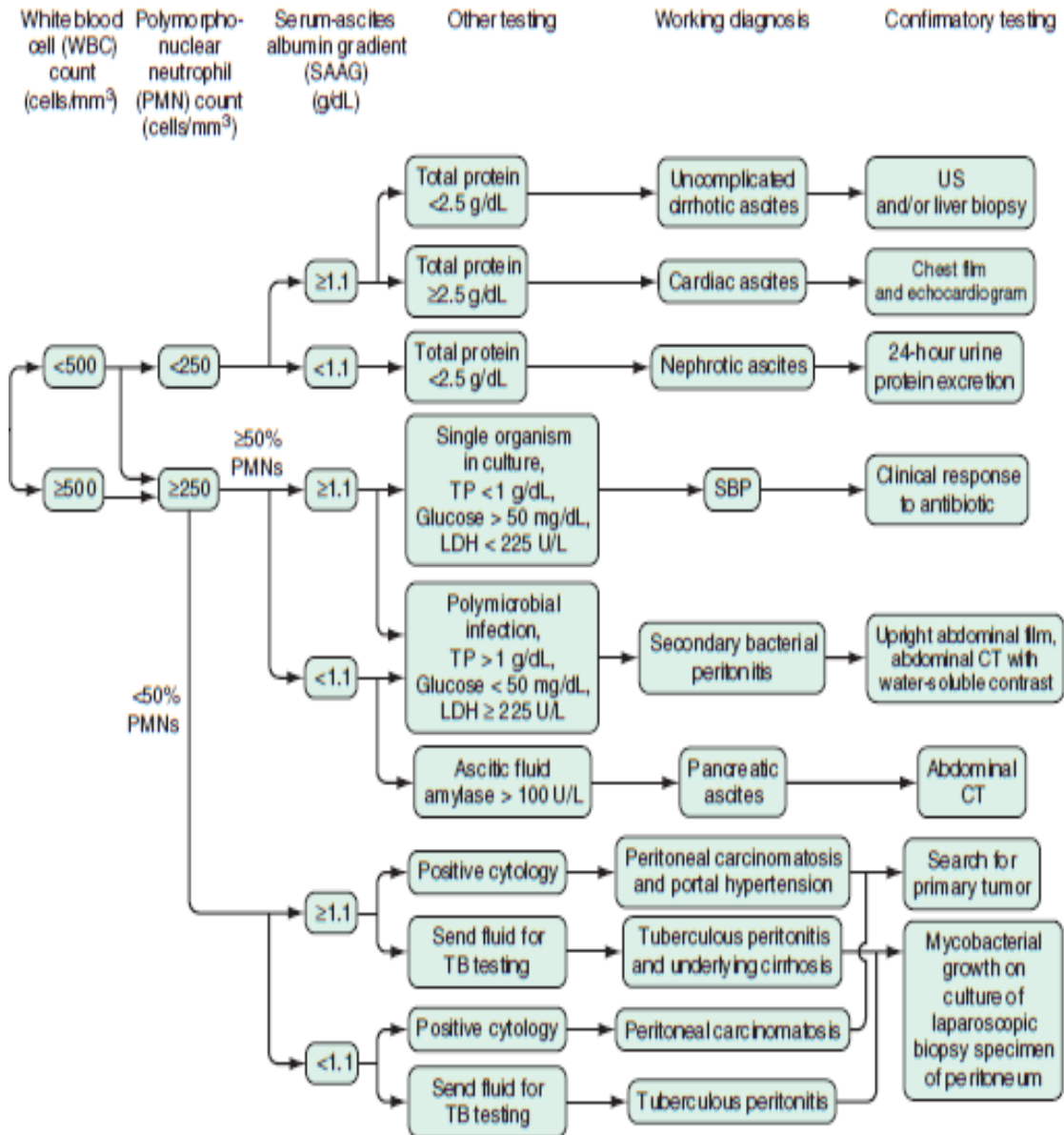
- عند أي قبول مشفوي.

- المرضى عرضيين (Mild confusion)

- عند الشك بوجود إنتان (ألم بطني، حرارة، قصور كلوي).

مضادات الاستطباب لإجراء بزل الحبن:

- لا يوجد مضاد استطباب مطلق.
 - تعتبر اعتلالات التخثر مضادات استطباب نسبية.
- وتتم مقارنة سائل الحبن وفق الجدول التالي: 17



● صفات سائل الحبن عند مرضى تشمع الكبد:

- ✗ اللون: أصفر قشبي رائق.
- ✗ Transudate.
- ✗ الكريات البيض أقل من 100 كرية.
- ✗ كمية البروتين أقل من 2.5 غ /دل.
- ✗ مدروج الألبومين أكثر من 1.1 ملغ/دل (حبن عالي المدروج).
- ✗ زرع سائل الحبن عقيم.

● اختلاطات الحبن:

1. انتان سائل الحبن العفوي.
 2. متلازمة كبدية كلوية.
 3. انصباب جنب.
 4. اختلاطات ميكانيكية.
- ✓ انبثاق السرة.
 - ✓ زلة تنفسية.
 - ✓ اختناق فتق إربي فحذي.

● العلاج:

○ العلاج الدوائي:

- تحديد الوارد من الصوديوم: $2 > \text{غ في اليوم}$.
- المدرات: Spironolactone مضاد ألدسترون وممكن مشاركة مدرات العروة Furseimide.
- الألبومين:
 1. عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.
 2. عند اجراء بزل افراغي بكميات كبيرة.

3. عند تطور متلازمة كبدية كلوية.

- بزل حبن إفراغي.
- التحويلة الصفاقية الوريدية: عند مرضى الحن المعند الغير مرشحين لإجراء زرع كبد.
- التحويلة البابية الجهازية: عند مرضى الحبن الشديد المعند وعند حدوث نزف دوالي المري.
- زرع الكبد: وهو العلاج الأساسي عند مرضى تشمع الكبد.

• التهاب البريتوان العفوي: spontaneous bacterial peritonitis 18-19-

20-21

وجود خمج في سائل الحبن دون وجود مصدر واضح للخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي، يحدث بشكل رئيسي عند مرضى تشمع الكبد في المراحل المتقدمة.

- معايير التشخيص:

- 1- زرع سائل الحبن إيجابي.
 - 2- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن ≤ 250 /مم³ ويعتبر هذا المعيار كاف لوضع التشخيص والبدء بالتغطية الإنتانية التجريبية.
- ملاحظة: يجب التفريق بين التهاب البريتوان العفوي والتهاب البريتوان الثانوي والذي تنطبق عليه نفس التعريف السابق مع فارق وجود مصدر للخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي (انتقاب حشا أجوف – خراجة بطن ...).

- الأعراض والعلامات:

تكون الأعراض والعلامات المرافقة مختلة مقارنة مع التهاب البريتوان الثانوي ، وذلك يعود لوجود سائل الحبن في التهاب البريتوان العفوي الذي يقوم بإبعاد وريقتي البريتوان الحشوية والجدارية عن بعضهما البعض وهذا يؤدي لعدم حدوث البطن الخشبي المرافق عادة لالتهاب البريتوان الثانوي .

أشيع الأعراض هي الحرارة، الألم البطني، تغير الحالة العقلية.

بعض المرضى تقتصر العلامات عندهم على ارتفاع الكريات البيض ، تدهور وظائف الكلية .

13% من المرضى لا عرضيين.

- الآلية الإمراضية:

استخدم مصطلح التهاب البريتوان العفوي لأول مرة عام 1964، كان السبب لاستخدام كلمة عفوي هو عدم وضوح الآلية المرضية .
إحدى الخطوات المبكرة في تطور حدوث التهاب البريتوان العفوي هي اضطراب في فلورا الأمعاء مع فرط نمو وانتشار خارجي للعضويات:

- الإشريكية الكولونية وهي الأشيع.

- العقديات الرئوية.

- الكليسيلا.

- العضويات سلبية الغرام.

حيث يؤهب التشمع لحدث فرط نمو جرثومي ربما بسبب حدوث ضعف حركية الأمعاء وزيادة النفوذية بالإضافة لنقص كلور ناجم عن استخدام مثبطات البروتون PPIS.

تقوم الجراثيم بعبور جدار الأمعاء وتصل للعقد المساريقية وتصل بعد ذلك لسائل الحبن عند تمزق أحد العقد المصابة الناجم عن فرط الضغط والجريان بسبب فرط توتر وريد الباب. ويمكن أن تصل الجراثيم لسائل الحبن من العقد المصابة ثم إلى الدوران العام ومنه لمحفظة غليسون إلى الكبد ثم إلى سائل الحبن.

- عوامل الخطورة:

1- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من 1 غ /دل.

2- هجمة سابقة لإلتهاب البريتوان العفوي.

3- تركيز البيلروبين الكلي في المصل أكثر من 2.5 ملغ /دل.

4- إستخدام مثبطات مضخة البروتون.

5- سوء التغذية.

6- نزف الدوالي.

- العلاج:

في حال وجود واحد أو أكثر مما يلي عند مريض التشمع او الحبن:

1- حرارة ≤ 37.8 درجة مئوية (100 فهرنهايت).

2- ألم أو إيلام بطني.

3- تغير في الحالة العقلية.

4- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن ≤ 250 كرية/مم³.

ويجذب البدء بتغطية إنتانية تجريبية بعد أخذ عينات للزرع والتحسس بفضل البدء بتغطية واسعة الطيف حتى تظهر نتيجة الزرع والتحسس.

☒ التغطية الإنتانية:

○ Cefotaxime 2 غ وريدي (سيفالوسبورين جيل ثالث) هي الخيار المفضل للعلاج.

○ أو levofloxacin في حال وجود حساسية على Cefotaxime بالرغم من أنه لا ينفذ إلى سائل الحبن بنفس الدرجة.

تستمر التغطية الإنتانية مدة خمسة أيام في حال وجود تحسن سريري واضح أما في حال عدم وجود تحسن أو نكس الأعراض فإن قرار أو الاستمرار يعتمد على إعادة البزل:

1- في حال العدد المطلق للعدلات أقل من 250 كرية مم³ يوقف العلاج.

2- في حال ارتفاع العدد المطلق للعدلات عن قيمته في بداية العلاج يجب البحث عن سبب آخر لإلتهاب البريتوان.

☒ استخدام الألبومين:

للوقاية من حدوث متلازمة كبدية كلوية:

☒ جرعة 1.5 كغ في اليوم الأول

☒ جرعة 1 غ /كغ في اليوم الثالث.

