الجمهوريّة العربيّة السّوريّة

وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشري

قسم الأمراض الباطنة

# العلاقة بين استخدام السيتاغليبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري النمط الثاني

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدّراسات العليا

**راما احمد ابوشعر**

إشراف الأستاذ الدّكتور

**مازن مصري زاده**

كلية الطبّ البشريّ – جامعة دمشق

2022 م

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal

Medicine

# The Relationship Between the Use of Sitagliptin and the Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the

Degree of Master in Internal Medicine

By

**Rama Ahmad Abu Shaer**

Supervisor

**Prof. Mazen Masry Zadah**

2022

# قرار لجنة الحكم

# تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنّ كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنّني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الرسالة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنّه لا يوجد أيّ جزء من هذه الرسالة مقتبس من عمل علمي آخر، أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة أو أيّ معهد تعليمي داخل الجمهوريّة العربيّة السوريّة أو خارجها.

الاسم والتوقيع

# شكر وتقدير

اعترافاً بالجميل.....

إلى صاحب العلم الوفير، والخُلُق الجميل، الذي رعاني بحسن توجيهه وإرشاده **الأستاذ الدكتور مازن مصري زاده** المشرف على هذه الرسالة بجهوده المتواصلة في خدمة البحث العلمي، والذي كان لفيض تجربته الطويلة الأثر في وضعي على الطريق لإتمام هذه الرسالة.

الشكر لجميع المدرسين في قسم الأمراض الباطنة في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

# الإهداء

إلى من بحمده تتم الصالحات وبفضله تُنال الأعطيات وبرحمته تُرفع الدرجات... خالقي ومولاي...

إلى من بالصلاة والسلام عليه تُرفع الدعوات وتُسمع ببركتها أجمل بشرى وأحلى كلام.. من تشغف به القلوب وتهيم به الأرواح.. شفيعنا رسول الله صلى الله عليه وسلم

**خالقي وشفيعنا رسول الله**

إلى موطني الحبيب.. من عرفته بقلبي.. ولا زلت أعرفه.. النور الذي يوصل للغايات...

إلى من أرجو الله أن يجزيه عنا كل خير.. ويجمعنا معه بكل خير وعافية...

إليك يا من بحضورك تتلاشى أوهام الخطرات وبمعيتك تفتح الطرقات ومن بريق عينيك أستقرئ قدوم انتصاري....

وإلى من غرس حب العلم في قلبي وبسر دعائه أنار دربي...

إلى من قال فينا.. ورداتي.. فسقانا بالحب والحنان وأوصانا بالرحمة والسلام...

**قرة عيني وأبي**

إلى الطبيبة الأم... من أعطتنا من روحها... ورعتنا بحنانها...

وحفظتنا بدعائها ... وأودعتنا بقلبها... وسقتنا بفيض سرورها...

وإلى من أخذت بيدي من أول خطوة... فكانت الوفا الحبيب مع البشر الكريم...

شواطئ الأمان في بحر الحياة الصاخب...

وإلى من كان نجاحي وتفوقي هدفها وغاية مُناها... فكانت الفارس المناوب في الامتحانات والأزمات...

إليكم يا من يعجز قلبي ولساني وكلّي عن شكركم...

**طبيبتي وأمي**

إلى من سطرنا معاً دفاتر الطفولة وريعان الشباب...

إلى أميرتنا الجميلة العزيزة الرؤوف..

وفاطمتنا اللطيفة الطبيبة الشغوف..

وسلامنا الحنون ختامنا ومسكنا...

إليكم يا أزهاري الغاليات...

**أخواتي: أميرة، د.فاطمة، سلام**

إلى من أفخر بوجودهم بجانبي... إلى من أشدّ بهم أزري.. وأقوي بهم عضدي..

إلى مُحمد خَيرُنا.. وقوّة بيتنا.. من تُوسِّم به خيراً وبراً..

وإلى عليٍّ العزيز.. الشّهم الكريم.. ابن أبيه وقطعة من قلبه..

**إخوتي: محمد خير، علي**

إلى من رزقني الله ودادهم وصحبتهم... إلى من عرفت معهم معاني الحب والصدق والإخاء...

إلى الأخوات الصادقات.. أنيسات الدرب.. وسكر الحياة...

أوقن أنّ وجودكم في حياتي لم يكن عبثاً... إنّما هدية من ربي...

**صادقاتي الغاليات الحبيبات**

إلى جميع الأقارب والأصدقاء.. إلى كل من وقف بجانبي وساندني بدعاء أو كلمة..

إلى كل من شجعني وكان له الدور الإيجابي في حياتي.. إلى مرضاي... شافاكم الله وعافاكم

شكراً لوجودكم في حياتي...

**ابنتكم راما**

# فهرس المحتويات

**قائمة المصطلحات والاختصارات**

**الملخص**

**الجزء التّمهيديّ**.....1

1. المقدمة.....1
2. مشكلة البحث.....2
3. التساؤلات.....2
4. هدف البحث.....2
5. أهمية البحث.....2
6. مسوغات البحث.....3
7. محددات البحث.....3
8. حدود البحث.....3
9. مناهج البحث وأدواته.....4
10. بعض الدراسات السابقة.....5
11. مكونات البحث.....7

**الجزء الأول: القسم النظري**.....8

**الفصل الأول: التطور الجنيني والتشريح وفيزيولوجيا البنكرياس**.....8

التطور الجنيني.....8

تشريح البنكرياس.....10

فيزيولوجية البنكرياس.....15

**الفصل الثاني: التهاب البنكرياس الحاد: التعريف، الأسباب، الآلية المرضية**.....18

التعريف والوبائيات.....18

الأسباب.....18

الآلية المرضية.....25

**الفصل الثالث: التهاب البنكرياس الحاد: التشخيص، الاختلاطات، العلاج، الإنذار**.....26

تشخيص التهاب البنكرياس الحاد.....26

علاج التهاب البنكرياس الحاد.....39

اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد.....41

الإنذار.....42

ملخص عن توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض الهضم في تدبير التهاب البنكرياس الحاد لعام 2013.....43

**الفصل الرابع: الداء السكري والسيتاغلبتين**.....46

الداء السكري Diabetes Mellitus.....46

السيتاغلبتين Sitagliptin.....49

**الجزء الثاني: القسم العملي**.....51

**الفصل الأول: خطة البحث**.....51

مقدمة البحث.....51

الإشكاليّة البحثيّة.....51

تساؤلات البحث.....52

هدف البحث.....52

أهمية البحث.....52

مواد الدراسة وطرائقها.....53

مراحل العمل.....54

الموارد المتاحة للبحث ومكانها.....55

الميزانية.....55

الاعتبارات الأخلاقية (Ethical Considerations) .....55

الاستبيان والموافقة المستنيرة.....56

**الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية والنتائج**.....59

أولاً: الدراسة العامة لعينة البحث.....59

الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical .....65

**الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية**.....72

**الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات**.....76

**المراجع**.....78

**Abstract**

# فهرس الجداول

جدول (1). أسباب التّهاب البنكرياس.....19

جدول (2). أسباب التّهاب البنكرياس حسب الشّيوع.....19

جدول(3). تصنيف التّهاب البنكرياس حسب الشّدّة.....33

جدول (4). معايير رانسون.....36

جدول (5). نسبة الوفيّات حسب معيار رانسون.....36

جدول (6). معايير تشخيص الداء السكري.....46

جدول (7). استمارة البحث.....56

جدول (8). متوسط عمر العينة.....59

جدول (9). توزّع المرضى حسب العمر.....59

جدول (10). توزّع المرضى حسب الجنس.....60

جدول (11). توزّع المرضى حسب تناول السيتاغلبتين.....60

جدول (12). توزّع المرضى حسب زمن بدء تناول السيتاغلبتين.....60

جدول (13). توزّع المرضى حسب الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين.....61

جدول (14). توزّع المرضى حسب تطور التهاب البنكرياس الحاد.....61

جدول (15). توزّع مرضى الالتهاب البنكرياس الحاد حسب السبب.....61

جدول (16). توزّع مرضى التهاب البنكرياس الحاد بحسب شدة الالتهاب حسب معايير أطلانطا.....62

جدول (17). توزّع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب الاختلاطات الموضعية.....63

جدول (18). توزّع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب قصور الأعضاء.....63

جدول (19). توزّع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب الحاجة لتداخل جراحي.....64

جدول(20). توزع المرضى بحسب حدوث الوفاة.....64

جدول (21). تأثير تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد.....65

جدول (22). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس.....66

جدول (23). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس.....66

جدول (24). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات.....67

جدول (25). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات.....68

جدول (26). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء.....68

جدول (27). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء.....69

جدول (28). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على الحاجة لإجراء تداخل جراحي.....70

جدول (29). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على الحاجة لإجراء تداخل جراحي.....70

جدول (30). لمحة عن دراسات المقارنة.....72

جدول (31). مقارنة عدد المرضى والعمر بين الدراسات.....73

جدول (32). الفرق في تطور التهاب البنكرياس الحاد بين مستخدمين السيتاغلبتين وغير المستخدمين.....74

# فهرس الأشكال

الشكل (1). دوران البرعم البطني والتحامه مع البرعم الظّهري.....9

الشكل (2). تشكل النّظام القنيوي للبنكرياس.....9

الشكل (3). علاقة البنكرياس التّشريحيّة مع مجاوراته.....12

الشكل (4). التّرويّة الدّمويّة للبنكرياس.....14

الشكل (5). علامة كولن + علامة تورنر.....27

الشكل (6). علامة العروة الحارسة + علامة قطع الكولون على صورة البطن البسيطة.....30

الشكل (7). إيكو للمرارة يظهر حصاة ضمنها مع ظل صدوي خلفها.....31

الشكل (8). CT يظهر التهاب بنكرياس نخري + كيسة بنكرياسية كاذبة.....32

# قائمة الاختصارات

| | | |
|---|---|---|
| PH | Potential of hydrogen | باهاء الدّم |
| ALT | Alanine transaminase | ناقل أمين ألانين |
| AST | Aspartate aminotransferase | ناقل أمين أسبارتات |
| GCS | Glasgow coma scale | مقياس غلاسكو للغيبوبة |
| DIS | Disseminated intervascular coagulation | التخثر المنتشر داخل الأوعية |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrome | متلازمة الشدة التنفسية الحادة |
| CT | Computerized tomography | التصوير الطبقي المحوري المحوسب |
| MRI | Magnetic resonance imaging | المرنان |
| BMI | Body mass index | مشعر كتلة الجسم |
| CRP | C-Reactive Protein | البروتين الارتكاسي C |
| SLE | Systemic Lupus Erythematosus | الذئبة الحمامية الجهازية |
| BUN | Blood urea nitrogen | نيتروجين بولة الدم |
| PDX1 | Pancreatic and duodenal homeobox 1 | البنكرياس والاثني عشر المثلية 1 |
| CCK | Cholecystokinin | كوليسيستوكينين |
| VIP | Vasoactive intestinal peptide | البيبتيد المعوي الفعال |
| PSTI | Pancreatic secretory trypsin inhibitor | مثبط تربسين البنكرياس الإفرازي |
| SPINK1 | Serine protease inhibitor, Kasal type | مثبط سيرين بروتياز نمط كازال |
| SIRS | Systemic inflammatory response syndrome | متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية |
| ERCP | Endoscopic retrograde cholangiopancreatography | التصوير الراجع للبنكرياس والطرق الصفراوية بالمنظار |

| | | |
|---|---|---|
| MRCP | Magnetic resonance cholangiopancreatography | تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي |
| CFTR | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator | منظم توصيل غشاء التليف الكيسي |
| TNF | Tumor necrosis factor | عامل النخر الورمي |
| PMN | Polymorphonuclear leukocytes | الكريات البيض متعددة النوى |
| TAP | Trypsinogen activation peptide | الببتيد المنشط للتربسينوجين |
| CMV | Cytomegalovirus | الفيروس المضخم للخلايا |
| HIV | Human immunodeficiency virus | فيروس عوز المناعة البشري |
| HBV | Hepatitis B virus | فيروس التهاب الكبد B |
| HSV | Herpes simplex virus | فيروس الحلأ البسيط |
| TTP | Thrombotic thrombocytopenic purpura | فرفرية نقص الصفيحات التخثرية |
| 5-ASA | 5-aminosalicylic acid | حمض 5–أمينوساليسيليك |
| IPMN | Intraductal papillary mucinous neoplasm | ورم مخاطي حليمي داخل قنوي |
| DPP-4 | Dipeptidyl peptidase-4 | ثنائي ببتيد الببتيداز–4 |
| GLP-1 | Glucagon like peptide-1 | الببتيد الشبيه بالغلوكاغون–1 |
| GIP | Glucose-dependent insulinotropic polypeptide | الغلوكوز المعتمد على عديد الببتيد الشبيه بالأنسولين |
| GFR | Glomerular filtration rate | معدل الترشيح الكبيبي |

# الملخص


## خلفية البحث

وجدت بعض الدراسات السابقة علاقة إيجابية بين استخدام السيتاغلبتين عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد، لا يعرف معرفة أكيدة فيما إذا كان يوجد علاقة إيجابية بينهما وهل هذه العلاقة تتعلق بزمن بدء استخدام السيتاغلبتين وجرعته التراكمية، وهل لها دور في حدوث الاختلاطات الموضعية وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عندهم.

## هدف البحث

تحديد نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني الذين يستخدمون السيتاغلبتين ومقارنتها بالأفراد الذين لم يتطور لديهم التهاب البنكرياس الحاد.

دراسة العلاقة بين زمن بدء استخدام السيتاغلبتين وجرعته التراكمية على خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات الموضعية وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

## المواد والطرائق

في دراسة حالة–شاهد على 376 مريضاً، 126 مريضاً تطور لديهم التهاب البنكرياس الحاد وهم مجموعة المصابين، 250 مريضاً لم يتطور لديهم التهاب البنكرياس الحاد وهم مجموعة المقارنة، وكان المشاركون في الدراسة هم الأفراد المشخص لهم الداء السكري من النمط الثاني ويستخدمون السيتاغلبتين كخافض للسكر أو خافضات سكر دم فموية أخرى، وقد استُعمل البرنامج الإحصائي SPSS الإصدار 25 في الدراسة الإحصائية إذ جُمعت البيانات، وفُرّغت، وأُعطيَ الوصف الإحصائي للعيّنة، ومُثّلت في جداول، ودُرِسَت العلاقة بين المتغيّرات.

**النتائج العلمية:**

بلغت نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند مستخدمي السيتاغلبتين (31.7%)، وهي أقل منها عند غير مستخدمين السيتاغلبتين (39.3%) حيث كانت (P-value=0.183)، وكانت أعلى نسبة إصابة واختلاطات وقصور أعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند زمن بدء استخدام السيتاغلبتين من 3 ل 7 سنوات دون أن نجد أي ارتباط ودلالة إحصائية هامة بينهم، وبالنسبة للجرعة التراكمية كانت أعلى نسبة إصابة واختلاطات عند جرعة أقل من (109500) ملغ، وأعلى نسبة قصور أعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند جرعة بين (109500 و 255500) ملغ ولم نجد أيضاً أي ارتباط ودلالة إحصائية هامة بينهم.

**الاستنتاجات**

لم نجد أي علاقة إيجابية بين استخدام السيتاغلبتين سواء حسب زمن بدء استخدامه وجرعته التراكمية على تطور الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وتطور حدوث الاختلاطات لديهم وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

**الكلمات الرئيسيّة (المفتاحيّة):** التهاب البنكرياس الحاد، السيتاغلبتين، الداء السكري من النمط الثاني.

# الجزء التّمهيديّ

## 1. المقدمة

التهاب البنكرياس الحاد هو عبارة عن حالة التهابية اسعافية تصيب بشكل أساسي البرانشيم المعثكلي والنسج المجاورة له بدرجات متفاوتة تتراوح من خفيفة ومحددة ذاتيا إلى عالية الشدة تؤدي لاختلاطات موضعية وجهازية عديدة. كما أن نسبة حدوث التهاب البنكرياس الحاد في تزايد عالمي بسبب ازدياد نسبة البدانة والحصيات الصفراوية والعوامل المؤهبة، حيث يرتبط التعرض لبعض الأدوية أيضاً دوراً في تطور التهاب البنكرياس الحاد. وتعد السبب الاول للقبولات المشفوية في الولايات المتحدة الامريكية[1]. معدل الوفيات الاجمالي يقدر بحوالي 5% من مجموع الحالات في حين تبلغ حوالي 3% من التهاب البنكرياس الخلالي وحوالي 17% من حالات الالتهاب النخري. تحدث الوفيات في التهاب البنكرياس الحاد عادة بسبب متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) وفشل الاعضاء المتعدد خلال الاسبوعين الاولين من المرض ويكون الانتان واختلاطاته هو السبب الغالب بعدها[2]. تعد الحصيات المرارية السبب الاشيع في التهاب البنكرياس الحاد وتشكل حوالي 40–70% من الحالات[3]، ويشكل الكحول حوالي 25–35% من الحالات كثاني أشيع مسبب[4]، كما أن ارتفاع شحوم الدم الثلاثية لمستوى اعلى من 1000 ملغ/دل قد يحرض نوب التهاب بنكرياس حاد ويشكل حوالي 1–14% من الحالات[5]، ويعد التصوير الراجع للطرق الصفراوية بالتنظير (ERCP) أحد الأسباب المهمة لالتهاب البنكرياس الحاد وتتراوح النسب من 3% في حال كان الإجراء تشخيصياً وحوالي 5% في حال كان علاجياً[6]. يتظاهر التهاب البنكرياس الحاد بألم بطني شرسوفي وحول السرة يمتد للظهر والخاصرتين مع إقياءات غير مريحة وتمدد البطن بالغازات بسبب العلوص المعوي نتيجة الالتهاب[7]. يتم وضع التشخيص بناء على معايير اطلانطا التي تعتمد على التظاهرات السريرية والقيم المخبرية للأميلاز أو الليباز والموجودات الشعاعية على الأشعة فوق الصوتية أو الطبقي المحوري. يصنف التهاب البنكرياس الحاد حسب معايير اطلانطا إلى وذمي خلالي ونخري ويصنف حسب الشدة إلى خفيف ومتوسط وشديد بناء على وجود قصور الأعضاء والاختلاطات الموضعية والجهازية التي تشمل حدوث تجمع سائل حول البنكرياس وتشكل كيسة كاذبة وتجمعات نخريّة في البنكرياس أو حوله[8]. إن التدبير الأساسي في التهاب البنكرياس الحاد هو معالجة عرضية داعمة بالسوائل الوريدية وتسكين الألم والدعم الغذائي وتدبير الاختلاطات بالإضافة الى تحديد العامل المسبب ومعالجته.[9]

## 2. مشكلة البحث

يلعب السيتاغلبتين دوراً متزايد في ضبط السكر عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني والتوجه حالياً لاستخدامه بات متزايد لسهولة تناوله بجرعة وحيدة والحصول عليه، كما يعد التهاب البنكرياس الحاد من أكثر الحالات الاسعافية التي تحتاج إلى استشفاء، وإن وجود علاقة مثبتة بالدراسات الإحصائية بين استخدام السيتاغلبتين وحدوث التهاب البنكرياس الحاد يجعل الأطباء ملزمين لمراقبة حدوث التهاب البنكرياس الحاد والاستعاضة عنه بخوافض أخرى.

## 3. التساؤلات

هل توجد علاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني؟

هل لزمن بدء استخدام السيتاغلبتين وجرعته التراكمية تأثير على حدوث الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وتطور حدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني؟

## 4. هدف البحث

تهدف الدّراسة لمعرفة هل يوجد علاقة تربط بين استخدام السيتاغلبتين كخافض سكر فموي وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

تحديد الزمن البدئي والجرعة التراكمية لاستخدام السيتاغلبتين التي كانت أكثر ترافقاً لحدوث الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وتطور الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي، ثمّ دراسة العلاقة بينهم.

## 5. أهمية البحث

تأتي أهمية هذا البحث من اعتماده على قواعد البحث العلمي والاستلال الإحصائي على النتائج وذلك وفق تصميم البحث.

إنّ الخروج بنتائج بحثية تحدد العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني يدعم الدراسات الخارجية، ويشكّل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميماً في المستقبل في

بلدنا سوريا، مسهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكّل أساس التوصيات الطبية بوصفه طبّاً مسنداً بالدليل.

إنّ تأكيد هذه العلاقة يعني أن السيتاغلبتين قد يكون عامل خطر لتطور حدوث التهاب البنكرياس الحاد وهذا ما يجعل الأطباء ملزمين للاستعاضة عنه بخافضات سكر دم أخرى.

## 6. مسوغات البحث

اعتمد البحث تصميم دراسة حالة–شاهد، وهي من الدراسات السهلة ومنخفضة التكلفة المادية نسبياً.

يتوفر عدد كافٍ من مراجعي الأقسام الصحيّة المتخصصة بالأمراض الهضميّة التابعة لوزارة التعليم العالي والبحث العلمي لإجراء مثل هذا النوع من الدراسات.

لا توجد دراسات كافية في العالم تدرس العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وحدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري النمط الثاني.

لم يُجر في سوريا حتى الآن أي بحث علميّ لدراسة هذه العلاقة.

## 7. محددات البحث

تعد دراسة حالة–شاهد أضعف حجّةً من الدراسات التقهقرية والدراسات الحشديّة المستقبليّة، كما أنها أقل قوّة في إثبات العلاقة السببية بين التعرّض والنتيجة.

لم يكن لدينا معلومات تتعلق بعوامل الخطر الأخرى مثل التدخين والسمنة.

الحاجة إلى معلومات تفصيلية أخرى تتعلق بالمدة الفعلية لاستخدام السيتاغلبتين لحساب المدة التراكمية وعلاقتها بحدوث الإصابة والاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة إلى إجراء تداخل جراحي.

## 8. حدود البحث

الحدّ البشري: الأفراد الذين أصيبوا بالتهاب البنكرياس الحاد ولديهم داء سكري من النمط الثاني.

الحدّ المكاني: قسم شعبة الأمراض الهضمية والغدية والعناية المشددة في مشفيي المواساة والأسد الجامعيّين في دمشق.

الحدّ الزماني: جُمِعت العيّنات بدءاً من شهر كانون الثاني من عام 2015 حتى نهاية كانون الأول من عام 2021.

