الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد:

عمر محمد حصوة

إشراف

المدرس الدكتور أحمد وسوف

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2022 م

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة، عمر محمد حصوة

Syrian Arab Republic

Damascus University

Ministry of Higher Education and Scientific Research

College of Medicine

Department of Internal Medicine

Prevalence of Vitamin D Deficiency / Insufficiency in Patients with Cirrhosis, a Comparative Study

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Gastroenterology

By:

Omar Mohammad Hasweh

Supervisor:

Dr: Ahmad Wassouf

Damascus University– College of Medicine

2022

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة، عمر محمد حصوة

قرار لجنة الحكم

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة، عمر محمد حصوة

تصريح خطي:

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الرسالة أو جزء منها نصاً أو مضمونا خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة مقتبس من عمل علمي آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو أي معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

عمر محمد حصوة

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة، عمر محمد حصوة

شكر وتقدير:

أول من يُشــكر ويُحمد آناء الليل وأطراف النهار هو العلي الوهاب، الذي أغرقني بنعمه التي لا تحصـــى وأغدق عليّ بكرمه الذي لا يفنى، وأنار دربي بالسـداد والرشـاد، فله جزيل الحمد والثناء العظيم أن وَفقنا وألهمنا في كل خطوة وفي كل مرحلة.

إلى من كان معي طوال سـنوات مسـيرتي، من أضـاء لي قناديل العلم والمعرفة، من علمني الصـمود والصـبر مهما كانت الظروف.

عائلتي

إلى من ساندتني وخطت معي كل خطواتي، من قد أنسى كل شيء باستثناء أثر حنيتها ولطفها بي التي عاملتني بها في أيامي الصعبة، إلى من شاركتني همومي ومنحتني القوة والعزيمة لمواصلة المسير، إلى رفيقة الدرب.

رند

إلى أستاذي الذي غمرني بالتوجيه والنصح والإرشاد وأثرى رسالتي بعلمه وملاحظاته وإشرافه، له أسمى عبارات الثناء والتقدير.

الأستاذ أحمد

إلى من ساهموا في نقلي إلى آفاق التميز وتكاتفنا يداً بيد نحو النجاح والإبداع، إلى من ظَفِرت بهم هدية من السماء.

أصدقائي

إلى من صاغوا لي من علمهم حروفاً، ومن فكرهم منارات، ومن كلماتهم درر، لهم أسمى آيات الشكر والامتنان.

أساتذتي

إلى كل من كان لهم أثر على حياتي وإلى الذين أحبهم قلبي ونسـيهم قلمي، أهدي هذا العمل المتواضـع ونسـأل الله العلي القدير أن ينفعنا بما علمنا وأن يزيدنا علماً.

نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع، دراسة مقارنة، عمر محمد حصوة

فهرس المحتويات:

قائمة المصطلحات والاختصارات

الملخص

الجزء التمهيدي (الإطار العام) 1

1- المقدمة.....2

2- بعض الدراسات الأخرى.....2

3- مشكلة البحث.....3

4- التساؤلات.....3

5- هدف البحث.....4

6- أهمية البحث.....4

7- مسوغات البحث.....4

8- محددات البحث.....5

9- حدود البحث.....5

10-مناهج البحث وأدواته.....5

11-مكونات البحث.....7

الجزء الأول: القسم النظري.....8

الفصل الأول: الفيتامين دال.....9

1-1- مقدمة.....9

1-2- الكيمياء الحيوية.....9

1-3- المصادر.....10

1-4- الامتصاص.....11

1-5- الاستقلاب 11

1-5-1- التفعيل الكبدي.....11

1-5-2- التفعيل الكلوي.....12

1-6- الحاجة للفيتامين دال.....13

1-7- معايرة الفيتامين دال.....14

1-8- عوز الفيتامين دال.....15

1-9- الفيتامين دال وعلاقته بالأعضاء الأخرى.....16

1-10- علاقة الفيتامين دال مع العمر والجنس والوزن.....20

1-11- الأشكال الدوائية للفيتامين دال.....20

الفصل الثاني: التشمع.....21

2-1- مقدمة.....21

2-2- التشريح المرضي والفيزيولوجيا المرضية.....21

2-3- السير السريري.....23

2-4- الأسباب 24

2-5- تقييم شدة التشمع.....25

2-6- التظاهرات السريرية.....27

2-7- الفحوص المخبرية.....43

2-8- الاختبارات التصويرية.....44

2-9- العلاج.....44

2-10- عوز الفيتامين دال عند مرضى التشمع.....45

الجزء الثاني: القسم العلمي.....49

الفصل الأول: خطة البحث.....50

1-1- مقدمة البحث.....50

1-2- الإشكالية البحثية.....50

1-3- تساؤلات البحث.....50

1-4- هدف البحث.....51

1-5- أهمية البحث.....51

1-6- مواد الدراسة وطرائقها.....52

1-7- مراحل العمل.....53

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج.....54

2-1- المعالجة الإحصائية.....54

2-2- التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة (وصف العينة).....55

2-2-1- التحليل الوصفي للمتغيرات الوصفية.....55

2-2-1-1- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب الجنس.....56

2-2-1-2- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب مجموعة المرضى.....56

2-2-1-3- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب مستوى عوز فيتامين دال.....57

2-2-1-4- التوزع النسبي لحالات المصابين بالتشمع بحسب مستوى عوز فيتامين دال.....57

2-2-1-5- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب الشكاية المرضية.....58

2-2-1-6- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب تصنيف تشايلد.....59

2-2-1-7- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد 60

2-2-2- التحليل الوصـفي للمتغيرات الكمية.....61

2-3-التحليل الاستدلالي.....64

2-3-1- دراسة العلاقة الاحصائية بين عيار فيتامين دال والإصابة بالتشمع.....64

2-3-2- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والعمر.....65

2-3-3- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند كل من مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع.....69

2-3-4- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع 73

2-3-5- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع.....79

2-3-6- تنبؤ قيمة فيتامين دال في التشـمع.....83

2-3-7- دراسة العلاقة بين مجموعة المتغيرات (الجنس، العمر، عيار فيتامين دال) والإصابة بالتشمع.....85

2-3-8- دراسة العلاقة الإحصائية بين مستوى عيار فيتامين دال والتشمع.....85

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات الأخرى.....88

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.....90

الاعتبـارات الأخلاقيـة.....90

الاستبيان.....91

المراجع.....93

Abstract.....99

فهرس الجداول والأشكال

الجدول (1) المصادر الغذائية للفيتامين دال 2 والفيتامين دال 3.....14

الجدول (2) مشعر تشايلد بوغ.....27

الجدول (3) التوزع النسبي للحالات بحسب الجنس.....56

الجدول (4) التوزع النسبي للحالات بحسب مجموعة المرضى.....56

الجدول (5) التوزع النسبي للحالات بحسب مستوى عوز فيتامين دال.....57

الجدول (6) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية.....58

الجدول (7) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب تصنيف تشايلد.....59

الجدول (8) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد.....59

الجدول (9) الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية.....61

الجدول (10) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار.....64

الجدول (11) معامل الارتباط سبيرمان ومعنويته بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع.....65

الجدول (12) الإحصاءات الوصفية للأعمار عند مجموعات المرضى باختلاف عوز فيتامين دال عند كل من مجوعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار.....67

الجدول (13) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....69

الجدول (14) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....71

الجدول (15) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....73

الجدول (16) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....77

الجدول (17) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى باختلاف السبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار.....78

الجدول (18) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....80

الجدول (19) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى باختلاف شدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار.....82

الجدول (20) صلاحية التنبؤ بقيم الفيتامين دال في التشمع.....83

الجدول (21) نتائج الانحدار اللوجيستي المتعدد للتنبؤ بالتشمع.....85

الجدول (22) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين D والإصابة بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.....86

الشكل (1) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب مجموعة المرضى.....57

الشكل (2) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب الشكاية المرضية.....58

الشكل (3) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب تصنيف تشايلد.....59

الشكل (4) الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد.....61

الشكل (5) المدرج التكراري لتوزع أعمار المرضى.....63

الشكل (6) المدرج التكراري لتوزع عيار فيتامين دال.....63

الشكل (7) الشكل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع.....65

الشكل (8) مخطط التبعثر لتوزع نقاط احداثياتها (العمر، عيار فيتامين دال) لكل مريض من مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع 67

الشكل (9) مخطط التبعثر لتوزع نقاط احداثياتها (العمر، عيار فيتامين دال) لكل مريض من مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع المستقيم الذي يربط عيار فيتامين دال والعمر ومعادلته.....66

الشكل (10) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند المرضى غير المتشمعين.....71

الشكل (11) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند المرضى المتشمعين.....72

الشكل (12) التمثيل البياني لتوزع المرضى بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع.....75

الشكل (13) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة مرضى التشمع.....77

الشكل (14) التمثيل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى المصابين بالتشمع باختلاف السبب المؤدي له.....78

الشكل (15) التمثيل البياني لتوزع المرضى بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع.....81

الشكل (16) التمثيل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى المصابين بالتشمع باختلاف شدة المرض الكبدي.....82

الشكل (17) مخطط Roc للصلاحية التنبؤية لعيار فيتامين دال عند مرضى التشمع.....84

الشكل (18) التمثيل البياني لنسبة توزع المرضى بحسب عيار فيتامين D وعلاقته بالتشمع.....87

الشكل (19) التمثيل البياني لنسبة توزع المرضى بحسب التشمع وعلاقته بعيار الفيتامين دال.....87

قائمة المصطلحات والاختصارات

فيتامين د	VD – Vitamin D
25–هيدروكسي فيتامين دال	25(OH)D– 25–hydroxy Vitamin D
25–1 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال	1–25(OH)D– 1–25–dihydroxy Vitamin D
النسبة المعيارية الدولية	INR– internationalized ratio
مستقبلات الفيتامين دال	VDR– Vitamin D receptor
التهاب الطرق الصفراوية البدئي	PBC– Primary biliary cholangitis
التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي	PSC– Primary sclerosing cholangitis
التهاب الكبد المناعي الذاتي	AIH– Autoimmune hepatitis
مشعر كتلة الجسم	BMI– Body mass index
هرمون الغدة جارات الدرق	PTH–Parathyroid Hormone

الملخّص

خلفية البحث:

وجدت بعض الدراسات السابقة علاقة بين عوز الفيتامين دال والتشمع، إذ وجدت مستويات فيتامين دال منخفضة إنخفاضاً أكبر عند مرضى التشمع، وبينت دراسات أخرى وجود علاقة بين مستويات الفيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند المصابين بالتشمع.

هدف البحث:

تحديد نسبة انتشار عوز الفيتامين دال أو عدم كفايته عند مرضى التشمع ومقارنتها بالأفراد الذين لا يعانون من تشمع.

تحديد درجة ارتباط مستويات الفيتامين دال مع شدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع، وكذلك مع السبب المؤدي للتشمع.

المواد والطرائق:

في دراسة مقطعية مستعرضة على 500 فرداً، 120 فرداً لديهم تشمع وهم مجموعة المصابين، 380 فرداً ليس لديهم تشمع وهم مجموعة المقارنة، وقد استُعمل البرنامج الاحصائي SPSS الإصدار 23 في الدراسة الإحصائيّة إذ جُمعت البيانات وفُرّغت، وأُعطي الوصف الإحصائي للعيّنة ومُثّلت في جداول وأشكال، ودُرست العلاقة بين المتغيّرات.

النتائج العلمية:

بلغت نسبة انتشار عوز / عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع 96.5%، وهي أعلى منها لدى الأفراد الذين لا يعانون تشمعاً (P value <0.005) إذ كانت النسبة لديهم 75.3%. وتظهر الدراسة أن مستويات فيتامين دال تكون أقل عند مرضى التشمع مع التقدم بالعمر. كما تبين الدراسة أن عوز الفيتامين دال أشيع وأشد عند مرضى

انكسار المعاوضة الكبدية منه عند مرضى التشمع دون انكسار معاوضة. ويظهر أنه لا علاقة للسبب المؤدي للتشمع أو للجنس بمستويات الفيتامين دال.

الاستنتاجات:

توجد علاقة إيجابية بين عوز الفيتامين دال والتشمع، كذلك تترافق المستويات المنخفضة من الفيتامين دال ترافقاً كبيراً مع ازدياد شدة المرض الكبدي، وتوجد علاقة إيجابية بين عوز الفيتامين دال والتقدم بالسن عند مرضى التشمع.

الكلمات الرئيسيّة (المفتاحية): الفيتامين دال، التشمع، المرض الكبدي، عوز الفيتامين دال.

الجزء التمهيديّ (الإطار العامّ)

1-المقدمة:

يُعدُّ التشـمع نهاية المطاف لأية آفة كبدية تصـيب الخلايا الكبدية إصـابةً مزمنةً مسـتمرةً، والعامل المسـبب للأذية المزمنة للخلية الكبدية قد يكون: كحولاً، فيروس التهاب الكبد B أو C، التهاباً مناعياً ذاتياً، ركودة صـفراوية مزمنة، مادة دوائية أو سمية ، آفات كبدية نادرة ، آفات وعائية ودموية، تراكم مواد غير طبيعية في الخلايا الكبدية.

الفيتامين دال هو فيتامين منحل بالدسم يوجد في عدد من الأغذية ويشكله جسم الإنسان تشكيلاً أساسياً عبر الجلد.

للفيتامين دال أدوار استقلابية مهمة بسبب تداخله في عمل عدد من الجمل الأنزيمية في الجسم.

تتزايد الدراسـات التي تشـير إلى دور الفيتامين دال عند مرضـى التشـمع، والترافق بين انخفاض مسـتوياته في الدم مع انكسار معاوضة التشمع وسوء الانذار.

2- بعض الدراسات السابقة:

نشـــر الباحثون Alica Kubesch وزملاؤها في عام 2018 دراســـة أجريت في ألمانيا عنوانها: عوز الفيتامين د وانكسار المعاوضة الكبدية عند مرضى التشمع.

صـمم الباحثون هذه الدراسـة وفق دراسـة حشـدية، وجمعت العينات في المدة الواقعة بين تموز 2016 وحتى تشـرين الأول 2018 وذلك بالاستفادة من قاعدة بيانات مشفى فرانكفورت الجامعي

بلغ عدد أفراد العينة 388 شـخصـاً، وأثبتت الدراسـة وجود علاقة إيجابية مهمة بين عوز الفيتامين دال والاسـتجابة الالتهابية الجهازية عند مرضى التشمع وخطر انكسار المعاوضة.

أوضحت بعض الدراسات السابقة وجود علاقة إيجابية مهمة بين مستويات الفيتامين دال والتشمع ومن هذه الدراسات: دراسـة J. Arteh وزملائه عام 2009 في أميركا وقد كانت من نوع دراسـة حالة شـاهد وضـمت 118 مريضـاً، ودرست مستويات الفيتامين دال عند مرضى التشمع بسبب التهاب الكبد C وعلاقة ذلك بالعرق.

دراسة Amanda Chaney وزملائه عام 2014 في أميركا التي درست نتائج تعويض الفيتامين دال عند مرضى التشمع وتأثير ذلك في المعاوضة الكبدية.

3- مشكلة البحث:

يعكس التشمع مرحلة متأخرة ومتقدمة من تليف الكبد وقصور وظائف الخلية الكبدية، وقد يكون الخيار العلاجي النهائي الوحيد هو زرع الكبد.

إن العوامل المفاقمة أو المحسنة للحالة المرضية عند مرضى التشمع تخضع لأبحاث ودراسات مستمرة.

لاحظت بعض الدراسات الخارجية وجود علاقة إيجابية بين مستويات الفيتامين دال المنخفضة في الدم وشدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع، وهذا اقترح إجراء أبحاث إضافية لدراسة هذه العلاقة.

لم تُجرَ في سوريا حتى الآن أيّة دراسة لتحليل العلاقة بين مستويات الفيتامين دال في الدم والتشمع.

4- التساؤلات:

ما نسبة انتشار عوز أو عدم كفاية الفيتامين دال عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين؟

هل هناك علاقة بين شدة عوز الفيتامين دال والعمر عند مرضى التشمع وعند المرضى غير المتشمعين؟

هل هناك علاقة بين شدة عوز الفيتامين دال والجنس عند مرضى التشمع وعند المرضى غير المتشمعين؟

هل يوجد ارتباط غير ناتج عن الصدفة بين شدة انخفاض مستويات الفيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع؟

هل يوجد ارتباط بين سبب التشمع وبين درجة انخفاض مستويات الفيتامين دال في الدم؟

5- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة نسبة انتشار عوز الفيتامين دال في الدم عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين، كما يهدف إلى دراسة علاقة انخفاض مستويات الفيتامين دال في الدم مع شدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع.

دراسة علاقة مستويات الفيتامين دال في الدم مع العمر والجنس عند مرضى التشمع وعند غير المتشمعين.

دراسة علاقة مستويات الفيتامين دال في الدم مع السبب المؤدي للتشمع.

6- أهمية البحث:

إن الخروج بنتائج بحثية تؤكد العلاقة الإيجابية من المستويات المنخفضة للفيتامين دال في الدم والتشمع يدعم الدراسات الخارجية، ويشكل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميمياً في المستقبل في بلدنا سورية، مسهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكل أساس التوصيات الطبية بوصفه طباً مسنداً بالدليل.

إن تأكيد هذه العلاقة يقترح طلب إجراء معايرة فيتامين دال عند جميع مرضى التشمع والبدء بتعويضه في حال عوزه وهذا يوحي بأن العوز الشديد لفيتامين دال يترافق مع مستويات أعلى من المراضة والوفيات عند مرضى التشمع.

7- مسوغات البحث:

اعتمد البحث تصميم الدراسة المقطعية المستعرضة Cross-sectional study وهي من الدراسات السهلة ومنخفضة التكلفة المادية نسبياً.

يتوفر عدد كافٍ من مراجعي الأقسام الصحية المتخصصة بالأمراض الهضمية التابعة لوزارة التعليم العالي والبحث العلمي لإجراء هذا النوع من الدراسات.

لم يُجرَ في سورية حتى الآن أي بحث علمي لدراسة العلاقة بين مستويات الفيتامين دال والتشمع.

الدراسات العالمية حول علاقة العمر والجنس بمستويات الفيتامين دال عند مرضى التشمع محدودة.

8- محددات البحث:

تعد الدراسة المقطعية المستعرضة أضعف حجة من الدراسات الحشدية المستقبلية وهي أقل قوة في إثبات العلاقة السببية بين التعرض والنتيجة.

هناك صعوبة في التقويم الدقيق لمشعر تشايلد بوغ فيما يخص مقدار الحبن (هل هو بسيط أو معتدل أو شديد) وكذلك للاعتلال الدماغي، بسبب التقويم الشخصي لهذه المتغيرات.

لم نقم في أثناء الدراسة بقياس مستويات هرمون جارات الدرق (PTH) ومن ثَمّ عدم القدرة على معرفة تداخلاته مع مستويات الفيتامين دال ومع مستويات الكالسيوم عند المريض المتشمع.

لم ندرس التغيرات الموسمية بين الصيف والشتاء فيما يخص التعرض لأشعة الشمس المولدة لفيتامين دال ولم نقوّم التعرض لأشعة الشمس.

لم يتم التأكد من طريقة معايرة الفيتامين دال بين مختلف المخابر المجرى فيها تحليل الفيتامين دال.

9- حدود البحث:

الحد البشري: الأفراد الذين يعانون تشمعاً في مقابل الأفراد الذين لا يعانون تشمعاً.

الحد المكاني: قسم الأمراض الهضمية في مشفى المواساة والأسد الجامعيّين في دمشق.

الحد الزماني: جُمعت العينات بدءاً من شهر كانون الأول 2019 وحتى شهر كانون الثاني 2022.

حد التمويل: تم إجراء التحاليل مجاناً للمرضى في مشفى المواساة الجامعي يعد موافقتهم على ذلك، في مشفى الأسد الجامعي تم تخيير المريض بين إجراء التحليل بتكلفة منخفضة ضمن المشفى وبين عدم إجراءه، بعد القيام بشرح الدراسة وأهدافها للمريض والفائدة التي يمكن أن يحصل عليها والمخاطر المترتبة على ذلك.

10- مناهج البحث وأدواته:

اعتُمد تصميم الدراسة المقطعية المستعرضة Cross-sectional study ، واستُعين بماسحة الكترونية موجودة على الموقع http://epitools.com.au لحساب حجم العينة مع اعتبار فاصل ثقة 95% فكان حجم العينة المطلوب من مرضى التشمع 126 مريضاً وحجم العينة المطلوب من المرضى غير المتشمعين 388.

جُمِعت العينات في 25 شهراً في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، في قسم الأمراض الهضمية بين شهري كانون الأول 2019 وكانون الثاني 2022، وهم الأفراد الذين يحققون معايير الاشتمال وفق دراستنا.

معايير الاشتمال:

البالغون بأعمار 18 سنة وما فوق، المشخص لهم تشمع مثبت باجتماع الدلائل السريرية والمخبرية والتصويرية والنسيجية، الذين يزورون شعب الأمراض الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين في دمشق-سوريا، بين عامي2019-2021م.

البالغين بأعمار من 18 سنة وما فوق الذين لا يعانون تشمعاً والمراجعين لقسم الأمراض الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعي بشكايات متنوعة.

معايير الاستبعاد:

1. الأشخاص أقل من 18 سنة.
2. خباثة جهازية حالية أو سابقة في آخر 5 سنوات.
3. فرط كلس الدم (أي قيمة أعلى من الحد الأعلى الطبيعي).
4. قصور كلوي بمرحلة 3 أو 4 (بحسب تعريف المؤسسة الوطنية للكلى).
5. المرضى الذين يتلقون علاجاً معيضاً بالفيتامين د في شهر سابق.
6. وجود مرض التهابي جهازي.
7. المرضى في وحدات العناية المشددة.

8. القصور القلبي أو الرئوي.

حللت النتائج باستخدام البرنامج الإحصائي المناسب SPSS version 23 ونظمت في جداول إيضاحية مع الشرح المناسب والمقارنة بالدراسات العالمية المشابهة لموضوع البحث، ووضعت الاستنتاجات والتوصيات.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من جزئين:

الجزء الأول: القسم النظري ويشمل فصلين:

الفصل الأول: الفيتامين دال ويضم: مقدمة-الكيمياء الحيوية-المصادر-الامتصاص-الاستقلاب-التفعيل الكبدي-التفعيل الكلوي-الحاجة للفيتامين دال-معايرة الفيتامين دال-عوز الفيتامين دال-الفيتامين دال وعلاقته بالأعضاء الأخرى-الأشكال الدوائية للفيتامين دال.

الفصل الثاني: التشمع ويضم: مقدمة-التشريح المرضي والفيزيولوجيا المرضية-السير السريري-الأسباب-تقويم شدة التشمع-التظاهرات السريرية-الفحوص المخبرية-الاختبارات التصويرية -العلاج-عوز الفيتامين دال عند مرضى التشمع.

الجزء الثاني: القسم العملي ويشمل أربعة فصول.

الفصل الأول: خطة البحث.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات الأخرى.

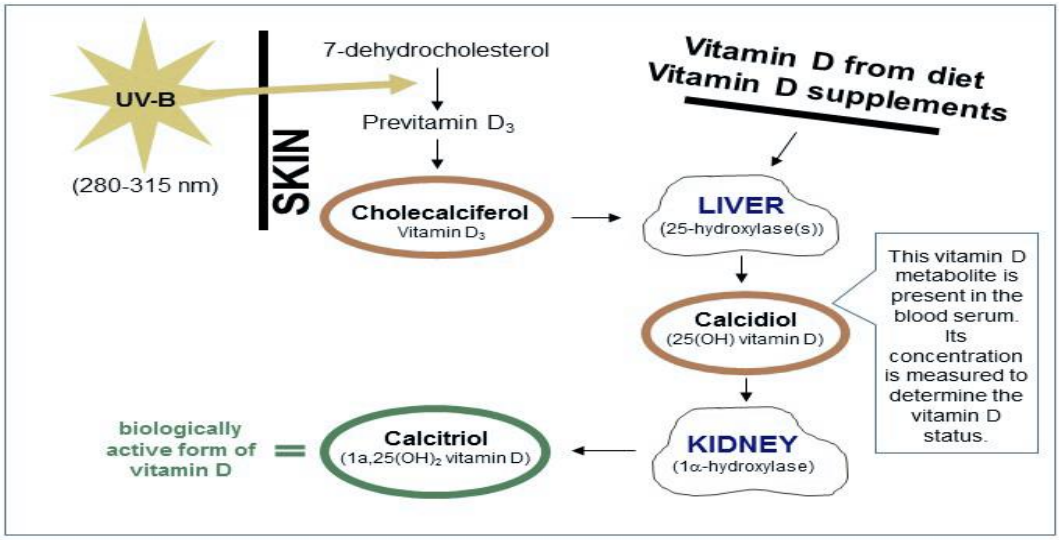
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.

الجزء الأول: القسم النّظريّ

الفصل الأول: الفيتامين دال.

1-1- مقدمة:

- يُعرَف فيتامين دال بعمله الذي يسهم في الحفاظ على تمعدن الهيكل العظمي وبنيته [1]، لكنه يمتلك أيضاً أدواراً إضافية مثلما هو الحال في تنظيم التكاثر الخلوي، الموت الخلوي المبرمج، التمايز الخلوي، الحدثية الالتهابية[2].
- يؤدي الشكل الحيوي الفعال للفيتامين د أيضاً دوراً في الاستجابة المناعية وتكاثر الخلايا[3].
- الفيتامين دال أو الكالسيفيرول هو فيتامين منحل بالدسم. كمية قليلة جداً من الأطعمة تحتوي على فيتامين دال لذلك فإن التصنيع الجلدي للفيتامين دال هو مصدر مهم لتأمين حاجة الجسم من الفيتامين دال.
- يكون الفيتامين دال بشكله التغذوي أو المصنع عبر الجلد بشكل غير فعال ويتطلب تحويلاً أنزيمياً لشكل فعال.
- يمكن أن يحتوي الغذاء على كلا نوعي الفيتامين دال وهما فيتامين دال 2 أو الإرغوكالسيفرول والفيتامين دال 3 أو الكولي كالسيفيرول، بينما يشكل الجلد حصراً الفيتامين دال من الشكل كولي كالسيفرول.



- الفيتامين دال يتحول عبر الأنزيمات في الكبد إلى 25 هيدروكسي فيتامين دال 25(OH)D (الكالسيديول)، وهو الشكل الموجود في الدوران، ومن ثَمّ يتحول في الكلية إلى 1،25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال 1-25(OH)D (الكالسيتريول)، وهو الشكل الفعال للفيتامين دال.