- الوقاية: 22

يجب إعطاء صادرات وقائية للمرضى:

- قصة سابقة لالتهاب بریتوان عفوي.
- بروتين سائل الحبن أقل من 1.5 غ /دل.
- مرضى المقبولين بسبب نزف دوالي المري.
- حيث يتم إعطاء:
- 400Norfloxacin ملغ/ يوم.
- أو Trimethoprim –sulfametaxacol جرعة مضاعفة 980 ملغ/يوم .
- 500 Ciprofloxacin ملغ/يوم.

❖ دوالي المري: Gastroesophageal varices 23-24

- 40 ٪ من المرضى تشمع الكبد يعانون من وجود دوالي مري
- 60 ٪ من المرضى المصابين بتشمع كبد مع وجود سائل حبن .
- في حين أن باقي مرضى التشمع الذين لم يتبين لديهم وجود دوالي مري عند اجراء تنظير هضمي علوي أولي احتمال تشكل دوالي مري لديهم 5% سنويا. والمرضى الذين يعانون من وجود دوالي صغيرة في التنظير الأولي احتمال تطور إلى دوالي كبيرة يحدث بمعدل حوالي 10 ٪ في السنة وذلك يعتمد بشكل أساسي على درجة اعتلال الوظيفة الكبدية ومن ناحية أخرى فإن التحسن في الوظيفة الكبدية وخاصة عند مرضى اعتلال الكبد الكحولي الممتنعين عن تناول الكحول يؤدي إلى انخفاض خطر تطور دوالي المري ويمكن في بعض الأحيان تراجع الدوالي الموجودة.
- 25 ٪ من المرضى الذين يعانون من دوالي مشخصة حديثا يتعرضون لنزف هضمي من الدوالي خلال عامين ويعتبر أفضل مؤشر للتنبؤ السريري للنزيف هو حجم الدوالي.

- حيث يبلغ خطر النزيف من الدوالي:

- دوالي > 5 مم: 7 ٪ خلال 2 سنة.
- دوالي < 5 مم: 30 ٪ خلال 2 سنة.

حيث يتظاهر النزف بإقياءات مدماة أو اقياءات طحل القهوة مع تغطوط زفتي وقد يكون النزف صاعق مع حدوث اضطراب هيموديناميكي.

- تصنف دوالي المري حسب الحجم إلى:

- صغيرة > 5 مم
- كبيرة < 5 مم.

- علاج دوالي المري:

- الوقاية: -أولية: حاصرات بيتا اللانلقائية (propranolol /Naddol)

- ثانوية: ربط دوالي المري مع حاصرات بيتا.

- عند حدوث نزف هضمي فعال:

- قبول المريض في المستشفى وتأمين الإنعاش اللازم والتغطية الإنتانية بالصادات الحيوية

وقائياً" ceftriaxone أو Norfloxacin مع إعطاء الأدوية الفعالة وعائياً

Octreotide لتخفيض الضغط ضمن الأوعية الحشوية مع إجراء تنظير هضمي علوي

وربط تنظيري Endoscopic band ligation ويمكن إجراء تصليب الدوالي

sclerotherapy (المعالجة المختارة لدوالي قاع المعدة)

- في حال وجود نزف هضمي معند أو ناكس يتم وضع مجازة Stent بين الدوران البابي

والأوردة الكبدية بهدف إنقاص الضغط في الجملة البابية عبر قنطرة الأوعية الكبدية عن

طريق الوريد الوداجي TIPS.

❖ الاعتلال الدماغي الكبدي: 25-26

HEPATIC ENCEPHALOPATHY (HE):

يطلق هذا المصطلح على مجموعة التظاهرات العصبية والنفسية عند مرضى الأمراض الكبدية المزمنة ويمكن أن يشاهد أيضا عند مرضى قصور الكبد الحاد الشديد. يشاهد HE عند 50-70% من مرضى التشمع ويترافق عادة مع سوء انذار وبقيا 1-3 سنة عند 42% من المرضى.

• الآلية الإمرضية:

ينجم الاعتلال الدماغي الكبدي عن عبور مواد سامة للجملعة العصبية المركزية.

✗ إما مباشرة للدوران الجهازى عبر شنت بابى جهازى.

✗ أو تعبر دون استقلابها وتصفيته فى الكبد بسبب قصور الخلية الكبدية.

من أهم ال Neurotoxins المتهمة فى HE:

- **الأمونيا:** يتم إنتاجها بالمقام الأول فى الكولون حيث تستقلب البكتيريا البروتينات

والمنتجات النيتروجينية إلى أمونيا تدخل بعدها الأمونيا إلى الدوران البابى وفى

الحالات الطبيعية تستقلب الأمونيا وتتم تصفيته من قبل الخلايا الكبدية .

أما عند مرضى التشمع وارتفاع التوتر البابى تنقص فعالية الخلايا الكبدية الوظيفية وبسبب حدوث المفاغرات الجهازية البابية تزداد مستويات الأمونيا فى الدوران الجهازى.

فرط أمونيا الدم يتواجد عند 90% من مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي ومع ذلك لا

تعتبر مستويات الأمونيا ذات دلالة تشخيصية عند مرضى ال HE.

زيادة نفوذية الحاجز الدماغي تزيد من عبور الأمونيا وزيادة امتصاصها من قبل المخيخ والنوى القاعدية.

يؤدي ارتفاع مستويات الأمونيا وزيادة امتصاصها من قبل الجملعة العصبية المركزية إلى حدوث وذمة دماغية وانتباغ فى الخلايا النجمية.

- **GABA (Gamma aminobutyric acid) :**

- ناقل عصبي مثبط يصنع في السبيل الهضمي ويتم تصفيته في الخلايا الكبدية الطبيعية ويصل للدوران الجهازى بالآليات السابقة.
- حيث يشاهد في HE زيادة حساسية مستقبلات البنزوديازيبين في الخلايا النجمية وزيادة في تأثير وتفعيل -The γ -aminobutyric acid (GABA)-benzodiazepine system.

• **العوامل المؤهبة لحدوث الاعتلال الدماغى الكبدى:**

- النزف الهضمى.
- اضطرابات شاردية (نقص البوتاسيوم)
- الإنتانات.
- تناول أدوية (البنزوديازيبينات، المركبات الأفيونية.....)
- التجفاف.
- الإمساك.
- زيادة الوارد البروتينى.
- مفاغرة جهازية بابية.

• **أنماط الاعتلال الدماغى الكبدى:**

- ✓ A : الاعتلال المرافق لوجود قصور كبدى حاد.
- ✓ B : الاعتلال المرافق لوجود Shunt جهازى بابى.
- ✓ C : الاعتلال المرافق للأمراض الكبدية المزمنة وارتفاع توتر وريد الباب.

● الأعراض والعلامات السريرية:

تبدأ التظاهرات السريرية من تبدلات طفيفة كالنسيان، اضطرابات القيادة، اضطرابات في الكتابة، اضطرابات دورة النوم. ويمكن ان تزداد سوءاً " لتتضمن اللاثباتية، هياج، اضطرابات سلوكية، اختلاجات، سبات.

تصنيف West Haven criteria حسب التظاهرات السريرية²⁷:

- Grade (0): لا تظاهرات سريرية مع وجود تبدلات خفيفة بالذاكرة والتركيز.
- Grade (1): اضطرابات نوم – نقص تركيز – هياج – اضطرابات نفسية – بطء فكري.
- Grade (2): نعاس – خمول – تبدلات نفسية واضحة – تصرفات غير مناسبة – عدم توجه للزمان خاصة.
- Grade (3): نوام – عدم توجه للزمان والمكان – نساوة – تخطيط ذهني.
- Grade (4): سبات Coma مع أو دون استجابة للتنبيه الألمي.
- إضافة للرجفان الخافق: له مركبتين غير متساويتين:
فقد مقوية مفاجئ في مجموعة عضلية بحالة فرط مقوية وعودة مقوية بطيء يتصف بأنه: ثنائي الجانب، غير متناظر، بتواتر 2-3 هزة /ثانية.
يكشف سريريا: "مد الطرفين العلويين بحالة فرط بسط مع مبالغة الأصابع.

في عام 2011 تم وضع تصنيف (SONIC):²⁸

(Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis)

- No clinical abnormalities: Unimpaired
- grade 1 :Covert HE
- grade 2 ≤ : Overt HE

TABLE 94-1 Clinical Stages of Hepatic Encephalopathy (HE): The West Haven Criteria and the Proposed Classification of the Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis (SONIC)

West Haven Criteria			SONIC			
Grade	Intellectual Function	Neuromuscular Function	Classification	Mental Status	Special Tests	Asterixis
0	Normal	Normal	Unimpaired	Not impaired	Normal	Absent
Minimal	Normal examination findings; subtle changes in work or driving	Minor abnormalities of visual perception or on psychometric or number tests	Covert HE	Not impaired	Abnormal	Absent
1	Personality changes, attention deficits, irritability, depressed state	Tremor and incoordination				
2	Changes in sleep-wake cycle, lethargy, mood and behavioral changes, cognitive dysfunction	Asterixis, ataxic gait, speech abnormalities (slow and slurred)	Overt HE	Impaired	Abnormal	Present (absent in coma)
3	Altered level of consciousness (somnolence), confusion, disorientation, and amnesia	Muscular rigidity, nystagmus, clonus, Babinski sign, hyporeflexia				
4	Stupor and coma	Oculocephalic reflex, unresponsiveness to noxious stimuli				

• التشخيص:

- ✓ يعتبر سريري بالدرجة الأولى.
- ✓ نفي الأسباب الأخرى المسببة للتظاهرات السريرية.
- ✓ لا يوجد تحاليل مخبرية مشخصة ولا تعتبر معايرة مستويات الأمونيا ذات أهمية تشخيصية فهي غير حساسة وغير نوعية، ترتفع الأمونيا بسبب عدة تأثيرات منها:
 - قصور كبد حاد.
 - قصور كلوي مزمن.
 - التدخين.
 - النزف الهضمي.
 - السموم والأدوية: الكحول، المدرات، المخدرات، فالبرويك اسيد.
 - التحويلة البابية الجهازية.
 - تقنيات وظروف أخذ عينة الدم.

• العلاج:

- تجنب ومعالجة العوامل المطلقة.
- حمية البروتين: كانت تستخدم سابقا بشكل صارم ولكن لم يلاحظ فائدة مرجوة من ذلك، ويفضل بشكل عام تناول البروتينات النباتية عن البروتينات الحيوانية نسبة إلى مشعر calorie-to-nitrogen ratio.
- Disaccharides الغير ممتصة: lactulose, lactitol.
- تعتبر الخط الأول في علاج ال HE حيث يتم استقلاب هذه العناصر من قبل البكتيريا في الكولون إلى مستقلبات تقلل من PH المعوية وتنقص من امتصاص الأمونيا، تحسن هذه المركبات من الأعراض العصبية ولكن لا تحسن من ال Mortality .
- يمكن تطبيق هذه المركبات عن طريق الفم او عبر حقنة شرجية.