## 9. مناهج البحث وأدواته

اعتُمد تصميم الدراسة حالة–شاهد وحساب العدد الأدنى للعيّنات وفق معادلة ريتشارد جيجر، وقد بلغ 376 فرداً. جمعت العينات ضمن 7 سنوات للمرضى المقبولين في مشفيي المواساة والأسد الجامعيّين وذلك في قسم الأمراض الهضمية والغدية والعناية المشددة بين شهري كانون الثاني من عام 2015 حتى نهاية كانون الأول من عام 2021، وهم الأفراد الذين يحققون معايير الاشتمال وفق دراستنا.

**معايير الاشتمال:**

الأفراد الذين لديهم داء سكري من النمط الثاني وأصيبوا بالتهاب البنكرياس الحاد ضمن عيّنة المصابين، أما عينة المقارنة فهم الأفراد الذين لديهم داء سكري من النمط الثاني ولم يصابوا بالتهاب البنكرياس الحاد. وقُسم الأفراد في العيّنتين كلتيهما إلى مجموعة يستخدم السيتاغلبتين كخافض للسكر، وأخرى يستخدم خافضات سكر دم أخرى غير السيتاغلبتين.

**معايير الاستبعاد:**

1. المرضى الذين رفضوا المشاركة في البحث.
2. المرضى الذين لديهم نقص هام في ملفهم الطبي لأي سبب كان سواء من ناحية القصة المرضية أو الاستقصاءات الشعاعية.
3. المرضى غير السكريين أو لديهم داء سكري نمط أول.
4. المرضى المشخص لهم التهاب البنكرياس الحاد على أرضية التهاب البنكرياس المزمن.

حُلّلت النتائج باستخدام البرنامج الإحصائي المناسب SPSS version 25 ونُظّمت في جداول إيضاحيّة مع الشرح المناسب والمقارنة بالدراسات العالمية المشابهة لموضوع البحث، ووضِعت الاستنتاجات والتوصيات.

## 10. بعض الدراسات السابقة

### 1. دراسة Chin-Hsiao Tseng (2015):

عنوان الدّراسة:

**Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan**

أجرى هذه الدّراسة Chin-Hsiao Tseng وزملاؤه لقاعدة بيانات التأمين الصحي الوطني في تايوان، ونشرت عام 2015 م. وهي دراسة حشدية راجعة لمرضى الداء السكري من النمط الثاني حيث شملت 89800 شخص يستخدمون السيتاغلبتين و449000 شخص لا يستخدمون السيتاغلبتين وبمتابعتهم تطور التهاب بنكرياس حاد لدى 261 شخص ممن يستخدمون السيتاغلبتين و5840 غير مستخدمي السيتاغلبتين (بمعدل حدوث كل منهما 224.0 و168.4 لكل 100000 شخص بالسنة) وبدراسة معدل الخطر لديهم حسب زمن بدء استخدام السيتاغلبتين (<9.5، 9.5–21.0، >21.0) شهراً، والمدة التراكمية (<3.7، 3.7–10.3، >10.3) شهراً، والجرعة التركمية (<9000، 9000–28000، >28000) ملغ كان هناك زيادة في خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد خلال أول عامين من بدايته.[10]

### 2. دراسة Kristin K Clemens et al (2015):

عنوان الدّراسة:

**The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study**

أجرى هذه الدّراسة Kristin K Clemens وزملاؤه في معهد العلوم التّقويمية السّريريّة في أونتاريو في كندا، ونشرت عام 2015 م. وهي دراسة حشدية راجعة لمرضى الداء السكري من النمط الثاني بأعمار تتراوح 66 عاماً أو أكثر، حيث شملت 57689 مريض (متوسط عمرهم 74 سنة) استخدموا السيتاغلبتين، و55705 مريض (متوسط عمرهم 75 سنة) استخدموا أدوية بديلة خافضة للسكر (ميتفورمين، غليبوريد، غليكلازيد أو الأنسولين) خلال فترة الدّراسة وبعد الموازنة. كانت النتيجة الأساسية لدخول المستشفى بتطور التهاب بنكرياس حاد في غصون 90 يوم، حيث تطوّر التهاب بنكرياس حاد بعد الموازنة عند 46 مريض من أصل 57689 مريضاً يستخدم السيتاغلبتين، و48 من

أصل 55705 مريضاً يستخدم أدوية بديلة خافضة للسكر وبالمتابعة لم يترافق استخدام السيتاغلبتين مع ارتفاع خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لمدة 90 يوم مقارنة باستخدام خوافض السكر البديلة.[11]

### 3. دراسة Chia-Hsuin Chang (2016):

عنوان الدّراسة:

**Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use Is Not Associated With Acute Pancreatitis in High-Risk Type 2 Diabetic Patients.**

أجرى هذه الدّراسة Chia-Hsuin Chang وزملاؤه لقاعدة بيانات برنامج التأمين الصحي الوطني في تايوان، ونشرت عام 2016 م. وهي دراسة حشدية راجعة بين مرضى السكري من النمط الثاني ومن لديهم ارتفاع بالشحوم ثلاثية أو تاريخ سابق للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند بدء استخدام السيتاغلبتين في المجموعة الأولى بعدد بلغ 8526 مريض واستخدام الأكاربوز في المجموعة الثّانية بعدد 8055 مريض، كانت المجموعتين متشابهتين في معظم الخصائص الأساسية بما في ذلك السوابق المرضية للعديد من أمراض الجهاز الهضمي والبنكرياسي الصفراوي باستثناء مجموعة السيتاغلبتين كانت ذات نسبة أعلى بالعلاج بالفايبرات والأدوية الأخرى الخافضة للسكر. تمّ تقسيم المجموعات حسب المدّة التّركمية لاستخدام الأدوية إلى (≥ 0.5، 0.5–1، 1–1.5، >1.5) سنة، وحسب الجرعة التراكمية إلى (≥ 180، 180–365، 365–545، >545) وبدراسة تاثير مدة الاستخدام والجرعة التراكمية لم يكن هنال خطر متزايد مرتبط بالاستخدام والجرعة وكنتيجة لم يتم العثور على زيادة خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد المرتبط بالسيتاغلبتين في أي من المرضى الذين لديهم تاريخ سابق للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد أو ارتفاع بالشحوم الثلاثية.[12]

### 4. دراسة Zeynel Abidin Sayiner et al (2020):

عنوان الدّراسة:

**The Relationship Between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Usage and Asymptomatic Amylase Lipase Increment in Type 2 Diabetes Mellitus patients**

أجرى هذه الدراسة Zeynel Abidin Sayiner وزملاؤه في كلية الطب جامعة غازي عنتاب في مدينة غازي عنتاب في تركيا، ونشرت عام 2020 م. وهي دراسة مستقبلية الهدف منها التحقق من وجود علاقة بين استخدام مثبطات DPP–4 وزيادة الأميلاز والليباز بدون أعراض التهاب البنكرياس الحاد. شملت الدّراسة 87 مريض تمّ تقسيمهم إلى

3 مجموعات حسب استخدام ساكساغليبتين، سيتاغلبتين، وفيلداغليبتين. تمّ تسجيل النتائج في بداية العلاج وبعد 3 أشهر من المتابعة. كان جميع المرضى المشمولين في الدّراسة يتلقون الميتفورمين بجرعة 2 غ/يوم. كان هناك زيادة بقيم الأميلاز والليباز في جميع المجموعات عندما تسجيل النتائج في بداية العلاج وبعد 3 أشهر دون أن تكون هذه الزيادة ذات دلالة إحصائية في مجموعة ساكساغليبتين وفيلداغليبتين (P <0.05)، في حين كانت هذه الزيادة ذات دلالة إحصائية في مجموعة السيتاغلبتين (P <0.05).[13]

## 11. مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من جزئيين:

**الجزء الأول:** القسم النظري ويشمل أربعة فصول:

**الفصل الأول:** التّطور الجّنيني والتشريح وفيزيولوجيا البنكرياس.

**الفصل الثاني:** التّهاب البنكرياس الحاد: التّعريف، الأسباب، الآليّة المرضية.

**الفصل الثالث:** التّهاب البنكرياس الحاد: التّشخيص، العلاج، الاختلاطات، والانذار.

**الفصل الرابع:** الدّاء السكري والسياغلبتين.

**الجزء الثاني:** القسم العملي ويشمل أربعة فصول

**الفصل الأول:** خطة البحث.

**الفصل الثاني:** الدراسة الإحصائية والنتائج.

**الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية.

**الفصل الرابع:** الاستنتاجات والتّوصيات.

# الجزء الأول: القسم النّظريّ

## الفصل الأول: التّطوّر الجّنيني والتّشريح وفيزيولوجيا البنكرياس

### التّطوّر الجّنيني

يتألف التّطوّر الجّنيني للبنكرياس من 3 مكونات رئيسيّة:

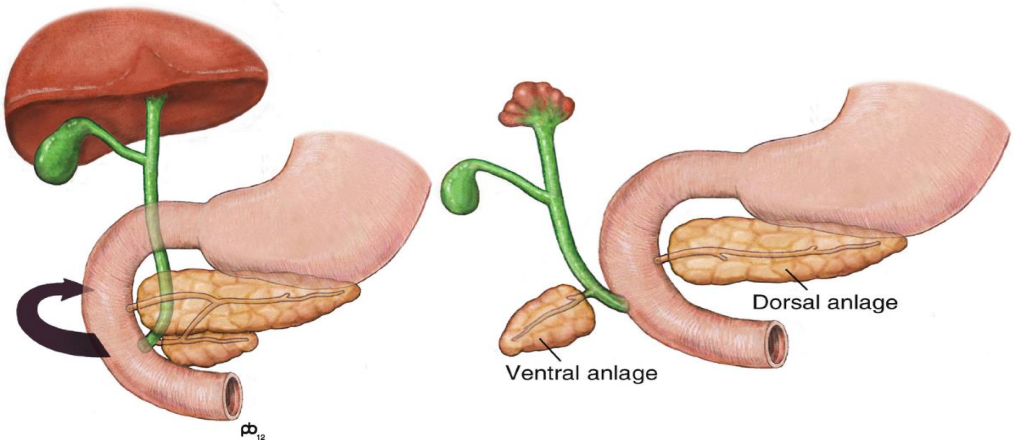
1. تطوّر البرعمين البطني والظّهري للبنكرياس من الأديم الباطن للمعي الأمامي.
2. التكوّن الشكلي morphogenesis للبنكرياس كعضو عبر النّمو والتّفرع.
3. التّمايز الخلوي للخلايا السّليفة متعددة القدرات multipotential progenitor cells إلى خلايا صماويّة أو خارجيّة الإفراز.

وتكون العمليتان الأخيرتان متداخلتين بشكل وثيق. وسنتحدث بالتفصيل عن كل مكوّن:

**1. تطوّر البرعمين البطني والظّهري:**

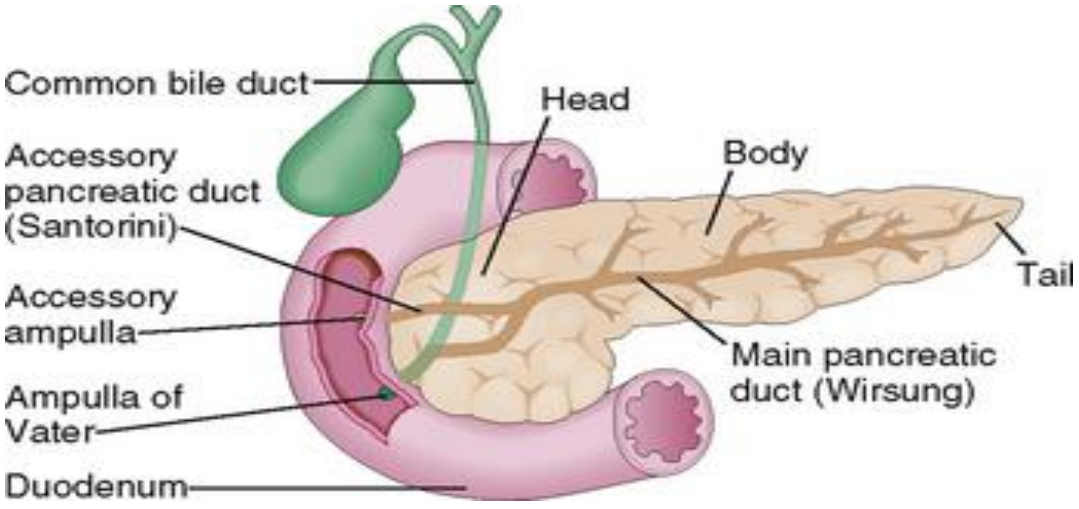
يبدأ تطور البنكرياس في الأسبوع الرابع من الحمل وذلك بتشكل برعمين ظهري وبطني اللذين يبرزان من الأديم الباطن للمعي الأمامي. يتألف هذان البروزان من ظهارة مكعبة ثمّ يتطوران إلى شجرة معقدة من التّفرعات الظّهارية. يظهر البرعم الظّهري الأكبر أولاً من السّطح الظّهري للعفج مقابلاً للرتج الكبدي، ثمّ يتلوه البرعم البطني الأصغر بالحجم الذّي ينشأ من قاعدة الرّتج الكبدي.[14]

في الأسبوع الخامس يمتلك كلا البرعمين نظام قنيوي، تسمى قناة البرعم الظّهري قناة سانتوريني Santorin وتصب في الحليمة الصّغرى في المعي، وتسمى قناة البرعم البطني قناة فيرسونغ Wirsung وتصب في حليمة فاتر في المعي. يدور المعي حول محوره مما يؤدي إلى توضع البنكرياس الظهري إلى الأيسر من العفج والبنكرياس البطني إلى الأيمن منه. يتوضع القسم البعيد من القناة الجامعة إلى الخلف والأيسر من العفج مما يؤدي إلى توضع القسم البطني إلى الأسفل من القسم الظّهري مشكلاً الناتئ المحجني للبنكرياس. يلتحم جزئا البنكرياس خلال الأسبوع السّابع من الحمل كما تلتحم القناة البطنية مع الظّهرية وتتشكّل القناة البنكرياسية الرئيسية. كما في الشّكل (1)




**الشكل (1). دوران البرعم البطني والتحامه مع البرعم الظّهري [14]**

ينمو البرعم الظّهري ليشكّل جسم وذيل البنكرياس بالإضافة للجزء الرّأسي من الرّأس، بينما يشكّل البرعم البطني الجّزء الذّيلي لرأس البنكرياس بالإضافة للناتئ المحجني. يلتحم جزئا البنكرياس خلال الأسبوع السّابع من الحمل كما يلتحم النّظامان القنيويان لكلا البرعمين ليُشكّلا قناة البنكرياس الرّئيسيّة المعروفة بقناة فيرسونغ والتي تنشأ من البرعم الظّهري في جسم البنكرياس وذيله ومن البرعم البطني في رأس البنكرياس. تفتح هذه القناة في العفج عبر مجل فاتر والحليمة العفجيّة الكبرى.[14]




**الشكل(2). تشكل النظام القنيوي للبنكرياس[14]**

### 2. تكوّن عضو البنكرياس Pancreatic Organogenesis:

يبدو البنكرياس في نهايّة الأسبوع السّابع كعضو واحد ملتحم ويستمر نمو البرانشيم والنّظام القنيوي له خلال الشّهور اللاحقة. يعتقد حالياً أن الفروع النّاميّة من الشّجرة الظّهاريّة البدائيّة تنقسم إلى منطقتين الرّأس والجذع. تحتوي منطقة الرّأس من هذه التّفرعات خلايا بنكرياسيّة متعددة القدرات والتي سوف تتحوّل إلى السّلائف العنيبية، بينما ظهارة الجّذع منها تتألف من خلايا سليفة ثنائيّة القدرات صماويّة قنيويّة. ومن ثمّ فإنّ السّلائف للخلايا الصّماويّة المتواجدة في منطقة الجّذع من التّفرعات تترك الحبل الّظهاري وتتجمّع في جزر عنقوديّة صماويّة. يظهر التّقسيم الفصيصي للبنكرياس بوضوح خلال الشّهر الرّابع، وخلال الأسابيع اللاحقة تستمر الفصيصات بالتّطوّر بينما يتناقص النّسيج الضّام المحيط، ممّا يعطي للبنكرياس شكله النّهائي المكوّن من فصيصات مكدّسة بكثافة متزويّة مع بعضها.[15]

### 3. الإلتزام بالسلالة (الخطّ الخلوي) Lineage Commitment:

يحدث التّمايز إلى خلايا خارجيّة الإفراز أو خلايا صماويّة بحلول الأسابيع 12–14 وهو النّتيجة النّهائيّة لعمليات معقدة يتمّ فيها تفعيل العديد من سبل نقل الإشارة الخلويّة، ومن ضمنها PDX1 الذّي يلعب دوراً مركزيّاً في المراحل الباكرة.[15]

## تشريح البنكرياس

**التّشريح العياني:**

البنكرياس غدة مسطحة متطاولة الشكل، يتراوح طولها عند البالغ بين 14–20 سم ووزنها حوالي 100 غرام. تتألف من نسيج يتراوح لونه بين الأسمر الشّاحب حتى الأصفر، وتتكوّن من فصيصات مكدّسة بقرب بعضها ومتزوية. الشّكل الفصيصي للبنكرياس يشبه الغدد اللعابيّة الرّئيسيّة وهي خاصيّة قد تزول أثناء بعض الحالات المرضيّة مثل التّهاب البنكرياس.[14]

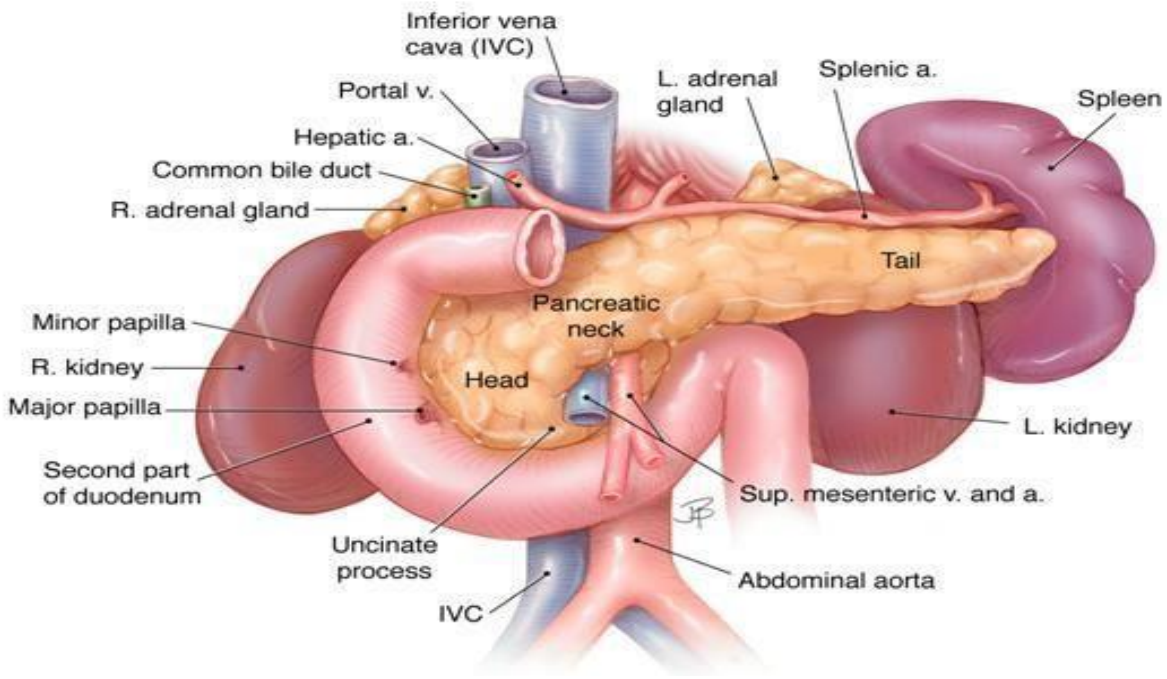
**تقّسم البنكرياس إلى ثلاث مناطق تشريحيّة:**

- الرّأس: ويقع إلى اليمين من الحافة اليسرى من منطقة التّقاء المساريقي العلوي ووريد الباب.
- الجّسم: ويقع بين الحافة اليسرى للوريد المساريقي العلوي والحافة اليسرى للأبهر.
- الذّيل: ويمتد من الأبهر حتى السّرة الطحاليّة.