1- 2- الكيمياء الحيوية:

- يبلغ العمر النصفي ل 25 هيدروكسي فيتامين دال 2-3 أسابيع، بينما يكون العمر النصفي للشكل الفعال 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال 4 إلى 6 ساعات [4]
- يقوم الفيتامين دال الفعال بعمله من خلال الارتباط بمستقبلات VDR الموجودة في الخلايا المنواة، هذه المستقبلات هي جزء من مستقبلات الهرمون الستيروئيدي نمط II [5]
- الدور الفيزيولوجي الأهم للفيتامين دال هو تحريض الخلايا المعوية لامتصاص الكالسيوم. تشمل بقية الأدوار تحريض الخلايا المعوية لامتصاص الفوسفات، تثبيط هرمون جارات الدرق (PTH)، تنظيم عمل الخلايا الكاسرة للعظم، التداخل بوصفه وسيطاً في تفاعلات أنزيمية متعددة في الجسم.

1-3- المصادر:

- ما قبل الفيتامين دال يصنع بدون تواسط أنزيمي في الجلد من 7- ديهيدروكوليسترول من التعرض للأشعة فوق البنفسجية لضوء الشمس.
- يخضع ما قبل الفيتامين دال إلى إعادة تنظيم معتمدة على الحرارة ليتحول إلى الفيتامين دال أو الكولي كاليسفرول.
- يقدر أن التعرض الاعتيادي للوجه والكفين من أشعة الشمس يولد كمية من فيتامين دال تقدر ب 200 وحدة دولية يومياً[6] ، وتختلف هذه الكمية بحسب طبيعية البشرة والفصل ووقت التعرض من النهار[8 ,7]

- إن التعرض المطول لأشعة الشمس لا يشكل مستويات سمية من الفيتامين دال بسبب حدوث التحويل الضوئي لما قبل الفيتامين دال إلى مستقلبات غير فعالة Lumisterol، tachysterol ، transvitamin D، suprasterol. [9، 10]، وإن التعرض الطويل لأشعة الشمس يشكل الميلانين وهذا يقلل أيضاً من إنتاج الفيتامين دال.
- الرضع، العاجزون، البالغون الذين لا يتعرضون تعرضاً كافياً للشمس، تقل لديهم مستويات فيتامين دال، وإنّ الجلد عند المسنين فوق 65 سنة يصبح أقل كفاءة في تشكيل الفيتامين دال (تعرف منظمة الصحة الدولية المسنون على أنهم من تجاوز ال 65 سنة).[11]
- بعض الأطعمة مثل الحليب وأغذية الرضع والدقيق تتنافس مع اصطناع الفيتامين د، وهذا يقلل من نسبته في الجسم.

1-4-الامتصاص:

- يرتبط الفيتامين دال الغذائي إلى المذيلات وتمتص من الخلايا المعوية لترتبط مع الكيلوميكرونات.
- يمتص الفيتامين دال الوارد عبر الغذاء عبر لمعة الأمعاء وذلك يتطلب الحموض الصفراوية. عند مرضى الداء الكبدي الركودي هنالك نقص في تراكيز الحموض الصفراوية وهذا يؤدي إلى نقص امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدسم كالفيتامين دال[12] .
- الأمراض المسببة لاضطراب في الامتصاص مثل الداء الزلاقي، داء كرون، القصور البنكرياسي، التليف الكيسي، متلازمة الأمعاء القصيرة، الآفات الكبدية الركودية، جميعها تسبب عوزاً في مستويات 25 هيدروكسي فيتامين دال.

1-5-الاستقلاب:

الفيتامين دال التغذوي أو المتشكل عبر الجلد يكون غير فعال، ويتطلب التفعيل الأنزيمي في الكبد والكلية.

1-5-1- التفعيل الكبدي:

- يرتبط الفيتامين دال في الكبد مع البروتين الرابط للفيتامين دال ويتابع مرتبطاً بالكيلوميكرونات والبروتينات الشحمية حيث يتشكل الفيتامين دال 3
- يقوم أنزيم 25 هيدروكسيلاز بإضافة مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 25 لجزيئة الفيتامين دال، وهذا يشكل 25 هيدروكسي فيتامين دال أو الكالسيديول25OHD .
- تكون ألفة 25 فيتامين دال 2 للارتباط مع البروتين الرابط للفيتامين دال أقل من ألفة 25 هيدروكسي فيتامين دال 3، لذلك يملك 25 هيدروكسي فيتامين دال 2 نصف عمر أقصر، ولا يحقق العلاج بالفيتامين دال 2 زيادة في مستويات الفيتامين دال في الدم.

1-5-2- التفعيل الكلوي:

- يصل الفيتامين دال 2 و 3 المصنعان في الكبد إلى الدوران ومنه إلى الكلية حيث يرتبطان مجدداً بالبروتين الرابط للفيتامين دال، إذ تحتوي الخلية الكلوية الأنبوبية على أنزيمين هما 1 ألفا هيدروكسيلاز و 24 ألفا هيدروكسيلاز اللذان يشكلان المركب 1-25 ثنائي هيدروكسي الفيتامين دال، وهو الشكل الأكثر فعالية والمركب 24-25 ثنائي هيدروكسي الفيتامين دال وهو مستقلب خامل [13-15] .
- كلا الأنزيمين السابقين هما جزء من النظام الأنزيمي P450. [16]
- يوجد أنزيم 1- ألفا هيدروكسيلاز أيضاً في مواقع خارج كلوية، مثل السبيل الهضمي، الجلد، الأوعية، الخلايا البطانية، الخلايا البانية والكاسرة للعظم.[17، 18]

- إن التظاهر الأشيع للتكوين خارج الكلوي ل 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال هو فرط الكلس والبيلة الكلسية عند مرضى الأدواء الحبيبومية مثل الساركوئيد. في هذه الحالات يحدث إنتاج خارج كلوي ل 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال مستقل عن فعالية هرمون جارات الدرق PTH بواسطة البالعات المفعلة في الرئة والعقد اللمفاوية.
- إن الشكل الفعال للفيتامين دال مسؤول عن زيادة امتصاص الأمعاء للكالسيوم، نقص الطرح الكلوي للكالسيوم والفوسفور وزيادة الارتشاف العظمي.
- يُنظم عمل أنزيم 1- ألفا هيدروكسيلاز بواسطة الهرمون جارات الدرق، مستويات الكلس والفوسفور في المصل، فعالية عامل النمو FGF23.
- إن زيادة إفراز هرمون جارات الدرق PTH ونقص الفوسفات في الدم يحرض الإنتاج الأنزيمي ل 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال. [19]
- إن عامل النمو FGF23 يثبط إنتاج 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال. [20]
- إن كلاً من 25 هيدروكسي فيتامين دال و1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال يقوّض عبر أنزيم 24 هيدروكسيلاز الذي يُنظم عبر هرمون جارات الدرق ومستويات 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال في الدم. [13، 21]

1-6- الحاجة للفيتامين دال:

- تبلغ الحاجة اليومية للفيتامين دال من عمر سنة حتى عمر 70 سنة 15 مكغ يومياً (ما يعادل 600 وحدة دولية)، وكذلك الأمر بالنسبة إلى الحوامل والمرضعات.
- تبلغ الحاجة اليومية للفيتامين دال بعد عمر 70 سنة 20 مكغ يومياً (ما يعادل 800 وحدة دولية).
- يوصى بتعويض فيتامين دال الروتيني عند جميع المرضى المسنين بجرعة 600-800 وحدة دولية يومياً.

- تبلغ الحاجة اليومية للفيتامين دال عند الرضـع أقل من سـنة 10 مكغ يومياً (ما يعادل 400 وحدة دولية) ويجب أن يعطى للرضع فضلاً عن الإرضاع الوالدي بشكل روتيني.
- يوضح الجدول التالي المصادر الغذائية للفيتامين دال 2 والفيتامين دال 3 [5، 22]

المصدر	محتواه من الفيتامين دال
سمك السلمون	100–1000 وحدة دولية فيتامين دال 2 أو دال 3 لكل240 غرام
سمك السردين	300 وحدة دولية فيتامين دال 3 لكل 240 غرام
سمك التونة	230 وحدة دولية فيتامين دال 3 لكل 240 غرام
صفار البيض	20 وحدة دولية فيتامين دال 2 أو دال 3 لكل بيضة
التعرض لأشعة الشمس	3000 وحدة من الفيتامين دال 3 لكل تعرض 5 إلى 10 دقائق
الحليب وعصير البرتقال	100 وحدة دولية فيتامين دال 3 لكل 100 مل

الجدول (1) المصادر الغذائية للفيتامين دال 2 والفيتامين دال 3

1-7- معايرة الفيتامين دال:

إن المشعر الأفضل لتحديد حالة الفيتامين دال في الجسم هو مستوى 25 هيدروكسي فيتامين دال:

- يعرف عوز الفيتامين د لدى معظم الخبراء بقيم 25 هيدروكسـي فيتامين د 25OHD أقل أو يسـاوي من 20 نانوغرام في الميليليتر (50 نانومول في الليتر) .[23]
- عيارات 25 هيدروكسـي فيتامين د أقل أو يسـاوي من 10 نانوغرام في الميليليتر تشـير لوجود عوز شـديد في الفيتامين د.
- عيارات 25 هيدروكسي فيتامين د بين 21 و29 نانوغرام في الميليليتر (52 إلى 72 نانو مول في الليتر) تشير إلى عدم كفاية نسبية في الفيتامين د.
- عيارات 30 نانوغرام في الميليلتر أو أعلى تشير لكفاية في الفيتامين د [24].

1-8- عوز الفيتامين دال:

- عوز الفيتامين د هو حالة شائعة في جميع أنحاء العالم.
- عوامل الخطر لتطور عوز الفيتامين دال هي: تقدم العمر، البدانة، الجلد الغامق، فصل الشتاء، النساء، سوء التغذية، قلة التعرض لأشعة الشمس.
- دراسة ل 124 امرأة و22 رجلاً في الأردن وجدت أن معدل 59.9% من المجموعات المشاركة في الدراسة لديها مستويات فيتامين د أقل من 30 نانومول/ل[25].
- أشكال الفيتامين د هي: فيتامين د3 (الكولي كالسيفرول)، فيتامين د2 (الإرغوكالسيفرول)،1- هيدروكسي فيتامين د (الألفاكالسيدول)، 25 هيدروكسي فيتامين د (الكالسيديول)، 1-25 هيدروكسي فيتامين د (الكالسيترول).
- بحسب إحصائيات الفحص المسحي في الولايات المتحدة الأميركية بين عامي 2001-2006، نسبة انتشار عوز الفيتامين د عند البالغين الذكور والإناث كانت 28% و34.3% على التوالي[26].
- في دراسات أجريت في الإمارات، السعودية، تركيا، لبنان تبين أن 30-50% من الأشخاص في هذه الدول يعانون من مستويات فيتامين دال أقل من 20 نانوغرام/ مل.[27-30]
- تنصح الدراسات بتعويض فيتامين دال بجرعة 4000 وحدة دولية يومياً في حال كانت مستويات الفيتامين أقل من 10 نانوغرام/ مل، وبجرعة 2000 وحدة دولية يومياً في حال كانت مستويات الفيتامين بين 10 و20 نانوغرام/ مل، وبجرعة 1000 وحدة دولية يومياً في حال كانت مستويات الفيتامين بين 20 و 30 نانوغرام/ مل، وذلك لمدة شهرين، متبوعاً بجرعة صيانة تقدر ب 600 وحدة دولية يومياً.[31]
- إن لمركبات الفيتامين دال 2 أو الفيتامين دال 3 الفعالية نفسها في الوصول إلى مستويات مناسبة للفتيامين دال في الدم.

أسباب عوز الفيتامين دال:

- عدم كفاية الوارد التغذوي أو عدم التعرض تعرضاً كافياً لأشعة الشمس.
- سوء امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدسم.
- اضطراب إضافة جذر الهيدروكسيل في الكبد المنتج ل 25 هيدروكسي فيتامين دال.
- زيادة التقويض الكبدي ل 25 هيدروكسي فيتامين دال.
- اضطراب إضافة جذر الهيدروكسيل في الكلية المنتج لل 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال (الكساح نمط1 أو القصور الكلوي المزمن).
- ضياع الفيتامين دال والبروتينات الرابطة له عبر الكلية.
- عدم حساسية الأعضاء الانتهائية لاستقلاب الفيتامين د (كما في الكساح الوراثي أو النمط 2).
- عوز الفيتامين دال يسبب عند الأطفال الكساح وتلين العظام، ويسبب عند البالغين هشاشة العظام وازدياد خطر الكسور.
- يمكن أن تسبب الستيروئيدات بجرعات عالية تثبيطاً لامتصاص الكلس والفيتامين دال في الأمعاء وهذا قد يزيد خطر هشاشة العظام والكسور.

1-9- الفيتامين دال وعلاقته بالأعضاء الأخرى:

- فضلاً عن دور الفيتامين دال في توازن الكالسيوم والعظام، ينظم الفيتامين دال الكثير من العمليات داخل الخلوية حيث إن مستقبلات الفيتامين دال VDR موجودة في معظم الخلايا المنواة، نحو 3% من المجين البشري يخضع لسيطرة 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين دال، حوالي 10 أعضاء عدا عن الكلية تحتوي فعالية 1 ألفا هيدروكسيلاز المسؤولة عن تحويل الفيتامين دال إلى شكله الفعال.[32]
- من دون الفيتامين دال يُمتصّ 10-15% من الكالسيوم الوارد مع الغذاء و 60% من الفوسفور.[5]

- هنالك بيانات وبائية متعددة تشـــير إلى أن خطر الســـرطانات، الإنتانات، الأمراض المناعية، الأمراض القلبية الوعائية تكون أعلى بوجود مســـتويات فيتامين دال أقل من 20 نانوغرام/مل، وأن الخطر ينخفض بوجود تراكيز فيتامين دال عالية عند الشـخص، لكن هناك معطيات متضـاربة حول ما إذا كان تعويض الفيتامين دال يخفض خطر تطور الســـرطانات أو شـــدة الأمراض المناعية أو الخمجية، أو يقلل خطر حدوث الحوادث الوعائية والأمراض الاستقلابية. [33–36]

1–9–1– علاقة الفيتامين دال بالضعف العضلي:

- تقترح الدراســات الترصــدية وجود علاقة بين مســتويات الفيتامين دال المنخفضــة أقل من 20 نانو غرام/ مل والضـعف العضـلي [37، 38]، في دراسـة تحليل تلوي ل 29 تجربة تبين أن هنالك تحسـناً صـغيراً لكنه ملحوظ في الضعف العضلي بعد إعاضة الفيتامين دال. [39]

1–9–2– علاقة الفيتامين دال بالأورام الخبيثة:

- تبين في دراسات مجراة في الزجاج In Vitro أن المستويات العالية من الفيتامين دال الفعال تثبط التكاثر الخلوي [32، 40].
- أثبتت الدراســات أنه في حال تحول الخلية إلى خلية خبيثة فإن 2–25 ثنائي هيدروكســي فيتامين دال يمكنه أن يحدث موتاً خلوياً مبرمجاً ويمنع التكاثر الوعائي. [5، 41، 42]
- مجموعات عمل منظمة الصـــحة العالمية أثبتت وجود علاقة بين عوز الفيتامين دال وســـرطان الكولون، هذه العلاقة تدعمها نتائج 17 دراســة حشــدية[43]. حيث إن المســتويات أقل من 20 نانوغرام/مل تزيد من خطر حدوث سرطان الكولون.
- دراســة تحليل تلوي بينت وجود ازدياد في خطر حدوث ســرطان الثدي والبروســتات في حالات عوز الفيتامين دال.[44–47]

- الأشـــخاص الذين يعيشـــون في مناطق مرتفعة (تعرض أقل للأشـــعة فوق البنفســـجية) على خطر أعلى لتطور لمفوما هودجكن فضـــلاً عن ســـرطان الكولون والبنكرياس والبروســـتات والمبيض والثدي من أولئك الذين يعيشـــون في مناطق أقل ارتفاعا، وأثبتت البيانات الإحصـــائية أن مســـتويات 25 هيدروكســـي فيتامين دال الأقل من 20 نانوغرام/ مل تترافق مع زيادة 30–50% لحدو سرطان الكولون والثدي والبروستات[48–52]

1–9–3–علاقة الفيتامين دال بالجهاز المناعي:

- يملك الفيتـامين دال تـأثيرات كبرى في عمل خلايـا الجهـاز المنـاعي إذ تبـدي الخلايـا التـائيـة والبـائيـة والبـالعـات والخلايا المقدمة للمستضـدات على سطحها مستقبلات للفيتامين دال (VDR)، لهذا السبب يتوسط الفيتامين دال مع معظم مظاهر المناعة الخلقية والمكتســـبة، على الرغم من ذلك لم يثبت حتى الآن أن تعويض الفيتامين دال يقلل من خطر الإصابة بالإنتانات التنفسية العلوية عند البالغين.
- بعض التقارير ذكرت وجود علاقة بين مســـتويات الفيتامين دال وتواتر شـــدة الأمراض التحســـســـية أو الربو أو الأكزيما الجلدية. [53، 54]
- اقترحت الدراســـات الترصـــدية وجود علاقة بين مســـتويات فيتامين دال المنخفضـــة وكلّ من النمط الأول للداء السكري، التصلب العديد، أدواء الأمعاء الالتهابية IBD.
- في دراســة أجريت على 7 مليون شــخص في الولايات المتحدة تبين أن القوقازيين الذين لديهم مســتويات فيتامين دال أقل من 20 نانوغرام/مل لديهم ضعف خطر الإصابة بالتصلب العديد.
- هناك إثباتات (لكنها غير كافية بعد) تبين وجود علاقة بين الفيتامين دال وكلّ من الســـل وإنتانات المجاري التنفسية العلوية وهجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن.[55–57]

1–9–4–علاقة الفيتامين دال بالأمراض القلبية الوعائية:

- بينت الدراسات الترصدية وجود علاقة بين حالة الفيتامين دال في الجسم وخطر الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني والحوادث القلبية الوعائية [58]، لكن معظم التجارب السريرية المعشاة لم تظهر فائدة قلبية وعائية من تعويض الفيتامين دال.

1-9-5-علاقة الفيتامين دال بالسكري:

- هنالك عدة أسباب لارتباط الفيتامين دال بكلا نمطي السكري 1 و 2 [59]، بالنسبة إلى النمط الأول للسكري فإن العلاقة مع الفيتامين دال تحدث عبر تأثيره في الجهاز المناعي.
- أما بالنسبة إلى النمط الثاني من السكري فإن العلاقة يتدخل بها كل من فعالية الخلايا بيتا والحساسية للأنسولين[60].
- أظهرت عدد من الدراسات الترصدية أن تعويض الفيتامين دال في مرحلة الطفولة الباكرة يخفض خطر الإصابة بالداء السكري من النمط الأول بنسبة 30% [60-62]، لكن حتى الآن لا توجد دراسات تقوّم فعالية تعويض الفيتامين دال عند مرضى السكري من النمط الأول.
- إن مستويات الفيتامين دال تكون أقل قلةً ملحوظةً عند مرضى السكري نمط 2 والبدانة، وفي دراسة ضمت 40 ألف مريض تبين أن ازدياد مشعر كتلة الجسم BMI يخفّض من مستويات الفيتامين دال في الجسم [63].

1-9-6-علاقة الفيتامين دال مع الجهاز العصبي النفسي:

- إن مستقبلات الفيتامين دال VDR و أنزيم 1- ألفا هيدروكسيلاز موجودان في الدماغ البشري، وقد يؤدي الفيتامين دال دوراً مهماً في تطور الدماغ [64، 65].
- إن عوز الفيتامين دال يمكن أن يزيد خطر الحوادث العصبية النفسية كالفصام [66].
- ثبت وجود مستويات منخفضة من الفيتامين دال مقارنة بالأصحاء عند مرضى الاكتئاب والزهايمر[67-69].
- أثبتت دراسة تحليل تلوي أن مشعر القدرات العقلية ينخفض عند المرضى ذوي تراكيز فيتامين دال المنخفضة في الدم [67].

- تعويض الفيتامين دال يترافق ترافقاً ملحوظاً مع تحسن الأعراض الاكتئابية لدى النساء المصابات بمرض كبدي مزمن[70].

1-9-7-عوز فيتامين دال بالإنتانات:

يترافق عوز الفيتامين دال مع ازدياد نسبة الاختلاطات الانتانية[71].

1-9-8-علاقة الفيتامين دال مع المواتية:

- توجد علاقة بين مستويات فيتامين دال المنخفضة في الدم وارتفاع نسبة المواتية، إذ لوحظ في دراسات كبرى وجود انخفاض في كل الأسباب المؤدية للوفاة عند الإعاضة بفيتامين دال عند المرضى المصابين بعوزه [72، 73] في المقابل فإنه لدى المرضى غير المصابين بعوز الفيتامين دال لم بظهر أن اعاضة الفيتامين دال تسبب تناقصاً في نسب المواتية [74].

1-10- علاقة الفيتامين دال مع العمر والجنس والوزن:

- يعد الجنس المؤنث والعمر الصغير منبئات مرتفعة بوجود عوز فيتامين دال، بينما يرتبط عيار الفيتامين دال عكسيا مع مشعر كتلة الجسم BMI إذ يزداد تركيزه مع انخفاض BMI [75، 76].
- على الرغم من أن التقدم بالعمر يرتبط بازياد نسبة الإصابة بالفيتامين دال بسبب قلة النشاط الفيزيائي وانخفاض فعالية تصنيع الفيتامين دال بواسطة الأشعة فوق البنفسجية عبر الجلد. لكن مستويات فيتامين دال تكون منخفضة عند الشباب بحسب الدراسات الحديثة بسبب نمط الحياة الخامل والجلوس لساعات طويلة أمام الأجهزة الذكية في المنزل فضلاً عن استخدام الواقيات الشمسية عند الشباب.
- لوحظ وجود مستويات من الفيتامين دال في الأنسجة الشحمية وهذا يدعم المقولة التي ترجح سبب عوز فيتامين دال عند البدينين إلى احتباسه في النسيج الشحم وهذا ينقص من نسبته في الدوران المحيطي. [77]

- تشمل التفسيرات المحتملة لكون مستويات فيتامين دال أقل عند النساء هو تفضيلهم للنشاطات المنزلية وتجنب التعرض لأشعة الشمس فضلاً عن تغطية معظم أجزاء الجسد في أثناء الخروج من المنزل، فضلاً عن زيادة BMI عند الإناث مقارنة بالذكور.

1-11- الأشكال الدوائية المتوفرة للفيتامين دال:

- الفيتامين دال 3 أو الكولي كالسيفيرول ويتوافر بعيارات 50000،10000،5000،2000،1000 وحدة دولية فموياً وبعيارات 300 ألف و 600 ألف وحدة دولية حقن عضلية.
- الكالسيديول وهو 25 هيدروكسي فيتامين دال وجرعته تتراوح بين 30 إلى 200 ميكروغرام في اليوم ويعطى لمرضى الداء الكبدي المزمن.
- الكالسيتريول وهو 1-25 هيدروكسي فيتامين دال وجرعه تتراوح بين 0.25 إلى 0.5 ميكروغرام ويعطى لمرضى القصور الكلوي. – الإرغوكالسيفيرول أو الفيتامين دال 2.
- ألفاكالسيدول وهو 1 هيدروكسي فيتامين دال وجرعته تتراوح بين 0.25 و1 ميكروغرام.

الفصل الثاني: التشمع

2-1- مقدمة:

كلمة التشـمع Cirrhosis مشـتقة من كلمة أصـلها يوناني هي كيروزKirros ، وتعني اللون الأصـفر أو الأحمر الآجري.

أول من وضـع تعبير التشـمع هو طبيب فرنسـي يدعى لاينك، الذي وجد في أثناء عمليات فتح البطن لمرضـى متشمعين أن الكبد يظهر بمظهر أصفر محمر يشبه لون الآجر.

التشمع حدثية منتشرة، يصيب الكبد كاملاً فلا يمكن أن يتشمع الفص الأيسر دون الأيمن.

يُعدّ التشمع نهاية المطاف لأية آفة كبدية تصيب الخلايا الكبدية إصابةً مزمنةً مستمرةً، ومن ثم فإن أي آفة مرضية تؤذي الخلايا الكبدية فإنها بالنهاية ستؤدي إلى حدوث التشمع.

التشمع هو مرض يصيب الكبد حصرياً، فلا يوجد تشمع لأي عضو آخر.

2-2- التشريح المرضي والفيزيولوجيا المرضية:

التشمع يؤدي بالنهاية إلى قصور الخلية الكبدية، ويختلف انتشار التشمع من بلد إلى آخر، ومن منطقة جغرافية إلى أخرى بحسب البلد وبحسب العامل المسبب.

في التشمع يحدث ما يلي:

- يحل محل الخلايا الكبدية المتنخرة نسـيج ضـام ليفي (ألياف غرائية)، إذ تفقد الخلايا الكبدية اتصـالاتها التشريحية والوظيفية (الوعائية والصفراوية).
- تقوم الخلايا الكبدية السليمة بالتوالد (وذلك بقصد تعويض النسيج الكبدي التالف) معطيةً تجمعات من الخلايا بشكل عقيدات تسمى عقيدات التجدد.

تؤدي الحدثيتان سابقتا الذكر إلى عدم إعادة البنية الفصيصية الفيزيولوجية للكبد، حيث إن البنية الطبيعية للكبد (مسافات كبدية–أشباه جيوب تصب بالوريد المركزي) يحل محلها العقيدات التجددية، ويحيط بها تليف حلقي.

عيانياً:

الكبد الطبيعي يكون ورديا محمراً قليلاً ويكون سطحه الخارجي أملس، أما الكبد المتشمع فلونه أصفر آجري وعلى سطحه تظهر عقيدات متعددة.

حجم الكبد يختلف من حالة لأخرى، وقد يكون طبيعي الحجم، أو ضامراً، أو متضخماً، أو متناوباً بين ساحات فيها ضمور وساحات فيها فرط تصنع فيسمى التشمع الضموري الضخامي.

نسيجياً:

يحدث نقص في كمية البنية الفصيصية الطبيعية، إذ يحل محلها العقيدات التجددية التي تفصل بينها الحجب الليفية التي تأخذ الشكل الحلقي.

هذه الحجب قد ترتشح أحياناً بخلايا التهابية (خلايا لمفاوية أو خلايا بلاسمية).

فضلاً عن ذلك قد تتشكل ضمن هذا النسيج الليفي التندبي قنيات صفراوية حديثة التشكل وذلك لتأمين تصريف الصفراء (التي تنتجها الخلايا الكبدية الموجودة ضمن عقيدات التجدد).