- الصادات الفموية: تعتبر خط ثاني في معالجة ال HE بعد استخدام السكاكر الغير ممتصة أو عند مرضى عدم تحمل هذه المركبات.

الصادات المستخدمة: Rifaximin فموي بجرعة 550 ملغ مرتين يوميا.

ويمكن استخدام: vancomycin، Metranidazol، Neomycin.

- Acrobase: (intestinal α -glycosidase inhibitor)

وهو دواء يستخدم في علاج السكري النمط الثاني يثبط امتصاص الأمعاء للكربوهيدرات والسكاكر وبذلك يقلل من وصولها للأمعاء مما يقلل من إنتاج وحدوث امتصاص للأمونيا. لوحظ أثناء استخدامه من تحسن ال Mild HE خصوصا" عند مرضى السكري. (ما زالت تجارب إضافية ضمن الدراسة).

- Probiotics regmains:

استخدمت للتقليل من الفلورا المعوية وتقليل من إنتاج الأمونيا عدة دراسات اقترحت أن هذه المركبات تحسن من ال Mild HE ولكن في مراجعة review نشرت في 2011 ضمن Cochrane Database

لم تثبت فعالية من استخدامها لتحسن الحصيلة السريرية.

- علاجات تزيد من تصفية الأمونيا:

- Sodium phenyl acetate، Sodium benzoate : Sodium

تزيد من طرح الأمونيا في البول (FDA approved).

- Extracorporeal albumin dialysis: تؤدي إلى تخفيض من مستويات

الأمونيا بالدم عند مرضى Sever HE. (ما زالت التجارب قيد الدراسة).

❖ المتلازمة الكبدية الكلوية Hepatorenal syndrome: 30-31

قصور كلوي وظيفي بسبب نقص الصبيب الدموي الكلوي حيث يحدث عند مرضى تشمع الكبد المتقدم.

4-10% من مرضى الحبن الغزير تتطور لديهم متلازمة كبدية كلوية. تتظاهر بما يلي:

✓ شح في الصادر البولي.

✓ ترقى أرقام الكرياتينين.

✓ نقص صوديوم تمددي.

• العوامل المطلقة:

- النزف الهضمي.
- الإدرار الشديد.
- الإنتانات.
- بزل كميات كبيرة من الحبن دون تعويض الألبومين
- قد تحدث في المراحل المتقدمة من تشمع كبد دون سبب واضح.

• أنماط ال HRS:

النمط الأول: يحدث فيه ترقى سريع للقصور الكلوي مع تضاعف أرقام الكرياتينين خلال فترة قصيرة (أسبوعين).

النمط الثاني: يكون القصور الكلوي معتدل الشدة ومترقى ببطء.

• التشخيص:

- + تشمع كبد مع وجود حبن.
- + كرياتينين المصل ≤ 1.5 ملغ/دل.
- + لا تحسن في أرقام الكرياتينين بعد 48 ساعة من تعويض الحجم وتسريب الألبومين وإيقاف المدرات.
- + غياب وجود صدمة.

✚ غياب استخدام حديث للمركبات السامة كلوية.

✚ غياب وجود مرض كلوي عضوي داخلي المنشأ

BOX 94-2 Diagnostic Criteria for Hepatorenal Syndrome*

Cirrhosis with ascites

Serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL (133 μ mol/L)

No or insufficient improvement in serum creatinine level (remains ≥ 1.5 mg/dL) 48 hr after diuretic withdrawal and adequate volume expansion with IV albumin

Absence of shock

No evidence of recent use of nephrotoxic agents

Absence of intrinsic renal disease

• العلاج:

✕ تجنب العوامل المطلقة:

- الحفاظ على الصبيب الدموي الكلوي: معالجة النزف، التجفاف، الإسهالات، عدم الإعطاء المفرط lactulose وللمدرات، عدم القيام بالزلزلات بكيميات كبيرة دون تعويض الألبومين.

- تجنب استخدام الأدوية السامة للكلى.

- الكشف المبكر عن التهاب البريتوان العفوي والعلاج الباكر بل الصادات المناسبة.

✕ إيقاف جميع الأدوية السامة للكلى:

(ACEs-ARBs-NSAIDs-Antibiotics)

✕ استخدام الصادات المناسبة في حال وجود الإنتانات.

✕ IV albumin: بجرعة 1 غ/كغ/اليوم عند القبول ثم الاستمرار ب 20-60 غ باليوم.

✕ Vasopressor therapy (in addition to albumin):

✓.Tripresin

✓.Midodrine and Octerotide

✓.Norepinephrine

يستمر العلاج بهذه الأدوية حتى تراجع المتلازمة الكبدية الكلوية أو ريثما يتم تحضير المريض لإجراء زرع كبد.

■ إنذار التشمع prognosis: 37-36-35-34-33-32

معظم الوفيات عند مرضى تشمع الكبد تحدث نتيجة لانكسار المعاوضة الكبدية. ومع ذلك تعتبر أشيع أسباب الوفيات:

- في النمط المعاوض: أمراض القلب والأوعية الدموية، تليها السكتة الدماغية، والخبثاء، وأمراض الكلى.
- في النمط الغير معاوض: مضاعفات ارتفاع الضغط البابي، وكارسينوما الخلية الكبدية..

- تشكّل الوفيات المرتبطة بالأمراض الكبدية السبب التاسع الرئيسي للوفاة في الولايات المتحدة. بين الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 45 إلى 64 سنة.
- بالمقارنة مع الأصحاء يزداد معدل الوفيات عند الأشخاص المصابين بتشمع الكبد المعاوض بنسبة 5 أضعاف.
- في حين أن مرضى التشمع الغير المعاوض يزداد معدل الوفيات لديهم بمقدار 10 أضعاف.
- في دراسة دانماركية، كان احتمال البقاء الكلي في مرضى التشمع:
 - ✓ 66 % في 1 سنة.
 - ✓ 38 % في 5 سنوات.
 - ✓ 22 % في 10 سنوات.
- بينما كانت معظم الوفيات كانت بين المرضى الذين يعانون من انكسار المعاوضة الكبدية. كان معدل البقاء في المرضى الذين يعانون من مضاعفات 48 شهرا.
- ✓ معدل بقاء لمدة سنة واحدة بنسبة 83 % في النمط المعاوض.

- ✓ 80 % عند وجود م نزيف دوالي.
- ✓ 51 % عند وجود سائل حبن ونزيف الدوالي.
- ✓ 36 % عند مرضى اعتلال الدماغى الكبدى.
- كما أنه لا يتعلق إنذار المرض بالمرحلة السريرية فقط ولكن يتأثر أيضاً بوجود أمراض مرافقة.
 - حيث ترتبط الوفيات عند مرضى التشمع بوجود الإنتانات الجهازية والقصور الكلوي. حيث يزداد خطر الوفيات عند مرضى تشمع الكبد الذين يعانون من وجود إنتانات 4 أضعاف مقارنة بمرضى التشمع دون الإصابة.
 - وكذلك الأمر بالنسبة لمرضى التشمع الذين يعانون من القصور الكلوي تزداد لديهم خطر الوفيات بنسبة 7 إلى 8 أضعاف مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من قصور كلوي.
- ولأن معظم الوفيات فى المرضى الذين يعانون من التشمع هي نتيجة للانتقال من النمط المعاوز إلى حالة النمط الغير معاوز، فمن المهم تحديد معدل انكسار المعاوضة الكبدية. حيث احتمالية حدوث انكسار معاوضة كبدية والانتقال من النمط المعاوز إلى النمط الغير معاوز خلال عشر سنوات هي 58%.
- وتم وضع العديد من المشعرات لتحديد إنذار وشدة تشمع الكبد وتوقع البقيا ونسبة الوفيات ومنها :

• CHILD –PUGH score (CTP):³⁹

- لسنوات عديدة ، كان الأداة التشخيصية الأكثر شيوعاً المستخدمة عند مرضى التشمع هي نظام (CTP).

• تم وضع هذا المشعر من قبل Dr. Charles Gardner Child

بالمشارك ' Dr.Torcotte في جامعة Michigan لأول مرة في عام

1964 كوسيلة للتنبؤ معدل الوفيات الجراحية المرتبطة بجراحة المفاغرات

البابية الأجوافية portocaval shunt surgery .

- ثم في عام 1973 تمت إضافة استخدام زمن البروترومبين لمشعر (CTP).

Measure	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dl.)	<2	(2–3)	>3
Serum albumin, g/dL	>3.5	2.8–3.5	<2.8
Prothrombin time, prolongation (s) OR INR	<4.0 <1.7	4.0–6.0 1.7-2.3	> 6.0 >2.3
Ascites	None	Mild (or suppressed with medication)	Moderate to severe (or refractory)
Hepatic encephalopathy	None	Grade I–II	Grade III–IV

- وتمت تصنيف النتائج حسب التالي :

Points	Class	One year survival	Two year survival
5–6	A	100%	85%
7–9	B	80%	60%
10–15	C	45%	35%

✓ 38: MELD (Model for End-stage Liver Disease)

تم وضع هذا المشعر في [Mayo Clinic](#) كمشعر إنذاري للوفيات خلال فترة ثلاثة أشهر عند مرضى التشمع المجرى لهم جراحة مفاغرات بابية جهازية [transjugular intrahepatic portosystemic shunt \(TIPS\)](#) حيث كان يتضمن :

- تحاليل مخبرية: INR ، Bilirubin ، Creatinine

- الآلية الإمرضية المسببة للتشمع .

ثم بعد ذلك تم الغاء الاعتماد على الآلية الإمرضية في تحديد قيمة هذا المشعر بسبب صعوبة تصنيف المرضى والعوامل والآليات المتعددة والمتشاركة في تطور التشمع ولوحظ أنه لم يحدث أي تغيير في قيمة المشعر الإنذارية بعد الاستغناء عن هذا العامل .

لاحقا وبسبب دقة هذا المشعر في تحديد الإنذار تم اقتراح استخدامه على نطاق أوسع كمشعر إنذاري ليشمل كافة المرضى حتى الغير خاضعين للجراحة المفاغرات . ومن ثم تم اجراء عدة دراسات أثبتت فعالية مشعر Meld في تحديد الإنذار عند مجموعة المرضى الموضوعين على قائمة الانتظار لزراعة كبد و مرضى التشمع المقبولين في المشفى مع انكسارات معاوضة.