كما يطّلق مصطلح عنق البنكرياس على أضيق منطقة منه والتي تقيس 1–2 سم بالبعد الأمامي الخلفي وتصل الرّأس والجّسم، وتعبر أمام الأوعيّة المساريقية. يُعدُّ رأس البنكرياس أسمك منطقة فيه ويقيس3.5–5.5 سم بالبعد الأمامي الخلفي، كما يشمل 60–70% من حجم البنكرياس الكلي. بينما يقيس الجّسم والذيل معاً حوالي 13 سم طولاً، وهما مسطحان مقارنة بالرأس مع بعد أمامي خلفي لا يتجاوز 3 سم. النّاتئ المحجني هو امتداد كليل لرأس البنكرياس يمتد من الحافة الوحشيّة اليسرى له ويلتف خلف الأوعيّة المساريقيّة، ويختلف امتداده ووجوده من شخص لآخر حيث قد يغيب بشكل كامل أحياناً.[14]

**العلاقات التّشريحيّة مع المجاورات:**

يتوضّع البنكرياس عميقاً خلف البيرتوان، حيث يعبر جسمه أمام العمود الفقري على مستوى الفقرة القطنيّة الثّانية والثّالثة. يتوضع خلف المعدة والفص الأيسر للكبد، ويقابل وجهه الأمامي الكيس الصّغير. غالباً ما يغطي البيرتوان الوجه الامامي لجسم البنكرياس وذيله، لكنه يغيب في منطقة الرّأس. غياب البيرتوان قد يفسّر جزئياً بوجود مناطق عاريّة طبيعيّة في مكان وجود مساريقا الكولون والأمعاء، حيث يعبر جذر مساريقا طول معظم الكولون المعترض فوق الجّزء الذّيلي من السّطح الأمامي للبنكرياس [14]. يلتصق رأس البنكرياس بال C العفجيّة (الجزء الثّاني والثالث من العفج) عبر سطح ضيق من النّسيج الرّخو والذي يشار له أحياناً بالثّلم العفجي البنكرياسي. يحاط رأس البنكرياس على الجّانب الوحشي الأيسر منه بالشريان والوريد المساريقي العلوي اللذان يمران أمام النّاتئ المحجني وخلف العنق. يتوضّع الوريد المساريقي العلوي ضمن ثلم سطحي أملس السّطح منحني قليلاً على سطح البنكرياس يدعى ثلم الوريد المساريقي العلوي. يتوضّع الشّريان المساريقي العلوي إلى الأيسر والخلف من الوريد ويرتبط برأس البنكرياس بنسيج شحمي ليفي. يمر الشّريان والوريد الطحاليان على الوجه الخلفي العلوي لجسم وذيل البنكرياس، ويتوضع التّقاء الوريد الطحالي والوريد المساريقي العلوي لتشكيل وريد الباب خلف عنق البنكرياس. تتوضع القناة الصّفراويّة المشتركة خارج البنكرياسيّة إلى اليمين من وريد الباب، وتدخل رأس البنكرياس إلى الأيمن قليلاً من عنق البنكرياس. للبنكرياس علاقة قويّة بالكليّة والكظر الأيسر حيث يفصله عنهما سطح نسيجي مرن يتكّون من نسيج شحمي في المسافة أمام الكلّية وأمام لفافة جيروتا. يستقر جسم البنكرياس على الأبهر، بينما يغطي رأسه الوريد الأجوف السّفلي والأوعيّة الكلويّة اليمنى.[16]




**الشكل (3). علاقة البنكرياس التشريحية مع مجاوراته [14]**

**نظام البنكرياس القنيوي:**

تنتظم الأقنيّة ضمن البنكرياس في نظام هرمي من الأقنيّة الجّامعة التّي تزداد بالقطر ومن ثمّ تصب في القناة البنكرياسيّة الرّئيسيّة. القناة البنكرياسيّة الرّئيسيّة أو قناة فيرسونغ: قطرها لا يتجاوز 3 مم. تمر بشكل مركزي عبر البنكرياس وتنزح مفرازت البنكرياس على امتداد طوله. تنعطف هذه القناة بشكل حاد في رأس البنكرياس بالاتجاه القاعدي ثمّ تمر بشكل مائل باتجاه العفج. تنضم النّهايّة البعيدة للقناة الرّئيسيّة إلى الحليمة، والتي تشكّل المجرى النّهائي الذّي يمر في جدار العفج ويسمح للمفرزات البنكرياسيّة أن تصب في لمعته. القناة البنكرياسيّة الإضافيّة أو قناة سانتوريني: قطرها أقل من 1 مم. تقوم في حال بقائها سالكة بنزح القسم العلوي من رأس البنكرياس عبر المجل الصّغير والحليمة العفجيّة الأصغر. بينما تكون في أكثر من 30% من البشر غير سالكة وفقدت اتصالها مع الحليمة والقناة البنكرياسيّة الرّئيسيّة.[14–17]

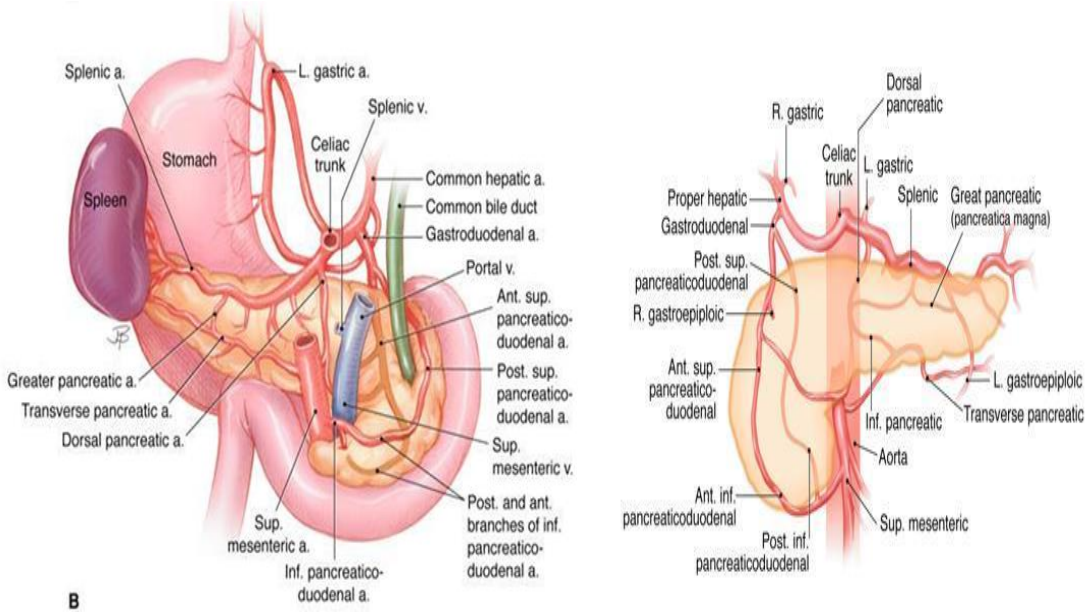
**القناة الصّفراويّة المشتركة:**

تتألف من قسم خارج البنكرياس وقسم داخل البنكرياس. وتقيس عادة 0.7 سم قطرياً. القسم خارج البنكرياس يقيس عادة 1–2 سم طولاً ويحاط بغمد رقيق من نسيج مرن يحتوي عادةً على عقدة لمفاويّة أو أكثر، كما يحتوي على ضفيرة عصبيّة بارزة والتي تمر موازيّة للقناة الصّفراويّة ووريد الباب. تدخل القناة الصّفراويّة المّشتركة إلى البنكرياس قرب عنقه وتنزل بشكل منحني قليلاً عبر الجّزء الخلفي من الرّأس لتصب في مجل فاتر.[14]

**الترويّة الدّموية:**

تتوضع الشرايين المغذية للبنكرياس عادة على الوجه الخلفي له، وأهم هذه الشرايين هو الشريان البنكرياسي العفجي العلوي فرع الشريان المعدي العفجي، والذي يسير موازياً للعفج ويلتقي الشريان البنكرياسي العفجي السفلي فرع الشريان المساريقي العلوي. كما يؤمن الشريان الطحالي تغذية جسم وذيل البنكرياس عن طريق الشريان البنكرياسي الخلفي والشريان البنكرياسي الأكبر.[14]

العود الوريدي يتم عن طريق أوردة ترافق الشرايين المغذية وتكون سطحية بالنسبة لها، أما النزح اللمفاوي فيتم عن طريق العقد اللمفاوية الموجودة على مسير الأوردة والتي تنتهي في العقد الزلاقية والمساريقية العلوية بالنسبة للرأس والجسم وفي سرة الطحال بالنسبة للذيل.[16]




**الشكل (4). التروية الدموية للبنكرياس [18]**

**التعصيب:**

يتعصب البنكرياس بواسطة الأعصاب المتفرعة من المبهم والأعصاب الحشويّة التّي تنقل حس الألم، أما الألياف المحركة القادمة للبنكرياس فهي ذات منشأ ودي. تتبع الفروع العصبيّة الأوعيّة الدّمويّة للبنكرياس وتشكّل ضفائر حول العنبات وحول الجّزر، كما تنتهي بنهايات حرّة بين الخلايا. كل الفروع تمر عبر الضّفيرة الزلاقيّة والمساريقيّة العلويّة. إنّ تعصيب القسم السّطحي للبنكرياس أغزر نسبياً من تعصيب القسم العميق.[19]

## فيزيولوجيّة البنكرياس

يتكوّن البنكرياس وظيفياً من قسمين منفصلين:

1. الخلايا ذات الوظيفة الإفرازيّة الخارجيّة exocrine.
2. الخلايا ذات الوظيفة الغديّة الصّماويّة endocrine.

**الوظيفة الافرازيّة الخارجية EXOCRINE:**

يفرز البنكرياس حوالي 1500–3000 مل من سائل قلوي (pH>8) متساوي الضّغط التّناضحي خلال اليوم يحتوي على حوالي 20 أنزيم. تؤمن المفرزات البنكرياسيّة الأنزيمات والبيكربونات الضّروريّة للفعاليات الأساسيّة في السّبيل الهضمي كما تؤمن ال pH الملائم لعمل هذه الأنزيمات.

a. **تنظيم المفرزات البنكرياسية:**

يتأثر الإفراز البنكرياسي بالعديد من الهرمونات والمحرضات العصبيّة المتداخلة. الحمض المعدي هو المحرض لإفراز السّيكريتين secretin من المخاطيّة العفجيّة (خلايا S) والذي يحرض بدوره إفراز الماء والكهارل من الخلايا القنيويّة البنكرياسية. تحرض الحموض الدّسمة طويلة السّلسلة والحموض الأمينيّة الأساسيّة والحمض المعدي إفراز الكولسيستوكينين CCK من المخاطيّة العفجيّة وبدايّة الصّائم والذي يحرض المفرزات الغنيّة بالأنزيمات من الخلايا العنيبيّة البنكرياسية. يبدي الجّهاز العصبي نظير الودي تحكماً مهماً في الإفرازات البنكرياسيّة وذلك عبر العصب المبهم. كما يحرض التّنبيه المبهمي إفراز VIP. هناك العديد من المواد التّي تلعب دوراً مثبطاً للإفراز البنكرياسي ومنها: السّوماتوستاتين، عديد الببتيد البنكرياسي، الببتيد YY، الببتيد العصبي Y وغيرها.[20]

b. **إفراز الماء والكهارل:**

تُعَدُّ البيكربونات الشّاردة الأكثر أهميّة فيزيولوجيّة ضمن المفرزات البنكرياسية. تفرز الخلايا القنيويّة البيكربونات المشتقة بشكل أساسي من البلازما (93%) أو من الاستقلاب داخل الخلوي (7%) ثمّ تطرحها إلى لمعة القنيات عبر النّاقل التّشاركي للصوديوم والبيكربونات. تلعب البيكربونات دوراً مهماً في تعديل الحمض المعدي وتأمين الpH المناسب لفعاليّة الأنزيمات البنكرياسيّة والأملاح الصّفراويّة في هضم الطعام.[20]

c. **إفراز الأنزيمات:**

تختص الخلايا العنيبيّة في إفراز الأنزيمات البنكرياسية. يتمّ إنتاج البروتين ضمن الشّبكة الهيوليّة الباطنة الخشنة rough endoplasmic reticulum ومن ثمّ تعالج ضمن جهاز غولجي Golgi ثمّ ترسل إلى المكان المناسب بانتظار الإشارة التّفعيليّة لطرحها. يفرز البنكرياس عدة أنواع من الأنزيمات ومنها: المحللة للنشا amylolytic، الحالة للشحوم lipolytic، الحالة للبروتين proteolytic وغيرها.

- الأنزيمات المحللة للنشا: مثل الأميلاز والتي تحلمه النّشا إلى قليلات السّكاريد وإلى ثنائي السّكاريد المالتوز.
- الأنزيمات الحالة للشحوم: وتتضمن الليباز، الفوسفوليباز A2 والكولسترول إسترار.
- الأنزيمات الحالة للبروتين: وتتضمن الببتيدازات الدّاخليّة (تريبسين وكيموتريبسين)، الببتيدازات الخارجيّة (كربوكسي ببتيداز وأمينوببتيداز) والإيلاستاز. وتفرز هذه الأنزيمات بشكلها غير الفعال.
- كما يفرز عدداً من الأنزيمات الأخرى مثل: ريبونوكلياز.

يوجد ضمن المخاطيّة العفجيّة أنزيم الإنتيروكيناز Enterokinase الذّي يحول مولد التّريبسين إلى التّريبسين الفعال، ومن ثمّ يقوم التّريبسين بتفعيل باقي الأنزيمات. كل الأنزيمات البنكرياسيّة لديها pH مثالي ضمن المجال القلوي. يبتدئ النّظام العصبي إفراز الأنزيمات البنكرياسيّة عبر التّفعيل الكولينرجي من العصب المبهم والفروع البنكرياسيّة الكولينرجية. كما يتقوى هذا التّحريض ب VIP و CCK.[21]

d. **الحمايّة الذّاتيّة للبنكرياس:**

يتمّ منع الهضم الذّاتي للبنكرياس بعدة وسائل:[21]

- إفراز الأنزيمات الحالة للبروتين بشكل طلائع أنزيميّة غير فعالة.
- توازن الكالسيوم داخل الخلوي حيث يكون بتراكيز منخفضة مما يسمح بتخريب التّريبسين في حال تفعيله عفوياً ضمن الخلية.
- التوازن الحمضي القلوي.
- تصنيع مثبطات للأنزيمات الحالة للبروتين مثل PSTI و SPINK1 وكيموتربسين C والتي تستطيع الارتباط مع وتعطيل 20% من فعاليّة التّربسين داخل الخلية.

e. **المحور البنكرياسي المعوي والتثبيط الرّاجع:**

يتمّ التّحكم بالإفراز البنكرياس جزئياً عبر آليات التّثبيط الرّاجع المحرضة بوجود بروتياز السّيرين الفعال في العفج. ويبدو أن ذلك يتمّ عبر تعطيل الببتيد المطلق ل CCK في لمعة الأمعاء الدّقيقة. وعبر آليات أخرى أنزيميّة وعصبية.[21]

**الوظيفة الغديّة الصّماويّة ENDOCRINE:**

تفرز الهرمونات البنكرياسيّة من جزر لانغرهانس والتي تتألف من عدة أنواع من الخلايا وهي:[22]

- خلايا ألفا: تشكل 15–20% وتنتج الغلوكاغون ويقوم برفع سكر الدّم عن طريق إطلاق الغلوكوز المخزن في الكبد والعضلات.
- خلايا بيتا: تشكل 65–80% وتنتج الأنسولين ويقوم بخفض مستوى السّكر في الدّم حيث يقوم بتسريع إدخاله إلى الخلايا، كما للأنسولين دور بنائي.
- خلايا دلتا: تفرز السّوماتوستاتين.
- خلايا PP: تفرز عديد الببتيد البنكرياسي.
- خلايا إبسيلون: تفرز هرمون الغريلين Ghrelin وله علاقة بتنظيم الجّوع.

# الفصل الثّاني: التّهاب البنكرياس الحاد: التّعريف، الأسباب، الآليّة المرضية

## التّعريف والوبائيات

يُعرّف التهاب البنكرياس الحاد بأنّه حدثيّة التّهابّية حادة تؤدي إلى هضم ذاتي وتنخر بالبنكرياس والنسيج الشّحمي المحيط به، مع استجابة التّهابيّة جهازيّة مرافقة. ويتراوح طيف شدة الإصابة بين التّهاب بنكرياس وذمي edematous والذي غالباً ما يكون مرضاً محدداً لذاته وبين التّهاب البنكرياس النّخري necrotizing حيث كلما زادت درجة النّخر ازدادت شدة المرض واختلاطاته الجّهازيّة. يعتبر مصطلح التّهاب البنكرياس النّزفي أقل دلالة ونوعيّة لالتهاب البنكرياس حيث أن النّزف قد يرافق حالات أخرى مثل الأورام أو الرّضوض .[23]

من الصّعب إجراء تقييم دقيق لحدوث المرض بسبب إمكانيّة إغفال تشخيص التّهاب البنكرياس الخفيف مع إمكانيّة حدوث الوفاة قبل وضع التّشخيص في الهجمات الشّديدة والصاعقة. يبلغ معدل الوفيّات بسبب التّهاب البنكرياس الحاد في معظم البلدان حوالي 5% ويزداد هذا المعدل بزيادة شدة التّهاب البنكرياس. وتنجم الوفيّات في الأسبوعين الأوّلين عادة عن متلازمة الاستجابة الالتهابيّة الجّهازيّة SIRS بينما يكون سببها في الأسابيع اللاحقة الحالة الانتانيّة واختلاطاتها.[24]

## الأسباب

يفرز البنكرياس الأنزيمات الهضميّة على شكل طلائع أنزيميّة تتفعّل في اللمعة المعويّة كما ذكرنا، وقد ينجم التّهاب البنكرياس الحاد عن حدوث التّفعيل في الجّهاز القنيوي أو في الخلايا العنيبية. هناك العديد من المسببات التّي تؤدي إلى هذا التّفعيل وتختلف الآليّة بحسب الحالة المسببة، كما أن بعض الآليات لا زالت غير واضحة تماماً. كما يبقى السّبب مجهولاً في 10–30% من الحالات. يمكن تقسيم أسباب التّهاب البنكرياس إما حسب الآليّة التّي تعمل بها الحالة المرضيّة على البنكرياس، أو بحسب الشّيوع. يبين الجّدول 1 أسباب التّهاب البنكرياس مقسمة حسب الآلية. ويبين الجّدول 2 أسباب التّهاب البنكرياس مقسمة حسب الشّيوع.[20]

**جدول (1). أسباب التّهاب البنكرياس**

| | |
|---|---|
| ميكانيكي | حصيات المرارة، الطحل المراري، داء الأسكاريس، داء الرّتوج حول المجلي، السرطان المعثكلي أو حول المجلي، التّضيق المجلي، التّضيق أو الانسداد العفجي |
| سمي | إيثانول، ميثانول، سم العقرب، التّسمم بالفوسفات العضوية |
| استقلابي | فرط شحوم الدّم (الأنماط I و IV و V)، فرط كلس الدّم |
| دوائي | Didanosine, pentamidine, metronidazole, stibogluconate, tetracycline, furosemide, thiazides, sulphasalazine, 5-ASA, L-asparaginase, azathioprine, valproic acid, sulindac, salicylates, calcium, estrogen |
| إنتاني | فيروسي: نكاف، كوكساكي، الحماق النطاقي، HPV، HIV، CMV، HSV<br>جرثومي: ميكوبلازما، ليجونيلا، ليبتوسبيرا، سالمونيلا<br>فطري: الفطر الرّشاشي<br>طفيلي: توكسوبلازما، البويغاء الخفية، إسكاريس |
| رضي | أذيّة بطنيّة كليلة أو نافذة، أذيّة من منشأ علاجي أثناء الجّراحة أو ERCP |
| خلقي | القيلة المرارية نمط V، البنكرياس المشطور |
| وعائي | الإقفار، الانصمام العصيدي، التّهاب الأوعية |
| متفرقات | الحمل، زرع الكلية، عوز ألفا 1 أنتي تربسين |
| وراثي | طفرات CFTR وطفرات وراثيّة أخرى |

**جدول (2). أسباب التّهاب البنكرياس حسب الشّيوع**

| | |
|---|---|
| **أسباب شائعة:**<br>- الحصيّات الصّفراوية (متضمنة الحصيّات المجهرية microlithiasai)<br>- الكحول (الكحوليّة الحادة والمزمنة)<br>- فرط شحوم الدّم<br>- بعد ال ERCP وخاصة بعد قياس الضّغوط الصّفراوية | - الأدويّة (أزاثيوبرين، 6-ميركابتوبورين، الاستروجينات، حمض الفالبوريك، تتراسيكلين، الأدويّة المضادة ل HIV، 5-ASA)<br>- الرض (خاصة الرّضوض البطنيّة الكليلة)<br>- بعد العمليات الجّراحيّة (العمليات البطنيّة وغير البطنيّة) |

| | |
|---|---|
| **أسباب غير شائعة:**<br>– أسباب وعائيّة (اقفارية) والتهاب الأوعية<br>– آفات النّسيج الضّام وفرفريّة نقص الصّفيحات الخثاريّة TTP<br>– سرطان البنكرياس<br>– فرط كالسيوم الدّم<br>– رتج حول مصرة أودي | – البنكرياس المشطور<br>– التهاب البنكرياس الوراثي<br>– الداء الكيسي الليفي<br>– القصور الكلوي<br>– الانتانات (النكاف، كوكساكي، CMV، طفيليات) |
| **أسباب تؤخذ بعين الاعتبار في حال تكرار الالتهاب الحاد دون سبب واضح:**<br>– الأمراض الخفيّة للشجرة الصّفراويّة والقنوات البنكرياسيّة وخصوصا الحصيّات المجهريّة والطين الصّفراوي<br>– الأدوية<br>– الإفراط بالكحول<br>– استقلابي: فرط شحوم الدّم، ارتفاع كلس الدّم<br>– تشريحي: البنكرياس المشطور<br>– سرطان البنكرياس | – التنشؤ المخاطيني الحليمي داخل القنيوي IPMN<br>– التهاب البنكرياس الوراثي<br>– مناعي ذاتي<br>– مجهول السّبب |

وسنتحدث بالتفصيل عن هذه الأسباب:

❖ **الحصيّات الصّفراوية:**

تشكل الحصيّات المراريّة التّي تعبر القناة الصّفراويّة وتستقر بشكل مؤقت في مصرة أودي السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب البنكرياس الحاد وهي تمثل تقريباً 40–70% من الحالات، ومع ذلك فقط 3–7% من المرضى اللذين لديهم حصيات مرارية يصابون بالتهاب البنكرياس. تم تأكيد هذه العلاقة السّببيّة بحقيقة أن استئصال المرارة وتنظيف القناة

الصّفراوّية المشتركة من الحصيّات يمنع النّكس. ما تزال الآليّة التّي يتحرض بواسطتها التّهاب البنكرياس الحاد نتيجة مرور الحصاة الصّفراويّة غير معروفة. يعتقد أن أذيّة الخليّة العنبيّة تحدث بشكل ثانوي:[25]

- إما لارتفاع ضغوط القناة البنكرياسيّة نتيجة الانسداد العابر لحليمة فاتر عند مرور الحصيّات الصّفراوية، أو الانسداد الدّائم للحليمة بفعل الحصيّات، أو بسبب الوذمة النّاجمة عن الحصيّات.
- أو قلس المفرزات الصّفراويّة إلى القناة البنكرياسيّة بسبب الانسداد.