قد تكون عقيدات التجدد عند مرضى التشمع كبيرة الحجم (> 3 ملم) أو صغيرة الحجم (<3 ملم) أو مختلطة[78].

تكون البنية الكيماوية الحيوية للنسيج الندبي (الليفي) مكونة من: جزيئات خارج خلوي –ألياف غرائية كولاجينية من النمط I و III –سلفات بروتيوغليكان– بروتينات مخاطية.

التليف الحاصل في التشمع هو نتيجة لزيادة إنتاج هذه المواد زيادةً مفرطةً، وليس بسبب فقد البنية الطبيعية للكبد (نتيجة التنخر) والحاجة لملء مكانها بنسيج ندبي ليفي.

في أذيات الكبد المزمنة مهما كان العامل المحدث للأذية الكبدية وتنوعه، ستبدأ المواد المذكورة سابقاً بالتراكم في مسافة ديس (وهي المسافة التي تفصل الخلايا البطانية لشبه الجيب الدموي عن القطب الدموي للخلية الكبدية).

يصبح التبادل وانتقال الدم من لمعة أشباه الجيوب إلى الخلايا الكبدية صعباً، ومن ثم ستصبح عملية التصفية للسموم والمواد والأدوية المحمولة بالدم إلى الخلايا الكبدية عبر الجملة البابية صعبة جداً، ومن ثمّ ستتدنى وظائف الخلية الكبدية تدريجياً.

في التشمع تتخرب البنية الفصيصية الطبيعية للكبد وتتسمك مسافة ديس وتتراكم المواد التليفية والكولاجين فيها، مما يسبب نقص عدد الثقوب الفعالة في الخلايا البطانية المبطنة لأشباه الجيوب، وزوال زغابات الخلايا الكبدية، وبالتالي سيصبح التبادل مع القطب الدموي للخلايا الكبدية قاصراً.

التبدلات التي تطرأ على مسافة ديس تبدأ منذ المراحل الباكرة للتشمع ومهما كان سبب التشمع.

يوجد في مسافة ديس بين الخلايا البطانية والخلايا الكبدية خلايا تدعى بالخلايا النجمية أو خلايا إيتو Ito's cells (وتدعى أيضاً الخلايا الشحمية والخلايا ما حول شبه الجيب)، وهي خلايا ميزانشيمية (متوسطية) توجد بأعداد محددة ضمن مسافة ديس حول أشباه الجيوب وتكون بالحالة الطبيعية هاجعة ذات قطيرات دسمة قليلة بداخلها فيتامين A، وهي تتفعل بوجود العامل المؤذي الذي يسبب إفراز سيتوكينات (على رأسها TGF-B) تحرض تحول الخلية النجمية الهاجعة إلى خلية مولدة لليف حيث تنشط وتتكاثر فيزداد عددها في مسافة ديس، ويقل محتواها من حبيبات الفيتامين A تفرز المواد خارج الخلوية و ألياف الكولاجين I و III و سلفات البروتيوغليكان والبروتينات المخاطية.

2-3- السير السريري:

- تتميز التظاهرات المرضية للتشمع بأن لها طيفاً واسعاً من التنوع، فقد يكون التشمع غير عرضي وقد يترافق بقصور كبدي واضح وأعراض شديدة.
- يختلف تطور تشمع الكبد بحسب طبيعة العامل المؤذي المسبب للتشمع وشدته.
- % 40 من مرضى التشمع الكبدي المثبت نسيجياً لديهم مرض معاوض أي إنهم غير عرضيين سريرياً، و يكتشف التشمع لديهم صدفة في أثناء الإجراءات الروتينية، وتمتد هذه المعاوضة من أشهر إلى عشر سنين.

- معدل انكسار المعاوضة % 4 سنوياً من المرضى اللاعرضيين. [79]
- معدل حدوث سـرطان الخلية الكبدية البدئي السـنوي على أرضـية تشـمع غير مختلط "معاوض" هو 3% من المرضى [79]
- بعد حدوث الهجمة الأولى لانكسـار المعاوضـة يرتفع معدل الوفيات السـنوي ليصـل حتى 10 % إذا لم تجرَ المعالجة وتحسين وظائف الكبد بزراعة كبد.

2-4- الأسباب:[80]

أشيع أسباب التشمع عالمياً هي الداء الكبدي الكحولي، تشحم الكبد اللاكحولي، التهاب الكبد C إذ تشكل 80% من أسباب التشمع.

1-4-1- التشمع الكحولي: خطورة حدوث التشمع الكحولي تعتمد على:

- جنس المريض وعمره: حيث إن النسـاء أقل تحملاً للكحول من الرجال، فخطورة حدوث التشـمع عند النسـاء تظهر عندما يتجاوز المدخول اليومي من الكحول 30 غ، أما عند الذكور فيرتفع هذا الرقم إلى 50 غ في اليوم.
- مدة إزمان تناول الكحول: 10 سنوات على الأقل بالنسبة للنساء، و15 سنة على الأقل بالنسبة إلى لرجال.
- الجرعة اليومية من الكحول: وذلك بغض النظر عن موعد التناول، وذلك لأن مقدار الجرعة هو مقدار تراكمي.
- طريقة استهلاك الكحول: مثل استهلاكه مع الشحوم وهذا يزيد من خطورة التشمع بسبب وجود عاملي خطورة.

1-4-2- التشمع التالي لالتهابات الكبد الفيروسية (D+B , C , B).

1-4-3- التشمع التالي لالتهاب كبد مناعي ذاتي (AIH).

1-4-4- التشمع التالي لركودة صفراوية مزمنة: مثال ذلك التهاب الطرق الصفراوية البدئي(PBC) والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي (PSC).

1-4-5- التشمع التالي لأسباب وعائية: مثل احتقان الكبد الناتج عن: قصور القلب -التهاب التامور العاصر- متلازمة بود كياري (خثار الأوردة فوق الكبد)-الداء الوريدي المركزي الساد - متلازمة أوسلر ويبر رينداو (داء توسع الشعريات النزفي الوراثي).

1-4-6- التشمع التالي لأمراض استقلابية أو وراثية:

- داء ويلسون
- داء الهيموكروماتوز
- عوز ألفا 1 أنتي تربسين.
- أدواء البورفيريا.
- اضطرابات استقلاب السكريات: الغالاكتوزيميا -الفركتوزيميا- غليكوجينوز.
- اضطرابات استقلاب الدسم: داء غوشر -عوز بيتا ليبو بروتين في الدم.
- اضطرابات استقلاب الحموض الأمينية: التيروزينيميا -اضطرابات استقلاب دورة البولة
- داء استقلاب الحموض الصفراوية (داء بايلر Byler).
- اضطرابات استقلاب المخاط: مثل داء التليف الكيسي الكبدي.

1-4-7- أسباب نادرة: مثل التهابات الكبد الحبيبومية المزمنة والداء الكبدي عديد الكيسات.

1-4-8- مجهول السبب: وذلك عند نفي الأسباب الأخرى.

2-5- تقييم شدة التشمع:

1-5-1- مشعر Child – Pugh أو Child –Score : وهو مشعر سريري ومخبري.

عدد النقاط	1	2	3
مستوى البيليروبين (mg\dl)	< 2	2 – 3	> 3
مستوى الألبومين (g\l)	>35	28 – 35	< 28
الحبن	غائب	خفيف –متوسط	شديد
درجة الاعتلال الدماغي الكبدي	0	I – II	III – IV
النسبة المعيارية الدولية (INR)	< 1.3	1.3 – 1.5	> 1.5

الجدول (2) مشعر تشايلد بوغ.

–نلاحظ وجود 5 متبدلات في مشـــعر Child–pugh ، منها ثلاثة مشـــعرات مخبرية (البليروبين، الألبومين، والـ INR) واثنان سريريان (الحبن، الاعتلال الدماغي).

–كان العالم Child هو أول من وضـع هذا المشـعر (كان اسمه مشـعر Child)، ولكنه لم يستخدم الـــ INR، وإنما وضـــع مكانها الحالة الاغتذائية عند المريض، ولكنهم وجدوا أن تقويمها يختلف كثيراً من مريض لآخر، لذلك لم يتفق العلماء على مشعر Child.

–ثم أتى العالم Pugh واسـتبدل الحالة الاغتذائية بزمن البروترومبين أو INR ومن ثمّ حصـلنا على مشـعر Child– Pugh الواضح في الجدول رقم (2):

–وبواسطة عدد النقاط نصنف المرضى إلى ثلاث زمر C, B, A حيث:

- إذا كان المجموع أقل من 6 أو يساويها يكون من النمط A.
- إذا كان من 7 إلى 9 يكون من النمط B.
- إذا كان أكبر من 10 أو يساويها يكون من النمط C.

2-6- التظاهرات السريرية [81]:

يوجد للخلية الكبدية 3 وظائف رئيسية هي: التصنيع، التصفية، والوظيفة الصفراوية. لذلك في قصور الخلية الكبدية ستتراجع هذه الوظائف الثلاث.

1-6-1- نقص وظيفة التصنع:

وينجم عنه نقص تصنيع الألبومين وتدني مستواه بالدم وتطاول الـــ PT نتيجة نقص تصنيع عوامل التخثر المصنعة في الكبد، ولاسيما غير المعتمدة على الفيتامين ك في تصنيعها (وأهمها العامل الخامس).

1-6-2- نقص وظيفة التصفية:

- يقوم الكبد الطبيعي بتصفية السموم والمواد الكيميائية الغريبة إذ يقوم باستقلابها وتحويلها إلى مواد أقل سمية قابلة للإطراح، فتطرح إما عن طريق الكلية (في حال كانت منحلة بالماء) أو عن طريق الصـــفراء (في حال كانت منحلة بالدسم).
- ولذلك في قصور الخلية الكبدية سيكون هناك سمية لعدد من الأدوية إذ تصبح الجرعة الدوائية النظامية مؤذية وسامة للمريض المصاب بقصور الخلية الكبدية، ومن ثمّ علينا تعديل جرعة الأدوية عند مرضى القصور الكبدي أو حتى إيقافها نهائياً في حال التدني الشديد في وظيفة الخلية الكبدية وذلك خوفاً من تراكمها

1-6-3- نقص الوظيفة الصفراوية:

- في قصور الخلية الكبدية سينقص إفراز الصفراء وطرحها عبر القطب الصفراوي للخلية الكبدية ومن ثمّ يحدث لدينا متلازمة ركودة صفراوية داخل الكبد تتجلى بيرقان مع بول غامق وبراز فاتح.
- يكون في هذه الحالة ارتفاع البيلروبين على حساب البيلروبين المباشر (دون وجود أي يرقان انسدادي).

يمر مريض التشمع بمرحلتين:

1-6-2-1- مرحلة المعاوضة :

- قد تستمر هذه المرحلة من أشهر إلى سنوات، وتكتشف هذه المرحلة صدفة إذ يكون المريض غير عرضي، وذلك في أثناء فحص سريري روتيني أو استشارة طبية لسبب مرضي مختلف إذ يكتشف الطبيب في أثناء الفحص علامات توجه نحو التشمع، وقد يُكشَف عند طلب تحاليل روتينية.
- نسبة المرضى ضمن هذه المرحلة 40 %.

1-6-2-2- مرحلة انكسار المعاوضة:

- يكتشف التشمع هنا من أحد أعراضه أو أحد اختلاطاته.
- تنتج أعراض هذه المرحلة عن سببين:

1-6-2-2-1- الأعراض الناتجة عن التبدلات الهيموديناميكية:

- التبدلات الحادثة على البنية التشريحية في التشمع (التليف والعقيدات) تؤدي إلى أعراض فرط توتر وريد الباب وذلك نتيجة إعاقة الجريان الدموي الوارد إلى أشباه الجيوب الكبدية بواسطة وريد الباب.
- مع تقدم الحدثية المرضية تظهر العقيدات التجددية والتليف المنتشر الذي يأخذ الشكل الحلقي، وهذا يضغط على القنيات وفروع وريد الباب الأكبر حجماً، وهذا الضغط يشمل المسافة البابية وأشباه الجيوب الدموية، والوريد المركزي والأوردة فوق الكبدية.
- فرط توتر وريد الباب هو ارتفاع الضغط ضمن الجملة الوريدية البابية لأكثر من 15 ملم زئبقياً (في الحالة الطبيعية الضغط الوريدي في الجملة البابية 7-10 ملم زئبقياً، وهذا الضغط يتبدل صعوداً أو نزولاً مواكباً لتغير الضغط في الجملة الجهازية "الأجوف السفلي" ولذلك قد يرتفع الضغط في وريد الباب أكثر من 15 ملم دون حدوث فرط توتر وريد الباب إذ يكون حينها هناك ارتفاع في الضغط في كلا الجملتين البابية والجهازية).
- لذلك يعرف ارتفاع ضغط وريد الباب تعريفاً أكثر دقة بأنه ارتفاع الضغط في وريد الباب بحيث يصبح فرق الضغط بين الجملة البابية والجملة الجهازية أكبر من 5 ملم زئبقي.

- إن ارتفاع توتر وريد الباب يؤدي إلى فتح مفاغرات مغلقة تشـــريحياً ووظيفياً، إذ كانت هذه المفاغرات موجودة سابقاً وجوداً طبيعياً في الحياة الجنينية ما بين الجملتين البابية والجهازية.
- هدف فتح هذه المفاغرات البابية الجهازية تخفيف الضغط عن الجملة البابية.
- على الرغم من فتح هذه التحويلات، فإن الضــغط في وريد الباب لا ينخفض بل يســتمر بالارتفاع، وذلك بســبب زيادة مترقية تدريجية في الصـبيب الدموي الحشوي الناتج عن التشمع وذلك تحت تأثير عوامل عصـبية وهرمونية ناتجة عن التشمع إذن تزيد هذه العوامل الصبيب القلبي، ومن ثَمّ الصبيب الدموي الحشوي الذي يرفع الضغط في وريد الباب أكثر.

1-6-2-2-1-1- فرط توتر وريد الباب الأعراض والعلامات:

1-6-2-2-1-1-1-ضخامة الطحال:

- قد تكون الضــخامة كبيرة أو صــغيرة، قد تظهر بشــكل ألم أو حس ثقل بالمراق الأيســر، ويمكن أن تؤدي الى أعراض نقص أحد عناصر الدم الناتج عن فرط الطحالية.
- تحدث ضــخامة الطحال نتيجة الاحتقان الدموي في الطحال الناتج عن فرط توتر وريد الباب ومن ثمّ إعاقة العود الوريدي الطحالي، علماً أن شدة الضخامة لا تتناسب طرداً مع درجة ارتفاع توتر وريد الباب (كالدوالي).
- هذه الضخامة قد تسبب أحياناً فرط طحالية.
- فرط الطحالية يؤدي إلى احتباس عناصــــر الدم وزيادة تخربها (كريات حمر وبيض وصــــفيحات) فتنقص هذه العناصر في الدم، وهذا يحرض النقي على زيادة توليد عناصر الدم، وهذا ما يعرف بمتلازمة فرط الطحالية.
- متلازمة فرط الطحالية: هي نقص مكون أو أكثر من عناصــــر الدم مع فرط نشــــاط الجملة المولدة للدم في نقي العظم ، أما نقص مكونات الدم دون زيادة تفعيل النقي فهو ليس ناجماً عن فرط الطحالية، بل هو ناجم عن أسباب أخرى كقصور النقي مثلاً.[82]

1-6-2-2-1-1-2-1-الدوران الجانبي:

- إذ تظهر الأوردة المتوسعة على سطح جلد جدار البطن، وتتجه عادة من السرة اتجاهاً مشععاً باتجاه الناتئ الرهابي والحافة الضلعية، وإذا اشتد فرط التوتر البابي تتجه باتجاه سفلي نحو العانة والمغبن معطيةً ما يسمى Caput Medusae أو علامة رأس الميدوسا.
- المفاغرات ما بين الجملتين ستؤدي إلى عبور بعض المواد الممتصة من الأمعاء إلى الدوران الدموي الجهازي دون أن تُصفى في الكبد.
- قد تحدث أيضاً اختلاطات نزفية في مناطق الدورانات والمفاغرات الجانبية مثل نزوف ضمن لمعة الأنبوب الهضمي بسبب تمزق دوالي مري أو دوالي قبة المعدة.
- تُعدّ مناطق الوصل بين الوريقات الجنينية الثلاث الظاهرة والمتوسطة والباطنة من أكثر أماكن تشكل الدورانات الجانبية.

1-6-2-2-1-1-2-1- مناطق الاتصال بين الظهارة المالبيكية والظهارة الأسطوانية :

- منطقة اتصال أسفل المري (بشرة مالبيكية) مع فؤاد المعدة (ظهارة اسطوانية): توسع هذه المفاغرات يعطي دوالي مري (فوق الوصل المريئي المعدي أي فوق مستوى خط Z)، أو دوالي قبة المعدة (تحت مستوى الخط Z).
- منطقة الشرج أو المستقيم: المفاغرات تكون ما بين الوريد الباسوري السفلي مع الوريد الباسوري المتوسط، وهذا قد يسبب دوالٍ مستقيمية.
- منطقة مفاغرة محدثة جراحياً: مثل مريض أجري له عملية تقميم معدة أو شرج مخالف للطبيعة أو مفاغرة عروة معوية، إذ تصل هذه المفاغرة ما بين الأوردة المعوية (دوران بابي) مع أوردة الجلد (دوران جهازي).
- عند قبة المهبل: حيث تتصل البشرة المالبيكية غير المتقرنة للمهبل (دوران بابي) مع البشرة الأسطوانية لعنق الرحم (دوران جهازي)، وتوسع هذه المفاغرات قد يؤدي إلى نزوف تناسلية.

1-6-2-2-1-1-2-2-المنطقة خلف البريتوان:

- حيث يحدث اتصال الوريد الطحالي (دوران بابي) مع الوريد الكلوي الأيسر (دوران جهازي).

1-6-2-2-1-1-2-3- الدورانات الجانبية المغلقة: مثل الوريد جانب السري والدورانات الجانبية التي تشاهد على جدار البطن.

- اعتلال الغشاء المخاطي المعدي (بفرط التوتر البابي أو عدمه) قد يسبب نزفاً هضمياً.

1-6-2-2-1-1-3-الحبن:

- هو تراكم السوائل بصورة حرة ضمن جوف البريتوان.
- يندر حدوث الحبن في حالات فرط توتر وريد الباب بمفرده دون وجود قصور خلية كبدية مرافق.
- 3-6 % من المرضى الذين يعانون من فرط توتر وريد الباب دون وجود قصور خلية كبدية مرافق يعانون الحبنَ بكميات زهيدة.
- بينما إذا ترافق فرط توتر وريد الباب مع قصور الخلية الكبدية (وهذا ما يحدث عند مرضى التشمع) فسيحدث لدينا احتباس مائي ملحي وسترتفع نسبة حدوث الحبن ويكون غزيراً.

1-6-2-2-1-1-4-النزف الهضمي:

- وذلك من: دوالي المري -دوالي قبة المعدة -اعتلال الغشاء المخاطي المعدي بفرط التوتر البابي – الدوالي الهاجرة – الدوالي الناشئة عند المفاغرات الجراحية -القرحات.

1-6-2-2-1-1-5-الدوالي الهاجرة:

- نسبتها 1-3% من مرضى التشمع، تتوضع في أماكن غير تقليدية (ليس في المري أو قبة المعدة)، وإنما توجد في العفج أو الصائم أو الدقاق أو الكولون أو المستقيم أو ضمن جدار البريتوان أو المهبل، أو جدار المثانة، أو على مسار الطرق الصفراوية، أو في أماكن المفاغرات الجراحية المعوية مع جدار البطن.

1-6-2-2-1-1-6-اضطراب وظيفة المعدة والأمعاء:

- نتيجة التبدلات في الدوران الحشوي الوريدي أو الشرياني أو اللمفاوي، وذلك نتيجةً لفرط توتر وريد الباب.
- الإعاقة الوريدية تسبب احتقاناً وريدياً حشوياً ومن ثم احتقاناً شريانياً وكذلك وجود التبدلات العصبية والهرمونية يؤدي إلى فرط حركية دورانية تؤدي إلى زيادة نتاج القلب، ومن ثُمّ يزداد الصبيب الدموي الحشوي. وهذا يسبب احتقاناً ووذماتٍ في جدر الأمعاء.
- الاحتقان الشرياني والوريدي واللمفاوي في الأمعاء سيؤدي إلى سوء وظيفة الامتصاص المعوي وخصوصاً المواد الدسمة والمنحلة بالدسم مثل فيتامينات A,K,E,D.
- نتيجة لذلك يتطاول زمن البروترومبين في فرط توتر وريد الباب (بالإضافة إلى قصور الخلية الكبدية الذي يؤدي إلى نقص إنتاج عوامل التخثر)، وهنا لا يتحسن زمن البروترومبين بإعطاء فيتامين K (لأنه هناك سوء امتصاص وقصور خلية كبدية، وقد يترافق هذا مع فرط طحالية)، أما في فرط توتر وريد الباب الناجم عن أسباب أخرى غير التشمع فيعود زمن البروترومبين للطبيعي بإعطاء فيتامين K.

تدبير فرط توتر وريد الباب:

- الوقاية الأولية من نزف دوالي المري والمعدة:
- التدبير هنا قبل أن ينزف المريض.
- أفضل الأدوية هي حاصرات المستقبلات الأدرينرجية بيتا اللاانتقائية مثل البروبرانولول أو النادولول، أو الكارديفولول.
- حاصرات بيتا لا تقي من حدوث الدوالي وإنما تقي من نزفها بنسبة 50%، وتطيل زمن بقيا المريض 20%.
- حاصرات بيتا تخفض من نتاج القلب، ومن ثم ينخفض الصبيب الدموي الحشوي، ومن ثم ينخفض التوتر البابي.
- يعطى البروبرانولول بجرعة يومية 60-160 ملغ/اليوم مقسمة الى 3 جرعات، اما النادولول 80 ملغ/يوم.

- تدبير النزف الفعّال الحاد من دوالي المري:

- يجب إدخال المريض إلى المشفى وإنعاشه وإجراء تنظير هضمي علوي لتشخيص سبب النزيف.
- يوجد أدوية فعّالة وعائياً مثل الأوكتريوتايد والسوماتوستانين والتيرليبريسين وغيرها تعطى للمريض في انتظار إجراء التنظير الهضمي العلوي، ويستمر إعطاؤها 3-5 ايام.
- يمكن تطبيق ضغط ميكانيكي على الدوالي بأنبوب بلاكمور أو أنبوب ليتيون بناءً على مكان النزيف، وهو إجراء مؤقت ريثما نقوم بالمعالجة، نقوم به في حالات النزيف الكتلي، وقل استخدامه حالياً.
- إذا فشلت هذه المعالجات يمكن إجراء مجازة TIPSS بين الأوردة فوق الكبد وفروع وريد الباب.
- أما إذا لم تنجح هذه المجازة أو لم تكن موجودة أو متوفرة، نُجري مجازة بالجراحة التقليدية ما بين أحد روافد وريد الباب وأحد روافد الأجوف السفلي.

- الوقاية الثانوية من نزف دوالي المري:

- حاصرات بيتا اللاانتقائية وربط الدوالي أو تصليبها، وفي حالات فشل العلاج نلجأ ل TIPSS أو مفاغرة جراحية.

1-6-2-2-2- الأعراض الناتجة عن قصور الخلية الكبدية: [83-87]

1-6-2-2-2-1- الوهن والتعب ونقص الشهية للطعام:

- هو أول عرض لقصور الخلية الكبدية.
- هو عرض غير نوعي لقصور الخلية الكبدية، لكنه يوجد بدرجات مختلفة الشدة لدى غالبية مرضى التشمع، وقد يكون الوهن شديداً لدرجة أنه قد يختلط لدى البعض بأنه اعتلال دماغي كبدي وذلك بسبب شدة القصور.
- السبب هو السيتوكينات التي تطرح من الخلايا الكبدية المتنخرة، ومن ثَمّ تؤدي الى نقص استقلاب بكامل الجسم، ومن ثَمّ وهن وتعب ونقص شهية.

1-6-2-2-2-2-اليرقان:

- يحدث اليرقان بسبب ارتفاع مقدار البيلروبين المباشر.

- يشاهد اليرقان في الجلد والصلبة والملحقات جميعها، إذ تكون مصطبغة بلون أصفر، ويشاهد الاصفرار في صلبة العين.

1-6-2-2-2-3-الاعتلال الدماغي الكبدي:

- هو اضـــطراب أو اعتلال وظيفي في وظائف الدماغ ناتج عن قصـــور الخلية الكبدية الشـــديد علماً أن الجملة العصبية تكون سليمة تماماً من الناحية النسيجية والتشريحية والفيزيولوجية.
- يندر أن يتظاهر التشمع للمرة الأولى بأعراض الاعتلال الدماغي الكبدي، لكنه وارد عندما تنكسر المعاوضة.
- في غالب الأحيان ما يرافق الاعتلال الدماغي الكبدي حدوث اختلاطات أخرى كالنزيف الهضـــمي عند مريض مصاب بالتشمع.
- يعد الاعتلال الدماغي الكبدي تظاهرة تعكس تماماً قصوراً شديداً وخطيراً في وظائف الخلية الكبدية.
- يحدث تراكم مواد سامة للجملة العصبية عند مرضى التشمع، وهذه المواد تنتج بصورة فيزيولوجية ضمن الأمعاء بتأثير الزمرة الجرثومية المعوية على مســتقلبات بعض المواد الطعامية، ولا ســيما البروتينات الموجودة في لمعة أنبوب الهضم.
- تمتص هذه المواد إلى الدوران البابي، وتمر إلى الكبد الذي يقوم عادة (عندما يكون طبيعي) باستقلابها وتقويضها إلى مواد غير سامة للعضوية.
- عندما تمر هذه المواد في الدوران البابي وتصـل إلى الكبد المصـاب بالتشـمع فإن نقص وظيفة التصـفية للخلايا الكبدية المتبقية يؤدي إلى مرور دم وريد الباب الذي يحمل دم الأنبوب الهضـــمي بما فيه من مســـتقلبات ومواد سامة إلى الدوران الجهازي العام دون تصفية ودون أن تُزال من الخلايا الكبدية.
- مرور هذه المواد التي أنتجت في لمعة الأمعاء، وامتصـــت للدوران البابي مباشـــرة إلى الدوران الجهازي العام دون أن تعبر الكبد، وذلك بمرورها مباشـــرة عبر التيار الدموي للمفاغرات الجانبية التي تصـــل بين جملة وريد الباب والجملة الجهازية التي انفتحت بسبب فرط توتر وريد الباب التالي للتشمع.