في عام 2002 تم اعتماده من قبل United network of organ sharing كمشعر انذاري لتحديد وترتيب المرضى من حيث الأولوية لزراع الكبد في قائمة الانتظار. وحاليا يتم استخدام مشعر Meld عند المرضى ذو الأعمار اكثر من 12 سنة كمشعر إنذاري للوفيات خلال ثلاثة أشهر وترتيب المرضى من حيث الأولوية لزراع الكبد وفق المعادلة التالية :

$$\text{Meld Score} = 10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine}/88.4)) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin}/17.1)) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.4.$$

وتم تقسيم النتائج حسب التالي:

- 40 or more — 71.3% observed mortality
- 30–39 — 52.6% observed mortality
- 20–29 — 19.6% observed mortality
- 10–19 — 6.0% observed mortality
- <9 — 1.9% observed mortality

حيث ارتفاع قيمة مشعر MELD عند المرضى يترافق مع ارتفاع شدة العجز الوظيفي للكبد و ارتفاع نسبة الوفيات وتراجع البقاء.

أقل قيم لمشعر MELD هي 6 درجات وأكبر قيمة تساوي 40 درجة .

▪ MELD-NA :

تم لاحقاً تطوير مشعر MEID ليتضمن عامل آخر وهو الصوديوم . حيث يعتبر نقص الصوديوم علامة شائعة عند مرضى التشمع في المراحل المتقدمة وتدل على سوء الإنذار حيث وجد ازديار معدل الوفيات بنسبة 5% لكل انخفاض في قيمة الصوديوم (125-140 mm/l).

▪ MELD-Plus :

قامت UNOS في 2016 تسع متغيرات كعوامل فعالة لتحديد الإنذار والتنبؤ بمعدل الوفيات لمدة 90 يوماً من القبول المشفوي . تشمل المتغيرات جميع مكونات نهاية (MELD) ، وكذلك الصوديوم - الألبومين - الكولسترول الكلي - عدد خلايا الدم البيضاء – العمر - مدة الإقامة. تم إنشاء MELD-Plus نتيجة للتعاون بين مستشفى

MassachusettsGeneral Hospital and IBM

■ فيريتين المصل وعلاقته بالتشمع :

● فيريتين المصل :44

تم اكتشاف هذا البروتين في عام 1943 من قبل العالم Francis يعتبر من أهم بروتينات المصل وهو بروتين داخل خلوي يتم تصنيعه في داخل خلايا الكبد.

يعتبر بروتين كروي الشكل معقد حيث يبلغ وزنه الجزيئي 440 كيلو دالتون يتكون من 24 وحدة بروتينية، تتوضع المورثة المسؤولة عن تركيب هذا البروتين على الصبغي رقم 11 ويتواجد في كل الأنسجة تقريبا وبشكل خاص في الخلايا الكبدية (Hepatocytes) حيث يتم اختزانه بنسبة كبيرة فيها وفي الخلايا الشبكية البطانية. كذلك يوجد هذا البروتين في المصل الدموي بكميات قليلة إلى جانب ذلك وجد داخل الطحال ونقي العظم والعضلات الهيكلية. ينتج جسم الإنسان نسبة كبيرة من الفيريتين بشكل طبيعي ويمكن الحصول عليه أيضا من خلال المكملات الغذائية ،وهو غالبا ما يتواجد في مكملات الحديد الغذائية .

● وظائف الفيريتين :48-49-50

هو عبارة عن عنصر معقد مؤلف من هيدروكسي الفيريك و سلسلة من الحموض الأمينية وكل مركب فيريتين قادر على تخزين ما يقارب 4500 شاردة حديد Fe^{+3} حيث يتم تخزين شوارد الحديد داخل قنوات الفيريتين، لذلك فهو يعد شكل من أشكال مخازن الحديد، وتتم هذه العملية بشكل أساسي في الكبد والطحال ، حيث قدر أن 30% من الحديد يخزن بشكل فيريتين في هذه الأعضاء.

كما يعتبر الفيريتين من بروتينات الطور الحاد للالتهاب لذلك نجد ارتفاعا "هاما" بمستوياته المصلية في حال تعرض الجسم لالتهاب ما.

طريقة قياس مستوى الفيريتين المصلي: 51-52

يتم أخذ عينة دموية تسحب من أحد أوردة الذراع وليس هناك شروط محددة يجب الالتزام بها قبل إجراء الاختبار.

يمكن الاحتفاظ بالعينة بثباتيتها في درجة حرارة الغرفة لمد 3 أيام، مبردة لمدة 5 أيام ومجمدة لمدة 14 يوم.

ولا نستخدم عينة منحلة بشدة أو العينات اليرقانية أو العينات المسحوبة على السيترات .

ويتم هذا الاختبار بطريقة المقايسة المناعية بالتقوير الكهروكيميائي.

يكون مستوى الفيريتين عند المواليد الجدد مرتفع جدا ثم ينخفض بشكل تدريجي مع التقدم بالعمر حتى الوصول لسن المراهقة لنفس مستوياته عند البالغين.

يكون الفيريتين أعلى عند الذكور طبيعيا" من عند الإناث.

والجدول التالي يوضح القيم المرجعية للفيريتين المصلي حسب الجنس والعمر.

الجنس – العمر	نانو غرام /مل
ذكر بالغ	340-18
أنثى: أقل من 45 سنة أكبر من 45 سنة	104-5 235-6
طفل حديث الولادة	200-25
طفل بعمر شهر	600-200
من 2-5 شهر	200-50
6-12 شهر	140-7
سنة -15 سنة	150-7

أسباب ارتفاع الفيريتين : 54

- ✓ فقر الدم المزمن.
- ✓ فقر الدم الانحلالي
- ✓ فقر الدم العرطل.
- ✓ الخبثات وأهمها أورام الرئة والكولون والبروستات.
- ✓ تشمع الكبد.
- ✓ اعتلالات الكبد الحادة والمزمنة.
- ✓ التتخر الكبد.
- ✓ التهابات الكبد.
- ✓ داء هودجكن.
- ✓ فرط نشاط الدرق.
- ✓ الآفات الالتهابية.
- ✓ الهيموكروماتوز .
- ✓ زيادة تناول الحديد.
- ✓ نقل الدم.
- ✓ اليرقان الانسدادي .
- ✓ الورم النقوي المتعدد.
- ✓ كثرة الكريات الحمر.
- ✓ الأمراض الكلوية المزمنة.
- ✓ داء غوشر.
- ✓ التهاب المفاصل الرثياني .

✓ التلاسيما.

✓ الرضوض النسيجية.

✓ الإنتانات.

✓ المعالجة الشعاعية.

✓ الأدوية:

- الحديد ومركباته.
- تناول حبوب الفيتامين C.
- مانعات الحمل الفموية.
- الكحول.
- استخدام التيوفللين.

أسباب انخفاض الفيريتين في المصل :⁵³

- فقر الدم بعوز الحديد.
- قصور الدرق.
- عوز الفيتامين C.
- الداء الزلاقي.
- التحال الدموي.
- الأمراض المعوية الالتهابية.
- الحمل.
- العمليات الجراحية على السبيل الهضمي.

أهمية الفيريتين 55-56-57:



يعتبر الفيريتين بروتين داخل خلوي ويتواجد بكميات ضئيلة في المصل .

ارتفاع مستويات الفيريتين في المصل يعتبر دلالة لوجود :

- إما زيادة اصطناع بسبب حالات فرط تحميل بالحديد

(Iron overload)

- أو بسبب تحرر من الخلايا المتأذية في سياق الحديثة الالتهابية .

حيث ترتفع مستويات الفيريتين في المصل بنسبة 25% خلال فترة الحديثة الالتهابية .

يرتفع الفيريتين في آفات الكبدية كجزء من متلازمة تفعيل البالعات أو بسبب تحرره من الخلايا الكبدية المتأذية ويعتبر ارتفاعه ذو دلالة هامة على حدوث النخر والالتهاب ضمن الكبد .

ولقد أكدت دراسات حديثة ارتفاع مستوياته المصلية عند مرضى التشمع الكبد الغير معاوض حيث تم الربط بين ارتفاع مستوى فيريتين المصل وارتفاع نسبة الوفيات خلال فترة ثلاثة أشهر مما استدعى إجراء المزيد من الدراسات حول وجود علاقة بين ارتفاع مستوى الفيريتين والإنذار الباكر ضمن فترة شهر واحد عند مرضى التشمع الكبد الغير معاوض.

❖ الدراسة العملية:

ملخص البحث:

• أهمية البحث وخلفيته:

يمثل التشمع مرحلة متأخرة من التليف الكبدي المتروكي ويتظاهر بتخريب بنية الكبد. ويعتبر التشمع مرض غير عكوس حيث يكون الخيار الوحيد النهائي هو زرع الكبد فهو آفة مرضية منتشرة بكامل الكبد تفقد الكبد بنيته الفصيصة الطبيعية ليحل محلها عقيدات من خلايا كبدية بحالة تجدد يفصل بينها حجب ليفية تأخذ في غالبها شكلا حلقيا .

% 40 من المرضى المصابين بالتشمع المثبت نسيجيا يتم تصنيف سير المرض لديهم ضمن مرحلة المعاوضة (غير مختلط) أي أنهم لا يبدون أعراضا سريرية ، وقد تمتد هذه الفترة لديهم عدة سنوات. أما المرحلة الغير معاوضة فهي تتضمن عدة اختلاطات منها: الحبن والتهاب البريتوان العفوي، نزف دوالي المري أو قبة المعدة، الاعتلال الدماغي الكبدي، المتلازمة الكبدية الكلوية.

تم إيجاد عدد من المشعرات للتنبؤ بالإنذار عند مرضى تشمع الكبد منها:

- MELD Score (The Model for End Stage Liver Disease)

- Child –pugh classification

ونظرا لانتشار تشمع الكبد عند مختلف الأعمار إضافة الى ارتفاع نسبة النمط الغير معاوض وحدوث الاختلاطات فقد تم إجراء العديد من الأبحاث العلمية التي من شأنها التنبؤ بإنذار المرضى المصابين بتشمع الكبد الغير معاوض.

ومنها دراسة علاقة ارتفاع مستوى فيريتين المصل كمشعر انذاري للوفيات عند مرضى التشمع الغير المعاوض.

حيث أن الفيريتين هو بروتين من بروتينات التي يتم اصطناعها في الكبد وهو بروتين داخل خلوي يقوم بتخزين الحديد واطلاقه عند الحاجة .

يعتبر الفيريتين علامة دالة على الالتهاب والنخر الكبدي وقد تمت دراسته سابقا كمشعر إنذاري للوفيات خلال فترة مراقبة سنة عند مرضى التشمع الغير المعاوز ولكن لا يوجد دراسات كثيرة حول الفيريتين كمشعر انذاري للوفيات الباكرة خلال فترة 30 يوم.