قد يكون جنس المريض وحجم الحصاة من عوامل الخطر للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد الحصوي. حيث يكون خطر الحدوث لدى مرضى الحصيّات المراريّة أكبر لدى الرّجال. ومع ذلك، فإن المزيد من النّساء يصابون بهذا الاضطراب حيث تحدث حصيات المرارة بوتيرة مزدادة عند النّساء. يتناسب خطر حدوث التّهاب البنكرياس الحاد الحصوي عكسياً مع حجم الحصاة. حيث إن الحصيّات الصّغيرة <5 ملم أكثر احتمالاً من الحصيّات الكبيرة لعبور الطريق الصّفراوي واحداث انسداد في حليمة فاتر. يجب أن نشك بالحصيّات في حال وجود قصة قولنج صفراوي سابق، ويجب إجراء إيكو بطن لكل مريض التّهاب بنكرياس حاد بحثاً عن حصيات أو علامات انسداد القناة الصّفراوية، كما أن التّحاليل المخبريّة في بدايّة الهجمة تساعد في وضع التّشخيص مثل ارتفاع ALT أو AST.[26]

❖ **الطين المراري والحصيّات المجهرية:**

الطين المراري هو سائل لزج في المرارة قد يحوي حصيات صغيرة أقل من 5 ملم. معظم المرضى الذين لديهم طين مراري غير عرضيين، يوجد عادة عند من لديهم ركودة ميكانيكية أو وظيفية، يؤهب لها عدة عوامل منها: الصّيام المديد، تضيق الجّزء القاصي للقناة الجّامعة، استخدام التّغذيّة الوريديّة وبعض الأدويّة مثل السّفترياكسون. يوجد الطين المراري عند حوالي 20–40% من مرضى التّهاب البنكرياس الحاد دون سبب واضح، من المحتمل أن يكون هو المسؤول عن حالات التّهاب البنكرياس الحاد غير معروفة السبب والمترافقة بارتفاع عابر في خمائر الكبد.[27]

❖ **الكحول:**

إن الكحول مسؤول عن حوالي 25–30% من أسباب التهاب البنكرياس الحاد في الولايات المتحدة الأمريكيّة، ما يقارب 10% من الذين يتناولون الكحول بشكل مزمن يحدث لديهم التّهاب بنكرياس حاد. يسبب الكحول عادة التّهاب بنكرياس مزمن والكحوليون الذين يحدث لديهم التّهاب حاد غالباً ما يكون على أرضيّة مزمنة، إلا أنه يمكن أن يحدث التّهاب حاد كهجمة أولى بعد تناول كميّة كبيرة من الكحول لمرة واحدة. يؤدي الإيثانول إلى تراكم الأنزيمات الهاضمة

داخل الخلايا وتفعيلها وإطلاقها، ويزيد من نفوذيّة القنيات، كما أنه يزيد من نسبة البروتين في العصارة البنكرياسيّة ويقلل من مستويات البيكربونات وتراكيز مثبطات التّربسين. مما يؤدي ذلك إلى تشكيل سدادات بروتينيّة تمنع تدفق العصارة البنكرياسية، فيسمح للأنزيمات الفعالة بالوصول إلى البرانشيم وتخريبه.[28]

❖ **التدخين:**

يعتبر عامل خطورة لتطور التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن دون معرفة الآلية بعد.[29]

❖ **فرط شحوم الدّم الثّلاثية:**

قد يمثل ارتفاع نسبة الشحوم الثلاثية في الدم 1-14% من أسباب التّهاب البنكرياس الحاد. إن تركيز الشحوم الثلاثية أكثر من 1000ملغ/دل في المصل يمكن أن يحرض هجمة التهاب بنكرياس حاد، مع أن الآلية المرضية المتهمة غير واضحة بشكل جيد بعد.[30]

❖ **التهاب البنكرياس الحاد التّالي لإجراء ERCP:**

يحدث ارتفاع الأميلاز غير العرضي عند 35-70% من المرضى المجرى لهم ERCP. وبشكل عام يشخص التّهاب البنكرياس الحاد في حال ترافق ارتفاع الأميلاز مع ألم بطني شديد وغثيان وإقياء. ويحدث هذا عند 3% من المرضى الخاضعين ل ERCP تشخيصي، و 5% من المرضى الخاضعين ل ERCP علاجي، وقد تصل النّسبة حتى 25% في حال إجراء خزع مصرة أودي.[31]

❖ **الأدوية:**

تعتبر سبباً نادراً لحدوث التّهاب البنكرياس الحاد حيث تشكل <5% من الحالات. ويتهم الدّواء بإحداثه لالتهاب البنكرياس إذا حقق المعايير التّالية: حدوث التّهاب البنكرياس أثناء تناول الدّواء مع عدم وجود أسباب أخرى محتملة، تحسن الالتهاب عند التّوقف عن تناول الدّواء ونكسه في حال العودة للدواء. لا يملك هذا النّوع من التّهاب البنكرياس أي مظاهر سريريّة مميزة، ويكون إنذاره ممتاز عموماً ومعدل الوفيّات منخفض.[32]

❖ **الرضوض:**

هي سبب غير شائع بسبب الموقع خلف الصفاق حيث تسبب الرّضوض البطنيّة ارتفاعاً في مستويات الأميلاز والليباز في17% من الحالات والتهاب بنكرياس سريري في 5% منها. من الصّعب تشخيص التّهاب البنكرياس

الرّضي ويتطلب ذلك درجة عاليّة من الشّك. تحدث الإصابة البنكرياسيّة بسبب الأذيات الرّضيّة النّافذة مثل السّكاكين والرصاص أكثر من الأذيات الكليلة. يمكن أن يتراوح الرّض من كدمة خفيفة إلى تهتك شديد بالنسيج البنكرياسي، وعادة ما تحدث الأذيّة عند تقاطع البنكرياس مع العمود الفقري.[33]

❖ **الأسباب الأقل شيوعاً:**

ويشكل كل من الأسباب التّاليّة أقل من 1% من حالات التّهاب البنكرياس الحاد:

- **الأورام:**

يمكن أن يحدث التّهاب البنكرياس الحاد كنتيجة لانسداد الجّهاز القنوي البنكرياسي بواسطة سرطان القناة البنكرياسية، سرطان الحليمة، ورم خلايا الجّزيرة، الورم الكاذب الصّلب للبنكرياس، اللمفوما، سرطان الأقنيّة الصّفراوية، أو الانتقالات الورمية. ويجب الشّك بها في التّهاب البنكرياس الحاد مجهول السّبب المتكرر خاصة في الأعمار فوق ال 40 سنة. إن فرصة حدوث التّهاب بنكرياس عند وجود ورم تقارب 14%. يمكن للأورام الكيسيّة البنكرياسيّة أن تسبب أيضا التّهاب بنكرياس حاد.[34]

- **فرط كلس الدّم:**

يمكن أن يؤدي فرط كالسيوم الدّم النّاجم عن أي سبب إلى التّهاب بنكرياس حاد. تشمل الأسباب: فرط نشاط جارات الدّرق، الجّرعات الزائدة من فيتامين د، فرط كالسيوم الدّم ناقص كلس البول العائلي، والتغذيّة الوريديّة الكليّة (TPN). هنالك عدة آليات مقترحة لهذه الحالة المرضيّة كترسب الكالسيوم في القناة البنكرياسيّة وقيام الكالسيوم بتفعيل مولد التّربسين ضمن البرانشيم البنكرياسي.[35]

- **الطفرات الوراثية:**

هناك العديد من المورثات التّي لها علاقة بحدوث التّهاب البنكرياس مثلPRSS1, CFTR, SPINK1 وتتظاهر بنوب متكررة من التّهاب حاد يتطور عادة لالتهاب مزمن.[36]

- **الانتانات والسموم:**

يحدث التّهاب البنكرياس الحاد مع بعض الأمراض الإنتانية، ولا تزال الآليّة الإمراضيّة غير معروفة ومن هذه الأمراض:[37]

1. الانتانات الفيروسية: الفيروس المضخّم للخلايا، الحلأ النّطاقي، النّكاف، كوكساكي، التّهاب الكبد B، الحلأ البسيط، الإيدز.
2. الإنتانات الجّرثومية: الميكوبلازما، الليجونيلا، ليبتوسبوريا، سالمونيلا.
3. الفطور: الأسبيروجيلوس.
4. الطفيليات: توكسوبلازما، المستخفيات، ديدان الأسكاريس.

- **البنكرياس المشطور:**

وهو تشوه شائع يشاهد في حوالي 7% من الجّثث المشرحة، وينجم عن فشل التّحام القناة الظّهرّية والبطنيّة أثناء الحياة الجّنينية. لا يزال اعتباره كسبب لالتهاب البنكرياس مثار جدل.[38]

- **الأمراض الوعائية:**

لا يشكل الإقفار البنكرياسي سبباً شائعا في حدوث التّهاب بنكرياس حاد، وحالات الالتهاب النّاتجة عن الإقفار سجلت في الحالات التّاليّة: التّهابات الأوعيّة (Vasculitis) كالذئبة الحماميّة الجّهازيّة (SLE) والتهاب الشّرايين العديد العقد. الصّمات العصيدية. هبوط الضّغط أثناء العمل الجّراحي. الصّدمة النّزفية.[39]

- **مجهول السّبب:**

لا يوجد سبب واضح لالتهاب البنكرياس الحاد عند 15–25% من المرضى على الرّغم من القصة السّريريّة المفصلة والاستقصاءات الكاملة.

- **أسباب أخرى:**

من الأسباب النّادرة لالتهاب البنكرياس الحاد الدّاء الزلاقي حيث يعتقد أّن وذمة العفج وتضيق المصرة المسبب الرّئيس لهذا الالتهاب. التّهاب البنكرياس المناعي يمكن أن يتظاهر أحيانا على شكل التّهاب بنكرياس حاد. هناك تقارير تشير إلى حالات التّهاب بنكرياس حاد عند مرضى القهم العصبي.

## الآليّة المرضية

إنّ التّهاب البنكرياس الحاد يحدث نتيجة للتفعيل الباكر داخل الخلوي لمولد التّربسين مما يؤدي إلى إطلاق الأنزيمات حالات البروتين والتي تقوم بهضم البنكرياس والنسج المحيطة به. وينجم هذا التّفعيل عن أي من الأسباب التّي ذكرناها سابقاً. وعلى الرّغم من أن عدة حالات قد تؤهب لالتهاب البنكرياس الحاد، فإن قسماً ضئيلاً من المرضى الذين لديهم العوامل المؤهبة تلك يصابون بالمرض، فمثلاً يحدث التّهاب البنكرياس الحاد لدى 3-7% من مرضى الحصيّات الصّفراويّة كما ذكرنا، ولدى 10% من الكحوليين، وقلة من المرضى المصابين بفرط شحوم الدّم. فالآليّة الدّقيقة لتحريض حدوث التّهاب البنكرياس الحاد بهذه العوامل غير معروفة تماماً.

- ❖ في التّهاب البنكرياس النّاتج عن الكحول تمّ اقتراح عدة آليات لتفسيره:[40]
  - زيادة تحسس الخلايا العنبيّة للتفعيل المحرض بال CCK مما يؤدي لتفعيل باكر لمولدات الأنزيمات.
  - تعزيز تأثير ال CCK على تفعيل العوامل النّاسخة، والعامل النّووي KB وتفعيل البروتين 1.
  - إنتاج المستقلبات السّامة مثل الاست الدّهيد والحموض الدّسمة المؤسترة.
  - زيادة حساسيّة النّسيج البنكرياسي للتأثيرات السّميّة لفيروس كوكساكي.
  - تفعيل الخلايا النّجميّة البنكرياسيّة عن طريق الاست الدّهيد والشّدّة التّأكسديّة والزيادة اللاحقة في إنتاج الكولاجين والبروتينات الأخرى.
- ❖ ولقد تمّ اقتراح عاملان كحدث بدئي محتمل في التّهاب البنكرياس الحصوي: قلس الصّفراء داخل القناة البنكرياسيّة الناجم عن الانسداد العابر للحليمة خلال مرور الحصيّات المراريّة أو انسداد الحليمة بشكل ثانوي لحصاة أو وذمة ناجمة عن مرور حصاة.[25]
- ❖ وفي ارتفاع شحوم الدّم تتحرر الحموض الدّسمة الحرة من الشّحوم الثّلاثيّة المصليّة بتراكيز سميّة بفعل الليباز البنكرياسي ضمن الشّعريات الدموية البنكرياسية.[41]
- ❖ وإنّ التّفعيل الباكر للأنزيمات البنكرياسيّة ضمن البنكرياس له دور بالهجمات الحادة لالتهاب البنكرياس المشاهد عند مرضى التّهاب البنكرياس الوراثي.[42]
- ❖ تتفعل الأنزيمات البنكرياسيّة بشكل طبيعي عند وصولها للعفج، أما في حالة التهاب البنكرياس فيبدأ تفعيلها ضمنه مما يؤدي إلى عملية هضم ذاتي له وتحرر للوسائط الالتهابية مما يحدث متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية كما يضعف الحاجز المعوي مما يؤدي إلى انتقال الجراثيم وحصول إنتانات موضعة أو جهازية.[43]

# الفصل الثالث: التهاب البنكرياس الحاد: التّشخيص، العلاج، الاختلاطات والانذار

## تّشخيص التهاب البنكرياس الحاد

**المظاهر السّريرية:**

إن المظاهر السّريريّة الخاصة بالتهاب البنكرياس الحاد مشابهة لحالات أخرى تسبب ألم بطني حاد. فتتظاهر الأعراض بدرجات متفاوتة من الشّدّة. يعتبر الألم البطني من أهم الأعراض السريرية. يتوضع في الشرسوف ومنطقة السّرة وينتشر عند غالبية المرضى بشكل زناري نحو الخلف. يصل الألم عادة إلى الذّروة في غضون نصف ساعة إلى عدة ساعات، وقد يستمر لساعات أو أيام. وفي بعض الحالات قد تنقص شدة الألم عند الجّلوس أو الانحناء للأمام أو عند الاستلقاء على الجّانب الأيسر مقارنة بالألم الحادث عند الاستلقاء. لا تعطي شدة الألم دليلاً على شدة التّهاب البنكرياس الحاد. يترافق الألم غالباً مع غثيان وإقياء، وقد يرافقه حمى وعلوص شللي. قد تكشف الحمى عاليّة الشّدّة. في حال وجودها عن التّهاب الأقنيّة الصّفراويّة أو عن وجود تنخر عقيم أو مختلط بإنتان. قد يتظاهر التّهاب البنكرياس الحاد بتسرع قلب وانخفاض ضغط عند نسبة تصل إلى 40 % من المرضى، وتنتج هذه الأعراض عن:

1. نضوب الحجم داخل الأوعية.
2. زيادة النّفوذيّة الوعائية.
3. النّزف.

نموذجياً يكون المريض متهيجاً مع تسرع نبض كما يبدو منهكاً.[44]

**الفحص السّريري:**

تعتمد الموجودات السريرية على شدة التهاب البنكرياس. تتضمن المظاهر الجّهازيّة التّرفع الحروري وتسرع النبض وفي الحالات الشّديدة الصّدمة والموت. في الحالات الخفيفة قد نلاحظ وجود مضض خفيف في الشرّسوف. وقد تتظاهر الحالات الشّديدة على شكل تمدد مع مضض شديد ودفاع عضلي قد يشمل كامل البطن. يكون التنفس سطحيا عند المريض نتيجة تخريش الحجاب الحاجز بالنّتحة الالتهابية وقد تتطور زلّة تنفسيّة عند المريض ناجمة عن انصباب الجنب. تعد الاختلاطات النزفية نادرة وتتظاهر بكدمات في الخاصرتين علامة تورنر أو حول السّرة

علامة كولن تظهر عند 1% من الحالات النّخريّة ولكنّها ليست مشخصة. هذه العلامات تعكس النّزف داخل البطن وتدل على إنذار سيئ. انسداد القناة الجّامعة نتيجة الحصيّات ضمنها أو بسبب انضغاطها الناجم عن الوذمة في رأس البنكرياس يؤدّي لحدوث اليرقان. ويمكن جس كتلة في شرسوفيّة ناتجة عن تشكل كيسة كاذبة. من المظاهر الأقل شيوعاً التهاب مفاصل عديد، التهاب وريد خثري، نخر شحمي على سطح نهايات الأطراف في النسيج تحت الجلد يتظاهر بعقد حمراء مؤلمة بحجم 0.5–2 سم ولكنّها يمكن أن تتوضع في أي مكان آخر. هناك علامات أخرى قد تشاهد من الممكن أن تدل على سبب التهاب البنكرياس مثل:

- الضخامة الكبديّة عند مرضى التّهاب البنكرياس الكحولي.
- الصفرومات (Xanthomas) عند مرضى التّهاب البنكرياس بفرط الشّحوم.
- تورّم الغدة النّكفيّة عند مرضى النّكاف.

**(B)** **(A)**

**الشكل (5). علامة كولن (A) + علامة تورنر (B)**

**التشخيص التّفريقي:**

- ✓ التهاب مرارة حاد، قولنج مراري.
- ✓ انثقاب حشا أجوف، خاصة قرحة هضمية.
- ✓ الاحتشاء المساريقي أو نقص التروية المعوية.

- ✓ انسداد أمعاء.
- ✓ قولنج كلوي.
- ✓ احتشاء العضلة القلبية السفلي.
- ✓ تسلخ أم دم أبهر بطني.
- ✓ الحمل الهاجر.
- ✓ ذات رئة.

## الفحوص المخبرية:

استخدمت عدد من الاستقصاءات المخبريّة في تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد وتقسم هذه الفحوص إلى:[45]

- المستوى المصلي أو البولي للأنزيمات الهضميّة البنكرياسية.
- المستوى المصلي أو البولي للمفرزات البنكرياسيّة اللاأنزيمية.
- الواسمات المناعية غير النّوعيّة للالتهاب.

### ❖ الأنزيمات البنكرياسية:

**1. أميلاز المصل:**

يعد من أشيع الاختبارات التي تجرى للتشخيص، يرتفع خلال 6–12 ساعة منذ بدايّة الالتهاب، ويبلغ نصف عمره 10 ساعات تقريباً حيث يتراجع خلال 3–5 أيام في الحالات غير المختلطة[45]. إن ارتفاع الأميلاز غير نوعي لالتهاب البنكرياس حيث يرتفع في العديد من المرضية. يكون تركيز أميلاز المصل في التّهاب البنكرياس الحاد عادة أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي إلا في حال كون السبب فرط الشحوم حيث يكون عادة ضعفي الحد الأعلى الطبيعي. على أيّة حال هناك أسباب عديدة تتسبب في ارتفاع أميلاز الدّم في الأمراض غير البنكرياسية:

- الأمراض التّي تحدث في أعضاء أخرى مثل الغدد اللعابيّة وأقنيّة فالوب وأمراض المبيض والحمل الهاجر.
- انسداد في السبيل الهضمي أو انثقاب أو نقص تروية أو التهاب البيرتوان.
- القصور الكلوي، الحروق، الحماض، القهم العصبي، رضوض الدماغ.
- أورام الثدي والمبيض والبروستات والرئة والتيموس والورم النقوي المتعدد.

**2. ليباز المصل:**

هو الاختبار الأقل استخداما مقارنة بمعايرة الأميلاز وذلك لصعوبة معايرته وافتقار هذا الاختبار للدقة. تتراوح حساسيّة ليباز المصل في تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد بين 85–100 % في عدة تقارير [46]، وهو أكثر نوعية من الأميلاز مع أنه يرتفع في أمراض أخرى غير التهاب البنكرياس. ولقد أظهرت الدراسات نتائج متضاربة حول فائدة طلب معايرة الأنزيمين معا لتحسين الدقة في تشخيص التهاب البنكرياس الحاد كما أنّ المعايرة اليوميّة للأنزيمات البنكرياسيّة ليس لها فائدة سريرية أو إنذارية وليس لقيمتهما علاقة بشدة الالتهاب. يبدأ بالارتفاع قبل الأميلاز ويستمر لفترة أطول منه إذ يرتفع بعد 4–8 ساعات من بدء الأعراض ويعود إلى مستوياته الطبيعية بعد 8–14 يوم.[47]

**3. أميلاز البول:**

يحدث ارتفاع أميلاز البول في التّهاب البنكرياس الحاد حيث ترتفع نسبة إطراحه من 3 % إلى 10 %. لا تقدم معايرة الأميلاز في البول أية فائدة باستثناء استخدامه في تشخيص فرط أميلاز الدم (Macroamylasemia) حيث يحدث ارتفاع مزمن في أميلاز المصل بدون ارتفاع أميلاز البول.[48]

**4. أنزيمات بنكرياسيّة أخرى:**

تطرح عدة أنزيمات بنكرياسيّة هاضمة إلى الدّوران في سياق التّهاب البنكرياس غير الأميلاز والليباز وترتفع في المصل وتتضمن: الفوسفوليباز A، التّربسين، الكربوكسيل أستر ليباز، الكربوكسي بيبتيداز A، العامل المساعد لليباز (Co-lipase) وليس لأي من هذه الأنزيمات فائدة على الأميلاز والليباز. لقد اقترح بأنّ المعايرة المصليّة والبوليّة للتريبسينوجين–2 (Trypsinogen-2) قد تكون مفيدة في التّشخيص المبكر لالتهاب البنكرياس خصوصا بعد تصوير الطرق الصّفراويّة والبنكرياسيّة الرّاجع بالتنظير (ERCP).[49]

❖ **<u>المفرزات البنكرياسيّة غير الأنزيمية:</u>**

يزداد تركيز العديد من البروتينات اللاأنزيميّة في التّهاب البنكرياس الحاد مثل البروتين المرتبط بالتهاب البنكرياس PAP (Pancreatitis-associated protein) حيث يكون بمقادير غير قابلة للقياس في الحالات الطبيعيّة ويرتفع بشكل ملحوظ في التهاب البنكرياس الحاد لكن حساسيته ليست أفضل من الاختبارات التّقليديّة [50]. ويوجد أيضاً:

- الببتيد المفعل للتريبسينوجين (TAP).

- 5-أمينو أسيد بيبتيد (5-amino-acide peptid).