- هذه المواد السامة هي: الأمونيا، الغابا، الحموض الأمينية العطرية.
- يقسم الاعتلال الدماغي الكبدي سريرياً إلى أربعة مراحل:

1-6-2-2-1-3-1- المرحلة الأولى Stage I:

- يتميز بوجود: الرجفان الخافق بشـــكل خفيف، الذي يوجهنا ظهوره إلى دخول المريض في أولى مراحل الاعتلال الدماغي الكبدي وهو انقطاع مفاجئ قصير المدة في مقوية أي مجموعة عضلية بحالة فرط مقوية فعال، ثم يلي الانقطاع المفاجئ للمقوية عودة تدريجية بطيئة لتلك المقوية إلى ما كانت عليه.
- بقاء المريض واعياً تماماً (فلا يوجد اضـــطراب ذهني أو تخليط)، ولكن ينقص انتباهه وتركيزه مع اضـــطراب في المزاج والسلوك.
- صفات حركات الرجفان الخافق: ثنائية الجانب في شقي الجسم -غير متواقتة -غير متناظرة - تظهر بتواتر 2 - 3 حركات/ ثا بفواصل غير منتظمة.
- الرجفان الخافق علامة وصفية للاعتلال الدماغي الكبدي لكنه ليس علامة نوعية، فلا يعد الرجفان الخافق واسماً للاعتلال الدماغي الكبدي، لكنه يوجه بشدة نحوه. إذ يمكن أن يظهر في حالات مرضية أخرى غير التشمع مثل: اعتلال الدماغ الاستقلابي واعتلال الدماغ السمي.

1-6-2-2-1-3- 2- المرحلة الثانية Stage II:

- يســـتمر الرجفان الخافق، ويكون المريض واعياً، والقدرات العقلية موجودة، ولكن تبدأ عنده درجة من الوســـن، ويحدث لديه خمول وضعف ذاكرة.
- غالباً ما يحدث لدى المريض تدنٍ بالفعالية الفيزيائية الحركية وبطاءة نفسية حركية (يتباطأ النشاط الفيزيائي)، إذ يصاب المريض بالهمود غالباً، ويستثنى من ذلك بعض المرضى الذين قد يحدث عندهم حالة فرط حركية وهياج نفسي يمكن أن تصل لمرحلة الهوس.
- يتبدل النظم اليومي للنوم لدى معظم المرضى، فينامون بالنهار ويستيقظون في الليل.

1-6-2-2-1-3- 3- المرحلة الثالثة Stage III:

الذهول لكن مع كلام غير متمفصل، ومع القدرة على الاستجابة للأوامر البسيطة فقط، وشواش ذهن واضح

1-6-2-2-1-3- 4- المرحلة الرابعة Stage IV:

- دخول المريض في مرحلة السبات
- لا يوجد أي علامات عصبية موضعية (صلابة النقرة أو بابنسكي بطرف واحد فقط)، وإنما إصابة معممة.
- يمكن أن يحدث فرط تهوية وقد يدخل المريض بحالة قلاء تنفسي.
- يمكن أن تحدث لدى المريض نوب اختلاجية.
- يمكن أن تظهر وضعية فصل المخ (فرط بسط العنق، والطرفين العلويين والسفليين) التي تشير إلى وجود وذمة دماغية معممة.
- معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي : تحديد وارد البروتينات الفموية إلى أقل من 20 غ/24 ساعة (ما يعادل 100 غ لحم)، إعطاء بعض السكاكر غير القابلة للامتصاص مثل الـ lactilose، الذي يحرض لدى المريض حدوث إسهال حلولي، كما ينقص من PH الكولون (يصبح الوسط حمضياً) وهذا ينقص من امتصاص السموم المعوية وينقص من إنتاج الأمونيا، يعطى بجرعة 15-30 غ ثلاث مرات يومياً وتعدل الجرعة بحسب استجابة حدوث براز لين، استخدام صادات بواسطة الفم قابلة للامتصاص المعوي بشكل خفيف كالريفاكسيمين بجرعات 550 ملغ مرتان يومياً، أو النيومايسين أو المترونيدازول، التي تنقص الفلورا المعوية المتهمة بتشكيل المواد السامة للجملة العصبية.

1-6-2-2-2-4- رائحة النتن الكبدي:

- وهي رائحة مميزة تشبه رائحة السمك المتفسخ أو المعفن، تظهر في نَفَس المريض، وكذلك في بوله.
- سببها: الحموض العطرية الطيارة Aromatic ذات المصدر المعوي، ففي الحالة الطبيعية يقوم الكبد بتخريبها عندما تصل إليه فلا تصل إلى الدوران، أما مريض التشمع فبسبب قصور وظيفة الخلايا الكبدية أو بسبب

المفاغرات البابية الجهازية الناتجة عن فرط توتر وريد الباب تصـــل هذه المواد إلى الدوران وبتركيز مرتفع، وبما أنها مواد طيارة فهي تطرح: عن طريق الرئتين معطية نَفَس المريض هذه الرائحة المميزة، وعبر الكلية في بول المريض الذي سيحمل نفس الرائحة.

1-6-2-2-2-5- التظاهرات الجلدية:

1-6-2-2-2-5-1- العنكبوت الوعائي:

- هو شُـرَين مركزي يتوضـع تحت الجلد، هذا الشـرين المركزي يتوسـع وتتفرع عنه تفرعات جانبية دقيقة (أوعية محيطية دقيقة) يتظاهر نقطةً حمراء يتشعب عنها أوعية دقيقة، فيأخذ مظهر العنكبوت.
- يتوضـــع العنكبوت الوعائي على الوجه (منطقة الرأس)، العنق، الكتف، الطرفين العلويين (الذراعين واليدين)، وأعلى الصدر والظهر. (أماكن تصريف الأجوف العلوي)
- يُعدّ أحد مظاهر التأنث وسببه فرط الأستروجين بسبب قصور الخلية الكبدية (والذي يحدث توسعاً وعائياً)، ومن ثَمّ نستطيع مشاهدته لدى جميع حالات فرط إستروجين الدم
- يمكن أن يُشاهد لدى بعض الأصحاء أو بعض المرضى عنكبوت وعائي دون وجود قصور خلية كبدية مثل:

عند بعض اليافعين (عددها أقل من 5 عنكبوت)

عند بعض النساء لدى الحمل الطبيعي: وتزول بعد الولادة (لارتفاع الإستروجين).

عند بعض المرضى المعالجين بالإستروجينات كما في مرضى البروستات (كما قلنا سبب العنكبوت الوعائي هو زيادة الإستروجين)

عند بعض المرضى المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية.

- ولكن نَعدّ أن العنكبوت الوعائي تابعاً لقصور الخلية الكبدية يجب ألّا يقل عدد هذه العناكب عن ثلاثة.[88، 89]

1-6-2-2-2-5-2- الراحة الكبدية أو الحمامى الراحية:

- وهي تلون إلية اليد وضـرّتها وقاعدة الأصـابع بلون أحمر وردي ، وهي ليسـت مقتصـرة فقط على الراحتين ، فقد تشاهد أيضاً في الأخمصين (حمامى أخمصية)، في حين أن باقي راحة اليد و الأصابع غالباً تبقى شاحبة [90].
- سببها: توسع الشعريات الدموية الجلدية (بسبب فرط الاستروجين أيضاً).

1-6-2-2-2-5-3- تبقرط الأصابع:

- يشكل جزءاً من متلازمة الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي
- يشـاهد أيضـاً في آفات أخرى مثل: آفات معوية التهابية مزمنة (IBD)، الداء الزلاقي، الداء الرئوي الانسـدادي المزمن، بعض المشاكل القلبية (أدواء قصور القلب الاحتقانية)، وقد يكون التبقرط عائلياً (وراثياً)[91، 92]
- سببه نقص الأكسجة الحاصل عند مرضى التشمع.
- آلية حدوثه: تتمثل بحدوث فرط تصـنع نسـيج عظمي إسـفنجي في السـلاميات الأخيرة لمعاوضـة نقص الأكسـجة ونقص الخضاب.

1-6-2-2-2-5-4- الأظافر البيضاء:

- تلون أصابع المريض المصاب بالتشمع باللون الأبيض الحليبي.
- وتنجم الأظافر البيضـاء عن نقص الألبومين، واضـطراب استقلاب بروتينات الظفر بسـبب قصـور الخلية الكبدية المزمن.
- يزول اللون الأحمر لسرير الظفر، ويزول مظهر هلال الظفر ليصبح مندمجاً مع باقي اللون المبيض للأظافر.
- يمكن أن يشاهد خلقياً عند بعض الأشخاص، وفي جميع حالات نقص ألبومين المصل كأدواء الأمعاء المضيعة للبروتين والمتلازمة النفروزية.

1-6-2-2-2-6- التظاهرات التناسلية:

- عند النساء: المتلازمة القندية (قصور الأقناد) تتجلى بـ : انقطاع طمث- عقم[93].

- عند الرجال: قصور أقناد (متلازمة قندية) وتتجلى ب: عنانة –ضمور خصيتين–عقم.
- يحدث قصور الأقناد نتيجة عاملين: نقص المستوى المصلي لهرمون التستوستيرون بسبب نقص إنتاجه، وارتفاع المستوى المصلي للبروتين الرابط للتستوسترون، وهذا ينقص مستوى الهرمون الحر الفعال وظيفياً.
- مظاهر التأنث تتظاهر ب: ضخامة بالثديين (تثدّ)، تساقط الأشعار الذكرية (في الذقن والجذع)، توزع أشعار أنثوي (ولاسيما في منطقة العانة).
- يحدث التأنث نتيجة: ارتفاع مستوى الأستروجين (بسبب انقلاب الأندروجينات إلى إستروجينات في النسج المحيطة تحت تأثير خميرة الـــ Aromatase التي توجد في النسيج الشحمي، وفي النسيج الخلوي تحت الجلد، هذه الخميرة يزداد إنتاجها عند مرضى التشمع في سياق نقص تقويضها عند المرضى)، ونقص استقلاب وتقويض الاستروجينات الكبدي بسبب قصور الخلية الكبدية.[94]

1-6-2-2-2-7- المتلازمة النزفية:

أسبابها:

- نقص تصنيع عوامل التخثر التي عادة ما كانت تصنع في الكبد (الفيبرينوجين أو العامل الـــ II، العامل V، العامل VII والعامل X)، ولاسيما العامل السابع VII الذي ينقص تصنيعه لدى المرضى المصابين بالتشمع قبل نقص باقي عناصر التخثر (وهذا ما يتظاهر مخبرياً بتطاول الـ PT)، وكل هذا بسبب قصور الخلية الكبدية.
- نقص الصفيحات (زيادة تخريبها) بسبب فرط الطحالية الناجم عن فرط توتر الوريد البابي.
- سمية المواد الجائلة للنقي بسبب عدم قدرة الكبد على تنقية الدم، وهذا يؤدي إلى نقص إنتاج الصفيحات.
- الأعراض والعلامات النزفية لدى مرضى التشمع: كدمات عفوية ، نزوف من اللثة، رعاف، فرفريات.

1-6-2-2-2-8- فقر الدم:

ينجم عن:

- نقص إنتاج الدم (الكريات الحمر) في النقي بسبب المواد الجوالة السامة للنقي التي لا يصفّيها الكبد.

- زيادة تخرب الكريات الحمر: بسبب فرط الطحالية.
- قصـر عمر الكريات الحمر: وذلك نتيجة فرط انحلالها، نتيجة السـموم التي تؤثر في غشـاء الكريات الحمر في مجرى الدم، الذي يعطيها شكلاً مشوكاً Acanthocyte يسهل انحلالها.
- النزوف الهضـمية الخفية الحاصـلة في سـياق دوالي المري (ثلاث أرباع الحالات) واعتلال الغشـاء المخاطي المعدي المميزة لفرط توتر وريد الباب، أو بسبب قرحات هضمية، وهناك حالات أخرى.

عند رؤية الـ Acanthocyte في اللطاخة الدموية يجب أن نفكر بقصور الخلية الكبدية، علماً أنه يمكن أن تشاهد في حالات أخرى كالانسمام بالرصاص.

1-6-2-2-2-9- نقص الأكسجة:

- تحدث عند مرضى قصور الخلية الكبدية حالة نقص أكسجة دموية شريانية (متلازمة كبدية رئوية) قد تصل إلى درجة حدوث الزرقة Cyanosis عند المريض، ونقص الأكسجة هذا هو سبب تبقرط الأصابع.
- سببها شنت Shunt أيمن – أيسر، ولهذا الـ Shunt سببان:

1-6-2-2-2-9- 1- شنت Shunt فيزيولوجي :

- يحدث على مستوى الأوعية الشعرية المحيطة بالأسناخ حيث: إن توسع الأوعية الشعرية الرئوية الناتج عن تأثير المواد السامة في عضوية المريض المصاب بالتشمع نتيجة عدم تصفيتها من الخلايا الكبدية القاصرة، يؤدي إلى نقص أكسـجة الدم في الرئتين، فقد لوحظ تراكم زيادة في تركيز كل من أول أوكسـيد الآزوت NO وكذلك مادة الأندوتيلين في الدوران الرئوي لدى مرضـى التشـمع، وهما مادتان موسـعتان للأوعية الدموية، وهذا يسـبب توسـعاً شـديداً في الأوعية الرئوية فيزداد حجم الدم المار فيها، وتضـعف المبادلات الغازية (تحويلة فيزيولوجية)، إذ سـيجري التبادل فقط على القسـم المحيطي من الوعاء، أما القسـم المركزي فلن يحدث عليه أي تبادل غازي، ومن ثَمّ سـيمر الدم الى الأوردة الرئوية دون أن يتهوى أو يتأكسـج، وهذا ما يعبر عنه بالـ Shunt داخل الرئوي

الفيزيولوجي (لا يوجد تناســـب بين التهوية والتروية) إذ يمر جزء من الدم من الشـــعريات الرئوية إلى الأوردة الرئوية مباشرة دون تهوية ، ونتيجة ذلك هي نقص الأكسجة والزرقة .

1-6-2-2-9- 1- شنت Shunt تشريحي حقيقي:

- يحدث انفتاح لمصـرات وعائية ضـمن الرئتين بين الدوران الشـرياني والوريدي الرئوي عند مرضـى التشـمع، وهذا يؤدي إلى عبور كمية من الدم مباشـرة من الشـرايين إلى الأوردة الرئوية دون المرور عبر الأسـناخ الرئوية، وهي تكون مغلقة وظيفياً في الحالة الفيزيولوجية عند الأصحاء، وهذا يسهم في زيادة نقص الأكسجة لديهم.

1-6-2-2-10- التأهب لحدوث إنتانات جرثومية:

- يزداد التأهب لحدوث إنتانات جرثومية لدى مرضـــى التشـــمع طردياً كلما كان القصـــور في الخلايا الكبدية مترقياً وشديداً.
- تحدث إنتانات جرثومية غالباً لدى هؤلاء المرضـــى، حيث إن الوســـط المســـموم يؤذي وظيفة الطهي والبلعمة للكريات البيض ويضـــعفها، وبالتالي ســـتنقص القدرة الدفاعية للجســـم، ويصـــبح عرضـــة للإصـــابات والأخماج الجرثومية، ويزداد معدل حدوث الإصابات الدرنية لديهم نتيجة نقص المناعة الخلوية (اللمفاوية).
- وتحدث الأخماج الجرثومية في كافة أنحاء الجسـم، ولعله من أشـيع الأمور إصـابة هو سـائل الحبن فيحدث ما يسمى إنتان سائل الحبن العفوي، الذي يحدث كالتالي:
- مصـــدر الجراثيم عادة هو الأمعاء، حيث يحدث انتقال في الموضـــع لهذه الجراثيم وذلك بســـبب: نقص وســـائط الدفاع في الجدار المعوي، وزيادة نفوذية الأوعية بسبب الاحتقان الشرياني الوريدي اللمفاوي الناجم عن فرط توتر وريد الباب.
- وبذلك تعبر الجراثيم الجدار المعوي وتنتقل للدوران البابي ثم إلى الدوران الجهازي: إما نتيجة عدم تصـفيتها بخلايا كوبفر في الكبد (نتيجة ضعفها وتأذيها)، أو بواسطة مرورها مباشرة عبر الشنتات البابية الجهازية.

- وعندما تصل إلى الدوران الجهازي سيحدث تجرثم دم، وعندها يمكن لهذه الجراثيم أن تخمج أي مكان من الجسم فيمكن أن يحدث إنتان بالرئة أو إنتان بولي أو حتى جلدي.
- وفي حال كان هناك حبن نتيجة فرط توتر وريد بابي فعندها ستتبع هذه الجراثيم الضغط العالي وتخمج سائل الحبن محدثة إنتان سائل الحبن العفوي.
- أما سبب تسميته بالعفوي فلأنه غير ناتج عن بؤرة خمجية بالبطن (خراجة، التهاب زائدة، التهاب رتوج) وإنما هو ناتج عن انتقال الجراثيم المعوية انتقالاً عفوياً إلى الدم، ومن ثم إلى سائل الحبن.
- يفسر ازدياد معدل حدوث تجرثم الدم والتوضعات الخمجية الجرثومية عند مرضى التشمع:

- نقص قدرة الكريات البيض والخلايا البالعة للجهاز الشبكي البطاني لديهم على البلعمة بسبب تأثر هذه الخلايا بالوسط المسموم بالسموم التي لم يتم تُستخلص وتُصفّى من العضوية عند مرضى التشمع بسبب قصور وظيفة التصفية للخلايا الكبدية لديهم.
- نقص عدد الكريات البيض في الدم المحيطي نتيجة فرط الطحالية.
- نقص انتاج النقي للكريات البيض بسبب سمية الوسط الداخلي المباشرة لنقي العظم عند مرضى التشمع.

1-6-2-2-2-11- نقص سكر الدم:

لا يحدث نقص السكر إلا في حال الاستهلاك الشديد له، وذلك في حال:

- وجود إنتان جرثومي معمم (مثل إنتان سائل الحبن العفوي): حيث إن الجراثيم كما نعلم تستهلك كميات كبيرة من السكر لتأمين متطلبات الاستقلاب لديها.
- اختلاط التشمع بسرطانة خلية كبدية بدئية HCC: حيث إن الخلايا الورمية ذات استقلاب عالٍ للغلوكوز الدموي هذا فضلاً عن قلة مدخرات الخلايا الكبدية من الغليكوجين عند مرضى التشمع، وهذا يسهل ظهور نقص مستوى السكر بالمصل.

1-6-2-2-2-12- فرط حساسية للأدوية:

- يؤثر القصور بوظيفة الخلايا الكبدية في استقلاب عدة مجموعات دوائية تُستقلب عادة في الكبد، وهذا يؤدي إلى ازدياد تركيزها وطول نصف عمرها المصلي، وهذا يؤدي إلى تراكمها وظهور أعراض سمية لدى مرضى التشمع حتى في حال استخدامها بالجرعات النظامية الموصى بها.
- لذلك يتوجب علينا تعديل جرعة الأدوية (عند وجود استطباب لاستخدامها) أو حتى إيقافها، ولاسيما مثبطات الجملة العصبية المركزية (مثل البنزوديازبينات)، وذلك تجنباً لتراكمها وإحداثها أعراضاً سمية.

1-6-2-2-2-13- الاحتباس المائي الملحي:

- ينتج الاحتباس المائي الملحي عند مرضى قصور الخلية الكبدية عن ارتفاع مستوى الرينين في البلازما وذلك بسبب: توسع الأوعية المحيطة عند مرضى التشمع، وهذا يسبب نقصاً نسبياً في حجم الدم الجوال، ومن ثم تحريض جملة الرينين، أنجيوتنسين، ألدوسترون التي تسبب امتصاص الصوديوم والماء واحتباسهما، فضلاً عن نقص تقويض الرينين في الخلية الكبدية القاصرة، وهذا يسبب ارتفاع مستوياته البلازمية.
- وفي حال كان هناك فرط توتر بابي فإن هذه السوائل المحتبسة تفضل الأماكن ذات الضغط العالي وبالدرجة الأولى جوف البريتوان، فيتشكل الحبن ثم تحدث الوذمات في الأطراف السفلية.

2-7- الفحوص المخبرية: [95-97]

- ارتفاع الخمائر الكبدية وعادة يكون الـ AST أكثر من الـ ALT.
- انخفاض تعداد الصفيحات ≤ 150 × 10 9 / ل.
- تطاول PT (نقص مستوى البروترومبين)، ويفضل عليه عيار العامل الخامس V لعدم علاقته بالـ V.K (الفيتامين ك)، فهو نوعي لقصور الخلية الكبدية.
- نقص ألبومين المصل

- ارتفاع بيليروبين المصل
- رحلان بروتينات الدم يبدي نقص ألبومين المصـــل وارتفاع البروتينات متعددة النســـائل Polyclonal (أغلب الأضـداد المتشـكلة IgA كون معظم المسـتضـدات تعبر عن طريق البطانة المعوية)، وهذه الأضـداد ترحل بين منطقة بيتا وغاما، ولذلك يتشكل لدينا هضبة واحدة تشمل بيتا وغاما ويزول الانخماص بينهما.
- اختبار التليف Fibro scan: اختبار يعبر أيضاً عن درجة حدوث التليف في التشمع.
- تأكيد حدوث التليف وتقويم درجته يكون بإجراء خزعة كبد.

2-8- الاختبارات التصويرية:

- لا تفيد الاختبارات التصويرية وحدها في تشخيص التشمع، ويجب ربط موجوداتها مع السريريات والمخبريات.
- يمكن أن تبدي دلائل وجود سـرطان خلية كبدية أو تظاهرات خارج كبدية للتشـمع مثل الحبن والدوالي وضـخامة الطحال وخثار وريد الباب.
- إن تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية هو الاختبار الأول بسبب سهولته وتوافره وكونه غير غازي وقلة تكلفته.
- يمكن اللجوء إلى الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيســـي أو الدراســـة الومضـــانية بوصـــفها إجراءاتٍ داعمةً للتشخيص.

2-9- العلاج:

- لا يوجد أي علاج دوائي يحسن من القصور في وظيفة الخلية الكبدية.
- العلاج الوحيد يقوم على معالجة السبب (التهاب كبد، سمية دوائية، سمية كحولية، استقلابية..).
- يطبق علاج الاختلاطات بحسب حدوثها.
- يعد القصور الشديد المتقدم (التشمع مع انكسار المعاوضة) غير القابل للتحسن من استطبابات زراعة الكبد.

2-10- عوز الفيتامين دال عند مرضى التشمع:

- ينجم عوز 25 هيدروكسي فيتامين دال (الكالسيديول) عن نقص تصنيعه في الكبد، حيث إن المرضى مع آفة كبدية برانشيمية شديدة أو داء كبدي انسدادي يعانون نقصَ تصنيعهِ [98، 99]
- معظم الكبد يجب أن يكون قاصراً عن العمل قبل أن يتظاهر ذلك بنقص في تصنيع الكالسيديول.
- عوز فيتامين دال شائع عند مرضى الداء الكبدي المزمن مع نسبة تتجاوز 90% في بعض الدراسات[100]، ونسبة الانتشار العالية هذه تحدث في الأمراض الكبدية بمعزل عن السبب المؤدي لها لها[101].
- المرضى الذين يعانون من تليف كبدي نسيجي متقدم (مرحلة 3 أو 4) لديهم معدل أعلى من عوز الفيتامين دال [102].
- نقص فيتامين دال في الأمراض الكبدية ينجم عن أسباب مختلفة مثل الأعواز الغذائية، أسواء الامتصاص، اضطراب الهدركسلة الكبدية، نقص مستويات البروتينات الرابطة في الدم فضلاً عن عوامل وراثية[103].
- الآلية التي تربط علاقة مستويات فيتامين دال المنخفضة بمرض الكبد التشحمي غير الكحولي غير معرّفة بشكل واسع.
- تشير بعض الدراسات إلى أن نقص فيتامين دال ينقص الحساسية للأنسولين، ويسبب اضطراباً في عمل خلايا بيتا[104].
- لوحظ أن المرضى المخموجون بالتهاب الكبد C مع مستويات فيتامين دال أقل من 30 نانوغرام في المميليلتر هم أقل احتمالاً لحدوث تصفية الفيروس من الدم[100]، وتعويض الفيتامين د يسبب استجابة أفضل للعلاج المضاد للفيروسات، ويقلل نسبة الرفض بعد زرع الكبد[103].
- عوز الفيتامين دال أيضاً شائع لدى مرضى تشحم الكبد الكحولي، وهذا يشير لعلاقة مفترضة للفيتامين دال في كبح تطور أمراض الكبد التشحمية[105].

- إن المستويات العالية من فيتامين دال تترافق مع انخفاض ملحوظ في خطر الوفيات بسبب أمراض الكبد المزمنة، وكذلك في نسبة توارد سرطان الخلية الكبدية[106]، لهذا السبب فإن عيارات الفيتامين دال في الدم يمكن أن تشكل مؤشراً مهماً للبقيا عند مرضى التشمع المتقدم[107].
- الحالات الالتهابية الشديدة تتظاهر بارتفاع مستويات البروتين الارتكاسي C (CRP) أو الجزء المنحل من CD163 (sCD163)، وهذا يترافق مع إنذار سيّئ لدى مرضى التشمع، وتَبيّن بالمتابعة أن مرضى التشمع يبدون إنذاراً أسوأ عندما تكون مستويات فيتامين دال منخفضة لديهم[108] .
- يرتبط نقص فيتامين دال بسوء الوظيفة الكبدية مع وجود ارتباط بين حالة الفيتامين دال ودرجة التليف الكبدي[109].
- عيارات الفيتامين دال القاعدية المنخفضة تترافق مع التشمع ومع خطر انكسار المعاوضة الكبدية[110].
- إعاضة الفيتامين دال الكبدية فعالة في الأمراض الكبدية المزمنة، هناك زيادة بنسبة 60% في مستويات فيتامين دال لدى المرضى الذين يتلقون إما إعاضة يومية بالإرغوكالسيفرول (فيتامين د2) أو الكولي كالسيفرول (فيتامين د3) بعد 4 أشهر من مدّة التعويض[111].
- في دراسة أخرى، العلاج بفيتامين دال يومياً لمدة 48 أسبوعاً كان جيد التحمل، وسبب تحسناً ملحوظاً في مستويات ALT لدى المرضى مع عيارات فيتامين د منخفضة والتهاب كبد تشحمي لا كحولي مثبت نسيجياً بالخزعة، مع ميل لخفض نسبة التشحم الكبدي[112].
- يرافق انخفاض عيارات الفيتامين دال مرافقةً ملحوظةً مع ازدياد البيليروبين والفوسفاتاز القلوية لدى مرضى الداء الكبدي المزمن[102].
- إن المستويات المنخفضة من الفيتامين دال تزيد المقاومة للأنسولين وتسبب اضطراباً في عمل الخلايا بيتا، وتسبب زيادة تراكم الشحم ضمن الكبد وزيادة الحدثية الالتهابية ضمن الفصيصات الكبدية، وإنّ المستويات

المنخفضة من الفيتامين دال تزيد ترميز إشارات مستقبلات (Toll-like receptors (TLRs ، وهذا يزيد الحدثية الالتهابية في الكبد، لذلك فإن للفيتامين دال فعالية مضادة للالتهاب Anit-Inflamatory.