وبالرغم أن كل من مشعر Meld ومشعر child-pugh قادر على تحديد الإنذار عند مرضى التشمع الغير معاوز وتحديد نسبة البقيا لمدة 3 أشهر ولكن هذين المشعرين غير قادرين على تحديد قيمة إنذارية باكرة عند هؤلاء المرضى ولذلك في دراستنا سنتناول امكانية الاعتماد على ارتفاع تركيز الفيريتين كمشعر انذاري باكر للوفيات خلال فترة مراقبة 30 يوم من تاريخ القبول عند مرضى التشمع الغير المعاوز

• الفرضية البحثية:

يفترض أن ارتفاع تركيز الفيريتين عند مرضى التشمع الغير المعاوز يترافق مع بقيا أقل ونسبة وفيات أعلى خلال فترة مراقبة 30 يوم .

• السؤال البحثي:

هل يمكن الاعتماد على تركيز الفيريتين كمشعر إنذاري للوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى خلال فترة 30 يوم من تاريخ القبول .

• هدف البحث:

تحديد أهمية تركيز الفيريتين في تحديد الإنذار للوفيات عند مرضى التشمع الغير المعاوز المقبولين في المستشفى خلال فترة 30 يوم.

• تصميم الدراسة:

تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية Cohort Study Prospective.

• زمن الدراسة:

تمتد الدراسة من شهر أيلول 2017-2018.

• مكان الدراسة:

مستشفى المواساة والأسد الجامعي في مدينة دمشق.

• العينة المدروسة:

مجموعة مرض التشمع الغير معاوض المقبولين في المستشفى خلال فترة ممتدة بين 2017-2018.

• معايير الاشتغال:

شملت عينة الدراسة مجموعة من المرضى الذين راجعوا مستشفى الأسد الجامعي بتشخيص تشمع كبد مختلط سواء أكان مشخصين حديثاً أو يعانون من عدة انكسارات معاوضة ومع تاريخ مرضي سابق بانكسارات معاوضة ومقبولات مشفوية. تم جمع معلومات وافية عن المرضى من حيث العمر والجنس وسبب التشمع وتصنيفه مع تحديد وجود اختلاطات وانكسار للمعاوضة الكبدية إضافة الى معايير مستوى الفيريتين مع نفي الأسباب الأخرى لارتفاعه. وتم أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى بعد شرح واف عن الدراسة لهم. تم جمع وتسجيل المعلومات والنتائج الخاصة بكل مريض باستمارة خاصة.

• معايير الاستبعاد:

- وجود أسباب أخرى لارتفاع الفيريتين:
- الآفات الالتهابية والإنتانات الجهازية.
 - فرط نشاط الدرق.
 - اعتلالات الكبد الحادة.
 - الخباثات والمعالجة الشعاعية واستخدام التوفيلين.
 - الأمراض المزمنة المتقدمة ذات الإنذار السيئ (قصور قلب متقدم - COPD المعتمد على الأكسجة المنزلية أو الستير وئيدات -....)
 - الأمراض الدموية المترافقة مع زيادة بتركيز الفيريتين كالتلاسيميا وفقر الدم بالأرومات الحديدية.

• مواد وطرق البحث:

اعتمدنا في إعداد هذه الرسالة على نمط الدراسة الحشدية المستقبلية Cohort وكانت الجمهرة هي مرضى التشمع الغير المعاوض حيث تمت متابعة 112 مريض

مقبولين في مستشفى المواساة والأسد الجامعي لمدة 30 يوم بدءا من تاريخ القبول (72 ذكر ، 40 اناث) مشخص لديهم تشمع مع انكسار معاوضة بسبب التهاب بریتوان عفوي أو نزف دوالي أو اعتلال دماغي كبدي أو متلازمة كبدية كلوية في الفترة الممتدة ما بين أيلول 2017- أيلول 2018 .حيث تم جمع بيانات عن المرضى كالاسم والعمر والجنس وأسباب التشمع ومستوى فيريتين المصل لديهم عند القبول .إضافة لتحديد إنذار التشمع وفق مشعر CHILD _PUCH ومشعر MELD . وتمت تحديد علاقة الارتباط ما بين سوء الإنذار وارتفاع مستوى فيريتين المصل مع تحديد نسبة الوفيات.

• مراحل العمل:

بعد قبول المرضى تم إجراء فحص سريري كامل يتضمن تقييم شدة الحبن وشدة الاعتلال الدماغي الكبدي سريريا، وإجراء الفحوص المخبرية التالية: ألبومين المصل، بيليروبين المصل، كرياتينين المصل، زمن البروترومبين. وتم تقييم شدة المرض الكبدي والإنذار لكل مريض وفقا لتصنيف Child Pugh، ومشعر MELD. ثم قمنا بعيار فيريتين المصل وبعد ذلك تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتمادا ع تركيز الفيريتين:

- المجموعة الأولى فيريتين المصل ≥ 200 نانوغرام /مل.
 - المجموعة الثانية فيريتين المصل بين ال 200 - 400 نانوغرام/مل.
 - المجموعة الثالثة فيريتين المصل ≤ 400 نانوغرام /مل.
- وتمت متابعة المرضى لمدة 30 يوم بدءا من تاريخ القبول مع تحديد نسبة الوفيات ثم قمنا بمقارنة النتائج مع مشعر MELD ومشعر Child Pugh لتحديد التوافق في سوء الإنذار وارتفاع مستوى الوفيات بين المشعرات الثلاثة.

• الدراسة الإحصائية:

تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS وتم اعتبار جميع قيم P-value لأقل من 0.05 ذات قيمة احصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية وحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم تم استخدام الاختبار T-test. أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية باستخدام اختبار Chi – Square كما تم الاستعانة بخبير احصائي لإنجاز الحسابات اللازمة.

• الاستبيان:

سوف يتم توزيع الاستبيان التالي ويتم جمع المعلومات التالية:

	الاسم الثلاثي:
	الجنس:
	العمر:
	رقم الإضبارة:
	سبب تشمع الكبد:
	كرياتينين المصل عند القبول مغ/دل:
	البيليروبين الكلي مغ /دل:
	ألبومين المصل غ /دل:
	زمن البروثرومبين وال INR:
	وجود الحبن:
	وجود التهاب بريتوان عفوي:
	وجود نزف دوالي مري أو قبة المعدة:
درجته:	وجود اعتلال دماغي كبدي:
نمط:	وجود متلازمة كبدية كلوية:
	وجود إنتانات جهازية:
	وجود أمراض التهابية مزمنة:
	Child-pugh score:
	Meld score:
	تركيز فيريتين المصل:
○ تحسن: ○ وفاة:	الحصيلة:

• الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تركيز الفيريتين ودوره في التنبؤ بالإندار والوفيات عند مرضى تشمع الكبد غير المعاوز.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحريات في القبول أو رفض المشاركة.

قبل التوقيع نرجو منكم قراءة ما يلي:

سوف يتم الاطلاع على بعض المعلومات عن ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى ولن يتم نشر أي معلومات ذات طابع شخصي.

وفي حال الموافقة على الدخول في هذه الدراسة ستتم متابعة حالتكم وإجراء بعض التحاليل والاستقصاءات الطبية.

إن عدم الموافقة من قبلكم على الدخول في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال فترة إقامتكم بالمستشفى وسوف يتم اعتماد الخطة المتبعة تقليدياً، علماً أن مشاركتكم في هذه الدراسة لن تعرضكم لأي مخاطر حيث سنقوم بإجراء تحليل مخبري سريع ومجاني.

لدى دراسة المعلومات الواردة أعلاه وإتاحة الفرصة لي لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في هذه الدراسة.

اسم المشترك:

توقيع المشترك:

• نتائج الدراسة:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة. و تحتوي دراسة إحصائية تمثل لمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS.

وصف عينة البحث:

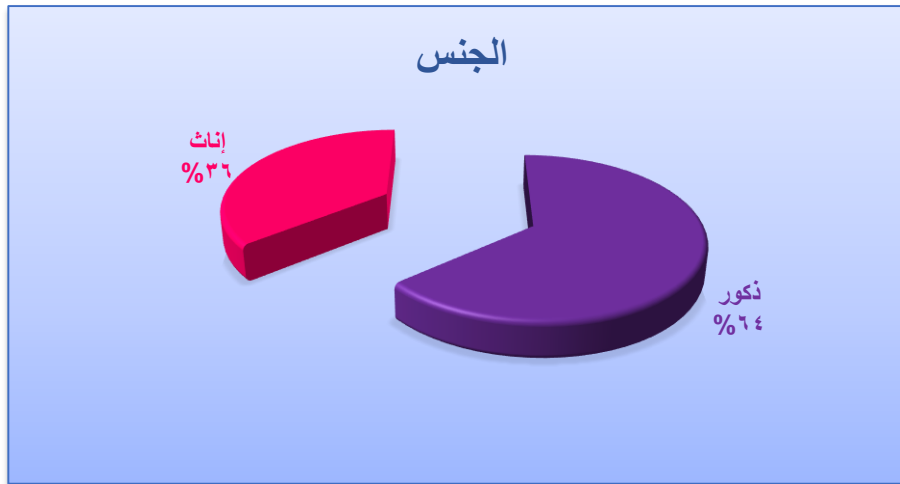
بلغ عدد المرضى في عينة البحث (112) مريضا" من الجنسين تتراوح أعمارهم بين ال 18 سنة – 83 سنة.

• توزيع المرضى حسب الجنس:

جدول (1) يبين توزيع العينة حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	72	64%
إناث	40	36%
المجموع	112	100%

والشكل البياني التالي يوضح توزيع العينة حسب الجنس:



• توزيع المرضى حسب العمر:

جدول (2) يبين توزيع المرضى حسب العمر

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	53 سنة	14.6	19	83

نلاحظ أن العمر الوسطي للمرضى قد بلغ (53±14 سنة).