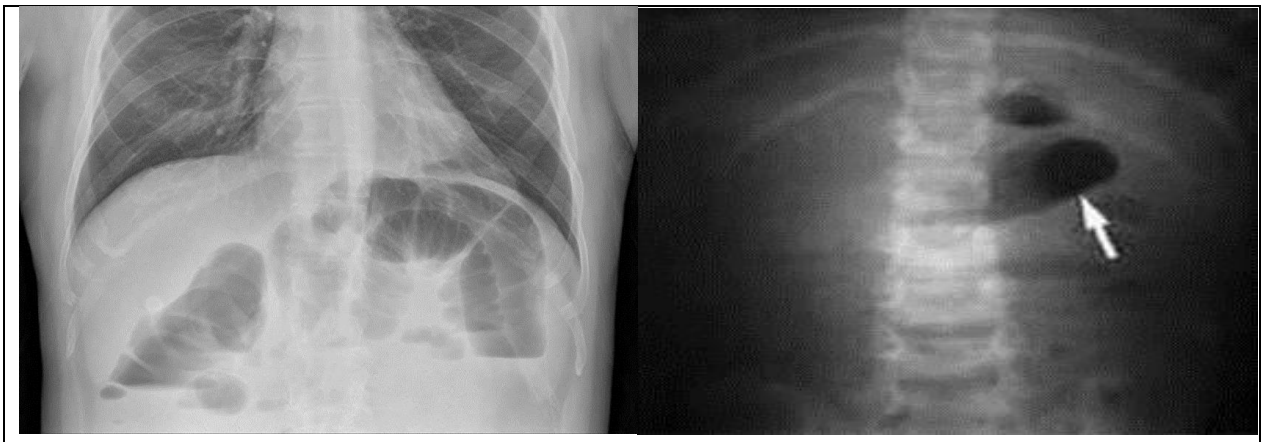
❖ **المشعرات الالتهابيّة غير النّوعية:**

إنّ لواسمات التّفعيل المناعي المصليّة دوراً مفيداً في التّنبؤ بشدة التّهاب البنكرياس الحاد. ومنها الأنترلوكين-6، والأنترلوكين-8، والأنترلوكين-10، والبروتين الارتكاسي C (CRP) حيث تشير قيمة CRP> 150 ملغ/دل بعد 48 ساعة من حدوث التهاب البنكرياس الحاد إلى التهاب شديد.[51]

**الاستقصاءات الشّعاعية:**

**1. صورة البطن البسيطة:**

تفيد صورة البطن البسيطة في استبعاد الأسباب الأخرى للألم البطني مثل انسداد وانثقاب الأمعاء، وتتراوح الموجودات الشّعاعيّة في التّهاب البنكرياس الحاد من الطبيعي في الحالات الخفيفة إلى العلوص الموضع لجزء من الأمعاء الدّقيقة (العروة الحارسة أو علامة قطع الكولون) في الحالات الأكثر شدةً. قد يحدث العلوص المعمّم في المرض الشّديد. وقد يشير مظهر الزجاج المطحون لوجود حبن.[53]



**(B)** **(A)**

**الشكل (6). علامة العروة الحارسة (A) + علامة قطع الكولون (B) على صورة البطن البسيطة [52]**

**2. صورة الصّدر البسيطة:**

يظهر لدى ثلث مرضى التّهاب البنكرياس الحاد يظهرون موجودات شعاعية غير طبيعيّة على صورة الصّدر مثل: انصباب الجّنب، انخماصات قاعدية، ارتشاح رئوية، ارتفاع قبة الحجاب الحاجز، وحتى متلازمة الضّائقة التّنفسيّة الحاد (ARDS)، إنّ وجود انصباب جنب أيسر أو ثنائي الجّانب يزيد من خطر الاختلاطات.[53]

**3. تصوير البطن بالأمواج فوق الصّوتية:**

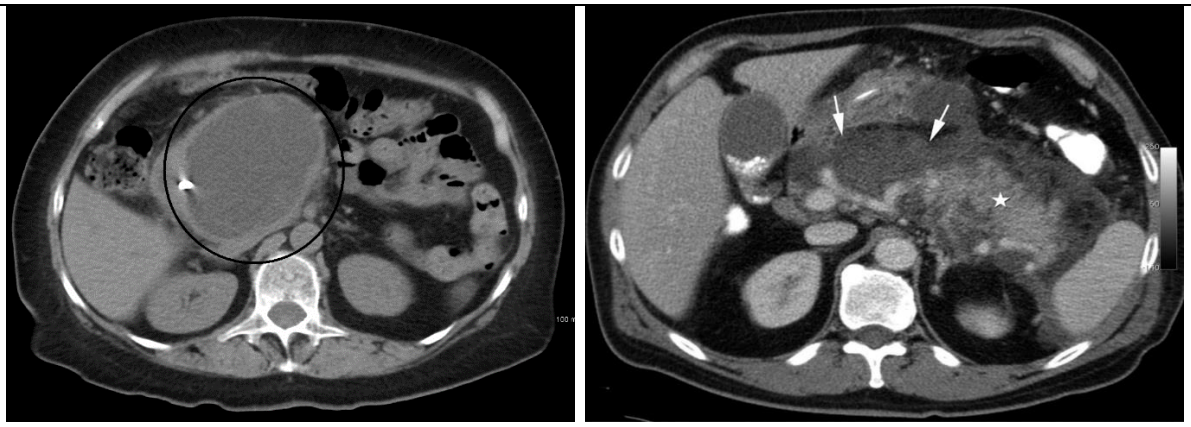
يعتبر الإيكو وسيلة رئيسية لدراسة المرارة والشجرة الصفراوية لكنه لا يستطيع أن يحدد بدقة حدود التهاب البنكرياس أو النخر التي تشاهد بشكل أفضل بواسطة التصوير الطبقي المحوري، حيث نجد الضخامة المنتشرة وانخفاض الصّدويّة الموجودتان الشّعاعيتان التّقليديتان في التّهاب البنكرياس، كما يمكن مشاهدة حصيات مرارية. على أيّة حال 25–35% من المرضى يملكون غازات معويّة تحجب رؤية البنكرياس مما قلل من أهمية استخدام الإيكو في تشخيص التهاب البنكرياس.[54]

**الشكل (7). إيكو للمرارة يظهر حصاة ضمنها مع ظل صدوي خلفها [52]**

**4. التصوير الطبقي المحوري CT scan:**

يعد التّصوير المقطعي المحوسب الإستقصاء الشّعاعي الأكثر أهميّة في تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد واختلاطاته وتقييم شدته حيث تمّ تصنيف شدة الالتهاب بناء على نتائج طبقي البطن مع حقن إلى خمس درجات سيتم الحديث عنا لاحقا. يتم تصوير المرضى بعد شرب مادة ظليلة وإجراء حقن وريدي لها لتحديد مناطق النخر

البنكرياسي، وفي حال الشك بإنتان يفضل إجراء رشف للنخر عبر الطبقي أو الإيكو. يجب أنّ يجرى لمرضى التهاب البنكرياس الذين لا يتحسنون على العلاج الأولي أو الذين يشك أن لديهم اختلاطات أو تشخيص آخر.[55]



**(B)** **(A)**

**الشكل (8). يظهر التهاب بنكرياس نخري (A) +كيسة بنكرياسيّة كاذبة (B) [52]**

**5. الرنين المغناطيسي MRI:**

ازداد استخدام ال MRI وال MRCP في تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد بالوقت الحالي، ويتميز عن التصوير الطبقي المحوري بتجنب الأذية الكلوية المسببة بالمادة الظليلة، وحساسيته في كشف التجمعات السائلة والنخر والخراجات وتحري وجود نزف أو كيسات كاذبة، وأيضاً حساسيته في كشف التهاب البنكرياس الحاد الخفيف بالمقارنة مع الطبقي، دراسة ال MRCP للقنوات البنكرياسيّة والصفراويّة بشكل أفضل من الطبقي.[56]

**تصنيف التّهاب البنكرياس الحاد:**

يعد نظام أطلانطا 1992 النظام القياسي لتصنيف شدة التّهاب البنكرياس، وتمّ تعديله عام 2012 قسّم هذا النّظام التّهاب البنكرياس إلى قسمين رئيسيين.[57]

1- **الخلالي الوذمي:** يتميز بالتهاب حاد في النسيج البنكرياسي والنسج المحيطة به دون نخر نسيجي مرافق.
2- **النّخري:** يتميز بالتهاب مع نخر مرافق في النّسيج البنكرياسي أو النسج المحيطة به.

وصنف التّهاب البنكرياس حسب الشّدّة إلى قسمين حسب معيار 1992 وإلى ثلاثة أقسام حسب المعيار المعدل وفقاً للجدول التالي:

**جدول (3). تصنيف التّهاب البنكرياس حسب الشّدّة**

| الشّدّة | معيار أطلانطا 1992 | معيار أطلانطا المعدل 2012 |
|---|---|---|
| خفيف | غياب قصور الأعضاء والاختلاطات الموضعيّة | غياب قصور الأعضاء والاختلاطات الموضعيّة أو الجّهازيّة |
| معتدل | | اختلاطات موضعية مع / أو قصور أعضاء مستمر أقل من 48 ساعة |
| شديد | وجود اختلاطات موضعيّة و/أو قصور أعضاء | قصور أعضاء مستمر أكثر من 48 ساعة |

**يعرف قصور الأعضاء ب:**

- ✓ ضغط انقباضي ≥ 90 ملم زئبقي
- ✓ نزف هضمي > 500 مل / 24 ساعة
- ✓ كرياتينين ≤ 1.7 ملغ / دل
- ✓ Pao2 ≥ %60

**تعرف الاختلاطات الموضعيّة بوجود أي مما يلي:**

- تجمع سائل حول البنكرياس
- كيسات بنكرياسيّة كاذبة
- تجمعات نخريّة في البنكرياس أو حوله

يوجد العديد من المشعرات السّريريّة والمخبريّة والشعاعيّة للتنبؤ بشدة التّهاب البنكرياس منها:

**1. المحاكمة السّريرية:**

إنّ المحاكمة السّريريّة من قبل الطّبيب الفاحص لا يمكن الاعتماد عليها بشكل كبير لوجود تفاوت فيها.

**2. العمر المتقدم:**

يعد العمر المتقدم مؤشر على سوء الإنذار. فالمرضى الأكبر من 75 عام تكون خطورة الوفاة أكثر من 15 مرة خلال أسبوعين وأكثر من 22 مرة خلال 91 يوم من حدوث التّهاب البنكرياس بالمقارنة مع المرضى الذين أعمارهم أقل من 35 عاما.[58]

**3. الكحولية:**

لدى مرضى التهاب البنكرياس المحدث بالكحول خطورة أعلى لحدوث النّخر والاختلاطات الأخرى.[28]

**4. البدانة:**

وجدت عدة دراسات أن البدانة والتي تعرف ب BMI > 30 تعد عامل خطورة لتطور التّهاب بنكرياس شديد.[59]

**5. قصور الأعضاء:**

يعد تطور قصور الأعضاء الباكر والمستمر دليل على زيادة مدّة الاستشفاء ونسبة الوفيات وشدة التهاب.

**6. البروتين الارتكاسي C:**

يعد من بروتينات الطور الحاد الذي ينتجها الكبد. وإنّ ارتفاعه فوق 150 ملغ/دل خلال 48 ساعة له حساسية لتطور التهاب بنكرياس حاد شديد.[51]

**7. الهيماتوكريت:**

يسبب التّهاب البنكرياس الحاد خسارة كبيرة في سوائل الجّسم، مما يسبب ارتفاعاً في نسبة الهيماتوكريت. حيث تشير قيمة الهيماتوكريت الطبيعيّة أو المنخفضة عند القبول وخلال ال 24 ساعة الأولى إلى التّهاب أقل شدة.[60]

**8. البولة الدّمويّة BUN:**

تُعَدُّ من أكثر المشعرات الموجهة في التّنبؤ بشدة التّهاب البنكرياس الحاد ونسبة الوفيات. حيث أن كل زيادة 5 ملغ/دل خلال أول 24 ساعة تزيد نسبة الوفيّات 2.2 مرة.[61]

**9. الكرياتينين:**

إنّ ارتفاع قيمة الكرياتينين خلال ال 24 ساعة الأولى قد يشير لحدوث نخر بنكرياسي.

**10. مشعرات مخبرية أخرى:**

درست عدة مشعرات مخبرية أخرى مثل: الببتيد المفعل للتريبسبنوجين، البروكالسيتونين، إيلاستاز العدلات، وغيرها العديد والتي ما تزال قيد الدّراسة.

**11. صورة الصدر البسيطة:**

قد يترافق وجود انصباب الجنب أو الارتشاح الخلالي في النّسيج الرّئوي خلال أول 24 ساعة مع حدوث نخر أو قصور أعضاء.[53]

**12. التصوير الطبقي المحوري:**

يعد الإجراء الأكثر استخداماً عند الاشتباه بالتهاب البنكرياس الحاد الشّديد حيث يميز النخر البنكرياسي والالتهاب في النسج المحيطة، وباستخدام المادة الظليلة يفرق الالتهاب الوذمي عن النخري فالنسج المتنخرة لا تعزز المادة الظليلة، ويجرى بعد 48–72 ساعة عند مرضى التّهاب البنكرياس الشّديد والذين يحدث لديهم تدهور في الحالة السّريريّة.[55]

**<u>المعايير المستخدمة في تقدير شدة التّهاب البنكرياس:</u>**

تمّ تطوير العديد من المعايير لتنبؤ بشدة التهاب البنكرياس الحاد دون الوصول إلى المعيار المثالي، وهذه المعايير:

**1- معيار رانسون (Ranson's criteria):**

يُعَدُّ من أوائل المعايير التّي استخدمت في تقييم شدة التّهاب البنكرياس الحاد، حيث يتكون من 11 متغير، خمسة منها يتمّ تقييمها عند القبول وستة خلال 48 ساعة التّالية.[62]

**جدول (4). معايير رانسون**

| القبول | |
|---|---|
| العمر | عند > 55 سنة |
| تعداد الكريات البيض | >16000 كرية/ملم$^3$ |
| سكر الدّم | >200 ملغ/دل |
| LDH | >350 وحدة دولية/ل |
| AST | >350 وحدة دولية/ل |
| **خلال 48 ساعة** | |
| الهيماتوكريت | انخفاضه >10% |
| نتروجين البولة الدموية (BUN) | ارتفاعه >5 ملغ/دل رغم تعوض السوائل |
| كلس الدّم | <8 ملغ/دل |
| تركيز أوكسجين الدم | <60 ملم زئبقي |
| نقص الأساس | >4 ميلي مول/ل |
| الحاجة للسوائل | >6 ل |

لكل معيار من المعايير المذكورة سابقاً نقطة واحدة في النّتيجة. حيث تقدر نسبة الوفيّات حسب مجموع النّقاط وفق الجّدول التّالي:[63]

**جدول (5). نسبة الوفيّات حسب معيار رانسون**

| مجموع النّقاط | نسبة الوفيّات (%) |
|---|---|
| <3 | 0-3 |
| 3-5 | 11-15 |
| ≤ 6 | 40 |

**2- معيار أباتشي 2: [64,65]**

**The acute physiology and chronic health examination (APACHE) II score**

وضعت هذه المعايير للمرضى المقبولين في وحدة العنايّة المشددة. ويتألف من 12 قياساً فيزيولوجياً (درجة الحرارة، الضغط الشرياني الوسطي، معدّل القلب، معدّل التنفس، الأكسجة، درجة حموضة الدم الشرياني وبيكربونات المصل، صوديوم المصل، بوتاسيوم المصل، كرياتينين المصل، الهيماتوكريت، تعداد الكريات البيض ومشعر غلاسكو للسبات) مع نقاط إضافيّة اعتماداً على العمر ووجود داء مزمن. حيث يملك قيمة تنبؤيّة سلبيّة جيدة وقيمة تنبؤيّة إيجابيّة متوسطة في تقدير شدة الالتهاب البنكرياس ويمكن إجراؤه يومياً، حيث تشير القيم المتناقصة خلال أول 48 ساعة إلى هجمة خفيفة، في حين أن القيم المتزايدة تقترح وجود هجمة شديدة. نسبة الوفيّات كانت أقل من 4% مع حصيلة نقاط < 8 وما بين 11-18% مع حصيلة نقاط > 8. أضيفت العديد من المتغيرات الأخرى إلى حصيلة APACHE II لتحسن دقته، الأمر الّذي أدى لظهور APACHE III حيث كلاهما يستعمل قيماً فيزيولوجية، العمر والحالة الصّحيّة المزمنة لتقدير الإنذار، لكنهما يختلفان في الحصيلة الكلية، وعدد المتغيرات الفيزيولوجيّة (12 متغير في APACHE II مقابل 17 متغير في APACHE III) وفي الحالة الصّحيّة المزمنة. على أي حال لا يبدو أن نظام APACHE III على نفس القدر من الفائدة التّي يقدمها APACHE II لتمييز الهجمة الحادة الشّديدة.[66]

**3- معيار متلازمة الاستجابة الالتهابيّة الحادة Systemic inflammatory response syndrome score:**

يترافق وجود متلازمة الاستجابة الالتهابيّة الحادة SIRS مع ارتفاع نسبة الوفيّات. حيث يمكن تطبيق هذا المعيار بسهولة واستخدامه بشكل يومي. وتعرف SIRS بوجود اثنين أو أكثر من الموجودات التّاليّة:[67]

- درجة الحرارة >38.5 أو <35.
- النبض >90/ د.
- عدد مرات التّنفس >20/ د أو $pCO_2$ <32 مم زئبقي.
- تعداد الكريات البيض >12000 أو <4000 كرية/ مم$^3$ أو أشكال غير ناضجة >10% .

**4- معيار Bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP):**

يعطى المريض نقطة عند وجود كل واحد مما يلي خلال أول 24ساعة:[68]

- العمر<60 سنة.
- وجود انصباب جنب.
- BUN > 25 ملغ/ دل.
- وجود تغير في الحالة العقليّة (مقياس غلاسكو< 15).
- وجود متلازمة الاستجابة الالتهابية الحادة.

في حال كان مجموع النّقاط صفراً فإن نسبة الوفيّات تكون أقل من 1% وترتفع النّسبة إلى 22% عندما يكون المجموع 5 نقاط.[68]

**5- حصيلة التّهاب البنكرياس الحاد ذو المسيرة الحميدة (Harmless acute pancreatitis score):**

يتمّ الحصول عليه خلال 30 دقيقة من قبول المريض. يتضمن ثلاثة مشعرات: غياب المضض البطني المرتد أو الدّفاع العضلي، قيمة طبيعيّة للهيماتوكريت، وقيمة طبيعيّة للكرياتينين. حيث أنه يستطيع استبعاد التّهاب البنكرياس الشّديد بدقة وصلت حتى 98%.[69]

**6- الحصيلة المعتمدّة على قصور الأعضاء:**

كما ذكرنا من قبل فإن قصور الأعضاء هو دلالة على شدة التّهاب البنكرياس. وضعت العديد من المعايير لتقييم قصور الأعضاء المتعددة:

- حصيلة قصور الأعضاء المتعدد لغوريس The Goris multiple organ failure score.
- حصيلة مارشال لقصور الأعضاء المتعددة Marshall Organ dysfunction score .
- معيار برنارد (Bernard score).
- التقييم المتتالي لقصور الأعضاء (The sequential organ failure assessment).
- معايير النّظام المنطقي لقصور الأعضاء (The logistic organ dysfunction system score).

جميع هذه المعايير تأخذ في الحسبان عدد الأعضاء المتضررة ودرجة الضّرر الحاصلة في كل عضو على حدا. وبعضها يشتمل على استعمال الأدويّة المقويّة للقلوصيّة القلبيّة أو التّهويّة الآليّة أو التّحال.[70]

**7- مشعر الشّدّة بالطبقي المحوري CT severity index أو the Balthazar score:**

هو مجموعة من نقاط توضع اعتماداً على درجة النخر، الالتهاب، التجمعات السائلة، وذلك بعد إجراء تصوير طبقي محوري مع حقن حيث يتم إعطاء الدرجات من A إلى E نقاطاً من (0 إلى 4) على التّوالي، ويتمّ دمجها مع نقاط النّخر البنكرياسي المحسوبة بواسطة الطبقي ويشكل مجموع الدّرجتين مشعر شدة الطبقي لالتهاب البنكرياس الحاد.[55]

## علاج التّهاب البنكرياس الحاد:

يقسم علاج التّهاب البنكرياس إلى قسمين كبيرين: العلاج في المرحلة الحادة أول 48-72 ساعة، والعلاج ما بعد المرحلة الحادة.[71]

❖ **علاج المرحلة الحادة:**

يتضمن العلاج في هذه المرحلة رعايّة تلطيفيّة داعمة. حيث أنه بعد وضع التّشخيص يتمّ استعمال إحدى الطرق السّابق ذكرها لتقييم شدة الالتهاب وتقسيم المرضى حسب الخطورة المتوقعة. يتلو ذلك الخطوتان الأهم في التّدبير وهما الإنعاش بالسوائل الوريديّة والتسكين ثمّ التّدابير الأخرى.

**1- <u>الإنعاش بالسوائل الوريدية:</u>**

يعد إعطاء السّوائل الوريديّة الباكر والكافي حجر الزاويّة في تدبير التّهاب البنكرياس الحاد، وقد وجد أن إعطاء السّوائل بشكل هجومي على شكل دفعة بمقدار 20 مل/كغ من محلول رنغرلاكتات يتلوها تسريب بمعدل 3 مل/كغ في السّاعة يتوافق مع معدل تحسن سريري 70% لدى المرضى المصابين بالتهاب خفيف إلى معتدل الشّدّة. بينما المرضى الذين يتوقع لديهم التّهاب شديد فقد تكون كميّة السّوائل الكبيرة ضارة لهم. ومن المهم أثناء تعويض السّوائل مراقبة الحجم الوعائي لتجنب فرط الحمل الحجمي، وخاصة عند المرضى المؤهبين مثل مرضى القصور القلبي أو

الكلوي حيث تعدل الإماهة حسب الصادر البولي، ويعد الرّنغرلاكتات حالياً هو السّائل الوريدي المفضل في التدبير .[72]

**2- <u>التسكين:</u>**

يعد الألم العرض الرّئيسي في التّهاب البنكرياس ويجب معالجته بشكل كافي وسريع. ويشيع استخدم المسكنات القويّة التي تبدي فعاليّة مثل الفنتانيل والميبردين والمورفين. كما يمكن اللجوء للتخدير فوق الجّافية.

**3- <u>الدعم التّغذوي:</u>**

إنّ التقارير الموجودة تدعم الإدخال الباكر للحميّة الصلبة قليلة الدّسم عند مرضى الالتّهاب الخفيف والمتوسط بدون اللجوء لخطوات متدرجة قبلها (حميّة مطلقة ثمّ سائلة). حيث تؤمن المدخول الحروري اللازم وتقلل الانتقال الجّرثومي من الأمعاء ومن مدّة الاستشفاء لديهم. أما عند مرضى التّهاب البنكرياس الخفيف والمتوسط الذين لا يتحملون التّغذيّة الفمويّة خلال 3-5 أيام يجب التّفكير بالتّغذيّة عن طريق الأنبوب. وعادة يفضل الأنبوب الأنفي الصّائمي على الأنبوب الأنفي المعدي، لأنّه يقلل من استثارة البنكرياس مما يقلل الألم. أما في المرضى الذين لديهم التّهاب شديد فإن التّغذيّة الباكرة عبر الأنبوب لم تحسن النّتائج بالمقارنة مع التّغذيّة الفمويّة التّي تبدأ بعد 72ساعة. لذا يفضل عندهم الانتظار لمدّة 72 ساعة ومن ثمّ محاولة البدء بالتغذيّة الفموية. يمكن اللجوء للتغذيّة الوريديّة الشّاملة كآخر حل بسبب ترافقها مع معدل انتان ووفيات مرتفع.