- يقوم الفيتامين دال بحماية الحاجز المعوي ويقي من الانتشار الجرثومي عبره وهذا يقي من تطور الاعتلال الدماغي الكبدي عند مرضى التشمع [113-115]
- توصي الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد بإعاضة الفيتامين دال عند تدبير جميع أمراض الكبد الركودية.[116]
- يثبط الفيتامين دال تكاثر أورمات الليف Fibroblast ويزيد من إنتاج الكولاجين.
- عوز الفيتامين دال شائع عند مرضى التشمع في جميع المجموعات العمرية بغض النظر عن السبب المؤدي للتشمع.
- العوامل التي تسهم في عوز الفيتامين دال عند مريض التشمع هي نقص امتصاص الفيتامينات المنحلة في الدسم بسبب الركودة الصفراوية، سوء الامتصاص، عدم قدرة الكبد على تحول الفيتامين دال إلى الشكل 25 هيدروكسي فيتامين دال بسبب أذية الخلايا الكبدية، نقص الألبومين، الحدثية الالتهابية المزمنة.
- إن الفيتامين دال لا يرتبط فقط مع شدة المرض الكبدي، وإنما هو مشعر إنذاري مستقل عند مريض التشمع أيضاً.
- أحد الأسباب المهمة لانكسار المعاوضة الكبدية هي الانتانات. إن 25 هيدروكسي فيتامين دال يتواسط في الاستجابة الالتهابية الجهازية، مثبطاً الاستجابة المناعية الخلقية، وهو يحدّ من تفعيل البالعات، والعلاج بالفيتامين دال ثبت أنه يقلل إنتاج السيتوكينات الالتهابية بما فيها العامل المنخر للورم a (TNF-a).
- يقترح أنه يمكن أن يحسن تعويض الفيتامين دال من الإنذار عند المريض المتشمع.
- بينت الدراسات السابقة أن عوز الفيتامين دال عند مرضى الداء الكبدي المزمن يحدث بغض النظر عن السبب المؤدي للتشمع [101، 111].

الجزء الثاني: القسم العمليّ

الفصل الأول: خطّة البحث

1-1- مقدمة البحث:

يؤدي الكبد دوراً أساسياً في استقلاب الفيتامين د، محولاً إياه إلى 25 هيدروكسي فيتامين د، وهو الشكل الجوال في الدم والأهم للفيتامين د في العضوية الذي يعكس حالة فيتامين د الكلية في الجسم.

في الكليتين وفي خلايا أخرى، يخضع الفيتامين د لعملية هدركسلة ثانية متحولاً إلى 1-25 هيدروكسي فيتامين د.

بينما يؤدي الكبد دوراً مهماً في استقلاب الفيتامين د، يمكن أن نتوقع أن هناك علاقة بين الأمراض الكبدية المزمنة واضطرابات حالة الفيتامين د في الجسم.

دلائل متزايدة تشير إلى أن نقص عيارات فيتامين د المصلية تترافق مع البدانة والمتلازمة الاستقلابية (بسبب قلة النشاط الفيزيائي)

فضلاً عن ذلك، عوز الفيتامين د لدى البالغين يترافق مع مرض الكبد التشحمي غير الكحولي NAFLED بمعزل عن البدانة أو المتلازمة الاستقلابية

1-2- الإشكالية البحثيّة.

لاحظت بعض الدراسات الخارجية وجود علاقة بين عوز الفيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع.

لم تجرَ في سوريا حتى الآن أي دراسة عن علاقة الفيتامين دال بالتشمع.

1-3- تساؤلات البحث

ما نسبة انتشار عوز الفيتامين دال أو عدم كفايته عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين؟

هل هناك علاقة بين شـدة عوز الفيتامين دال والعمر أو بين شـدة عوز الفيتامين دال والجنس عند مرضـى التشـمع وعند المرضى غير المتشمعين؟

هل يوجد ارتباط غير ناتج عن الصـدفة بين شـدة انخفاض مسـتويات الفيتامين دال وشـدة المرض الكبدي أو السـبب المؤدي للتشمع؟

1-4- هدف البحث

الهدف الرئيسي:

تحديد نسبة انتشار عوز الفيتامين دال أو عدم كفايته عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين.

الأهداف الثانوية:

تحديد وجود ارتباط بين مستويات الفيتامين دال وكل من العمر والجنس عند مرضى التشمع وعند غير المتشمعين.

تحديد وجود علاقة بين مستويات الفيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مرضى التشمع.

تحديد وجود علاقة بين مستويات الفيتامين دال والسبب المؤدي للمرض الكبدي عند مرضى التشمع.

1-5- أهمية البحث

إن الخروج بنتائج بحثية تؤكد العلاقة الإيجابية غير الناتجة عن الصـــدفة بين عوز الفيتامين دال والتشـــمع يدعم الدراسات الخارجية، ويشّكل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميماً في المستقبل في بلدنا سوريا، مسهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكل أساس التوصيات الطبية بوصفه طباً مسنداً بالدليل.

إن تأكيد هذه العلاقة يدعم إجراء مسح بعيار مستويات الفيتامين دال في الدم عند مرضى التشمع والبدء بتعويضه في حال عوزه وهذا يسهم في تقليل اختلاطات المرض الكبدي المزمن.

1-6- مواد الدراسة وطرائقها

تصميم الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة Cross-sectional study.

مكان الدراسة

العيادة الهضمية والشعبة الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين في دمشق.

زمن الدراسة

جمعت العينات بدءً من شهر كانون الأول من عام 2019 حتى شهر كانون الثاني من عام 2022.

المجتمع المستهدف

المرضى المقبولون في الشعبة الهضمية والمرضى المراجعون للعيادات الخارجية الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين

حجم العينة

تم حساب حجم العينة وفق ماسحة إلكترونية موجودة على الموقع http://epitools.com.au لأجل فاصل ثقة 0.05 وقوة دراسة 95%، وجد أن الحجم الأدنى للعينة 500 مريضاً مقسمه إلى 380 مريضاً لا يعاني تشمعاً و120 مريضاً يعاني تشمعاً.

معايير الاشتمال

1. البالغون بأعمار من 18 سنة وما فوق، المشخص لهم تشمع مثبت باجتماع الدلائل السريرية والمخبرية والتصويرية والنسيجية، الذين يزورون شعب الأمراض الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعي في دمشق- سوريا، بين عامي2019- 2021م.

2. البالغون بأعمار من 18 سنة وما فوق الذين لا يعانون تشمعاً والمراجعون لقسم الأمراض الهضمية في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين بشكايات متنوعة.

معايير الاستبعاد

1. الأشخاص أقل من 18 سنة.
2. الأشخاص مع BMI أكبر من 25.
3. خباثة جهازية حالية أو سابقة ضمن آخر 5 سنوات.
4. فرط كلس الدم (أي قيمة أعلى من الحد الأعلى الطبيعي).
5. قصور كلوي بمرحلة 3 أو 4 (بحسب تعريف المؤسسة الوطنية للكلى).
6. المرضى الذين يتلقون علاجاً معيضاً بالفيتامين د ضمن شهر سابق.
7. وجود مرض التهابي جهازي.
8. المرضى في وحدات العناية المشددة.

1-7- مراحل العمل

أخذت الموافقة المستنيرة من الأفراد المشاركين بعد شرح الدراسة والهدف منها.

أخذت المعلومات المطلوبة من المرضى مباشرةً ومن إضباره المريض حول عمر المريض والشكاية الحالية والسابقة والتحاليل المخبرية.

يعد الفرد ضمن مجموعة المصابين في حال شُخص له تشمع مثبت باجتماع الدلائل السريرية والمخبرية والتصويرية والنسيجية في أثناء المراجعة الحالية أو سابقاً، أما مجموعة المقارنة فهم الأفراد الذين لا يعانون تشمعاً.

أُدخلت المعلومات إلى البرنامج الإحصائي المناسب وقمنا بالدراسة الإحصائية لاستنتاج العلاقات بين متغيرات عدة وحساب النسب للمتغيرات العددية وتنظيمها في جداول، ومن ثمّ مناقشة هذه النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية ووضع الاقتراحات والتوصيات.

تم التأكيد على كون المجالات المرجعية لتحاليل الفتيامين دال متطابقة بين مختلف المخابر المجرى فيها تحليل الفيتامين دال.

سوف تخضع العينات لتعشية نسبة للشخص الذي سوف يجري التحليل وجميع العينات سوف تختبر في ذات اليوم.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج

2-1- المعالجة الإحصائية

استُفيد من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS-23 في تحليل البيانات التي جمعت واستُخدم عدد من الأساليب الإحصائية:

الإحصاء الوصفي:

يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، مستوى عوز فيتامين دال) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة اعتُمد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات المتاحة ونوعها التي كانت في الآتي:

- اختبار الاستقلال (Test for Independece) لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك بتطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- اختبار (Mann-Whetniy U-Test) للمقارنة بين وسطي عينتين مستقلتين، أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى، ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العينتين أو كليهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.

- اختبار (Kruskal–Wallis H–test) للمقارنة بين وسطي أكثر من عينتين مستقلتين، أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينات يختلف إحصائياً عن وسط العينات الأخرى، ويستخدم عندما يكون على الأقل توزيع أحد العينات لا يتبع التوزيع الطبيعي.
- معامل ارتباط سبيرمان (Spearman) وحساب معنويته لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيري توزيع لا يتبع أحدهما أو كلاهما التوزيع الطبيعي.
- اختبار جودة التطابق (Goodness of Fit Test): لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين التوزيعات النسبية (النسب المئوية) لتصنيفات متغير وصفي، وذلك من تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- الانحدار اللوجيستي المتعدد (Multivariate Logistic Regression) الذي يدرس تأثير عدة متغيرات مستقلة على متغير تابع ذي قيمتين فقط.
- تحليل Receiver Operating Characteristic Curve لتحديد كل من قيمة القطع الفضلى (Cut Off) والمساحة تحت المنحني (AUC) والحساسية والنوعية للمشعرات المدروسة.

اعتُمد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، ومن ثم يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P–value كالآتي: في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P–Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقويم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقويم الفروق والعلاقات.

<u>نتائج الدراسة</u>

2–2– التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة (وصف العينة)

2–2–1– التحليل الوصفي للمتغيرات الوصفية:

من أجل تعرُّف خصائص العينة المبحوثة أجرينا التوصيفات التالية:

2-2-1-1- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب الجنس:

			N	%
الجنس	غير متشمع	ذكر	212	55.8
		انثى	168	44.2
		المجموع	380	100
	تشمع	ذكر	64	53.3
		انثى	56	46.7
		المجموع	120	100

الجدول (3) التوزع النسبي للحالات بحسب الجنس

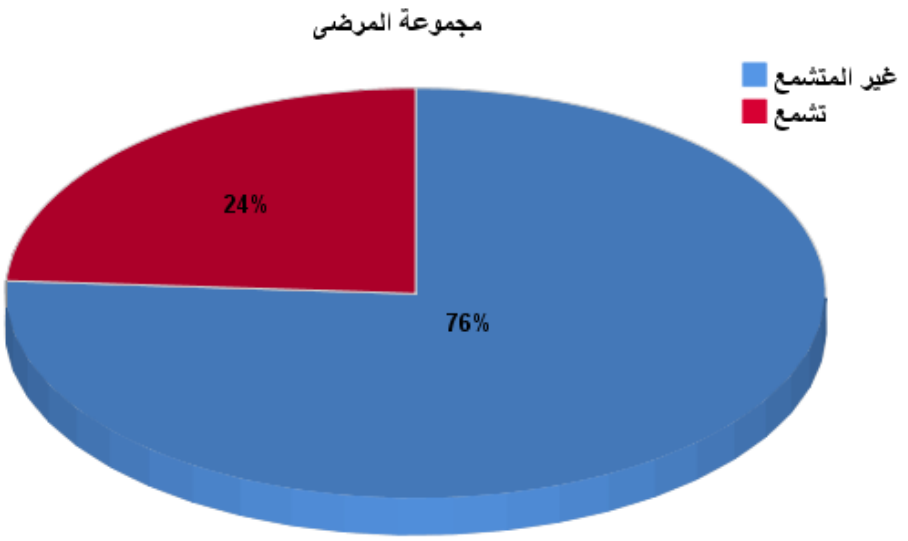
يبين الجدول السابق توزع الحالات بحسب الجنس التي توزعت إلى 276 ذكر و224 أنثى.

2-2-1-2- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب مجموعة المرضى:

		N	%
مجموعة المرضى	غير المتشمع	380	76
	تشمع	120	24
	المجموع	**500**	**100**

الجدول (4) التوزع النسبي للحالات بحسب مجموعة المرضى

يبين الجدول السابق توزع الحالات بحسب مجموعة المرضى التي توزعت إلى 380 مريضاً غير متشمع (76%) و120 مريضاً متشمعاً (24%)، كما يظهر في الشكل رقم (2):



الشكل (1) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب مجموعة المرضى

2-2-1-3- التوزع النسبي لحالات الدراسة بحسب مستوى عوز فيتامين دال:

			N	%
مستوى عوز فيتامين دال	غير متشمع	عوز شديد	112	29.5
		عوز	120	31.6
		عدم كفاية	52	13.7
		طبيعي	96	25.3
		المجموع	380	100
	تشمع	عوز شديد	60	50.0
		عوز	42	35.0
		عدم كفاية	14	11.7
		طبيعي	4	3.3
		المجموع	120	100

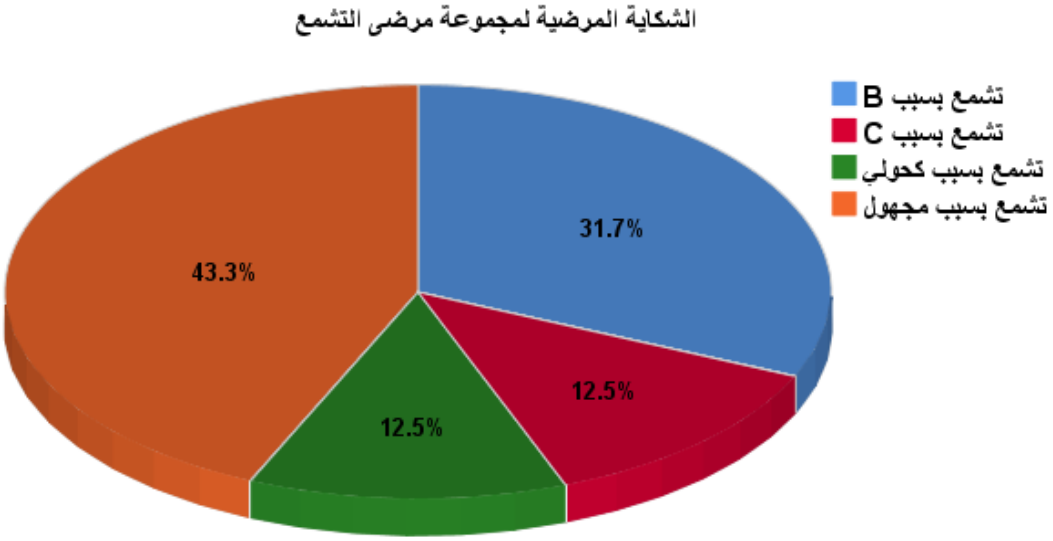
الجدول (5) التوزع النسبي للحالات بحسب مستوى عوز فيتامين دال

2-2-1-4- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب الشكاية المرضية:

		N	%
الشكاية المرضية	التهاب كبد B	38	31.7
	التهاب كبد C	15	12.5
	تشمع كبد كحولي	15	12.5
	تشمع مجهول السبب	52	43.3
	المجموع	120	100

الجدول (6) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية

يبين الجدول السابق توزع الحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية التي توزعت إلى 38 حالةً كان التشمع بسبب التهاب كبد B ما نسبته (31.7%)، و15 حالة كان التشمع بسبب التهاب كبد C ما نسبته (12.5%)، و15 حالة كان التشمع كحولي السبب ما نسبته (12.5%)، و52 حالة كان التشمع مجهول السبب ما نسبته (43.3%)، كما يظهر في الشكل رقم (5):



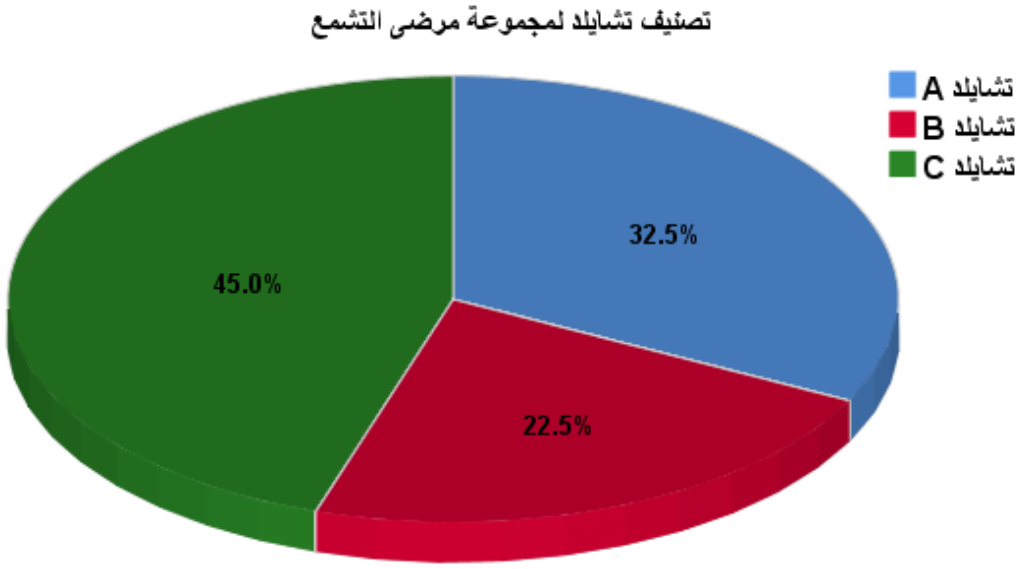
الشكل (2) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب الشكاية المرضية

2-2-1-5- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب تصنيف تشايلد:

		N	%
تصنيف تشايلد	تشايلد A	39	32.5
	تشايلد B	27	22.5
	تشايلد C	54	45
	المجموع	120	100

الجدول (7) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب تصنيف تشايلد

يبين الجدول السابق توزع الحالات المصابة بالتشمع بحسب تصنيف تشايلد التي توزعت على 39 حالة كانت من مرضى تصنيف تشايلد A ما نسبته (32.5%)، و30 حالة كانت من مرضى تصنيف تشايلد B ما نسبته (22.5%)، و54 حالة كانت من مرضى تصنيف تشايلد C ما نسبته (45%). كما يظهر في الشكل رقم (6):



الشكل (3) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للحالات بحسب تصنيف تشايلد

2-2-1-6- التوزع النسبي لحالات الدراسة المصابين بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد:

		N	%
الشكاية المرضية مع	تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلدA	18	15
	تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلد B	8	6.7

10	12	تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلدC	تصنيف تشايلد
2.5	3	تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلدA	
5	6	تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلدB	
5	6	تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلدC	
2.5	3	تشمع كحولي تشايلد A	
10	12	تشمع كحولي تشايلد C	
12.5	15	تشمع مجهول السبب تشايلد A	
10.8	13	تشمع مجهول السبب تشايلدB	
20	24	تشمع مجهول السبب تشايلدC	
100	120	المجموع	

الجدول (8) التوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد

يبين الجدول السابق توزع الحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد التي توزعت على:

24 حالة (20%) لمجموعة المرضى المصابين بـ (تشمع مجهول السبب تشايلد C).

18 حالة (15%) لمجموعة المرضى المصابين بـ (تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلد A).

15 حالة (12.5%) لمجموعة المرضى المصابين بـ (تشمع مجهول السبب تشايلدA).

13 حالة (10.8%) لمجموعة المرضى المصابين بـ (تشمع مجهول السبب تشايلدB).

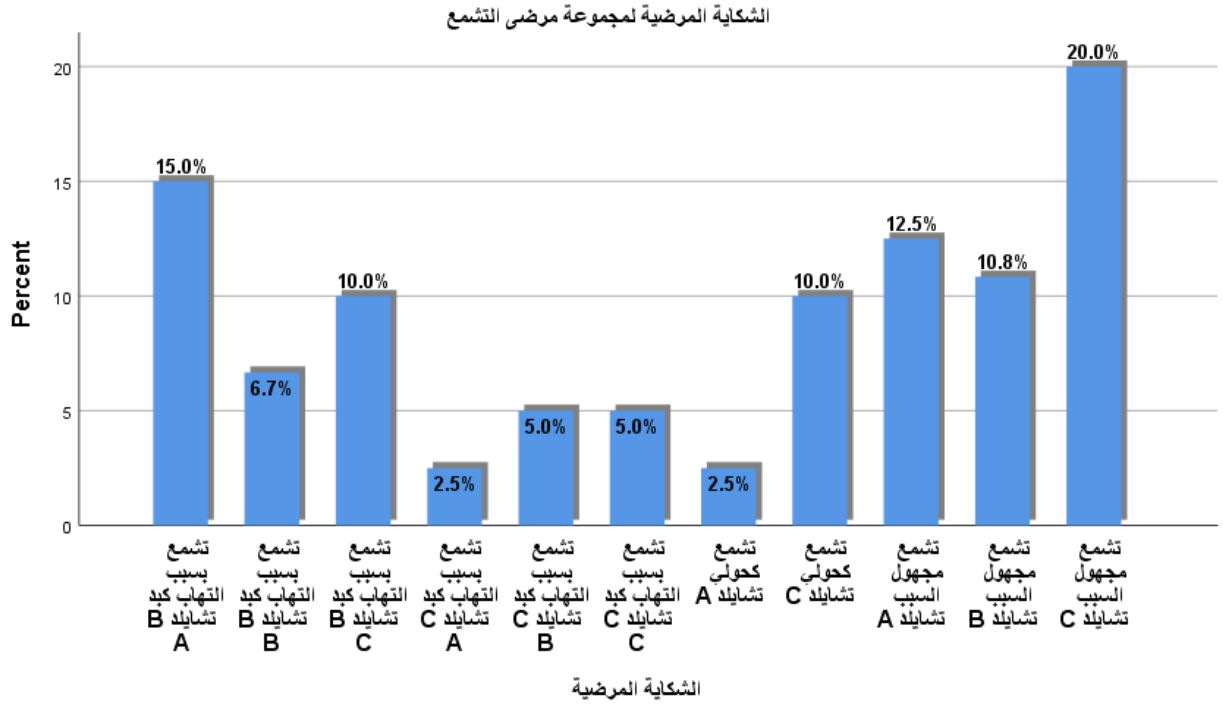
12 حالة (10%) لكل من مجموعتي المرضى المصابين بـــ (تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلد C ، تشمع كحولي تشايلد C).

8 حالات (6.7%) لمجموعة المرضى المصابين بـ (تشمع بسبب التهاب كبد B تشايلد B).

6 حالات (5%) لكل من مجموعتي المرضى المصابين بـــ (تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلد B، تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلد C).

3 حالات (2.5%) لكل من مجموعة المرضى المصابين بـــ (تشمع بسبب التهاب كبد C تشايلد A ، تشمع كحولي تشايلد A).

كما يظهر في الشكل رقم (7):



الشكل (4) الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي للحالات المصابة بالتشمع بحسب الشكاية المرضية وتصنيف تشايلد

2-2-2- التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:

في ظل هذا التحليل نقوم بحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية.

Statistics										Shapiro-Wilk	
	مجموعة المرضى	العدد	المتوسط	الوسيط	المنوال	الانحراف المعياري	المجال	الأدنى	الأعلى	الدراسة الاحصائية	p-value*
عمر المريض	500		52	53	60	16.5	70	18	88	0.985	0.000
	غير متشمع	380	50.5	50	50	17.2	70	18	88	-	-
	متشمع	120	56.6	58	60	13	64	19	83	-	-
	500		18.5	13	5.9	15	74	3	77	0.829	0.000

عيار الفيتامين	غير متشمع	380	20.4	15.3	5.9	16.3	74	3	77	–	–
	متشمع	120	12.5	10	6.5	7.4	28.2	3.8	32	–	–

الجدول (9) الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية

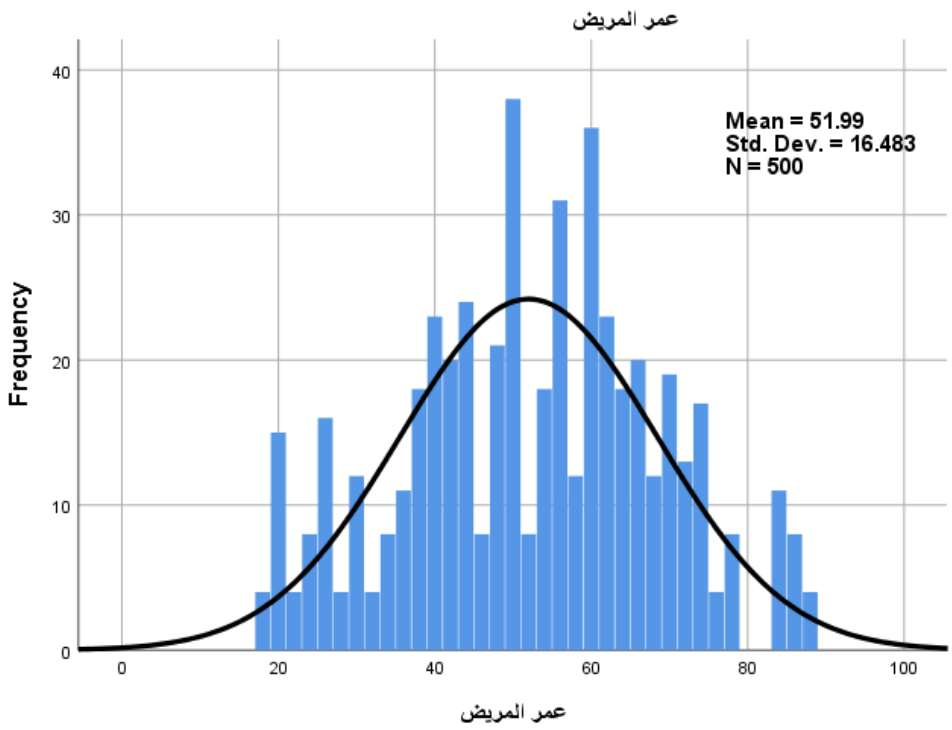
* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

فيما يلي تفسير الإحصاءات الوصفية لأعمار المرضى (على غرار ما يلي نقوم بتفسير عيار فيتامين دال):

- بلغ متوسط أعمار المرضى 52 سنة وبانحراف معياري 16.5 سنة أي إن ثلاثة انحرافات معيارية عن المتوسط بمقدار 16.5 يغطي 99% من أعمار المرضى الموجودة في عينة الدراسة، وكانت تغيرات أعمار المرضى من 18 سنة إلى 88 سنة بمدى طوله 70 سنة، بلغ متوسط الأعمار (العمر الذي يقع قبله 50% وبعده 50% من الأعمار) هو 53 سنة، والعمر الأكثر وجوداً في العينة هو 60 سنة. وهكذا تُفسّر الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال في الجدول السابق.