• توزيع مرضى العينة حسب سبب التشمع:

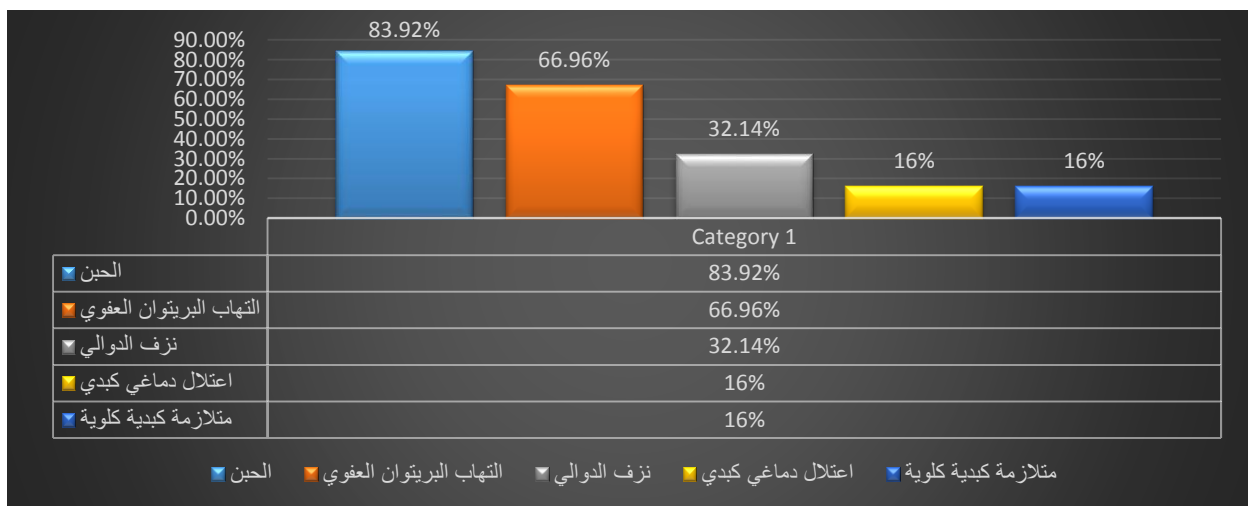
السبب	العدد	النسبة
HBV	40	35.7%
مجهول السبب	20	17%
HCV	9	8%
كحولي	9	8%
مناعي ذاتي	8	7.1%
NASH	6	5.4%

6	5.4%	صفراوي بدني
5	4.5%	ويلسون
4	3.6%	بودكياري
2	1.8%	كحولي + HBV
3	2.7%	قصور قلب

جدول (3) يبين توزيع العينة حسب سبب التشمع

لاحظ من الجدول السابق أن التهاب الكبد B هو السبب الأشيع في تشمع الكبد عند مرضى عينة البحث بنسبة 35,7% وتشمع الكبد مجهول السبب بنسبة 17% أما التهاب الكبد C بنسبة 8% وتشمع الكبد بسبب الكحول 8%.

• نسبة حدوث الاختلاطات عند مرضى العينة:



نلاحظ أن الاختلاط الأشيع عند العينة المدروسة هو الحمى والتهاب البريتوان العفوي بنسبة يليه نزف الدوالي.

• توزيع العينة حسب كرياتينين المصل:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	CR
6.3	0.1	1	1.22	

• توزيع العينة حسب TB:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	TB
22	0.4	4.19	3.59	

• توزيع العينة حسب ألبومين المصل:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	Alb
4.5	1.4	0.6	2.81	

• توزيع العينة حسب INR:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	PT
7.5	1	0.84	1.62	

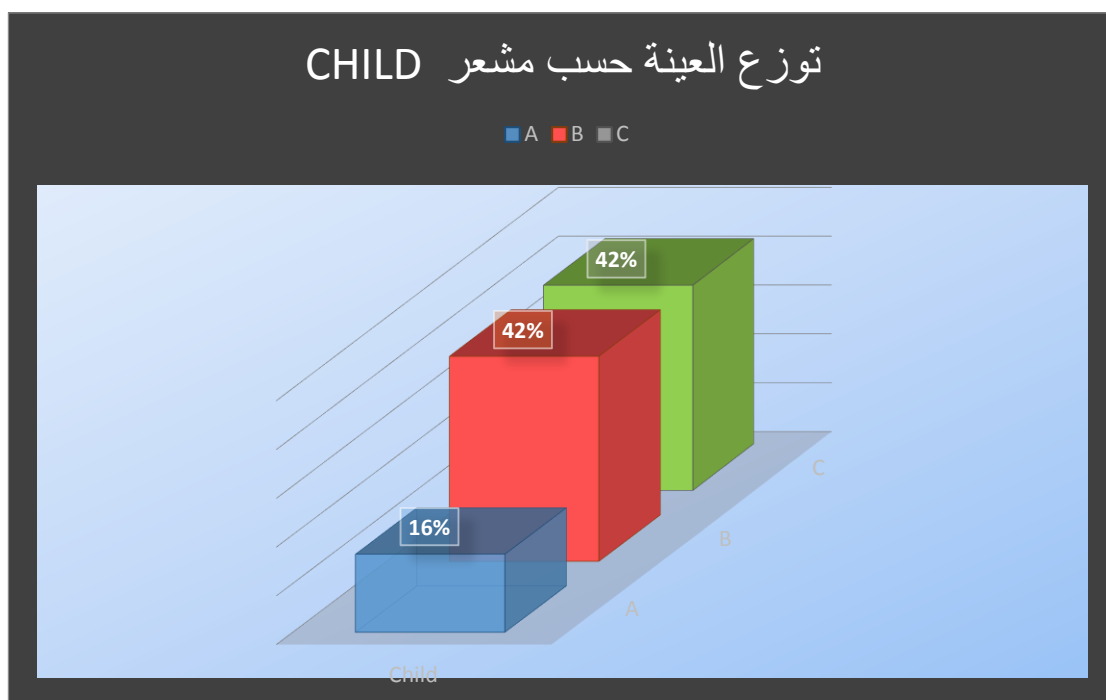
• توزيع العينة حسب معيار MELD score:

المجموع	≥40	39-30	29-20	19-10	9 ≥	Meld
112	19	4	16	58	15	

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	Meld
45	6	11.83	19.72	

• توزيع العينة حسب معيار CHILD –PUGH score :

النسبة المئوية	العدد	معيار CHILD	
%0.89	1	5	A
%15.18	17	6	
%7.14	8	7	B
%11.6	13	8	
%23.21	26	9	
%18.75	21	10	C
%11.6	13	11	
%5.36	6	12	
%4.46	5	13	
%0.89	1	14	
%0.89	1	15	



• توزيع العينة حسب قيمة الفريتتين عند القبول المشفوي:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	الفريتتين
685	80	139.687	298.705	

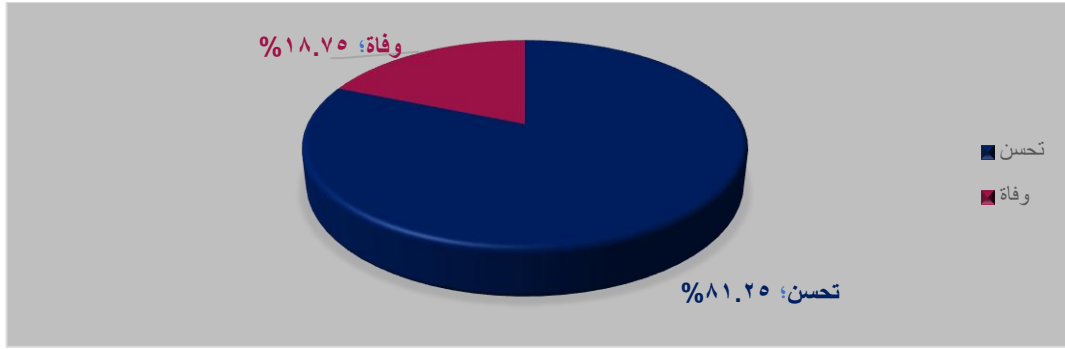
نلاحظ من الجدول أن أغلب مرضى العينة عند معايرة الفيريتين لديهم عند القبول كانت الأرقام تتراوح ما بين 200-400 بنسبة 41%.

النسبة المئوية	العدد	مستوى الفريتتين
32%	36	<200
41%	46	200 – 400
27%	30	>400

• توزيع العينة حسب حصيلة القبول المشفوي:

النسبة المئوية	العدد	الحصيلة (النتيجة)
81.25%	91	تحسن
18.75%	21	وفاة

والمخطط التالي يبين توزيع العينة حسب الحصيلة:



• دراسة ارتباط مستوى فريتين المصل مع حسيمة القبول المشفوي:

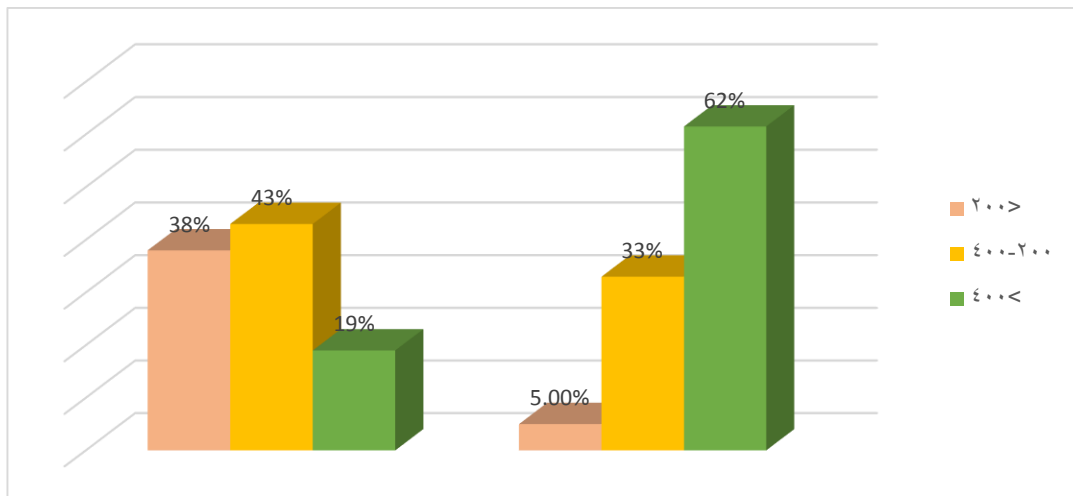
•

الفريتين/الحسيمة	تحسن		وفاة	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
<200	35	38%	1	5%
200-400	39	43%	7	33%
>400	17	19%	13	62%

Chi square = 18.306

P-value = 0.000

وبالتالي يوجد ارتباط بين ارتفاع أرقام الفريتين وبين حسيمة الدراسة.
والمخطط التالي يوضح هذا الارتباط:



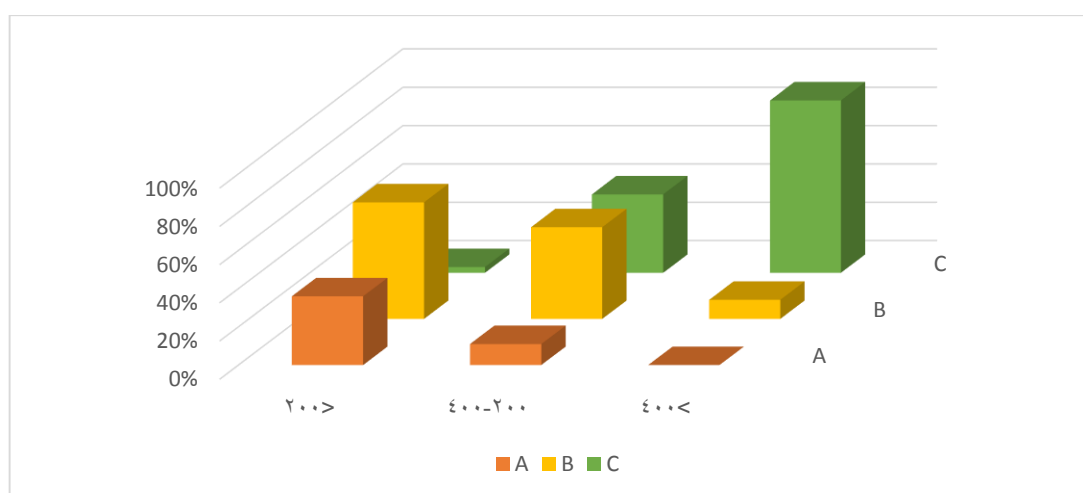
• دراسة ارتباط مشعر الفريتين مع مشعر Child:

Ferritin/child	A	b	c	Sum
<200	13	22	1	36
200-400	5	22	19	46
>400	0	3	27	30
sum	18	47	47	112

Chi square = 55.091

P-value=0.000

وبالتالي يوجد ارتباط بين هذا المشعر وبين ارتفاع أرقام الفريتين والمخطط التالي يبين هذا الارتباط:



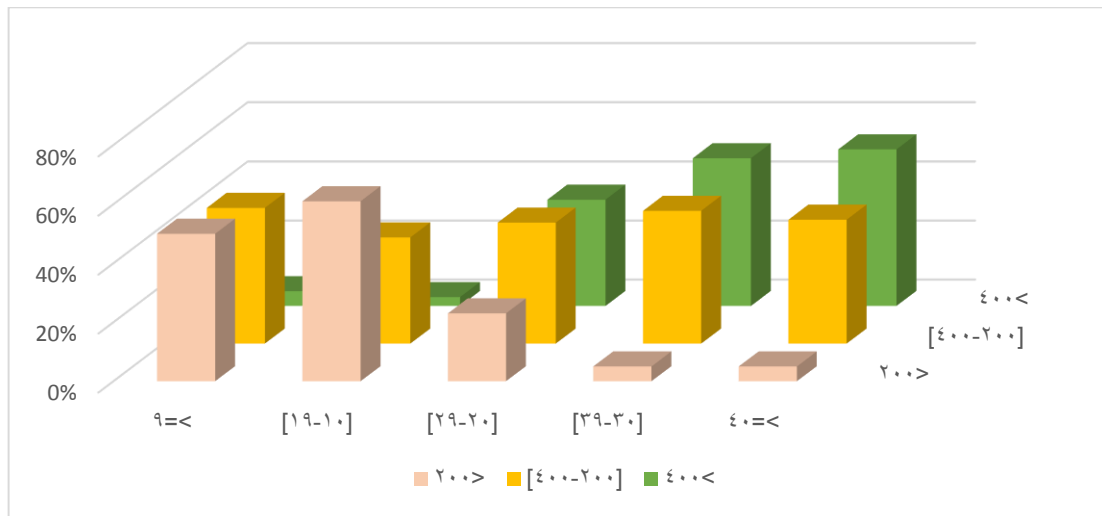
دراسة ارتباط مشعر الفريتين مع مشعر Meld:

sum	≥40	30-40	20-29	10-19	≤9	Meld/ferritin
36	0	0	0	21	15	<200
46	2	1	9	34	0	200-400
30	17	3	7	3	0	>400
112	19	4	16	58	15	sum

Fisher's Exact Test=92.047

p-value=0.000

وبالتالي يوجد ارتباط بين ارتفاع قيمة مشعر MELD وبين مشعر الفيريتين



• دراسة ارتباط مشعر Child-Pugh مع النتيجة:

	outcome	N	Mean	Std. Deviation
child	death	21	11.5714	1.46872
	improve	91	8.5385	1.76577

• متوسط مشعر Child عند الوفيات: 11.57

• متوسط مشعر Child عند التحسن : 8.53

وبإجراء اختبار T-Test كانت p-value=0.000

وبالتالي يوجد ارتباط بين ارتفاع قيمة مشعر Child وبين النتيجة حيث تزداد الوفيات مع ارتفاع قيمة مشعر Child.

• دراسة ارتباط Meld مع النتيجة:

	outcome	N	Mean	Std. Deviation
meld	death	21	36.76	9.513
	improve	91	15.79	8.315

✓ متوسط مشعر Meld عند الوفيات: 36.76

✓ متوسط مشعر Meld عند التحسن: 15.79

وبإجراء اختبار T-Test كانت $p\text{-value}=0.000$

وبالتالي يوجد ارتباط بين ارتفاع قيمة مشعر Meld وبين الحصى حيث
تزداد الوفيات مع ارتفاع قيمة مشعر Meld.

• الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى معنوية $/0.05/$ حتى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أو وجود فروق إحصائية أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من $/0.05/$ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

• المناقشة:

تم إجراء هذه الدراسة بهدف تقييم ارتفاع قيمة فيريتين المصل عند القبول عند مرضى التشمع الغير معاوض، حيث وجدنا أن ارتفاع قيمة فيريتين المصل عند القبول المشفوي يترافق مع نسبة وفيات أعلى خلال فترة متابعة 30 يوم .
وبالتالي يمكن اعتبار فيريتين المصل عند القبول مشعر هام لتوقع نسبة الوفيات، حيث أن قيمته المرتفعة تشير لوجود انكسار معاوضة كبدية أكثر شدة.
مع التنويه أن تم الربط بين مشعر الفيريتين كمشعر انذاري مع مقارنته مع مشعرات أخرى (MELD – CHILD PUGH).

بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة 112 مريض، منهم 72 مريض ذكر و 40 أنثى تتراوح أعمارهم بين 19-83 عام بمتوسط عمر بلغ (14 ± 53) سنة تم قبولهم في مستشفى المواساة و الأسد الجامعي وتم تشخيص انكسار معاوضة كبدية لديهم بعد إجراء التحاليل وتطبيق المعايير التشخيصية المناسبة لإثبات وجود انكسار معاوضة بسبب التهاب بريتوان عفوي أو نزف دوالي مري أو اعتلال دماغي كبدي أو متلازمة كبدية كلوية.

أما متوسط قيمة فيريتين المصل عند القبول كان 298.705 نانوغرام /مل .

وبالنسبة لمشعر Child : كان توزيع العينة ذو النسبة الأكبر للتصنيف B، C .

وكان المتوسط الحسابي لمشعر Meld 19.72

كما تم تحديد سبب التشمع : حيث كان التهاب الكبد B هو السبب الأشيع (40 مريض بنسبة 53.7%) ، يليه التهاب الكبد C (9 مريض بنسبة 8%)، وبلغ عدد مريض التشمع الكحولي (9 مرضى بنسبة 8%)، بينما التشمع عند 18 مريض بنسبة 16% مجهول السبب .

وتم استبعاد مرضى سرطان الخلية الكبدية إضافة لمرضى الخباثات الأخرى خارج كبدية ومرضى الأمراض المزمنة والمرضى الذين يعانون من انتانات جهازية أخرى. وتم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات:

- مجموعة أولى: قيمة فيريتين > 200 ملغ/دل
- مجموعة ثانية: قيمة فيريتين بين ال 200-400 ملغ/دل.
- مجموعة ثالثة: قيمة فيريتين < 400 ملغ/دل.

النسبة المئوية	العدد	مستوى الفريتين
32%	36	< 200
41%	46	200 – 400
27%	30	> 400

ثم تمت متابعة المرضى وتقييم الحالة السريرية والاستجابة للعلاجات المقدمة وتقييم الحصلة خلال مدة 30 يوم.

النسبة المئوية	العدد	الحصلة (النتيجة)
81.25%	91	تحسن
18.75%	21	وفاة

ومن ثم دراسة ارتباط الحصلة مع ارتفاع قيم الفيرييتين:

وفاة		تحسن		الفريتين/الحصلة
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
5%	1	38%	35	< 200
33%	7	43%	39	200-400
62%	13	19%	17	> 400

Chi square = 18.306

P-value = 0.000

من الجدول السابق وبعد الدراسة الإحصائية يتبين وبحسب الاختبار المناسب (Chi – Square) كانت القيمة الاحتمالية (P-value =0.000) وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة (95%) أي نستطيع القول أن نتيجة مرضى الدراسة (الحصىلة) هي متعلقة بمستوى فيريتين المصل عند القبول وكلما ارتفعت هذه القيمة ارتفعت نسبة الوفيات وبالتالي العلاقة بينهما (مستوى الفيريتين عند القبول والحصىلة) هي علاقة معنوية وذات دلالة إحصائية .ومنه نستطيع اعتبار مستوى الفيريتين المصل عند القبول وارتفاعه أنه مشعر إنذاري عند مرضى التشمع الغير معاوض خلال فترة متابعة 30 يوم بدءا من تاريخ القبول في المشفى .

• مقارنة مع الدراسات العالمية:

دراسة مجراة في Delhi، India عام 2014.