❖ **العلاج ما بعد المرحلة الحادة:**

ويتألف من عدة خطوات:

**1- <u>تحديد المسبب وتدبيره:</u>**

إنّ استئصال المرارة عند المرضى المصابين بالتهاب بنكرياس خفيف الشّدّة بسبب صفراوي خلال نفس القبول في المشفى يمنع النّكس ويقلل التّكاليف، ولهذا يجب اعتباره جزءاً من العلاج. أما في مرضى الالتهاب الشّديد فمن المفضل الانتظار حوالي 6 أسابيع. تنقص التّداخلات العلاجيّة الهادفة لتخفيض استهلاك الكحول والتدخين من نسبة نكس التّهاب البنكرياس وإعادة القبول في المشفى. يجب قياس مستوى الشّحوم الثّلاثيّة وعلاجها في حال كانت >1000ملغ/دل كونها تسهم في زيادة شدة التّهاب البنكرياس. يجب إجراء دراسات شعاعيّة لاحقة في حال الشك بسرطان البنكرياس كمسبب أو كون العمر فوق ال 40 سنة للتأكد من ذلك.

**2- دور ال ERCP:**

إن إجراء الـ ERCP العاجل خلال (48ساعة) في التّهاب البنكرياس الشّديد الصّفراوي والتهاب الأقنيّة الصّفراويّة المرافق و/أو الانسداد الصّفراوي المستمر له فائدة مؤكدة [72]. حيث يتمّ إزالة الحصاة السّادة مع إجراء خزع للمصرة. لكن في معظم هؤلاء المرضى فإن حصاة القناة الجّامعة تكون قد عبرت مسبقاً عند القبول.

**3- الصادات الوقائية:**

يُعَدُّ الانتان الثّانوي للنخر البنكرياسي أو المحيط بالبنكرياس من أكثر الاختلاطات المميتة لالتهاب البنكرياس [31]. أجريت العديد من الدّراسات عن فائدة الصّادات الوقائيّة عند مرضى التّهاب البنكرياس الشّديد أو النّخري دون أن يتمّ إثبات وجود فائدة لها، لذلك لا ينصح باستخدام الصادات الوقائيّة وتستطب الصّادات فقط عندما يكون الانتان مثبتاً أو يوجد شك سريري قوي بوجوده.

## اختلاطات التّهاب البنكرياس الحاد

يوجد عدد كبير من الاختلاطات الموضعيّة والجهازيّة والتي قد تكون مبكرة أو تحصل بشكل متأخر [73]، نذكر منها:

- ✓ **الاختلاطات الموضعية:**
- النّخر: عقيم–انتاني.
- التّجمعات البنكرياسيّة السّائلة: خراجة–كيسة كاذبة.
- حبن.
- إصابة الأعضاء المجاورة: نزف خلف البيرتوان– احتشاء أمعاء.
- يرقان انسدادي.
- التهاب بنكرياس مزمن.

✓ **الاختلاطات الجّهازية:**

- رئوية: انصباب جنب، خراجة منصفيه، انخماص رئوي، ARDS.
- قلبية: صدمة، موت مفاجئ، تبدلات تخطيطيّة غير وصفية، انصباب تامور.
- دموية: DIC.
- هضمية: قرحة هضمية، التّهاب معدة تسحجي، خثار وريد الباب، نزف دوالي.
- كلوية: قصور كلوي وظيفي، خثار الوريد أو الشّريان الكلوي، نخر أنبوبي حاد.
- استقلابية: فرط سكر الدّم، فرط الشّحوم، نقص الكالسيوم، اعتلال دماغي، اعتلال شبكيّة وعمى مفاجئ.
- عصبية: ذهان، صمة شحمية.
- نخر شحمي: تحت الجّلد، العظام، أماكن أخرى.

## الإنذار:

تقدر نسبة الوفيّات عند مرضى التّهاب البنكرياس الحاد بشكل عام ب 10% حيث تتراوح بين 2-22%. حيث تبلغ في التّهاب البنكرياس الوذمي 3%، وفي النّخري 17%، وفي حال حدوث انتان قد ترتفع نسبة الوفيّات إلى 30%. أما في حال حدوث قصور أعضاء متعدد تصل إلى 47%. نصف الوفيّات تحدث خلال أول أسبوعين من بدء الالتهاب الحاد الشّديد ويكون سببها غالبا قصور الأعضاء المتعدد، أما التّي تحدث بعد أسبوعين فسببها غالبا الإنتان والاختلاطات. يعتمد حدوث القصور الغدي الدّاخلي والخارجي بعد التّهاب البنكرياس الحاد النّخري على شدة النّخر، السّبب (كحولي أو غير كحولي)، استمرار تناول الكحول، درجة تنضير البنكرياس. كما أنّ حدوث اضطراب في تحمل السّكر يعد شائعاً.[74]

## ملخص عن توصيات الجّمعيّة الأمريكيّة لأمراض الهضم في تدبير التّهاب البنكرياس الحاد لعام 2013

- يوضع تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد عند وجود معيارين من المعايير الثّلاثة التّالية: وجود ألم بطني متوافق معه، ارتفاع قيمة الأميلاز أو الليباز أكثر من ثلاثة أضعاف القيمة الطبيعيّة، موجودات مشخصة على التّصوير الطبي.
- إنّ إجراء التّصوير بالطبقي المحوري مع الحقن أو المرنان يحتفظ به للمرضى الذين يكون التّشخيص لديهم غير واضح أو لا يبدون تحسناً سريرياً بعد 48 –72 ساعة من القبول.
- يجرى التّصوير بالأمواج الصّوتيّة عبر البطن لجميع مرضى التّهاب البنكرياس الحاد.
- يجب معايرة مستوى الشّحوم الثّلاثيّة في المصل بعد استبعاد الحصيّات المراريّة والكحول كسبب لالتهاب البنكرياس حيث تعتبر المسببة له في حال كونها أكثر من 1000 ملغ/دل.
- يجب أن تؤخذ الأورام بعين الاعتبار كسبب لالتهاب البنكرياس عند الذين تتجاوز أعمارهم 40 سنة.
- يجب أن تجرى الاختبارات المورثيّة لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 30 سنة بغياب سبب واضح لالتهاب البنكرياس ووجود قصة عائليّة لمرض بنكرياسي.
- يجب تقييم الحالة الهيموديناميكيّة للمريض مباشرة والبدء بالإماهة.
- يجب تقييم عوامل الخطورة للمريض ويصنف حسب خطورته لتحديد وجوب قبوله في العنايّة أو الجّناح.
- يقبل المريض في قسم العنايّة المشددة لدى وجود قصور في الأعضاء.
- إنّ الإماهة الجّيدة بمعدل 250 –500 مل/ساعة من المحاليل النّظاميّة مطلوبة لدى جميع المرضى باستثناء مرضى قصور القلب والقصور الكلوي حيث أن فائدتها العظمى تكون في أول 24–48 ساعة وتقل بعد ذلك.
- في المرضى الذين لديهم نقص حجم شديد يتظاهر بتسرع قلب شديد وهبوط ضغط يمكن أن نعطي الإماهة بسرعة أكبر وذلك حسب حاجة المريض.
- إن محلول رينغرلاكتات قد يكون هو المفضل للإماهة لدى مرضى التّهاب البنكرياس.
- يجب أن يتمّ تقييم حاجة المريض للسوائل كل 6 ساعات وذلك بمراقبة BUN التّي يجب أن تتراجع قيمتها لدى المريض.

- ❖ يستطب إجراء ال ERCP لدى مرضى التّهاب البنكرياس الحاد المترافق مع التّهاب طرق صفراويّة صاعد وذلك خلال 24 ساعة من القبول.
- ❖ لا يستطب إجراء ال ERCP لدى مرضى التّهاب البنكرياس الحاد الصّفراوي في غياب دليل سريري أو مخبري على بقاء الانسداد.
- ❖ عند الشّك القوي بوجود حصيات في القناة الجّامعة مع غياب التّهاب الطرق الصّفراويّة أو اليرقان يكون إجراء EUS أو MRCP مفضلا على إجراء ERCP تشخيصي للبحث عنها.
- ❖ يجب وضع ستنت بنكرياسي أو إعطاء المريض مركبات مضادات الالتهاب غير السّتيروئيديّة عبر الشّرج على شكل تحاميل بعد إجراء ERCP وذلك عند المرضى عاليي الخطورة لمنع حدوث التّهاب بنكرياس حاد شديد تال لإجراءERCP.
- ❖ تعطى الصّادات الحيويّة لمريض التّهاب البنكرياس الحاد في حال وجود إنتان خارج البنكرياس كالتهاب الطرق الصّفراويّة أو إنتان بولي أو ذات رئة.
- ❖ إنّ الاستخدام الرّوتيني للصادات الوقائيّة في التّهاب البنكرياس الحاد الشّديد غير مستطب.
- ❖ لا يستطب استخدام الصّادات الحيويّة بشكل وقائي في حال وجود النّخر لمنع حدوث الإنتان.
- ❖ يجب الشّك بحدوث إنتان في النّخر البنكرياسي أو نخر النّسج المحيطة به في حال تدهور حالة المريض أو عدم حصول تحسن سريري بعد 7 –10 أيام من الاستشفاء. ويتمّ عندئذ إجراء رشف بالإبرة الدّقيقة موجه بالطبقي المحوري لإجراء تلوين غرام والزرع والتحسس لتوجيه استخدام الصّادات الحيوية.
- ❖ يجب استخدام الصّادات التّي تستطيع النّفاذ إلى النّخر البنكرياسي كالكاربابينيم والفلوروكينولون والميترونيدازول حيث تبين أنها يمكن أن تؤخر أو تلغي الاجراءات التّداخليّة على النّخر وتخفض نسبة المراضة والوفيّات.
- ❖ لا يستطب إعطاء مضادات الفطور بشكل روتيني لدى إعطاء الصّادات الحيوية.
- ❖ في التّهاب البنكرياس الحاد خفيف الشّدّة يمكن إعادة التّغذيّة الفمويّة مباشرة بعد زوال الغثيان والإقياء والألم البطني.
- ❖ إنّ البدء بحميّة صلبة قليلة الدّسم آمن مثل حميّة السّوائل الرّائقة.
- ❖ في التّهاب البنكرياس الحاد الشّديد تستطب التّغذيّة المعويّة لمنع الاختلاطات الإنتانيّة ويجب تجنب التّغذيّة الوريديّة إلا في حال كون التّغذيّة المعويّة غير متاحة أو غير محتملة من قبل المريض أو لا تفي بالحاجة الحروريّة للمريض.

- ❖ أظهرت بعض الدّراسات أن التّغذيّة عبر الأنبوب الأنفي المعدي مماثلة من ناحيّة الأمان والفعاليّة للتغذيّة عبر الأنبوب الأنفي الصّائمي.
- ❖ في التّهاب البنكرياس خفيف الشّدّة حصوي المنشأ يجب استئصال المرارة قبل تخريج المريض من المشفى لمنع حدوث نوبة ثانية.
- ❖ في التّهاب البنكرياس النّخري الشّديد حصوي المنشأ يؤجل استئصال المرارة حتى استقرار الحالة الالتهابيّة واستقرار التّجمعات السّائلة أو تراجعها لمنع حدوث الإنتان.
- ❖ إنّ وجود كيسة كاذبة غير عرضيّة أو نخر غير عرضي ضمن البنكرياس أو النّسيج المحيط به لا يتطلب أي إجراء بغض النّظر عن الحجم أو التّوضع أو الامتداد.
- ❖ في حال وجود إنتان في النّخر البنكرياسي مع كون حالة المريض مستقرة يؤجل التّداخل الجّراحي أو التّنظيري أو الشّعاعي لمدّة 4 أسابيع على الأقل للسماح بتشكل محفظة ليفيّة محيطة بالنخر.
- ❖ في حال وجود إنتان في النّخر البنكرياسي مع كون المريض عرضي تفضل التّداخلات الأقل غزوا لاستئصال النّخر من التّداخلات الجّراحيّة المفتوحة.[75]

# الفصل الرابع: الدّاء السكري والسيتاغلبتين.

## الدّاء السّكري Diabetes Mellitus

**تعريف الداء السكري والوبائيات:**

الداء السكري: هو اضطراب استقلابي يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر في الدم، ويحدث بسبب ضعف في إفراز الأنسولين أو خلل في عمله أو كليهما، يعد من أشيع الأمراض عالمياً، ويتسبب الداء السكري بأعباء صحية واقتصادية هائلة إذ يعد مسؤولاً عما يزيد عن أربعة ملايين وفاة سنوياً على مستوى العالم ويعد من الأسباب الرئيسية للأذيات القلبية والكلوية والعينية والحوادث الوعائية الدماغية وبتر الأطراف.[76]

**تشخيص الداء السكري:**

يُشخص بالاعتماد على التحاليل المخبرية التي تكشف عن ارتفاع مستوى السكر في الدم وذلك استناداً إلى معايير الجمعية الأميركية كما يلي (حيث أنه يجب التأكد من ارتفاع السكر بإعادة التحليل المضطرب عدا في حالة ارتفاع سكر الدم العشوائي مع وجود أعراض ارتفاع سكر الدم كالبوال والعطاش ونقص الوزن).[77]

**الجدول (6). معايير تشخيص الداء السكري[77]**

| | الطبيعي | ما قبل الداء السكري | الداء السكري |
|---|---|---|---|
| **سكر البلاسما الصيامي** | < 100 ملغ/دل و | 100–125 ملغ/دل أو | ≥ 126 ملغ/دل أو |
| **الخضاب السكري** | < 5.7 % و | 5.7–6.4 % أو | ≥ 6.5 % أو |
| **اختبار تحمل السكر 75غ** | < 140 ملغ/دل | 140–199 ملغ/دل | ≥ 200 ملغ/دل بعد ساعتين أو |
| **سكر البلاسما العشوائي** | | | ≥ 200 ملغ/دل بالإضافة إلى الأعراض |

ويلاحظ من الجدول (4-1) وجود ما يسمى بحالة ما قبل الداء السكري وهي حالة حدية يكون فيها الشخص معرضاً بقوة لتطور داء السكري لديه وتحدث بحد ذاتها بعضاً من مضاعفات الداء السكري الصريح وتحدث بنفس الآلية الإمراضية للداء السكري.[77]

**النمط الثاني من الداء السكري وآليته الإمراضية:**

يشكل النمط الثاني من الداء السكري ما بين 90-95 % من حالات الداء السكري في حين يشكل النمط الأول والسكري الحملي وباقي أسباب الداء السكري الجزء القليل المتبقي من الحالات، ويحدث الداء السكري من النمط الثاني نتيجة عوامل بيئية ومورثية متعددة تؤدي إلى خلل في عمل الأنسولين وهو ما يعرف بمقاومة الأنسولين (Insulin Resistance) الأمر الذي يسبب زيادة في إفراز الأنسولين كمحاولة للتعويض وبالتالي فإن هذا النمط يتصف بوجود مستوى مرتفع من الأنسولين في الدم على عكس النمط الأول [78]. إضافة إلى ذلك فإننا قد نجد في مراحل مختلفة من سير الداء السكري من النمط الثاني ضعفاً في إفراز الأنسولين كنتيجة لعوامل مورثية وللتأثير المخرب الذي يحدثه السكر المرتفع والوسائط الالتهابية على خلايا بيتا البنكرياسية.

**عوامل الخطورة للإصابة بالداء السكري وأهمية الكشف المبكر:**

تقسم عوامل الخطورة لتطور النمط الثاني من الداء السكري إلى:

- عوامل مورثية كالقصة العائلية والعرق إذ إن إصابة أحد أقارب الدرجة الأولى بالداء السكري من النمط الثاني لدى شخص ما تزيد من احتمالية حدوث الداء السكري لديه بحوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف، كما أن الداء السكري يعد أكثر شيوعاً لدى الأفارقة واللاتينيين مقارنة بالقوقازيين.[79]
- عوامل أخرى شخصية وعلى رأسها البدانة وضعف النشاط الفيزيائي. وبحسب توصيات الجمعية الأميركية للداء السكري فإنه ينصح بالتقصي عن ارتفاع سكر الدم لدى البالغين غير العرضيين ممن لديهم زيادة في الوزن بالإضافة لأحد عوامل الخطورة الإضافية كالقصة العائلية والعرق وضعف النشاط الفيزيائي.

**تدبير الداء السكري من النمط الثاني:**

يرتكز التدبير على عدة أسس أهمها تعديل نمط الحياة والعلاجات الدوائية المناسبة لحالة كل مريض على حده، وهي كالتالي:

**1- تعديل نمط الحياة Lifestyle:**

إنّ التغييرات في نمط الحياة أساسية لمنع الداء السكري ومضاعفاتها، وهي تعد الإجراء الأول للوقاية من الداء السكري وتدبيره.

- ينصح بتخفيض السعرات الحرارية لخفض وزن الجسم الزائد عند مرضى السكري. وحتى فقدان الوزن البسيط يؤخر التقدم من مرحلة ما قبل السكري إلى السكري النمط الثاني.
- بالنسبة للعديد من مرضى السمنة الذين يعانون من الداء السكري، فإنّ فقدان الوزن بنسبة أكثر من 5% ضرورية لتحسين ضبط نسبة السكر في الدم.[80]
- الحمية المتوسطية Mediterranean Diet المكملة بزيت الزيتون أو المكسرات.
- يوصى بممارسة النشاط البدني المعتدل إلى الشديد أي حوالي 150 دقيقة في الأسبوع للوقاية من الداء السكري وضبطه.
- يزيد التدخين من خطر السكري، وينبغي تجنبه وبما في ذلك التدخين السلبي.[81]

**2- العلاجات الدوائية:**

يحب أن يبدأ العلاج الدوائي جنبا إلى جنب مع تعديل نمط الحياة، واختيار العلاج الدوائي وفقاً للأمراض المصاحبة للمريض (الأمراض القلبية الوعائية أو قصور القلب أو أمراض الكلى المزمنة، مخاطر نقص السكر في الدّم، والحاجة إلى فقدان الوزن) والعوامل الخاصة بالمريض (تفضيلات المريض، التحمل والتكلفة)، ويعد الميتفورمين العلاج الأولي المفضل في حال عدم وجود مضاد استطباب لاستخدامه بالإضافة للعديد من الزمر الدوائية الأخرى التي يتم اضافتها حسب حالة المريض الخاصة وتحقيق الهدف بضبط سكر الدم، حيث هدف ضبط الخضاب الغلوكوزي لمعظم البالغين أقل من 7.0%، في حين الضبط الأكثر صرامة هو أقل من 6.5% ويقيم على أساس شخصي إذا كان من الممكن تحقيق ذلك دون حدوث انخفاض ملحوظ في سكر الدم، وقد يكون هدف الضبط أقل صرامة أقل من 8-9% بالنسبة للمرضى المسنين [81]. تعد مثبطات DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) ومن ضمنها السيتاغلبتين أحد العلاجات التي شاع استخدامها بالفترة الماضية والتي تعد موضوع بحثنا سنتحدث عنها لاحقاً.

# السيتاغلبتين(Sitagliptin)

## مقدمة:

تؤثر العلاجات القائمة على البيبتيد 1 الشبيه بالغلوكاغون GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) مثل مثبطات DPP-4 ومنبهات مستقبلات GLP-1 على التحكم في سكر الدم من خلال عدة آليات وهي تحفيز إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز، وتباطؤ إفراغ المعدة، والحد من إفراز الغلوكاغون بعد الأكل وتناول الطعام. يتم انتاج البيبتيد 1 الشبيه بالغلوكاغون من جين البروغلوكاغون من الخلايا L من الأمعاء الدقيقة حيث يتم إفرازه استجابة للمغذيات. مثبطات DPP-4 فئة من أدوية السكري الفموية التي تثبط أنزيم DPP-4، وإنّ أنزيم DPP-4 يعمل على تعطيل مجموعة متنوعة من البيبتيدات النشطة بيولوجياً، بما في ذلك متعدد البيبتيد المؤثر للأنسولين المعتمد على الغلوكوز GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) و GLP-1، فالمثبطات DPP-4 تأثير متواضع على مستويات GLP-1 ونشاطها مقارنة بإعطاء منبهات مستقبلات GLP-1.[82]

## السيتاغلبتين Sitagliptin:

يُعَدُّ من مثبطات DPP-4 المعتمدة لعلاج الداء السكري من النمط الثاني (كعلاج وحيد في حال وجود مضاد استطباب لإستخدام الميتفورمين أو كصنف ثان إضافي لأولئك الذين لا يستجيبون لصنف واحد أو كصنف ثالث عند جمع العلاج بالميتفورمين والسلفونيل يوريا دون خفض نسبة السكر بشكل كافٍ). الجرعة المعتادة 100 ملغ مرة واحدة يوميا مع خفضها ل 50 ملغ في قصور كلوي معتدل أو شديد أي معدل الترشيح الكبيبي GFR (glomerular filtration rate) بين 30 ل 45 مل/دقيقة/1.73 م$^2$، و25 ملغ في القصور الكلوي الشديد GFR <30 مل/دقيقة/1.73 م$^2$.[83]

## التأثيرات الجانبية:

كانت مثبطات DPP-4 جيدة التحمل في الدراسات قصيرة المدى. كما أنّه لا يوجد تأثيرات على وزن الجسم أو حدوث نقص السكر في الدم. تشمل الآثار الجانبية التي تمّ الإبلاغ عنها بشكل شائع الصداع والتهاب البلعوم الأنفي وانتان الطرق التنفسية العلوية، وتأق مع أو بدون تفاعلات جلدية شديدة، وأفادت بعض الدراسات عن زيادة طفيفة في خطر الآثار الجانبية المعدية والمعوية مع السيتاغلبتين.[84]

**البنكرياس ومثبطات DPP-4:**

لا توجد بيانات كافية لمعرفة ما إذا كانت هناك علاقة سببية بين استخدام مثبطات DPP-4 وحدوث التهاب البنكرياس الحاد. يجب أخذ التهاب البنكرياس الحاد في الاعتبار عند المرضى المستخدمين لمثبطات DPP-4 والذين يعانون من ألم بطني حاد ومستمر حيث يجب إيقاف مثبطات DPP-4 عند هؤلاء المرضى، وإذا تمّ تأكيد التهاب البنكرياس الحاد فلا ينبغي العودة لاستخدامه، ويجب ألا نبدأ باستخدام مثبطات DPP-4 عند مريض في سوابقه المرضية التهاب بنكرياس حاد.[85]

# الجزء الثاني: القسم العملي

## الفصل الأوّل: خطة البحث

### مقدمة البحث

التهاب البنكرياس الحاد هو حالة التّهابيّة تصيب البنكرياس قد تكون خفيفة ومحددة ذاتياً أو تكون عاليّة الشّدّة وتؤدي لاختلاطات موضعيّة وجهازيّة عديدة. إنّ نسبة حدوث التّهاب البنكرياس الحاد في تزايد عالمياً وذلك بسبب ازدياد نسبة البدانة والحصيّات الصّفراوية والعوامل المؤهبة. يرتبط التعرض لبعض الأدوية دوراً في تطور التهاب البنكرياس الحاد. ويلعب السيتاغلبتين دوراً متزايد في ضبط السكر عند مرضى الدّاء السّكري من النمط الثاني ووجدت بعض الدّراسات السابقة علاقة إيجابية بين استخدام السيتاغلبتين وحدوث التهاب البنكرياس الحاد، في الوقت الحالي لا توجد بيانات كافية لمعرفة ما إذا كانت هناك علاقة سببية أو لا. الهدف من هذا البحث دراسة تأثير استخدام السيتاغلبتين على خطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة إلى تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

### الإشكاليّة البحثيّة

يعد التهاب البنكرياس الحاد من أكثر الحالات الاسعافية التي تحتاج إلى استشفاء، فهو حالة خطيرة تؤدي إلى دخول المستشفى وحتى الوفاة في بعض الحالات. تشمل عوامل الخطر المهمة لالتهاب البنكرياس الحاد الحصيات الصّفراويّة، الكحوليّة الحادة والمزمنة، كبر السن، التدخين، السمنة، العرق الأسود، والدّاء السّكري من النمط الثاني. يرتبط التعرض لبعض الأدوية أيضاً دوراً في تطور التهاب البنكرياس الحاد. ويلعب السيتاغلبتين دوراً متزايد في ضبط السكر عند مرضى الدّاء السّكري من النمط الثاني والتوجه لاستخدامها بات متزايد لسهولة تناوله بجرعة وحيدة والحصول عليه، إنّ وجود علاقة مثبتة بالدراسات الإحصائية بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد يجعل الأطباء ملزمين للاستعاضة عنه بخافضات سكر دم فموية أخرى.