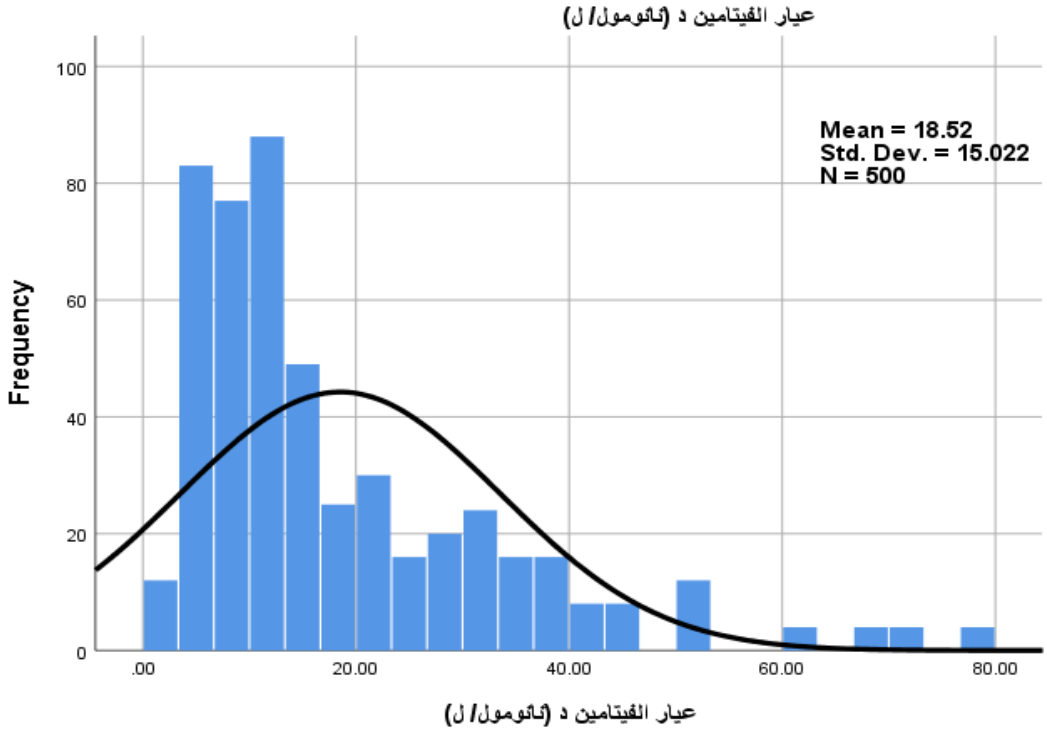
ويبين أيضاً الجدول السابق فيما إذا كان توزيع المتغيرات يتبع التوزيع الطبيعي، وذلك بواسطة اختبار الطبيعية (Shapiro–Wilk) فكانت النتائج كما يلي:

- لا يتبع كلاً من عمر المريض وعيار الفيتامين دال توزيعاً طبيعياً حيث $(Statistic = 0.985, p.value = 0.000 < 0.05)(Statistic = 0.829\ , p.value = 0.000 < 0.05)$ على الترتيب، كما توضح الرسوم البيانية لهذه المتغيرات:



-

شكل (5) المدرج التكراري لتوزع أعمار المرضى



شكل (6) المدرج التكراري لتوزع عيار فيتامين دال

2-3-التحليل الاستدلالي

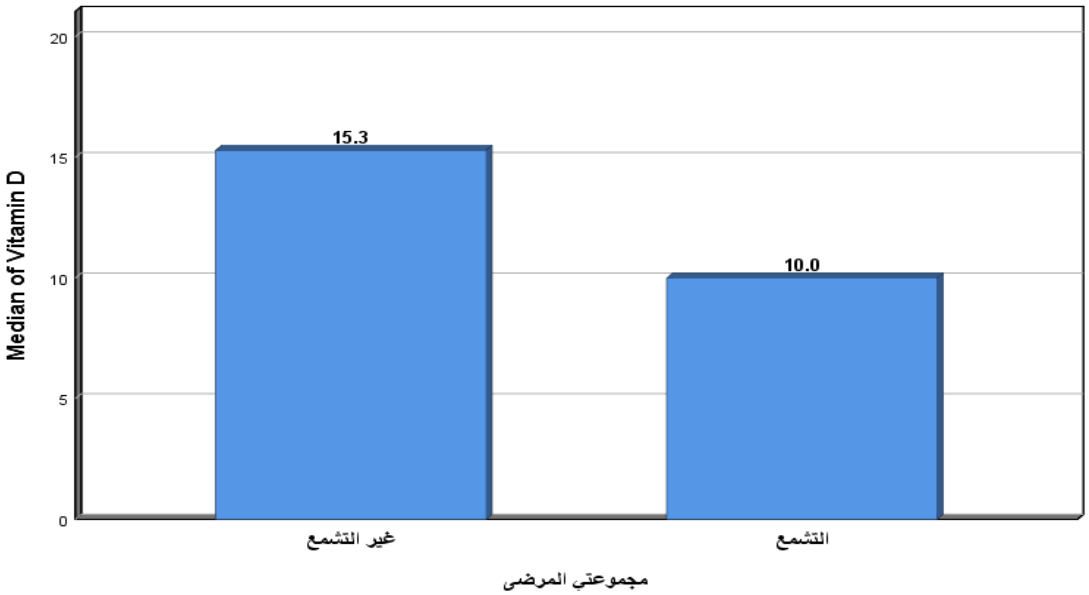
2-3-1- دراسة العلاقة الاحصائية بين عيار فيتامين دال والإصابة بالتشمع:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Mann-Whitney لعينتين مستقلتين من خلال إحصائيته (U) وذلك لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في عيار فيتامين دال بين مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، وذلك كون عينتي الدراسة لا تتوزع طبيعياً، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Group Statistics					Mann-Whitney *U*-test	
	مجموعتي المرضى	N	Median	Rang	*U*-test value	p-value
فيتامين دال	غير المتشمع	380	15.3	3 - 77	16912	0.000
	تشمع	120	10	3.8 - 32		

الجدول (10) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار

تبين من الجدول السابق وجود فروق ذات دلالة إحصائية في عيار فيتامين دال بين مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع حيث أن $(U = 16912\,, p.value = 0.000 < 0.05)$ ومن ثمّ يمكننا القول بإن عيار فيتامين دال كان أقل عند مجموعة مرضى "التشمع" ([32 - 3.8] ,Median =10) مقابل مجموعة مرضى "غير التشمع" ([77 - 3] ,Median =14.4) بدلالة إحصائية $(p.value = 0.000 < 0.05)$.



شكل (7) الشكل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع

2-3-2- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والعمر:

الطريقة الأولى:

دُرست العلاقة بين عيار فيتامين دال والعمر بتطبيق معامل ارتباط سبيرمان (Spearman) وحساب معنويته، وذلك عند كل من مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، وكانت النتائج في الجدول التالي:

Variables		Spearman Correlation		
		N	Spearman Correlation value	p.value
مرضى غير المتشمع	عيار فيتامين دال	380	0.006	0.908
	العمر	380		
مرضى التشمع	عيار فيتامين دال	120	-0.242	0.008
	العمر	120		

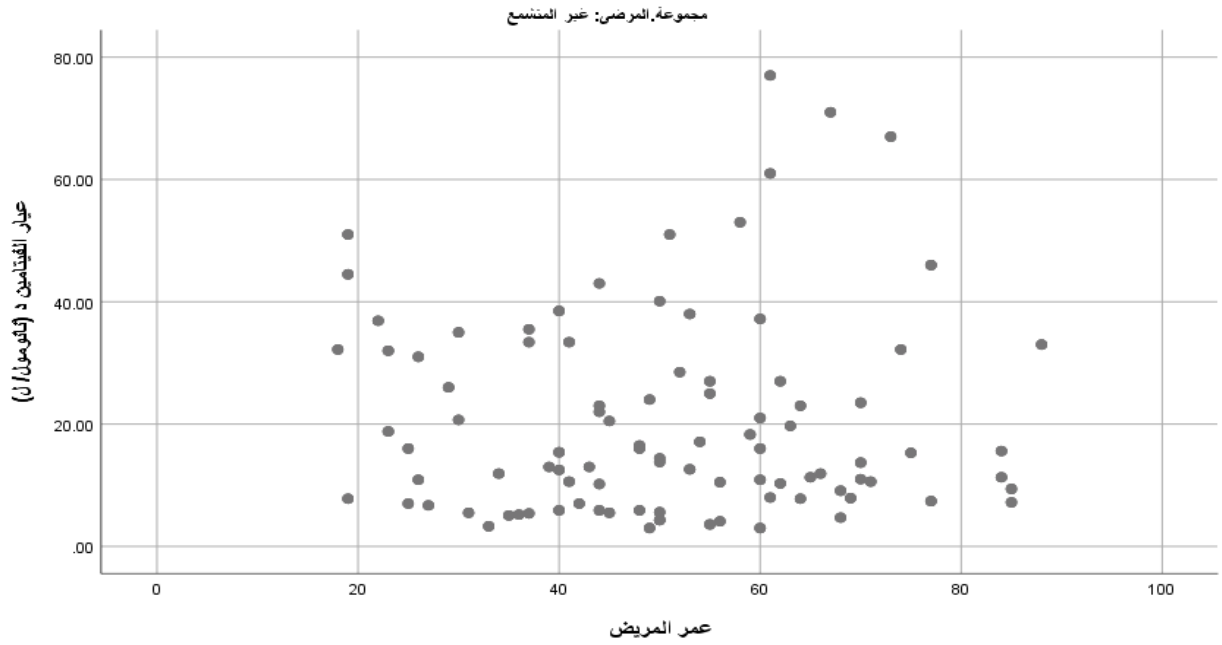
الجدول (11) معامل الارتباط سبيرمان ومعنويته بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع

من الجدول السابق تبين ما يلي:

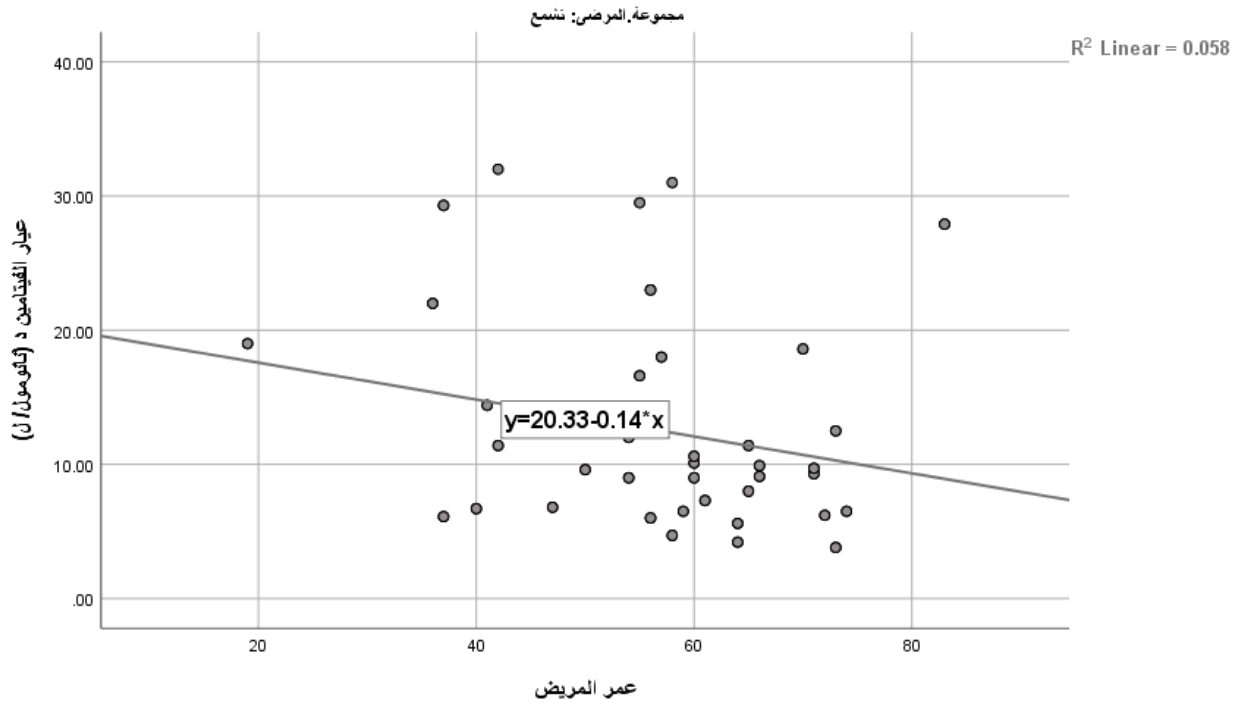
- انعدام علاقة خطية ذات دلالة إحصـــائية بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعة المرضـــى غير المصابين بالتشمع حيث إن $(R = 0.006; p.value = 0.908 > 0.05)$.
- وجود علاقة خطية عكســـية ضـــعيفة ذات دلالة إحصـــائية بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث إن $(R = -0.242; p.value = 0.008 < 0.05)$ وهذا يدل على أنه كلما ازداد العمر نقص فيتامين دال وبالعكس، وكان النموذج الذي يربط عيار فيتامين دال والعمر ممثلاً بالمعادلة التالية:

$Y = 20.33 - 0.14 * X$ Y: عيار فيتامين دال للمريض. X: عمر المريض.

وتبين أن ما قيمته (5.8%) تمثل الإسـهام النسـبي لعمر المريض في تفسـير التباين لعيار فيتامين دال عنده والباقي يعود تفسيره لعوامل أخرى.



الشكل (8) مخطط التبعثر لتوزع نقاط إحداثياتها (العمر، عيار فيتامين دال) لكل مريض من مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع



الشكل (9) مخطط التبعثر لتوزع نقاط إحداثياتها (العمر، عيار فيتامين دال) لكل مريض من مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع المستقيم لذي يربط عيار فيتامين دال والعمر ومعادلته

الطريقة الثانية:

دُرست في هذه الطريقة الفروق الاحصائية للأعمار بين مجموعات المرضى باختلاف عوز فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) عند كل من مجوعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، وذلك بواسطة تطبيق اختبار Kruskal–Wallis Test لأربع عينات مستقلة من خلال إحصائيته (H) وذلك كون عينات الدراسة لا تتوزع طبيعياً وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

		Group Statistics for Age			Kruskal–Wallis H–test	
	عوز فيتامين دال	N	Median	Rang	*H*–test value	p–value
مرضى غير التشمع	عوز شديد	112	49.5	19 – 85	6.684	0.083
	عوز	120	53.5	23 – 84		

	عدم كفاية	52	52	29 – 70		
	طبيعي	96	47	18 – 88		
مرضى التشمع	**عوز شديد**	60	62.5	37 – 74	12.523	0.006
	عوز	42	54.5	19 – 73		
	عدم كفاية	14	55	36– 83		
	طبيعي	4	50	42 – 58		

الجدول (12) الإحصاءات الوصفية للأعمار عند مجموعات المرضى باختلاف عوز فيتامين دال عند كل من مجوعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار

تبين من الجدول السابق ما يلي:

- انعدام فروق ذات دلالة إحصائية للأعمار بين مجموعات المرضى باختلاف عوز فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع حيث إن $(H = 6.684 \; ; p.value = 0.083 > 0.05)$.
- وجود فروق ذات دلالة إحصائية للأعمار بين مجموعات المرضى باختلاف عوز فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث إن$(H = 12.523 \; ; p.value = 0.006 < 0.05)$، وهذا الفرق كان لصالح مجموعة مرضى "العوز الشديد" ([37 – 74] ,Median =62.5) مقابل كل من مجموعة مرضى "العوز" (,Median =54.5 [19 – 73])، ومجموعة مرضى "عدم الكفاية" ([36– 83] ,Median =55)، ومجموعة مرضى "الطبيعي" ([42 – 58] ,Median =50).

2-3-3- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند كل من مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالتشمع:

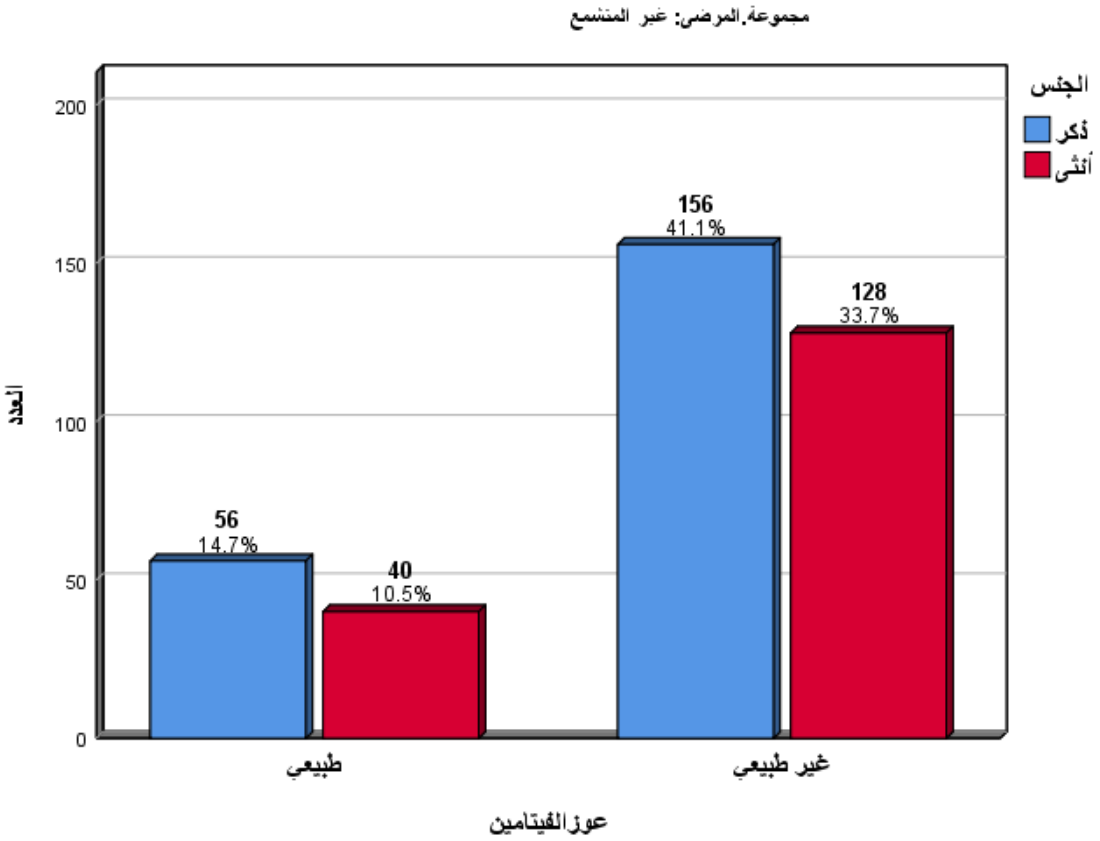
2-3-3-1- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال بواسطة تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال (طبيعي، غير طبيعي) والجنس (ذكر، أنثى) عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Crosstabulation(عيار فيتامين دال والجنس)						Chi- Square test	
			الجنس		Total	Chi-Square value	p.value
			ذكر	أنثى			
عوزالفيتامين	طبيعي	العدد	56	40	96	0.337	0.562
		% من عوز الفيتامين	58.3%	41.7%	100%		
		% من الجنس	26.4%	23.8%	25.3%		
		% من المجموع	14.7%	10.5%	25.3%		
	غير طبيعي	العدد	156	128	284		
		% من عوز الفيتامين	54.9%	45.1%	100%		
		% من الجنس	73.6%	76.2%	74.7%		
		% من المجموع	41.1%	33.7%	74.7%		
Total		العدد	**212**	**168**	**380**		
		% من عوز الفيتامين	**55.8%**	**44.2%**	**100%**		
		% من الجنس	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**55.8%**	**44.2%**	**100%**		

الجدول (13) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع حيث أن $(\chi^2 = 0.337 , p.value = 0.562 > 0.05)$، والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل (10) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند المرضى غير المتشمعين

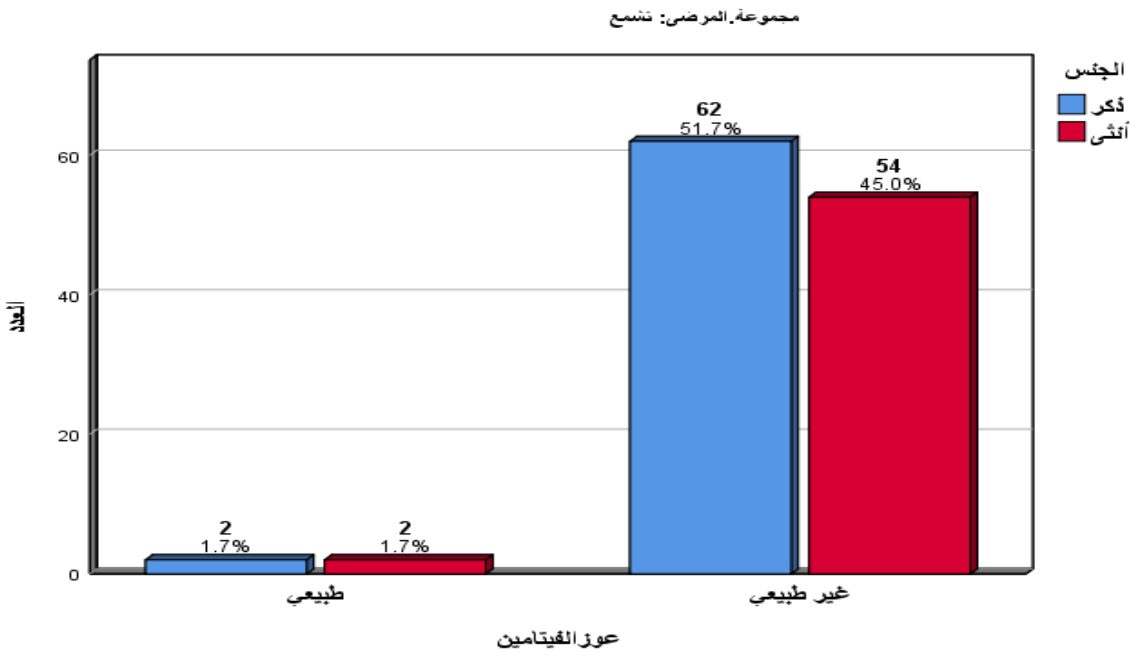
2-3-3-2- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع:

Crosstabulation(عيار فيتامين دال والجنس)						Chi- Square test	
			الجنس		Total	Chi-Square value	p.value
			ذكر	أنثى			
عوز الفيتامين	طبيعي	العدد	2	2	4	0.018	0.892
		% من عوز الفيتامين	50%	50%	100%		
		% من الجنس	3.1%	3.6%	3.3%		

		% من المجموع	1.7%	1.7%	3.3%		
	غير طبيعي	العدد	62	54	116		
		% من عوز الفيتامين	53.4%	46.6%	100%		
		% من الجنس	96.9%	96.4%	96.7%		
		% من المجموع	51.7%	45%	96.7%		
Total		**العدد**	**64**	**56**	**120**		
		% من عوز الفيتامين	**53.3%**	**46.7%**	**100%**		
		% من الجنس	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**53.3%**	**46.7%**	**100%**		

الجدول (14) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضى غير المصابين بالتشمع حيث أن $(\chi^2 = 0.018 , p.value = 0.892 > 0.05)$، والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل (11) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند المرضى المتشمعين

2-3-4- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع:

الطريقة الأولى:

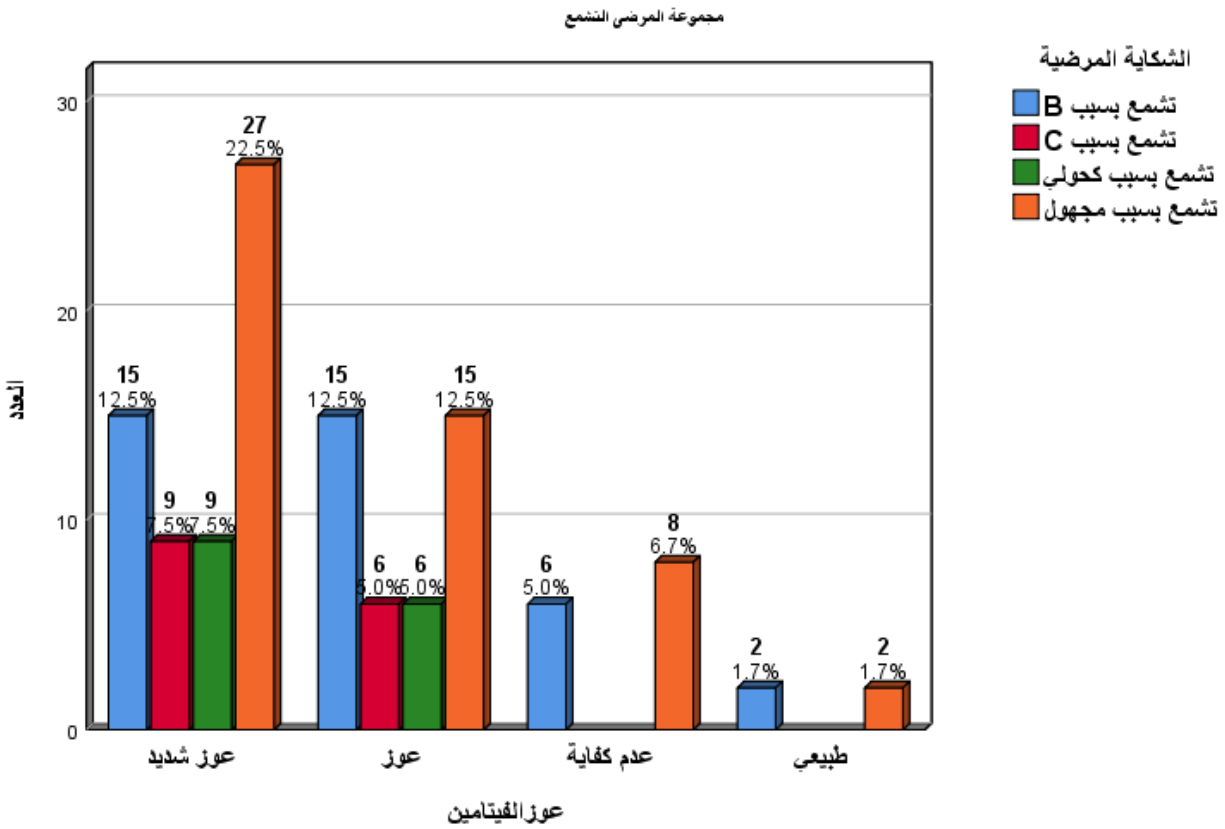
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال بتطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) والسبب المؤدي للتشمع (التهاب كبد B، التهاب كبد C، تشمع بسبب كحولي ، تشمع مجهول السبب) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Chi- Square test		Crosstabulation (عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع)						
			السبب المؤدي للتشمع				المجموع	
p- value	Chi- Square value		تشمع بسبب التهاب كبدB	تشمع بسبب التهاب كبد C	تشمع بسبب كحولي	تشمع بسبب مجهول		
0.474	8.610	العدد	15	9	9	27	60	عوز
		% من عوز الفيتامين	25%	15%	15%	45%	100%	عوز شديد
		% من السبب المؤدي للتشمع	39.5%	60%	60%	51.9%	50%	عوز الفيتامين دال
		% من المجموع	12.5%	7.5%	7.5%	22.5%	50%	
		العدد	15	6	6	15	42	عوز
		% من عوز الفيتامين	35.7%	14.3%	14.3%	35.7%	100%	
		% من السبب المؤدي للتشمع	39.5%	40%	40%	28.8%	35.0%	
		% من المجموع	12.5%	5%	5%	12.5%	35.0%	