Serum ferritin predicts early mortality in patients With decompensated cirrhosis

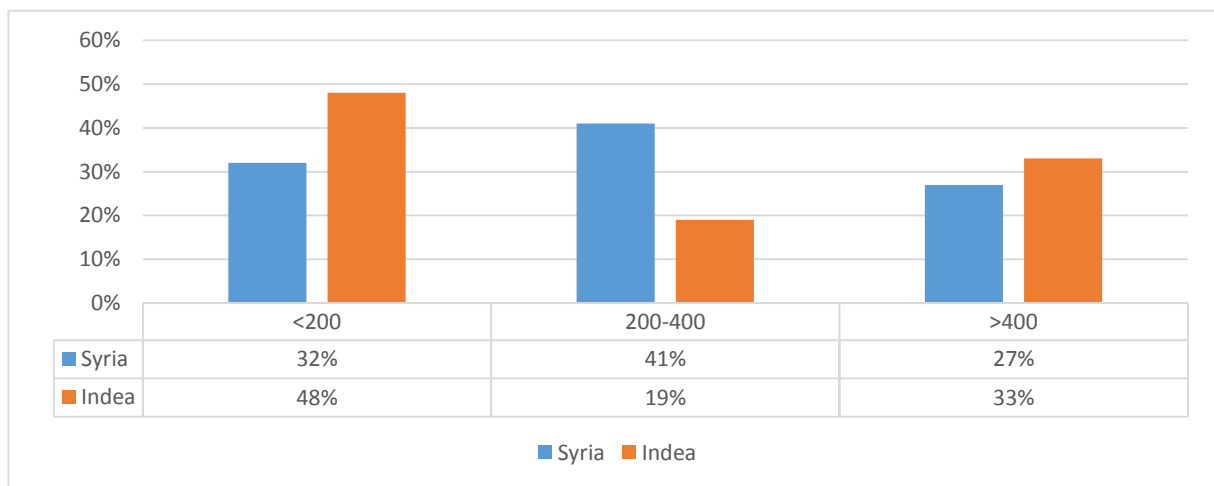
Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, Delhi, India

تم المقارنة بين دراستنا والدراسة الهندية من خلال الجداول:

India, New Delhi	Syria	
318	112	عدد العينة
257 (80.8%)	72 (64%)	الذكور
61 (19.2%)	40 (36%)	الإناث
13±51	15±53	متوسط العمر
31 يوم	15-30 يوم	المتابعة
Cohort	Cohort	نوع الدراسة
16%	18.8%	نسبة الوفيات

نسبة الاختلاطات:		
الحبن	%84	%81
التهاب البريتوان العفوي	%57	%29
متلازمة كبدية كلوية	%16	%28
اعتلال دماغي كبدي	%16	%48
الأسباب:		
الكحولي	%8	%33
HBV	%36	%4.7
HCV	%8	%12.3
NASH	%5	%17.9
مناعي	%7	%1.6
متوسط أرقام الفريتتين	299 (685-80)	438 (537-72)
MELD Score	19.7	17
:Child Pugh		
A	%16	%10
B	%42	%37
C	%42	%53

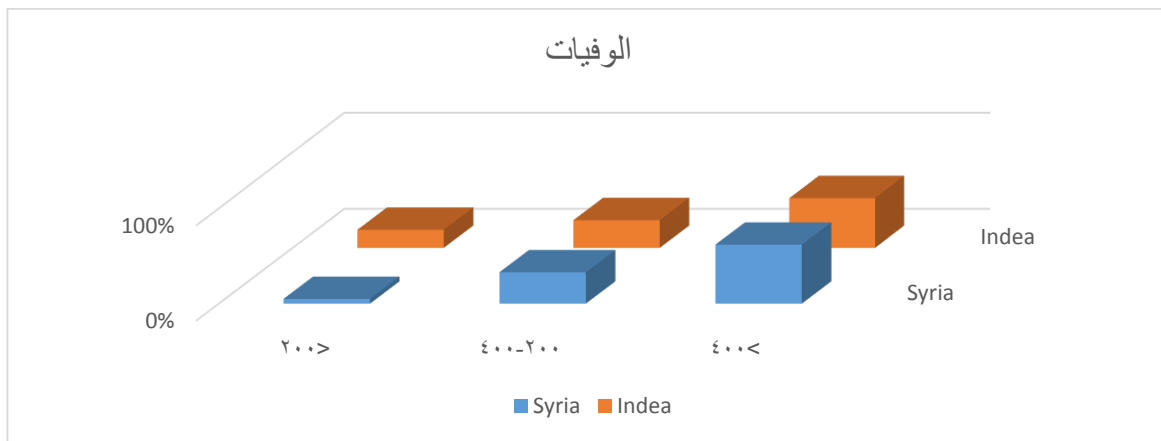
● مقارنة الفريتتين بين سوريا والهند:



نلاحظ من المخطط السابق أن توزع عينة المرضى في الدراسة الهندية حسب أرقام الفيريتين :

- 48% : فيريتين المصل ≥ 200 نانوغرام/مل .
- 19% : فيريتين المصل بين ال 200-400 نانوغرام /مل .
- 33% : فيريتين المصل ≤ 400 نانوغرام /مل .

• مقارنة نسبة الفريتين للوفيات بين سوريا والهند:



- في دراستنا: نسبة الوفيات الكلية 18.8% تتوزع حسب التالية:

✕ 5% من الوفيات لديهم فريتين أقل من 200.

✕ 33% من الوفيات لديهم فريتين بين 200 و 400.

✕ 62% لديهم فريتين أعلى من 400

- أما في الهند: نسبة الوفيات الكلية 16% تتوزع حسب النسب التالية:

✕ 19% من الوفيات لديهم فريتين أقل من 200.

✕ 29% من الوفيات لديهم فريتين بين 200 و 400.

✕ 52% لديهم فريتين أعلى من 400.

ومن المقارنة السابقة نجد أن الوفيات (الحصيلة) في كلتا الدراستين تترافق

مع قيم أعلى أو تساوي 400 نانوغرام/مل.

الاستنتاج:

تبين لنا بعد القيام بالدراسات الإحصائية وتشابه نتائجنا مع الدراسة العالمية أن وجود ارتفاع في أرقام فيريتين المصل له دلالة إحصائية عند مجموعة مرضى تشمع الكبد المتعرضين لانكسار معاوضة بأحد الأسباب التالية: التهاب بریتوان عفوي، نزف دوالي، اعتلال دماغي كبدي، متلازمة كبدية كلوية.

حيث ترافق ارتفاع فيريتين المصل مع نسبة وفيات أعلى خلال فترة مراقبة 30 يوم.

التوصيات:

❖ أقترح:

✓ معايرة فيريتين المصل عند القبول المشفوي لكل مريض تشمع مع انكسار معاوضة.

✓ اعتماد الفيريتين كاختبار تشخيصي في تحديد الإنذار كونه اختبار سهل وعملي وسريع وقادر على إعطاء قيمة إنذارية باكراً خلال فترة متابعة 30 يوم عند مريض التشمع ذو النمط الغير معاوض .

✓ اجراء دراسات حول أهمية مراقبة تركيز الفيريتين وارتباط تغير المستويات المصلية مع الاستجابة للخطة العلاجية وتأثير ذلك على الإنذار والبقيا عند مرضى التشمع الغير معاوض .

- 1- Gray H, Lewis WH. Gray's Anatomy of the Human Body. 20th Ed. New York, NY: Bartleby; 2000
- 2- Iwakiri Y, Grisham M, Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium. Hepatology 2008; 47:1754-63
- 3-Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25:195-20
- 4-Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: - clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29:664
- 5-Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune -43 Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929
- 6-Kinnman N, Housset C. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. Front Biosci 2002; 7:d496-50
- 7-Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver -27 cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. Klin Wochenschr 1988; 66:298
- 8-Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous -0 vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. Am J Gastroenterol 1988; 83:723
- 9-Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, -5 and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:689
- 10-Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, et al. ARFI FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. J Hepatol 2012
- 11- Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver . disease have cirrhosis? JAMA 2012; 307:832-42
- 12- Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology 2010
- 13-Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996 Jan. 23(1):164-76. [Medline]
- 14-McHutchison JG, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Gastrointestinal and Hepatic Infections, Surawicz CM, Owen RL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.455

- 15- Runyon BA. Technique of diagnostic and therapeutic abdominal paracentesis. In: Basow DS, editor. Waltham Mass.: UpToDate; 2012
- 16-Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. An update. Hepatology 2009; 49:2087-107
- 17- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudatetransudate concept in the differential diagnosis of ascites Ann Intern Med 1992; 117:215-20
- 18-Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis 2005; 23:39
- 19- Runyon BA, Squier SU, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1994; 21:792-6.
- 20-Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology 1985; 5:457-62.
- 21- Follo A, Llovet J, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20:1495-501.
- 22-Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology. 1990 Oct. 12(4 Pt 1):716-24.
- 23- D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology 2003; 38:599.
- 24-Cerqueira RM, Andrade L, Correia MR, et al. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24:551.
- 25-Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2004 Dec. 19(3-4):241-51.
- 26- -Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2004.

- 27-Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977.
- 28- Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: The design of clinical trials in hepatic encephalopathy— An International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement.
- 29- Summar M, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008.
- 30- Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, Heller J, Sauerbruch T, Schepke M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009.
- 31-Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996
32. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, et al. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008.
33. Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M, et al. von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*.
34. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010.
35. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*.
36. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*.
37. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007.
- 38-Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection

- 39- 45-Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2000.
40. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: A Danish nationwide cohort study. Ann Intern Med 2012
41. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012
42. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2012
43. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. Hepatology 2012.
- 44- Alfrey CP, Poul J . Serum ferritin assay . CRC Crit Rev Clin Lab Sci 2008 ; 9 : 179 –208 .
- 45 - Drysdale J , et al . Human isoferitins in normal and disease states . Semin Hemat 2011 14: 71 – 88 .
- 46 - Harrison PM . Ferritin : an iron – storage molecule . Semin Hematol 2012 ; 14 : 55 –70
- 47 - Hershko C . Storage iron regulation . Progress Hematol 2012 ; 10 : 105 – 133 .
- 48 - Junro H , Linder M . Serum ferritin : diagnostic uses . Physiol Rev 2003 ; 58 : 317 – 337 .
- 49 - Lipschitz D , et al . A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores N Engl Med 2006 ; 290 : 1213 – 1219 .
- 50 - Lallam PR , et al . Iron deficiency in infancy and childhood . Am J Clin Nutr 1999; 33 : 86 – 116 .
- 51 - N, Jacobs A , et al . Ferritin in serum . N Engl J Med 2010 ; 11 : 229 . 23 - Worwood M . Serum ferritin . CRC Crit Rev Clin Lab Sci 2007 ; 10 : 171 – 204 .
- 52 - Walliday J , Powell L . Progress Hematol 2008 ; 11 : 225 – 236 .

- 53 - Seiler M , et al . Differentiation of iron deficiency from anemia of chronic disorders use of serum ferritin assay . NucCompact 2007 ; 75 : 591 – 621 .
- 54 - S, Ances IG , et al . Serum ferritin as an early determinant of decreased iron stores in pregnant woman . Southern Med J 2011 ; 35 : 775 – 793 .
- 55- Beaton Melanie D, Adams Paul C, et al. Treatment of hyperferritinemia. Ann Hepatol 2012;11:294–300.
- 56- Halliday JW, Ramm GA, Powell LW, Brock JH, Pippard MJ, et al. Cellular iron processing and storage: the role of ferritin. Iron metabolism in health and disease. London: WB Saunders; 1994, p. 97–121.
- 57- Searle SJ, Kerr KJR, Halliday JW, Powell LW, et al. Iron storage disease. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC, editors. Pathology of the liver. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 219–241. JOURNAL OF HEPATOLOGY