لم تُجرَ في سورية حتّى الآن أيّة دراسة لتحليل العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد.

## تساؤلات البحث

هل توجد علاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني؟

هل لزمن بدء استخدام السيتاغلبتين وجرعته التراكمية تأثير على حدوث الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وتطور حدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني؟

## هدف البحث

الهدف الرئيسي: دراسة العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الدّاء السّكري من النمط الثاني.

الأهداف الثانوية:

- تحديد زمن بدء استخدام السيتاغلبتين الأكثر ترافقاً لتطور التهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي ودراسة العلاقة بينهم.
- تحديد الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين الأكثر ترافقاً لتطور التهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي ودراسة العلاقة بينهم.

## أهمية البحث

تأتي أهمية هذا البحث من اعتماده على قواعد البحث العلمي والاستلال الإحصائي على النتائج وذلك وفق تصميم البحث.

إنّ الخروج بنتائج بحثية تحدد العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني يدعم الدراسات الخارجية، ويشكّل قاعدة لإجراء أبحاث أقوى تصميماً في المستقبل في بلدنا سوريا، مسهمين بذلك في مسيرة البحث العلمي في العالم الذي يشكّل أساس التوصيات الطبية بوصفه طبّاً مسنداً بالدليل.

إنّ تأكيد هذه العلاقة يعني أن السيتاغلبتين قد يكون عاملاً خطراً لتطور حدوث التهاب البنكرياس الحاد وهذا ما يجعل الأطباء ملزمين للاستعاضة عنه بخافضات سكر دم فموية أخرى.

## مواد الدراسة وطرائقها

**تصميم الدّراسة:**

دراسة حالة–شاهد case-control study.

**مكان الدّراسة:**

قسم شعبة الأمراض الهضمية، والغدية، والعناية المشددة في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين في دمشق.

**زمن الدّراسة:**

جُمعت العينات بدءاً من شهر كانون الثاني من عام 2015 حتى نهاية كانون الأول من عام 2021.

**المجتمع المستهدف:**

مرضى الداء السكري من النمط الثاني المقبولين في الشعبة الهضمية والغدية والعناية المشددة وتطور لديهم التهاب بنكرياس حاد وذلك في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين.

**حجم العينة:**

حُسب حجم العينة وفق معادلة ريتشارد جيجر لأجل فاصلة ثقة 0.05 وقوة دراسة 95%، وجد أن الحجم الأدنى 362 مريضاً.

**معايير الاشتمال:**

المرضى المقبولين في المستشفيين (المواساة والأسد الجامعيين) الذين لديهم داء سكري من النمط الثاني وشُخص لديهم التهاب بنكرياس حاد حسب معايير أطلانطا.

**معايير الاستبعاد في الدّراسة:**

1. عدم موافقة المريض على الدّخول في الدّراسة.
2. المرضى الذين لديهم نقص هام في ملفهم الطبي لأي سبب كان سواء من ناحية القصة المرضيّة أو الاستقصاءات الشعاعية.
3. مرضى التهاب البنكرياس الحاد غير سكريين أو لديهم داء سكري نمط أول.
4. المرضى المشخص لهم التهاب بنكرياس حاد على أرضيّة التهاب بنكرياس مزمن.

**مراحل العمل**

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

تمّ تشخيص التّهاب البنكرياس الحاد حسب الفحص السّريري للمرضى إضافة للموجودات الشّعاعيّة والتحاليل المخبرية. والتأكد من وجود الداء السكري من النمط الثاني حسب معايير التشخيص المعتمدة وأخذ قصة دوائية عن استخدام السيتاغلبتين أو استخدام خافضات سكر دم أخرى غيره.

وفور التّشخيص والقبول في المستشفى مباشرةً تمّ جمع بيانات المرضى والمعلومات المطلوبة كالتّالي: العمر والجّنس وسبب التّهاب البنكرياس الحاد والتقييم المخبري ويستخدم السيتاغلبتين أو لا. ثمّ متابعة المرضى خلال القبول وتسجيل السّير السّريري للمرض من حيث الاختلاطات وحدوث قصور الأعضاء والحاجة لتداخل جراحي وحدوث الشّفاء أو الوفاة. يعرف وجود قصور الأعضاء Organ Failure بوجود الصّدمة (الضغط الانقباضي $\geq$ 90 ملم زئبقي)، أو القصور التّنفسي ($PO2 \leq 60$ ملم زئبقي في هواء الغرفة أو الحاجة للتهويّة الآلية)، أو القصور الكلوي ($Cr \geq 2$ ملغ/دل بعد الإماهة أو التّحال الدّموي). يعرف قصور الأعضاء المستمر Persistent Organ (POF) Failure باستمرار قصور الأعضاء أكثر من 48 ساعة. وتعرف الاختلاطات الموضعية بتجمع السّوائل حول البنكرياس، أو الكيسات البنكرياسيّة، أو النخر البنكرياسي.

يُعدّ الفرد الذي لديه داء سكري من النمط الثاني ضمن مجموعة المصابين في حال شُخص له التهاب البنكرياس الحاد، أما مجموعة المقارنة فهم الأفراد الذين لم يُشخص لهم التهاب البنكرياس الحاد.

قُسم الأفراد في العينتين كلتيهما إلى مجموعة يستخدم السيتاغلبتين، وأخرى يستخدم خافضات سكر دم أخرى غير السيتاغلبتين.

تمّ استخدام متغير زمن بدء تناول السيتاغلبتين والذي يعبر عن المدّة المستخدمة له (<3، 3-7، >7) سنوات، ومتغير الجرعة التركمية بالإعتماد على الجرعة اليومية مضروباً بعدد أيام زمن تناوله (<109500، 109500-255500، >255500) ملغ ودراسة العلاقة بينهم وبين حدوث التهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأجهزة والحاجة لإجراء تداخل جراحي.

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

## الموارد المتاحة للبحث ومكانها:

سيتمّ توفير جميع متطلبات الدّراسة من قبل سجلات المرضى في مشافي جامعة دمشق (مستشفى الأسد الجّامعي ومستشفى المواساة الجّامعي).

## الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانيّة أو كلف إضافية.

## الاعتبارات الأخلاقية (Ethical considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضّرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقيّة خلال عمليّة البحث وفي بحثنا هذا سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيّة من المصداقيّة والثقة والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النّتائج دون إلحاق الأذى بهم.

## الاستبيان والموافقة المستنيرة:

تمّ إدراج البيانات ضمن استبيان خاص بالبحث، بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى المشاركين بالدّراسة أصولاً.

فيما يلي نسخة عن الاستبيان والموافقة المستنيرة التّي تمّ توزيعها على المرضى:

**جدول (7). استمارة البحث**

<table>
<tr><td colspan="3">الاسم:</td><td colspan="3">العمر:</td><td colspan="3">الجنس:</td></tr>
<tr><td colspan="3">رقم الهاتف:</td><td colspan="3">رقم الاضبارة:</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="9">هل تطور لدى مريض الداء السكري النمط الثاني التهاب بنكرياس حاد</td></tr>
<tr><td colspan="3">نعم</td><td colspan="6">لا</td></tr>
<tr><td colspan="3">هل يتناول السيتاغلبتين</td><td colspan="6">هل يتناول السيتاغلبتين</td></tr>
<tr><td colspan="2">نعم</td><td colspan="2">لا يتناول خوافض أخرى</td><td colspan="2">نعم</td><td colspan="3">لا يتناول خوافض أخرى</td></tr>
<tr><td colspan="3">سبب التهاب البنكرياس</td><td colspan="6">التقييم المخبري</td></tr>
<tr><td colspan="2">حصاة مرارية</td><td colspan="2">كحولي</td><td>WBC</td><td>HB</td><td>PLT</td><td>GLU</td><td>UR</td></tr>
<tr><td colspan="2">بعد ERCP</td><td colspan="2">أسباب أخرى</td><td>Cr</td><td>ALT</td><td>AST</td><td>CRP</td><td>TG</td></tr>
<tr><td colspan="3">التقييم المخبري</td><td>CA</td><td>ALB</td><td>P</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">WBC HB PLT GLU AMY<br>UR Cr ALT AST P<br>TG CA ALB CRP<br>شدة التّهاب البنكرياس حسب معايير أطلانطا<br>خفيف متوسط شديد<br>حدوث قصور بالأجهزة<br>الجهاز القلبي الوعائي الجهاز التّنفسي<br>الجهاز الكلوي</td><td colspan="6"></td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| **الاختلاطات** | | |
| تجمع سائل حر | تشكل كيسة كاذبة | |
| نخر بنكرياسي | | |
| **الحاجة لإجراء تداخل ونوع الاجراء** | | |
| جراحة | تفجير موجة بالأشعة | |
| لا حاجة لتداخل | | |
| **النتيجة النّهائية** | | |
| شفاء | وفاة | |

## الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذّي عنوانه:

**العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التّهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الدّاء السّكري النمط الثاني**

**أنا الطبيبة راما احمد أبو شعر طالبة الدّراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الباطنة العامّة في كليّة الطب – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذّي يهدف إلى:**

**إجراء بحث علمي لدراسة العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التّهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الدّاء السّكري النمط الثاني**

ويتضمن هذا البحث الإجراءات التّالية:

1- دراسة حالة–شاهد لمرضى الداء السكري النمط الثاني المصابين بالتهاب البنكرياس الحاد المراجعيين لمشافي جامعة دمشق (الأسد الجّامعي–المواساة الجّامعي).
2- دراسة العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري النمط الثاني وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي.
3- مقارنة نتائجنا مع الدّراسات العالمية.

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصّحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سريّة ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتمّ ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو غير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض) لن يحصل على أي تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أي تبعات، وسينال حقه من العنايّة الطبيّة اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك الحق في الانسحاب متى شئت، فمن يرغب في المشاركة فليسجل أسمه مع التّوقيع أسفل هذه الاستمارة.

**الموافقة على المشاركة:**

لقد أطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشترك التّاريخ / / التّوقيع.....

اسم الباحث: د. راما احمد ابو شعر توقيع الباحث.....

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تمّ شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشّفهيّة بحضور فرد من عائلته.

# الفصل الثّاني: الدراسة الإحصائية والنتائج

بلغ عدد المرضى في دراستنا بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد376 مريضاً من بينهم 126 مريضاً أصيب بالتهاب البنكرياس الحاد، قمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 25 سنة 2017)، وفيما يلي نتائج البحث:

## أولاً: الدّراسة العامة لعينة البحث

**توزع العينة حسب العمر:**

بلغ متوسط عمر العينة 10.34 ±62.01 سنة، وتراوحت الأعمار من 32 إلى 86 سنة.

**جدول (8). متوسط عمر العينة**

| العمر | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة |
|---|---|---|---|---|---|
| | 376 | 62.01 | 10.34 | 32 | 86 |

وتمّ تقسيم العينة إلى ثلاث فئات عمرية: أصغر من 40 وبين 40 و60 وأكبر من 60 سنة.

فكانت النسبة الأعلى للأعمار الأكبر من 60 (54.5%) يليها بين ال40 وال60 (43.6%) والنسبة الأقل للأعمار الأصغر من 40 (1.9%).

كما في الجدول التالي:

**جدول (9). توزّع المرضى حسب العمر**

| الفئة العمرية | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| أصغر من 40 | 7 | 1.9% |
| بين 40 و 60 | 164 | 43.6% |
| أكبر من 60 | 205 | 54.5% |
| المجموع | 376 | 100% |

**توزع العينة حسب الجنس:**

بلغ عدد الذكور 201 بنسبة 53.5%، وعدد الإناث 175 بنسبة 46.5%.

**جدول (10). توزّع المرضى حسب الجّنس**

| الجنس | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| ذكور | 201 | 53.5% |
| إناث | 175 | 46.5% |
| المجموع | 376 | 100% |

**توزع العينة حسب تناول السيتاغلبتين:**

بلغ عدد المرضى الذين يتناولون السيتاغلبتين 89 مريض بنسبة 23.7%.

**جدول (11). توزع العينة حسب تناول السيتاغلبتين**

| السيتاغلبتين | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| لا يتناول | 287 | 76.3% |
| يتناول | 89 | 23.7% |
| المجموع | 376 | 100% |

**توزع متناولي السيتاغلبتين حسب زمن بدء التناول:**

تم تقسيم المرضى متناولي السيتاغلبتين إلى ثلاث فئات حسب زمن بدء التناول.

**جدول (12). توزّع متناولي السيتاغلبتين حسب زمن بدء التناول**

| زمن بدء تناول السيتاغلبتين | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| أقل من 3 سنوات | 31 | 34.8% |
| من 3 ل7 سنوات | 28 | 31.5% |
| أكثر من 7 سنوات | 30 | 33.7% |
| المجموع | 89 | 100% |

**توزع متناولي السيتاغلبتين حسب الجرعة التراكمية:**

تم تقسيم المرضى متناولي السيتاغلبتين إلى ثلاث فئات حسب الجرعة التراكمية.

**جدول (13). توزع متناولي السيتاغلبتين حسب الجرعة التراكمية**

| الجرعة التراكمية | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| أقل من 109500 | 34 | 38.2% |
| بين 109500 و 255500 | 34 | 38.2% |
| أكثر من 255500 | 21 | 23.6% |
| المجموع | 89 | 100% |

**توزع العينة حسب تطور التهاب البنكرياس حاد:**

بلغ عدد المرضى المصابين بالتهاب البنكرياس الحاد 126 مريض بنسبة 33.5%.

**جدول (14). توزع المرضى حسب تطور التهاب البنكرياس الحاد**

| التهاب بنكرياس الحاد | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| لا يوجد | 250 | 66.5% |
| يوجد | 126 | 33.5% |
| المجموع | 376 | 100% |

**توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب السبب:**

في بحثنا كانت النسبة الأعلى للحصيات الصفراوية حيث بلغ عددهم 80 مريضاً بنسبة 63.5%.

**جدول (15). توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب السبب**

| سبب التهاب بنكرياس الحاد | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| ارتفاع شحوم ثلاثية | 13 | 10.3% |
| حصيات صفراوية | 80 | 63.5% |
| كحولي | 13 | 10.3% |
| أخرى | 20 | 15.9% |
| المجموع | 126 | 100% |

**توزع المرضى بحسب شدّة التهاب البنكرياس الحاد حسب معايير أطلانطا 2012:**

تستخدم معايير أطلانطا المعدّلة revised classification Atlanta كوسيلة لتصنيف شدّة التّهاب البنكرياس الحاد إلى ثلاث فئات هي: خفيف، متوسط الشّدّة، شديد.

| معايير أطلانطا Atlanta المعدّلة لعام 2012 | |
|---|---|
| التهاب بنكرياس خفيف Mild | غياب قصور الأعضاء، غياب الاختلاطات الموضعية |
| التهاب بنكرياس متوسط الشّدّة Moderatetely severe | اختلاطات موضعيّة أو/ وقصور أعضاء عابر (أقل من 48 ساعة) |
| التهاب بنكرياس شديد Severe | قصور أعضاء مستمر (أكثر من 48 ساعة) |
| تتضمن الاختلاطات الموضعية: تجمّع السّوائل حول البنكرياس، الكيسات البنكرياسيّة الكاذبة، والتّنخّر البنكرياسي. | |
| قصور الأعضاء المتعدد هو قصور 2 من 3 من الأجهزة التّالية (القلبي، الرّئوي، الكلوي). | |

بلغ عدد حالات الالتهاب الخفيف 67 حالة (53.2%) والمتوسط 35 حالة (27.8%) والشديد 24 حالة (19%).

**جدول (16). توزع المرضى بحسب شدة التهاب البنكرياس حسب معايير أطلانطا**

| شدة التهاب البنكرياس الحاد | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| خفيف | 67 | 53.2% |
| متوسط | 35 | 27.8% |
| شديد | 24 | 19% |
| المجموع | 126 | 100% |

**توزع المرضى بحسب حدوث الاختلاطات الموضعية:**

أشيع الاختلاطات كان تجمّع السائل حول البنكرياس (42.9%) يليه التّنخّر البنكرياسي (25.4%) ثمّ تشكّل الكيسة البنكرياسيّة (11.9%).

**جدول (17). توزع المرضى بحسب حدوث الاختلاطات الموضعية**

| الاختلاطات | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| تجمع سائل | 54 | 42.9% |
| تنخر بنكرياسي | 32 | 25.4% |
| كيسة بنكرياسية | 15 | 11.9% |

**توزع المرضى بحسب حدوث قصور الأعضاء:**

حدث قصور تنفسي عند 36 مريض بنسبة 28.6%، وقصور دوراني عند 23 مريض بنسبة 18.3% وقصور كلوي عند 27 مريض بنسبة 21.4% وحدث قصور أعضاء متعدد عند 24 مريض بنسبة 19%.

**جدول (18). توزع المرضى بحسب حدوث قصور الأعضاء**

| | | العدد | النسبة |
|---|---|---|---|
| قصور الأعضاء | قصور تنفسي | 36 | 28.6% |
| | قصور دوراني | 23 | 18.3% |
| | قصور كلوي | 27 | 21.4% |
| قصور أعضاء متعدد | | 24 | 19% |

**توزّع المرضى بحسب الحاجة لتداخل الجّراحي:**

بلغ عدد حالات الحاجة لإجراء تداخل جراحي 26 حالة بنسبة 20.6%.

**جدول (19). توزع المرضى بحسب الحاجة لتداخل الجّراحي**

| الحاجة لإجراء تداخل | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| لا | 100 | 79.4% |
| نعم | 26 | 20.6% |
| المجموع | 126 | 100% |

**توزّع المرضى بحسب حدوث الوفاة:**

بلغ عدد حالات الشفاء 108 حالة بنسبة 85.7%، وحالات الوفاة 18 حالة بنسبة 14.3%.

**جدول (20). توزع المرضى بحسب حدوث الوفاة**

| حدوث الوفاة | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| لا | 108 | 85.7% |
| نعم | 18 | 14.3% |
| المجموع | 126 | 100% |

## الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

**دراسة تأثير تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد:**

كانت نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند متناولي السيتاغلبتين (39.3%) أكبر منها عند غير متناولي السيتاغلبتين (31.7%). ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (21). دراسة تأثير تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد**

| تناول السيتاغلبتين / التهاب البنكرياس الحاد | يوجد التهاب البنكرياس | لا يوجد التهاب البنكرياس | المجموع |
|---|---|---|---|
| لا يتناول السيتاغلبتين | 91 (39.3%) | 196 (68.3%) | 287 (100%) |
| نعم يتناول السيتاغلبتين | 35 (31.7%) | 54 (60.7%) | 89 (100%) |
| المجموع | 126 (33.5%) | 250 (66.5%) | 376 (100%) |

p-value=0.183>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيّاً في الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد بين المجموعتين، أي لا يوجد خطر لتناول السيتاغلبتين على تطور الإصابة بالتهاب بنكرياس حاد.

**دراسة تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد:**

كانت نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند زمن البدء الأقل من 3 سنوات (38.7%) وعند زمن البدء من 3 ل 7 سنوات (50%)، وعند زمن البدء الأكبر 7 سنوات (30%). ولمعرفة الأهميّة الإحصائيّة لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (22). دراسة تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس**

| زمن بدء تناول السيتاغلبتين / التهاب البنكرياس الحاد | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 3 سنوات | 12 (38.7%) | 19 (61.3%) | 31 (100%) |
| من 3 ل 7 سنوات | 14 (50%) | 14 (50%) | 28 (100%) |
| أكثر من 7 سنوات | 9 (30%) | 21 (70%) | 30 (100%) |
| المجموع | 35 (39.3%) | 54 (60.7%) | 89 (100%) |

p-value=0.281>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد حسب زمن بدء تناول السيتاغلبتين.