		العدد	6	0	0	8	14		
	عدم كفاية	**% من عوز الفيتامين**	42.9%	0%	0%	57.1%	100%		
		% من السبب المؤدي للتشمع	15.8%	0%	0%	15.4%	11.7%		
		% من المجموع	5%	0%	0%	6.7%	11.7%		
	طبيعي	**العدد**	2	0	0	2	4		
		% من عوز الفيتامين	50%	0%	0%	50%	100%		
		% من السبب المؤدي للتشمع	5.3%	0%	0%	3.8%	3.3%		
		% من المجموع	1.7%	0%	0%	1.7%	3.3%		
المجموع		**العدد**	**38**	**15**	**15**	**52**	**120**		
		% من عوز الفيتامين	**31.7 %**	**12.5 %**	**12.5 %**	**43.3 %**	**100%**		
		% من السبب المؤدي للتشمع	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**31.7 %**	**12.5 %**	**12.5 %**	**43.3 %**	**100%**		

الجدول (15) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق انعدام علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، حيث إن $(\chi^2 = 8.610\,, p.value = 0.474 > 0.05)$ ومن الممكن أن نلاحظ بأن أعلى نسبة كانت للمرضى الذين كان لديهم عوز شديد بفيتامين دال وكان سبب التشمع مجهولاً، والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل (12) التمثيل البياني لتوزع المرضى بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع

طريقة ثانية:

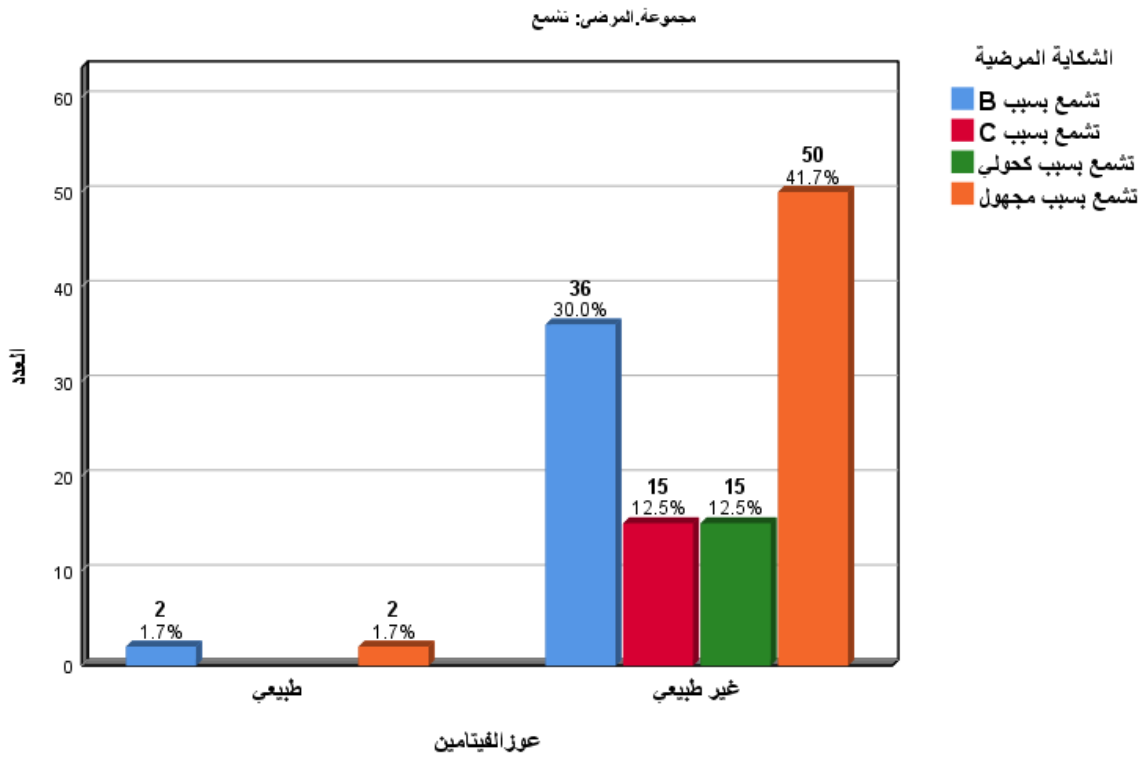
دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة مرضى التشمع:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi– Square للاستقلال بتطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) والسبب المؤدي للتشمع (التهاب كبد B، التهاب كبد C، تشمع بسبب كحولي ، تشمع مجهول السبب) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Crosstabulation (عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع)								Chi- Square test	
			السبب المؤدي للتشمع				المجموع	Chi-Square value	p-value
			تشمع بسبب التهاب كبدB	تشمع بسبب التهاب كبد C	تشمع بسبب كحولي	تشمع بسبب مجهول			
عوز الفيتامين دال	طبيعي	العدد	2	0	0	2	4	1.516	0.679
		% من عوز الفيتامين	50%	0%	0%	50%	100%		
		% من السبب المؤدي للتشمع	5.3%	0%	0%	3.8%	3.3%		
		% من المجموع	1.7%	0%	0%	1.7%	3.3%		
	غير طبيعي	العدد	36	15	15	50	116		
		% من عوز الفيتامين	31.0%	12.9%	12.9%	43.1%	100%		
		% من السبب المؤدي للتشمع	94.7%	100%	100%	96.2%	96.7%		
		% من المجموع	30.0%	12.5%	12.5%	41.7%	96.7%		
المجموع		العدد	38	15	15	52	**120**		
		% من عوز الفيتامين	31.7%	12.5%	12.5%	43.3%	**100%**		
		% من السبب المؤدي للتشمع	100%	100%	100%	100%	**100%**		
		% من المجموع	31.7%	12.5%	12.5%	43.3%	**100%**		

الجدول (16) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق انعدام علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، حيث إن $(\chi^2 = 1.516 , p.value = 0.679 > 0.05)$ ، والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل (13) العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة مرضى التشمع

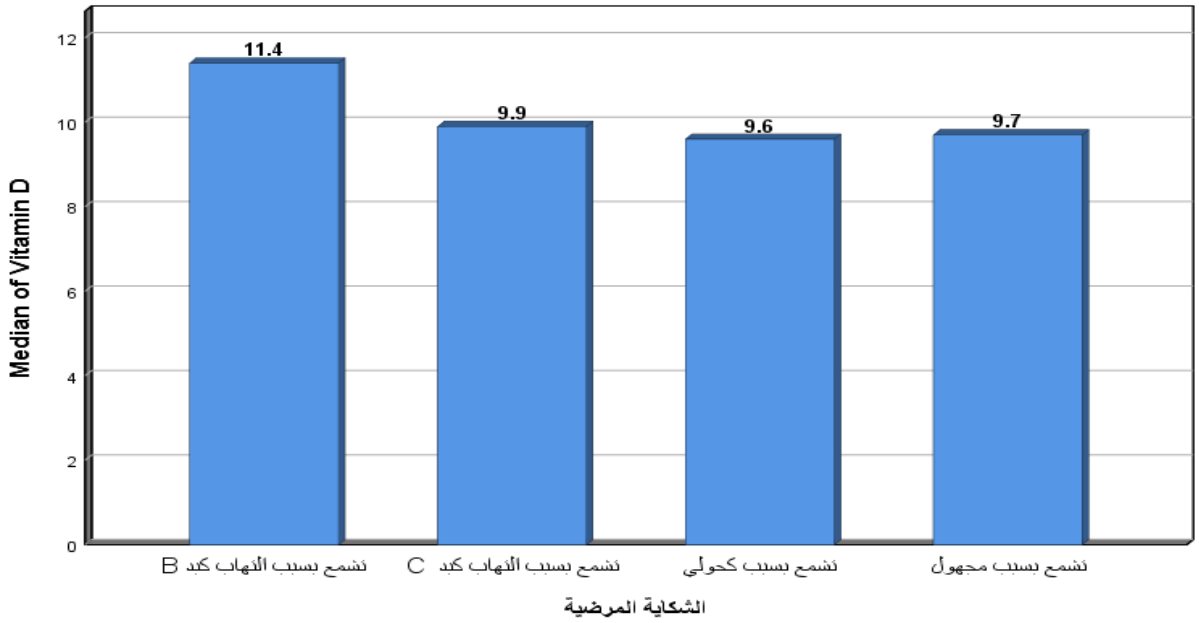
طريقة ثالثة:

دُرس في هذه الطريقة الفروق الاحصائية لعيار فيتامين دال بين مجموعات المرضى باختلاف السبب المؤدي للتشمع (التهاب كبد B، التهاب كبد C، تشمع بسبب كحولي، تشمع مجهول السبب) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، وذلك بواسطة تطبيق اختبار Kruskal–Wallis Test لأربع عينات مستقلة من خلال إحصائيته (H)، وذلك لكون عينات الدراسة لا تتوزع طبيعياً وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

		Group Statistics for Vitamin D			Kruskal–Wallis H–test	
	السبب المؤدي للتشمع	N	Median	Rang	*H*–test value	p–value
مرضى التشمع	تشمع بسبب التهاب كبدB	38	11.4	4.2 – 31	0.230	0.973
	تشمع بسبب التهاب كبد C	15	9.9	6.7 – 13.5		
	تشمع بسبب كحولي	15	9.6	6.5 – 14.4		
	تشمع بسبب مجهول	52	9.7	3.8 – 32		

الجدول (17) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى باختلاف السبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار

تبين من الجدول السابق انعدام فروق ذات دلالة إحصائية لعيار فيتامين دال بين مجموعات المرضى المصابين بالتشمع باختلاف السبب المؤدي للتشمع حيث إن $(H = 0.230\ ; p.value = 0.973 > 0.05)$.



الشكل (14) التمثيل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى المصابين بالتشمع باختلاف السبب المؤدي له

2-3-5- دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار فيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع:

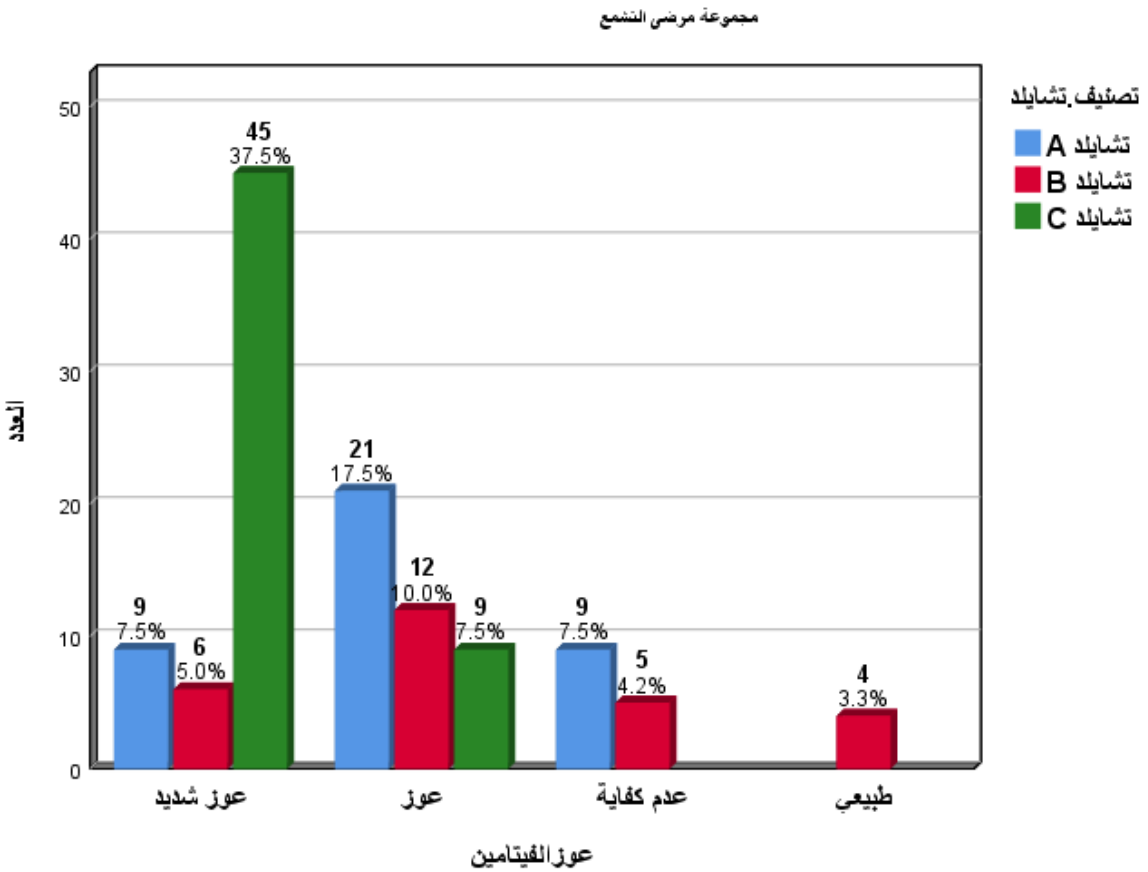
الطريقة الأولى:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi-Square للاستقلال بتطبيق إحصائية (Chi-Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) وشدة المرض الكبدي (تشايلد A، تشايلد B، تشايلد C) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Crosstabulation (عيار فيتامين دال وشدة المرض الكبدي)							Chi- Square test	
			شدة المرض الكبدي			المجموع	Chi-Square value	p.value
			تشايلد A	تشايلد B	تشايلد C			
عوز الفيتامين دال	عوز شديد	العدد	9	6	45	60	57.168	0.000
		% من عوز الفيتامين	15%	10%	75%	100%		
		% من شدة المرض الكبدي	23.1 %	22.2 %	83.3 %	50%		
		% من المجموع	7.5%	5%	37.5 %	50%		
	عوز	العدد	21	12	9	42		
		% من عوز الفيتامين	50%	28.6 %	21.4 %	100%		
		% من شدة المرض الكبدي	53.8 %	44.4 %	16.7 %	35%		
		% من المجموع	17.5 %	10%	7.5%	35%		
	عدم كفاية	العدد	9	5	0	14		
		% من عوز الفيتامين	64.3 %	35.7 %	0%	100%		
		% من شدة المرض الكبدي	23.1 %	18.5 %	0%	11.7 %		
		% من المجموع	7.5%	4.2%	0%	11.7 %		
	طبيعي	العدد	0	4	0	4		
		% من عوز الفيتامين	0%	100%	0%	100%		
		% من شدة المرض الكبدي	0%	14.8 %	0%	3.3%		
		% من المجموع	0%	3.3%	0%	3.3%		

الجدول (18) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال و وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث إن $(\chi^2 = 57.168 , p.value = 0.000 < 0.05)$ ، ومن الممكن أن نلاحظ بأن أعلى نسبة كانت للمرضى الذين كانوا لديهم عوز شديد بفيتامين دال، وكان تصنيف شدة المرض لديهم تشايلد C، والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل (15) التمثيل البياني لتوزع المرضى بحسب عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع

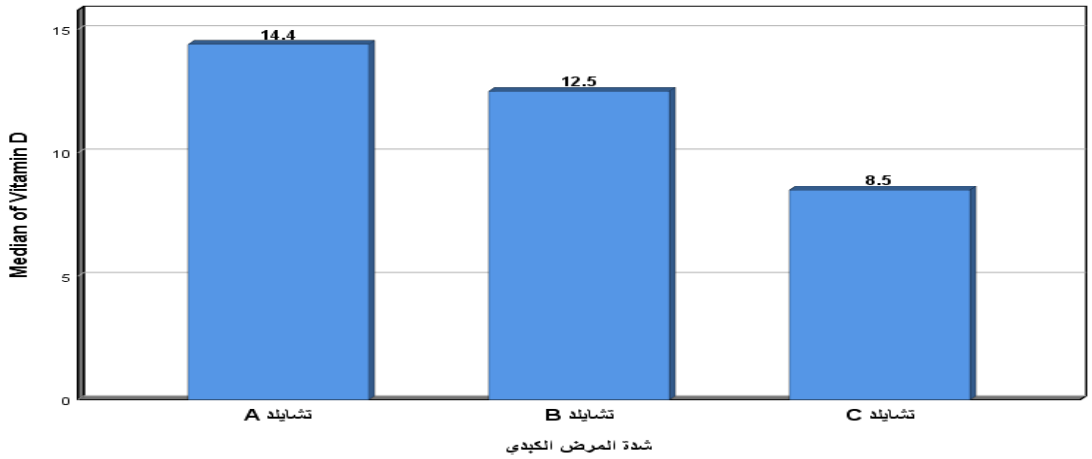
الطريقة الثانية:

دُرست في هذه الطريقة الفروق الإحصائية لعيار فيتامين دال بين مجموعات المرضى باختلاف شدة المرض الكبدي (تشايلد A، تشايلد B، تشايلد C) عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، وذلك من خلال تطبيق اختبار Kruskal–Wallis Test لثلاث عينات مستقلة من خلال احصائيته (H) وذلك لكون عينات الدراسة لا تتوزع طبيعياً وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

		Group Statistics for Vitamin D			Kruskal–Wallis H–test	
	شدة المرض الكبدي	N	Median	Rang	*H*–test value	p–value
مرضى التشمع	تشايلد A	39	14.4	3.8 – 29.3	32.346	0.000
	تشايلد B	27	12.5	6.7 – 32		
	تشايلد C	54	8.5	4.7 – 18.6		

الجدول (19) الإحصاءات الوصفية لعيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى باختلاف شدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع، مع نتائج الاختبار

تبين من الجدول السابق وجود فروق ذات دلالة إحصائية لعيار فيتامين دال بين مجموعات المرضى باختلاف شدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث إن $(H = 32.346 \; ; p.value = 0.000 < 0.05)$، ومجموعة مرضى " تشايلد C " كانت لديها أدنى معيار لفيتامين دال مقارنة بمجموعة مرضى "تشايلد A"حيث أن $(p.value = 0.000 < 0.05)$ ومع مجموعة مرضى "تشايلد B" حيث أن $(p.value = 0.000 < 0.05)$.



الشكل (16) التمثيل البياني بالأعمدة لوسط عيار فيتامين دال عند مجموعات المرضى المصابين بالتشمع باختلاف شدة المرض الكبدي

2-3-6-تنبؤ قيمة فيتامين دال في التشمع:

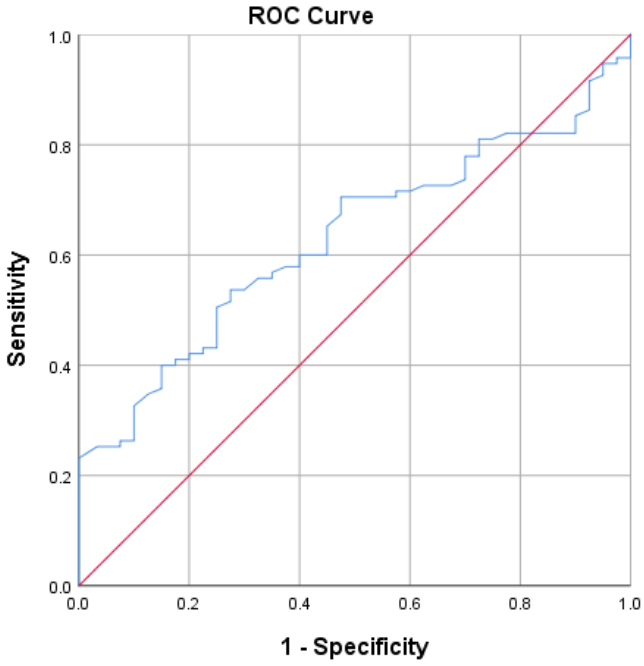
استُخدم تحليل خصائص تشغيل جهاز الاستقبال Receiver operating characteristic (ROC) لاستكشاف تنبؤ عيار فيتامين دال عند مرضى التشمع.

أُجري منحنى ROC لاستكشاف ذلك بواسطة التنبؤ بأفضل نقطة قطع، وحساب الحساسية والنوعية لهذه النقطة والجدول التالي يوضح نقاط القطع والقيم المرتبطة بها:

Criterion	Vitamin D
cutoff	**14.85**
Sensitivity	0.505
Specificity	0.75
AUC	0.629
95%CI for AUC	0.579 – 0.676
P.value	**0.000**
Youden's Index	0.255

الجدول (20) صلاحية التنبؤ بقيم الفيتامين دال في التشمع

وبناءً على تحليلات ROC لعيار فيتامين دال من الجدول السابق تبين وجود تنبؤ جيد وذي دلالة إحصائية لتنبؤ مستويات الفيتامين دال عند مرضى التشمع وكانت أفضل تقاطع له هي 14.85 بحساسية 50.5% ونوعية 75% حيث إن المساحة تحت المنحني بلغت $AUC = 0.629$ -وكلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المقياس المستخدم- بدلالة إحصائية $(p.value = 0.000 < 0.05)$ وبمجال ثقة 95% حول المساحة [0.579 – 0.676] بمعنى أن عيار فيتامين دال يكون عند مرضى التشمع على الأغلب تحت 14.85 نانوغرام/مل.



الشكل (17) مخطط Roc للصلاحية التنبؤية لعيار فيتامين دال عند مرضى التشمع

2-3-7- دراسة العلاقة بين مجموعة المتغيرات (الجنس، العمر، عيار فيتامين دال) والإصابة بالتشمع:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق انحدار لوجيستي متعدد (Multivariate Logistic Regression) من أجل الحصول على نموذج يحلل تأثير عدة متغيرات مستقلة في الإصابة بالتشمع (المتغير التابع) -أي يتنبأ بالتشمع - نسميه (Multivariate Model).

وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

Multivariate Model	OR	95% CI	p.value
الجنس (الأنثى مقابل الذكر)	1.023	0.665 – 1.574	0.917
العمر	1.023	1.009 – 1.037	0.001
عيار فيتامين دال	0.951	0.931 – 0.972	0.000

الجدول (21) نتائج الانحدار اللوجيستي المتعدد للتنبؤ بالتشمع

أدخلت المتغيرات (الجنس، العمر، عيار فيتامين دال) في نموذج (Multivariate Model) فتبين وجود دلالة إحصائية لمعدل أرجحية متناقص للتشمع بازدياد عيار فيتامين دال كون $(OR = 0.951 < 1,\ p.value = 0.000 < 0.05)$ ووجود دلالة إحصائية لمعدل أرجحية متزايد للتشمع بازدياد العمر كون $(OR = 1.023 > 1,\ p.value = 0.001 < 0.05)$، وانعدام دلالة إحصائية لتأثير الجنس في التشمع كون $(p.value = 0.917 > 0.05)$.

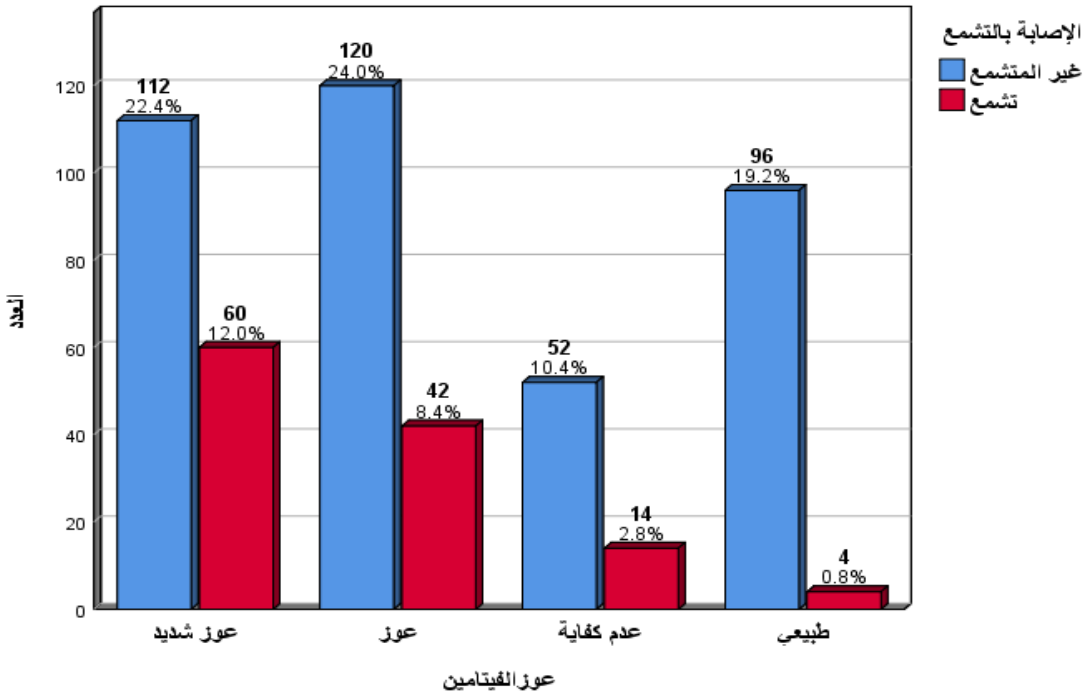
2-3-8- دراسة العلاقة الإحصائية بين مستوى عيار فيتامين دال والتشمع:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شديد) والإصابة بالتشمع، وكانت النتائج:

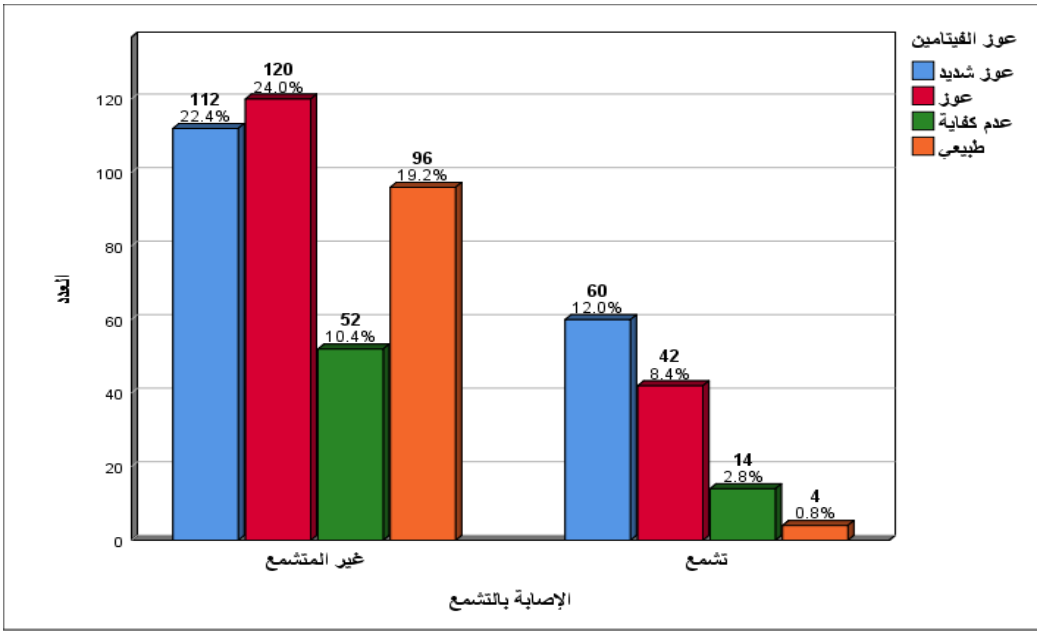
عيار فيتامين دال والإصابة بالتشمع Crosstabulation						Chi- Square test	
			مجموعتي المرضى		المجموع	Chi-Square value	p.value
			غير متشمع	متشمع			
عوز الفيتامين دال	عوز شديد	العدد	112	60	172	33.711	0.000
		% من مجموعتي المرضى	29.5%	50 %	34.4%		
	عوز	العدد	120	42	162		
		% من مجموعتي المرضى	31.6%	35%	32.4%		
	عدم كفاية	العدد	52	14	66		
		% من مجموعتي المرضى	13.7%	11.7%	13.2%		
	طبيعي	العدد	96	4	100		
		% من مجموعتي المرضى	25.3%	3.3%	20%		
المجموع		العدد	380	120	500		
		% من مجموعتي المرضى	100%	100%	100%		

الجدول (22) التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عيار فيتامين دال والإصابة بالتشمع مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين D والإصابة بالتشمع حيث إن($\chi^2 = 33.711 , p.value = 0.000 < 0.05$) إذ بلغت نسبة مرضى التشمع الذي يعانون عوز/ عدم كفاية فيتامين د 96.7% من مجموع مرضى التشمع في الدراسة، من ضمنهم 50% يعانون عوزاً شديداً، 35% يعانون عوزاً، 11.7% يعانون عدم كفاية. في حين بلغت نسبة المرضى الذين يعانون عوز/ عدم كفاية فيتامين دال وليس لديهم تشمع 74.8% من مجموع المرضى غير المتشمعين، من ضمنهم 29.5% يعانون عوزاً شديداً، 31.6% يعانون عوزاً، 13.7% يعانون عدم كفاية.



الشكل (18) التمثيل البياني لنسبة توزع المرضى بحسب عيار فيتامين D وعلاقته بالتشمع



الشكل (19) التمثيل البياني لنسبة توزع المرضى بحسب التشمع وعلاقته بعيار الفيتامين دال.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات الأخرى:

- وجود فروق ذات دلالة إحصـــائية في عيار فيتامين دال بين مجموعتي المرضـــى المصـــابين وغير المصـــابين بالتشـمع إذ يمكننا القول بإن عيار فيتامين دال كان أقل عند مجموعة مرضـى "التشـمع" مقابل مجموعة مرضـى "غير التشمع" بدلالة إحصـائية $(p.value = 0.000 < 0.05)$ وذلك يتوافق مع نتائج دراسة Arteh وزملائه التي نشـرت عام 2010 في الولايات المتحدة الأميركية [100] ودراسـة Malham, M التي أجريت في الدنمارك [101]
- انعدام وجود علاقة خطية ذات دلالة إحصـــائية بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعة المرضـــى غير المصـابين بالتشـمع حيث إن $(p.value = 0.9 > 0.05)$ وهو ما يناقض الدراسـات العالمية التي وجدت أن مسـتويات الفيتامين دال تكون أقل عند الشـباب مقارنة بالمسـنين مثل دراسـة Wang, L. K التي أجريت عام 2020 [75]، قد يرجع هذا الاختلاف إلى خصـوصـية مجتمع الدراسـة، إذ يميل المسـنون لدينا إلى البقاء في المنازل على عكس الشـباب، وهذا يقلل من فرصـة توليد الفيتامين دال عبر تعرض الجلد للأشـعة فوق البنفسـجية، أضف إلى ذلك أن دراسة Wang, L. K لها خصوصية كونها أجريت على مجتمع العاملين في المكاتب.
- وجود فروق ذات دلالة إحصـــائية للأعمار بين مجموعات المرضـــى باختلاف عوز فيتامين دال (عدم كفاية، طبيعي، عوز، عوز شـديد) عند مجموعة المرضـى المصـابين بالتشـمع، حيث إن هذا الفرق كان لصـالح مجموعة مرضى "العوز الشديد" حيث إن المسنين فوق 65 سنة يعانون عوزاً شديداً أكثر.
- وجود علاقة خطية عكسـية ضـعيفة ذات دلالة إحصـائية بين عيار فيتامين دال والعمر عند مجموعة المرضـى المصـابين بالتشمع حيث أن $(p.value = 0.004 < 0.05)$ وهذا يدل على أنه كلما ازداد العمر نقص فيتامين دال وبالعكس.
- عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصـــائية بين عيار فيتامين دال والجنس عند مجموعة المرضـــى المصـــابين وغير المصـــابين بالتشـــمع حيث إن $(p.value = 0.001 < 0.05)$، وهذا يناقض الدراســات العالمية المجراة مثل

دراسة Muscogiuri, G وزملائه الحشدية التي أجريت في إيطاليا عام 2019 [77] وقد يعود ذلك إلى اختلاف مجتمع الدراسة.

- عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال والسبب المؤدي للتشمع عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث إن $(p.value = 0.325 > 0.05)$، وهذا ما يتوافق مع الدراسات العالمية التي وجدت أن عوز الفيتامين دال عند مرضى الداء الكبدي المزمن يحدث بغض النظر عن السبب المؤدي للتشمع كما في دراسة Malham, M وزملائه [101] ودراسة Rode, A وزملائه التي أجريت في أستراليا[111] ومن الممكن أن نلاحظ في دراستنا أن أعلى نسبة كانت للمرضى الذين كان لديهم عوز شديد بفيتامين دال وكان سبب التشمع مجهولاً.
- وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عيار فيتامين دال و وشدة المرض الكبدي عند مجموعة المرضى المصابين بالتشمع حيث أن $(p.value = 0.000 < 0.05)$، ومن الممكن أن نلاحظ بأن أعلى نسبة كانت للمرضى الذين كانوا لديهم عوز شديد بفيتامين دال وكانت تصنيف شدة المرض لديهم تشايلد C، وهو ما يتوافق مع الدراسات العالمية المجراة في هذا الخصوص مثل دراسة Wang, J. B وزملائه التي نشرت عام 2013 [106] ودراسة Stokes, C. S التي نشرت في ألمانيا عام 2014 [107] ودراسة Trepo, E وزملائه[108]، فضلاً عن دراستي Masuda, S [109] وزملائه و Kubesch, A وزملائه[110]، وهذا يسوّغ البدء بتعويض الفيتامين دال عند مرضى التشمع وذلك ما يتوافق مع توصيات الجمعية الأوروبية التي توصي بتعويض الفيتامين دال في جميع أمراض الكبد الركودية[116]
- تبين أن عيار فيتامين دال يكون عند مرضى التشمع على الأغلب تحت 15 نانوغرام/ مل

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

1-عوز الفيتامين دال أشيع عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين.

2-عوز الفيتامين دال أشيع عند المسنين المتشمعين مقارنة بالأعمار الأقل.

3-عوز الفيتامين دال أشد عند مرضى التشمع مع انكسار المعاوضة الكبدية (تشايلد C) منه عند مرضى التشمع دون انكسار معاوضة.

4-عيار فيتامين دال يكون عند مرضى التشمع على الأغلب تحت 15 نانوغرام/ مل

5-لا علاقة بين السبب المؤدي للتشمع أو الجنس ومستويات عوز الفيتامين دال.

التوصيات:

شيوع عوز فيتامين دال عند المرضى المصابين بالتشمع مقارنةً بالمرضى غير المتشمعين في سوريا، مع وجود نسبة عوز أشد وأعلى عند مرضى التشمع مع انكسار المعاوضة الكبدية (تشايلد C) والمتقدمين في السن المتشمعين، وهذا يقترح طلب إجراء معايرة فيتامين دال في الدم عند جميع مرضى التشمع والبدء بتعويضه في حال عوزه، وهذا يوحي بأن العوز الشديد لفيتامين د يترافق مع مستويات أعلى من المراضة والوفيات عند مرضى التشمع.

الاعتبارات الأخلاقية:

نموذج الموافقة المستنيرة التي أعطيت للمرضى:

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات الخاصة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأود ان اؤكد لكم أن هذه المعلومات ستبقى سرية، ولا يمكن لأحد من غير المشاركين في البحث أن يطلع عليها، وسيّرمّز المشاركون والمشاركات بإعطائهم ارقاماً دون ذكر أسمائهم.

وكذلك أتعهد بعدم اجراء أي استقصاء غير ضروري لتقويم حالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو إجراء أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو دون قصد.

وأود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أي تعويضات أو أي مقابل مادي، وإن رفض المشاركة ليس له أي تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

الموافقة على المشاركة: لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعا أن أكون مشاركا في هذا البحث وأدرك أنني املك الفرصة لأي استفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء ومن دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

اسم المريض الثلاثي: .....

الرقم المتسلسل للمشارك: .....

التوقيع: .....

- بالنسبة إلى الأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرح هدف البحث لهم وأُخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلاتهم.

الاستبيان:

أقوم أنا الباحث عمر حصوة بصفتي طالب دراسات عليا في كلية الطب البشري جامعة دمشق، بالطلب من السادة المقدم لهم الاستبيان أن يقوموا –متفضلين– بالإجابة عن الأسئلة بكل صدق وشفافية وبأمانة تامة؛ حيث تساعد إجاباتهم في الخروج بنتائج علمية مهمة حول نسبة انتشار عوز الفيتامين دال عند مرضى التشمع مقارنة بغير المتشمعين وعلاقة ذلك بالعمر والجنس والسبب المؤدي للتشمع وشدة المرض الكبدي.

مع العلم أنه يمكن للمبحوث عدم الإفصاح عن هويته في الإجابة؛ مما يمكنه من الإجابة بحرية تامة.

البيانات الديموغرافية للمبحوث

الاسم: ..... (اختياري)

الجنس: ..... العمر: .....

هل تعاني من أي مما يلي: ورم خبيث مشخص سابقاً، قصور كلوي مزمن، ارتفاع نسبة الكالسيوم في الدم، مرض رئوي أو قلبي أو التهاب (يرجى وضع إشارة صح في المكان المناسب):

نعم: لا: لا أعلم:

هل تم قبولك خلال الشهر السابق إلى وحدة العناية المشددة.

نعم: لا:

المراجع

1. Heaney, R.P., *The Vitamin D requirement in health and disease.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. **97**(1-2): p. 13-9.
2. Vanoirbeek, E., et al., *The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)$_2$D$_3$.* Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism, 2011. **25**(4): p. 593-604.
3. Ramagopalan, S.V., et al., *A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution.* Genome Res, 2010. **20**(10): p. 1352-60.
4. Lowe, K.E., A.C. Maiyar, and A.W. Norman, *Vitamin D-mediated gene expression.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 1992. **2**(1): p. 65-109.
5. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689s-96s.
6. Haddad, J.G., *Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both?* N Engl J Med, 1992. **326**(18): p. 1213-5.
7. Binkley, N., et al., *Low vitamin D status despite abundant sun exposure.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2130-5.
8. Terushkin, V., et al., *Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes.* J Am Acad Dermatol, 2010. **62**(6): p. 929.e1-9.
9. Holick, M.F., J.A. MacLaughlin, and S.H. Doppelt, *Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator.* Science, 1981. **211**(4482): p. 590-3.
10. Holick, M.F., *Vitamin D: A millenium perspective.* J Cell Biochem, 2003. **88**(2): p. 296-307.
11. Singh, S. and B. Bajorek, *Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy.* Pharm Pract (Granada), 2014. **12**(4): p. 489.
12. Berger, M.M., et al., *Micronutrient Deficiencies in Medical and Surgical Inpatients.* J Clin Med, 2019. **8**(7).
13. Zierold, C., H.M. Darwish, and H.F. DeLuca, *Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(3): p. 900-2.
14. Zehnder, D., et al., *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney.* J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(12): p. 2465-73.
15. Kawashima, H., S. Torikai, and K. Kurokawa, *Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78**(2): p. 1199-203.
16. Takeyama, K., et al., *25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis.* Science, 1997. **277**(5333): p. 1827-30.
17. van Driel, M., et al., *Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization.* J Cell Biochem, 2006. **99**(3): p. 922-35.
18. Hewison, M., et al., *Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. **103**(3-5): p. 316-21.
19. Portale, A.A., B.P. Halloran, and R.C. Morris, Jr., *Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men.* J Clin Invest, 1989. **83**(5): p. 1494-9.
20. Prié, D. and G. Friedlander, *Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system.* Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(9): p. 1717-22.

21. Christakos, S., et al., *Vitamin D: metabolism.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 243-53, table of contents.
22. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* J Clin Invest, 2006. **116**(8): p. 2062-72.
23. Holick, M.F., *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health.* Mayo Clin Proc, 2006. **81**(3): p. 353-73.
24. Dawson-Hughes, B., et al., *Estimates of optimal vitamin D status.* Osteoporos Int, 2005. **16**(7): p. 713-6.
25. Mishal, A.A., *Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women.* Osteoporos Int, 2001. **12**(11): p. 931-5.
26. Ganji, V., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006.* Am J Clin Nutr, 2011. **94**(1): p. 225-33.
27. Sedrani, S.H., *Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region.* Ann Nutr Metab, 1984. **28**(3): p. 181-5.
28. McGrath, J.J., et al., *Vitamin D insufficiency in south-east Queensland.* Med J Aust, 2001. **174**(3): p. 150-1.
29. El-Hajj Fuleihan, G., et al., *Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren.* Pediatrics, 2001. **107**(4): p. E53.
30. Marwaha, R.K., et al., *Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India.* Am J Clin Nutr, 2005. **82**(2): p. 477-82.
31. Pilz, S., et al., *Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men.* Horm Metab Res, 2011. **43**(3): p. 223-5.
32. Bouillon, R., et al., *Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.* Endocr Rev, 2008. **29**(6): p. 726-76.
33. Rosen, C.J., et al., *The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement.* Endocr Rev, 2012. **33**(3): p. 456-92.
34. Kupferschmidt, K., *Uncertain verdict as vitamin D goes on trial.* Science, 2012. **337**(6101): p. 1476-8.
35. Bouillon, R., et al., *Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. E1283-304.
36. Bouillon, R., et al., *Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions.* Endocr Rev, 2019. **40**(4): p. 1109-1151.
37. Plotnikoff, G.A. and J.M. Quigley, *Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(12): p. 1463-70.
38. Wicherts, I.S., et al., *Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2058-65.
39. Beaudart, C., et al., *The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 4336-45.
40. Sanders, K.M., et al., *Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial.* Jama, 2010. **303**(18): p. 1815-22.
41. Merlino, L.A., et al., *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 72-7.
42. Bikle, D.D., *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.* Chem Biol, 2014. **21**(3): p. 319-29.

43. McCullough, M.L., et al., *Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts.* J Natl Cancer Inst, 2019. **111**(2): p. 158-169.
44. Ahn, J., et al., *Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(11): p. 796-804.
45. Gilbert, R., et al., *Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis.* Cancer Causes Control, 2011. **22**(3): p. 319-40.
46. Bauer, S.R., et al., *Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies.* Medicine (Baltimore), 2013. **92**(3): p. 123-131.
47. Shui, I.M., et al., *Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study.* J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(9): p. 690-9.
48. Feskanich, D., et al., *Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. **13**(9): p. 1502-8.
49. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(19): p. 1466-74.
50. Gorham, E.D., et al., *Vitamin D and prevention of colorectal cancer.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. **97**(1-2): p. 179-94.
51. Garland, C.F., et al., *The role of vitamin D in cancer prevention.* Am J Public Health, 2006. **96**(2): p. 252-61.
52. Giovannucci, E., et al., *Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(7): p. 451-9.
53. Lange, N.E., et al., *Vitamin D, the immune system and asthma.* Expert Rev Clin Immunol, 2009. **5**(6): p. 693-702.
54. Gale, C.R., et al., *Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes.* Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(1): p. 68-77.
55. Sinclair, D., et al., *Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(11): p. Cd006086.
56. Jolliffe, D.A., et al., *Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials.* Thorax, 2019. **74**(4): p. 337-345.
57. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis.* Health Technol Assess, 2019. **23**(2): p. 1-44.
58. Theodoratou, E., et al., *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.* Bmj, 2014. **348**: p. g2035.
59. Takiishi, T., et al., *Vitamin D and diabetes.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 419-46, table of contents.
60. Snijder, M., et al., *To: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. Diabetologia 48:1247-1257.* Diabetologia, 2006. **49**(1): p. 217-8.
61. Zipitis, C.S. and A.K. Akobeng, *Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Arch Dis Child, 2008. **93**(6): p. 512-7.
62. Dong, J.Y., et al., *Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies.* Nutrients, 2013. **5**(9): p. 3551-62.
63. Vimaleswaran, K.S., et al., *Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts.* PLoS Med, 2013. **10**(2): p. e1001383.

64. Eyles, D.W., et al., *Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development.* Psychoneuroendocrinology, 2009. **34 Suppl 1**: p. S247-57.
65. Holmøy, T. and S.M. Moen, *Assessing vitamin D in the central nervous system.* Acta Neurol Scand Suppl, 2010(190): p. 88-92.
66. McGrath, J., *Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders?* Med Hypotheses, 2001. **56**(3): p. 367-71.
67. Balion, C., et al., *Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis.* Neurology, 2012. **79**(13): p. 1397-405.
68. Anglin, R.E., et al., *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.* Br J Psychiatry, 2013. **202**: p. 100-7.
69. Li, G., et al., *Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 757-67.
70. Stokes, C.S., et al., *Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease.* Clin Nutr, 2016. **35**(4): p. 950-7.
71. Finkelmeier, F., et al., *Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0132119.
72. Chowdhury, R., et al., *Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies.* Bmj, 2014. **348**: p. g1903.
73. LeBlanc, E.S., et al., *Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med, 2015. **162**(2): p. 109-22.
74. Ginde, A.A., et al., *Early High-Dose Vitamin D(3) for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients.* N Engl J Med, 2019. **381**(26): p. 2529-2540.
75. Wang, L.K., et al., *Age, Gender and Season Are Good Predictors of Vitamin D Status Independent of Body Mass Index in Office Workers in a Subtropical Region.* Nutrients, 2020. **12**(9).
76. Verdoia, M., et al., *Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(5): p. 464-70.
77. Muscogiuri, G., et al., *Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study.* Nutrients, 2019. **11**(12).
78. Anthony, P.P., et al., *The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization.* J Clin Pathol, 1978. **31**(5): p. 395-414.
79. Wong, R.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States.* Gastroenterology, 2015. **148**(3): p. 547-55.
80. Heidelbaugh, J.J. and M. Bruderly, *Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation.* Am Fam Physician, 2006. **74**(5): p. 756-62.
81. Turk, T., et al., *Attitudes, barriers, and practices toward research and publication among medical students at the University of Damascus, Syria.* Avicenna J Med, 2018. **8**(1): p. 24-33.
82. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis.* Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-51.
83. Konikoff, F. and E. Theodor, *Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis?* J Clin Gastroenterol, 1986. **8**(6): p. 669-72.
84. Angeli, P., et al., *Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship.* Hepatology, 1996. **23**(2): p. 264-73.
85. Abrams, G.A., J. Concato, and M.B. Fallon, *Muscle cramps in patients with cirrhosis.* Am J Gastroenterol, 1996. **91**(7): p. 1363-6.
86. Baskol, M., et al., *The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients.* J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(6): p. 524-9.

87. Mehta, S.S. and M.B. Fallon, *Muscle cramps in liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(11): p. 1385-91; quiz e80.
88. Foutch, P.G., et al., *Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices.* Am J Gastroenterol, 1988. **83**(7): p. 723-6.
89. Zaman, A., et al., *Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease.* Am J Gastroenterol, 1999. **94**(11): p. 3292-6.
90. Dutta, S.K., et al., *Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients.* Gastroenterology, 1989. **96**(2 Pt 1): p. 510-8.
91. Epstein, O., R. Dick, and S. Sherlock, *Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease.* Gut, 1981. **22**(3): p. 203-6.
92. Mills, P.R., et al., *A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis.* Clin Radiol, 1981. **32**(3): p. 297-302.
93. Burra, P., et al., *Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure?* Transplantation, 2010. **89**(12): p. 1425-9.
94. Pirovino, M., et al., *Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations.* Klin Wochenschr, 1988. **66**(7): p. 298-302.
95. Bonacini, M., et al., *Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection.* Am J Gastroenterol, 1997. **92**(8): p. 1302-4.
96. Lok, A.S., et al., *Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort.* Hepatology, 2005. **42**(2): p. 282-92.
97. Udell, J.A., et al., *Does this patient with liver disease have cirrhosis?* Jama, 2012. **307**(8): p. 832-842.
98. Compston, J.E., *Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease.* Gut, 1986. **27**(9): p. 1073-90.
99. Kumar, R., *Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D.* Ann Intern Med, 1983. **98**(5 Pt 1): p. 662-3.
100. Arteh, J., S. Narra, and S. Nair, *Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease.* Dig Dis Sci, 2010. **55**(9): p. 2624-8.
101. Malham, M., et al., *Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(7): p. 922-5.
102. Guo, G.Y., et al., *Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis.* Aliment Pharmacol Ther, 2015. **42**(2): p. 221-30.
103. Stokes, C.S., et al., *Vitamin D in chronic liver disease.* Liver Int, 2013. **33**(3): p. 338-52.
104. Chiu, K.C., et al., *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.* Am J Clin Nutr, 2004. **79**(5): p. 820-5.
105. Han, Y.P., et al., *Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials.* J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28 Suppl 1**: p. 49-55.
106. Wang, J.B., et al., *Association between serum 25(OH) vitamin D, incident liver cancer and chronic liver disease mortality in the Linxian Nutrition Intervention Trials: a nested case-control study.* Br J Cancer, 2013. **109**(7): p. 1997-2004.
107. Stokes, C.S., et al., *Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis.* Eur J Clin Invest, 2014. **44**(2): p. 176-83.
108. Trepo, E., et al., *Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease.* J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 344-50.
109. Masuda, S., et al., *Concentrations of vitamin D-binding protein and vitamin D metabolites in plasma of patients with liver cirrhosis.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 1989. **35**(4): p. 225-34.

110. Kubesch, A., et al., *Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study.* PLoS One, 2018. **13**(11): p. e0207162.
111. Rode, A., S. Fourlanos, and A. Nicoll, *Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease.* Gastroenterol Clin Biol, 2010. **34**(11): p. 618-20.
112. Geier, A., et al., *Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study.* Scand J Gastroenterol, 2018. **53**(9): p. 1114-1120.
113. Petta, S., et al., *Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C.* Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1158-67.
114. Bitetto, D., et al., *Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C.* Hepatology, 2011. **53**(4): p. 1118-26.
115. Assa, A., et al., *Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation.* J Infect Dis, 2014. **210**(8): p. 1296-305.
116. Backstedt, D., et al., *25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response.* Ann Gastroenterol, 2017. **30**(3): p. 344-348.

Abstract

Background: Some previous studies found a relationship between vitamin D deficiency and cirrhosis. Vitamin D levels found to be lower in patients with cirrhosis, and other studies showed a relationship between vitamin D levels and the severity of liver disease in people with cirrhosis.

Aim: Determining the prevalence of vitamin D deficiency or insufficiency in patients with cirrhosis and comparing it with individuals without cirrhosis.

Determining the degree of association between vitamin D levels with the severity of liver disease in patients with cirrhosis, as well as with the pathogenesis of cirrhosis.

Materials and Methods

In a case-control, study on 120 individuals had cirrhosis (they were the case group), 380 individuals did not have cirrhosis (they were the control group). The data was analyzed using the statistical program SPSS version 23. The data was collected and unloaded, and a statistical description of the sample was given, representing them in tables and studying the relationship between the variables.

Results:

The prevalence of vitamin D deficiency / insufficiency in patients with cirrhosis was 96.5%, which is higher than in individuals without cirrhosis (P value < 0.005), where the percentage was 75.3%. The study also shows that vitamin D levels are lower in advanced-age cirrhotic patients. The study also shows that vitamin D deficiency is more

common and more severe in patients with decompensated liver cirrhosis than in patients with compensation cirrhosis. The pathogenesis mechanism that causing cirrhosis and gender have not correlation with vitamin D levels.

Conclusions: there is a positive relationship between vitamin D deficiency and cirrhosis, low levels of vitamin D are significantly associated with an increase in the severity of liver disease, and there is a positive relationship between vitamin D deficiency and advanced age.

Key words: Vitamin D, cirrhosis, liver disease, vitamin D deficiency.