**دراسة تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد:**

كانت نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد تتناسب عكساً مع الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين، حيث كانت النسبة أعلى عند الجرعة الأقل من 109500 (44.1%)، يليها الجرعة بين 109500 و255500 (38.2%)، ثم الأكثر 255500 من (33.3%). ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (23). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس**

| الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين / التهاب البنكرياس الحاد | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 109500 | 15 (44.1%) | 19 (55.9%) | 34 (100%) |
| بين 109500 و 255500 | 13 (38.2%) | 21 (61.8%) | 34 (100%) |
| أكثر من 255500 | 7 (33.3%) | 14 (66.7%) | 21 (100%) |
| المجموع | 35 (39.3%) | 54 (60.7%) | 89 (100%) |

p-value=0.730>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيّاً في الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد حسب الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين.

**دراسة تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات:**

كانت نسبة حدوث اختلاطات متقاربة بين فئات زمن بدء التناول الثلاث، حيث كانت 25% في كل من الأقل من 3 سنوات والأكثر من 7 سنوات، و31.6% في زمن البدء بين 3 ل7 سنوات. ولدراسة وجود فارق إحصائي هام تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (24). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات**

| زمن بدء تناول السيتاغلبتين / اختلاطات | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 3 سنوات | 3 (25%) | 9 (75%) | 12 (100%) |
| من 3 ل7 سنوات | 6 (31.6%) | 13 (68.4%) | 19 (100%) |
| أكثر من 7 سنوات | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| المجموع | 10 (28.6%) | 25 (71.4%) | 35 (100%) |

p-value=1>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في حدوث اختلاطات حسب زمن بدء تناول السيتاغلبتين.

**دراسة تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات:**

كانت نسبة حدوث الاختلاطات متقاربة بين فئات الجرعة التراكمية الثلاث، حيث كانت:

29.4% في الفئة الأقل من 109500،و 28.6% في الفئة بين 109500و255500، و25% في الفئة الأكبر من 255500. ولدراسة وجود فارق هام إحصائياً تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (25). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث الاختلاطات**

| الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين / اختلاطات | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 109500 | 5 (29.4%) | 12 (70.6%) | 17 (100%) |
| بين 109500 و 255500 | 4 (28.6%) | 10 (71.4%) | 14 (100%) |
| أكثر من 255500 | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| المجموع | 10 (28.6%) | 25 (71.4%) | 35 (100%) |

p-value=0.1>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيّاً في حدوث اختلاطات حسب الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين.

**دراسة تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء:**

كانت نسبة حدوث قصور أجهزة 0% في كل من زمن بدء التناول الأقل من 3 سنوات والأكثر من 7 سنوات، و26.3% في زمن البدء بين 3ل7 سنوات. ولدراسة وجود فارق إحصائي هام تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (26). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء**

| زمن بدء تناول السيتاغلبتين / قصور أجهزة | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 3 سنوات | 0 (0%) | 12 (100%) | 12 (100%) |
| من 3 ل7 سنوات | 5 (26.3%) | 14 (73.7%) | 19 (100%) |
| أكثر من 7 سنوات | 0 (0%) | 4 (100%) | 4 (100%) |
| المجموع | 5 (14.3%) | 30 (85.7%) | 35 (100%) |

p-value=0.124>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في حدوث قصور أجهزة حسب زمن بدء تناول السيتاغلبتين.

**دراسة تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء:**

كانت نسبة حدوث قصور أجهزة 11.8% في الفئة الأقل من 109500 و21.4% في الفئة بين 109500و255500 و 0% في الفئة الأكبر من 255500. ولدراسة وجود فارق هام إحصائياً تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (27). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على حدوث قصور الأعضاء**

| الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين / قصور الأعضاء | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 109500 | 2 (11.8%) | 15 (88.2%) | 17 (100%) |
| بين 109500 و 255500 | 3 (21.4%) | 11 (78.6%) | 14 (100%) |
| أكثر من 255500 | 0 (0%) | 4 (100%) | 4 (100%) |
| المجموع | 5 (14.3%) | 30 (85.7%) | 35 (100%) |

p-value=0.809>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في حدوث قصور أعضاء حسب الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين.

**دراسة تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على الحاجة لتداخل الجراحي:**

كانت نسبة الحاجة لإجراء تداخل جراحي 8.3% في زمن البدء الأقل من 3 سنوات و31.6% في زمن البدء بين 3ل7 سنوات و25% في الزمن الأكبر من 7 سنوات. ولدراسة وجود فارق إحصائي هام تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (28). تأثير زمن بدء تناول السيتاغلبتين على الحاجة لتداخل الجراحي**

| زمن بدء تناول السيتاغلبتين / الحاجة لإجراء تداخل جراحي | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 3 سنوات | 1 (8.3%) | 11 (91.7%) | 12 (100%) |
| من 3 ل7 سنوات | 6 (31.6%) | 13 (68.4%) | 19 (100%) |
| أكثر من 7 سنوات | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| المجموع | 8 (22.9%) | 27 (77.1%) | 35 (100%) |

p-value=0.312>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في وجود حاجة لإجراء تداخل جراحي حسب زمن بدء تناول السيتاغلبتين.

**دراسة تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على الحاجة لتداخل الجراحي:**

كانت نسبة الحاجة لإجراء تداخل جراحي 11.8% في الفئة الأقل من 109500، و35.7% في الفئة بين 109500و255500، و 25% في الفئة الأكبر من 255500. ولدراسة وجود فارق هام إحصائياً تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

**جدول (29). تأثير الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين على الحاجة لتداخل الجراحي**

| الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين / الحاجة لتداخل الجراحي | يوجد | لا يوجد | المجموع |
|---|---|---|---|
| أقل من 109500 | 2 (11.8%) | 15 (88.2%) | 17 (100%) |
| بين 109500 و 255500 | 5 (35.7%) | 9 (64.3%) | 14 (100%) |
| أكثر من 255500 | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| المجموع | 8 (22.9%) | 27 (77.1%) | 35 (100%) |

p-value=0.220>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في وجود حاجة لإجراء تداخل جراحي حسب الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين.

بمراجعة النّتائج التّي توصلنا لها في الدّراسة نصل للنقاط التّالية:

1. بلغ عدد المرضى المدرجين في الدّراسة 376 مريضاً تمّ تسجيلهم في المشفى وعلاجهم على مدى 7 سنوات.
2. نسبة الذّكور أعلى من نسبة الإناث في دراستنا وكانت في أغلب دراسات المقارنة.
3. كانت أكثر فئة عمرية للإصابة هي فئة المرضى الذين أعمارهم أكبر من 60 سنة.
4. كان عدد المرضى الذين استخدموا السيتاغلبتين 89 مريضاً أقل من عدد المرضى الذين استخدموا خوافض أخرى.
5. كانت نسبة الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند غير مستخدمي السيتاغلبتين (39.3%) أكبر منها عند مستخدمي السيتاغلبتين (31.7%) دون فرق هام إحصائياً في الإصابة بين المجموعتين ($P > 0.05$).
6. شكّلت الحصيّات الصّفراويّة أشيع الأسباب لالتهاب البنكرياس الحاد.
7. شملت الاختلاطات الموضعيّة تجمع السّائل عند 54 مريضاً والنخر البنكرياسي 32 مريضاً وتشكل الكيسة البنكرياسيّة عند 15 مريض. بينما الاختلاطات الجّهازيّة فشملت القصور التنفسي عند 36 مريضاً والقصور الكلوي عند 27 مريضاً والقصور الدّوراني عند 23 مريضاً. وقد طور 24 مريضاً قصور أعضاء متعدد.
8. كانت شدة الإصابة خفيفة عند أكر من نصف المرضى في دراستنا حسب معايير أطلانطا المعدلة.
9. كان هناك حاجة لتداخل جراحي عند 26 مريضاً وحدثت الوفاة عند 18 مريض جميعهم طوروا قصور أعضاء متعدد.
10. كان عدد المرضى متقارب بالنسبة لزمن بدء تناول السيتاغلبتين، أما في الجرعة التراكمية فكان العدد الأقل في المجموعة الثالثة ذات الجرعة الأكبر من 255500 ملغ ومتساوي بالمجموعتين الأولى والثانية وبدراسة تأثير زمن البدء والجرعة التراكمية على تطور التهاب البنكرياس الحاد والاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لتداخل جراحي لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً ($P\text{-value} > 0.05$).

# الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية

يسبب التهاب البنكرياس الحاد مراضة ووفيات كبيرة حيث يعد من أكثر الحالات الاسعافية التي تحتاج إلى استشفاء، ولطالما كان الارتباط بين العلاج القائم على السيتاغلبتين عند مرضى الدّاء السّكري النمط الثاني والتهاب البنكرياس الحاد مصدر قلق كبير، فالتّوجه لاستخدام السيتاغلبتين بات متزايد في السنوات الأخيرة، وتوثق دراستنا العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني. حيث قمنا بمراجعة نتائج عدة دراسات مشابهة لدراستنا، وتناولت موضوع العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الدّاء السّكري من النمط الثاني. وباستخلاص نتائج هذه الدّراسات ومقارنتها مع النّتائج التّي توصلنا لها في دراستنا وجدنا أنّ أغلب النّتائج الإحصائية لدراستنا تتوافق مع الدّراسات العالميّة السّابقة وفيما يلي أهم نتائج المقارنة بين دراستنا وبعض الدّراسات العالميّة:

تمّت مقارنة نتائج دراستنا مع أربع دراسات. تمّ إجراء هذه الدّراسات في دول مختلفة وجامعات متعددة. الدّراسة الأولى تمّ إجراؤها لقاعدة بيانات التأمين الصحي في تايوان ونشرت عام 2015م، والثّانية تمّ إجراؤها في معهد العلوم التقويمية السريرية في مدينة أنتاريو بكندا ونشرت عام 2015م، والثّالثة تمّ إجراؤها لقاعدة بيانات التأمين الصحي في تايوان أيضاً ونشرت عام 2016م، والدّراسة الرّابعة تمّ إجراؤها في كلية الطب في غازي عنتاب بتركيا ونشرت عام 2020م.

**جدول (30). لمحة عن دراسات المقارنة.**

| | المؤلف | الدّولة | السّنة | العنوان |
|---|---|---|---|---|
| **1** | Chin-Hsiao Tseng(10) | تايوان | 2015 | Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan |
| **2** | Kristin K.Clemens(11) | أنتاريو في كندا | 2015 | The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study |
| **3** | Chia-Hsuin Chang(12) | تايوان | 2016 | Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use Is Not Associated With Acute Pancreatitis in High-Risk Type 2 Diabetes Patients. |
| **4** | Zeynel Abidin Sayiner(13) | غازي عنتاب في تركيا | 2020 | The Relationship Between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Usage and Asymptomatic Amylase Lipase Increment in Type 2 Diabetes Mellitus patients |

بلغ عدد المرضى في دراستنا 376 مريضاً تمّ قبولهم في المستشفى وعلاجهم خلال مدة 7 سنوات في الفترة الممتدة من 2015م إلى نهاية 2021م وتراوح العدد في دراسات المقارنة ما بين 87–538800 مريضاً خلال فترات متفاوتة (1–12 سنة).

كان متوسط العمر في دراستنا 62 سنة وتراوح في دراسات المقارنة بين 54–74 سنة.

كان هناك رجحان للذّكور في دراستنا 53%، وكذلك في أغلب دراسات المقارنة.

**جدول (31). مقارنة عدد المرضى والعمر بين الدّراسات.**

| | فترة الدّراسة | العدد | متوسط العمر(سنة) | الذّكور(%) |
|---|---|---|---|---|
| دراستنا | 2015–2021 | 376 | 62.01 | %53 |
| Chin–Hsiao | 1999–2011 | 538800 | 54.7 | %53 |
| Kristin | 2010–2012 | 113394 | 74 | %53 |
| Chia–Hsuin | 2009–2010 | 16581 | 57.6 | %62 |
| Zeynel Abidin | 2020 | 87 | 54 | %54 |

كان عدد متستخدمي السيتاغلبتين في دراستنا أقل من غير المستخدمين حيث بلغ 89 مريضاً بنسبة 23.7% وكذلك في أغلب الدراسات باستثناء دراسة Chia–Hsuin حيث كان عدد المستخدمين أكبر بنسبة 51.42%.

قمنا في دراستنا بدراسة العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عن مرضى الداء السكري من النمط الثاني وكذلك أغلب الدّراسات باستثناء دراسة Zeynel Abidin درست العلاقة بين استخدام مثبطات DPP–4 ومن بينهم السيتاغلبتين على ارتفاع قيم الأميلاز والليباز بدون تطور أعراض التهاب البنكرياس الحاد وكان هناك زيادة ذات دلالة إحصائية في مجموعة السيتاغلبتين (P–value<0.05) في حين عدم وجود فرق هام إحصائي في مجموعتي الفيلداغلبتين والساكساغلبتين (P–value>0.05).

كان عدد المرضى الذين تطور لديهم التهاب بنكرياس حاد في دراستنا أقل منه عند غير المصابين بعدد إجمالي بلغ 126 مريضاً وبنسبة 33.5% حيث كانت إصابة مستخدمي السيتاغلبتين بالتهاب البنكرياس الحاد أقل منها عند غير المستخدمين وكذلك في جميع دراسات المقارنة.

**جدول (32). الفرق في تطور التهاب البنكرياس الحاد بين مستخدمين السيتاغلبتين وغير المستخدمين**

| | دراستنا | | Chin-Hsiao | | Kristin | | Chia-Hsuin | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | يستخدم السيتاغلبتين n=89 | لا يستخدم n=287 | يستخدم السيتاغلبتين n=89800 | لا يستخدم n=449000 | يستخدم السيتاغلبتين n=57689 | لا يستخدم n=55705 | يستخدم السيتاغلبتين n=8526 | لا يستخدم n=8055 |
| حدوث التهاب بنكرياس حاد | 35 | 91 | 261 | 5840 | 46 | 48 | 215 | 282 |
| عدم حدوث التهاب بنكرياس حاد | 54 | 196 | 89539 | 449160 | 57643 | 55657 | 8311 | 7773 |

لم نجد في دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً في الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد بين مستخدمين السيتاغلبتين وغير المستخدمين (P-value=0.183>0.05) أي لم نجد خطر لتناول السيتاغلبتين على تطور التهاب البنكرياس الحاد وكذلك في أغلب الدّراسات باستثناء دراسة Chin-Hsiao حيث كان هناك زيادة في خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد عند مستخدمين السيتاغلبتين خلال أول عامين من بداية استخدامه (P-value<0.0001).

شملت دراستنا أيضاً على دراسة زمن بدء تناول السيتاغلبتين والجّرعة التّراكمية وعلاقتهما بتطور التهاب البنكرياس الحاد واختلاطاتها وقصور الأعضاء والحاجة لتداخل الجّراحي ولم نجد أي فرق هام إحصائياً بدراسة هذه العلاقات جميعها (P-value>0.05) في كل هذه العلاقات، أمّا في دراسات المقارنة كانت كالتالي:

1. دراسة Chin-Hsiao: تمّ دراسة زمن بدء تناول السيتاغلبتين والمدة والجرعة التراكمية له وعلاقتها بتطور التهاب البنكرياس الحاد حيث كان هناك فرق هام إحصائي وزيادة في خطر تطور التهاب البنكرياس الحاد خلال زمن بدء 21 شهراً، ومدّة تراكمية 10 شهور، وجرعة تراكمية 28000 ملغ (P-value<0.0001)، وبعد 21 شهر من بدئه، ومدة تراكمية أطول، وجرعة تراكمية أعلى قلت المخاطر الملحوظة.
2. دراسة Kristin: شملت بالغين تبلغ أعمارهم 66 عاماً أو أكثر، تمّ استخدامهم حديثاً للسيتاغلبتين أو خافضات سكر دم أخرى غيره ومتابعتهم خلال 90 يوم لتطور التهاب البنكرياس الحاد ودخول المستشفى وتم استخدام الاحتمال العكسي لترجيح المعالجة لموازنة المجموعتين وبعد الترجيح لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية حيث لم يترافق استخدام السيتاغلبتين مع زيادة خطر التعرض للالتهاب البنكرياس الحاد مقارنة مع الخافضات الأخرى.
3. دراسة Chia-Hsuin: تمّ دراسة مرضى السكري من النمط الثاني الذين لديهم تاريخ سابق للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد أو ارتفاع شحوم الدم ويستخدمون إما السيتاغلبتين كخافض سكر أو الأكاربوز، حيث تمّ تقسيم المرضى حسب المدة التراكمية للأدوية والجرعة التراكمية لهم إلى مجموعات وبدراسة تأثيرهما لم يكن هناك خطر متزايد مرتبط بالمدة والجرعة ولم يترافق استخدام السيتاغلبتين مع زيادة خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى مرضى السكري ذوي الخطورة العالية المصابين بارتفاع شحوم الدم أو لديهم التهاب بنكرياس حاد سابق.

# الفصل الرّابع: الاستنتاجات والتّوصيات

## الاستنتاجات

1. لم نجد علاقة ارتباط إيجابية بين استخدام السيتاغلبتين وخطر حدوث التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.
2. لم نجد علاقة بين زمن بدء استخدام السيتاغلبتين والإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.
3. لم نجد علاقة بين الجرعة التراكمية للسيتاغلبتين والإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد والاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

## التّوصيات

نلاحظ من دراستنا وأغلب دراسات المقارنة أنّ استخدام السيتاغلبتين لم يزيد من خطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الدّاء السكري من النمط الثاني وبالتالي نقترح:

1. استخدامه بحذر عند المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد كالسمنة مثلاً.
2. إجراء تحليل أميلاز وليباز المصل للمرضى بعد 3 أشهر من بدء استخدام السيتاغلبتين.
3. إيقاف استخدام السيتاغلبتين عند تطور التهاب بنكرياس حاد وعدم العودة لاستخدامه مطلقاً.
4. نصح الأفراد بالامتناع عن شرب الكحول وتخفيف الوزن إذا كان هناك زيادة فيه فوق الحد المسموح لتقليل من عوامل الخطر المؤهبة للالتهاب البنكرياس الحاد.
5. القيام بالمزيد من الأبحاث مستقبلاً على عدد أكبر من الأفراد وبتصميم بحثيّ أقوى لدراسة العلاقة بين استخدام السيتاغلبتين وخطر تطور التهاب البنكرياس الحاد عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

يمتلك هذا البحث عدداً من نقاط الضعف:

1. صُمّم البحث بوصفه دراسة حالة–شاهد، ويعد هذا النوع من الدراسات أضعف قدرة على إثبات العلاقة السببيّة بين التعرّض والنتيجة مقارنة بباقي أنواع الدراسات.
2. عدد أفراد العيّنة الصغير نسبيّا لدراسة بعض العلاقات بين المتغيرات.
3. لم ندرس وجود أسباب إضافية دوائية في عينة الدراسة فيما يخص تطور التهاب البنكرياس الحاد.
4. صعوبة المتابعة طويلة الأمد لمعرفة عدد الأيام الفعلية التي تمّ أخذ الدواء فيها لحساب متغير المدة التراكمية ودراسة العلاقة بينها وبين الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد وحدوث الاختلاطات وقصور الأعضاء والحاجة لإجراء تداخل جراحي.
5. العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيّين في دمشق وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سوريا.

# Reference المراجع

1. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S15.
2. Piro S., Urbano F., Folli F., Finzi G., Marselli L., Marchetti P. (2018) **The Endocrine Pancreas.** In: Belfiore A., LeRoith D. (eds) **Principles of Endocrinology and Hormone Action. Endocrinology.** *Springer, Cham*. pp 423-454
3. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132:2022.
4. Koutroumpakis, E., Slivka, A., Furlan, A., Dasyam, A. K., Dudekula, A., Greer, J. B., et al. (2017). **Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience**. *Pancreatology*, *17*(1), 32-40.
5. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. Lipids Health Dis 2017; 16:124.
6. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clin Endosc 2012; 45:305.
7. Swaroop, V. S., Chari, S. T., & Clain, J. E. (2004). **Severe acute pancreatitis**. *Jama*, *291*(23), 2865-2868.
8. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., et al. (2013). **Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus**. *Gut*, *62*(1), 102-111.
9. Lee, P. J., & Papachristou, G. I. (2019). **New insights into acute pancreatitis**. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(8), 479-496.
10. Tseng CH. **Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan.** Ann Med. 2015;47(7):561-9.
11. Clemens KK, McArthur E, Fleet JL, Hramiak I, Garg AX. **The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study.** CMAJ Open. 2015 Apr 2;3(2):E172-81.
12. Chang CH, Lin JW, Chen ST, Lai MS, Chuang LM, Chang YC. **Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use Is Not Associated With Acute Pancreatitis in High-Risk Type 2 Diabetic Patients: A Nationwide Cohort Study.** Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(7):e2603.

13. Sayiner ZA, Inan Demiroğlu G, Akarsu E, Araz M. **The Relationship Between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Usage and Asymptomatic Amylase Lipase Increment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.** Turk J Pharm Sci. 2020 Feb;17(1):68-73.
14. Campbell, F., & Verbeke, C. S. (2020). **General Principles, In: Pathology of the pancreas: a practical approach.** Springer Nature. pp 3-66.
15. Jennings, R. E., Berry, A. A., Kirkwood-Wilson, R., Roberts, N. A., Hearn, T., Salisbury, R. J., et al. (2013). **Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment.** *Diabetes*, 62(10), 3514-3522.
16. Rottenberg, N. (1989). **Macroscopic and microscopic vasculature of the duodenal-biliary-pancreatic complex.** *Morphologie et embryologie, 35*(1), 15-19.
17. Sahni, D., & Jit, I. (2001). **Gross anatomy of the pancreatic ducts in north Indians.** ***Tropical gastroenterology.*** *official journal of the Digestive Diseases Foundation*, *22*(4), 197-201.
18. Longnecker, Daniel S. 2021. **Anatomy and Histology of the Pancreas**. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.*
19. Kimura, W., & Watanabe, T. O. S. H. I. H. I. R. O. (2011). **Anatomy of the pancreatic nerve plexuses and significance of their dissection.** *Nihon Geka Gakkai Zasshi, 112*(3), 170-176.
20. Conwell Darin L. Greenberger Norton J. Banks Peter A. (2018). **Acute and Chronic Pancreatitis, In: Jameson, J. L. Harrison's principles of internal medicine.** McGraw-Hill Education. pp 2437-2449.
21. Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). **Human pancreatic digestive enzymes. Digestive diseases and sciences, 52(1), 1-17Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). Human pancreatic digestive enzymes.** Digestive diseases and sciences, 52(1), 1-17.
22. Piro S., Urbano F., Folli F., Finzi G., Marselli L., Marchetti P. (2018) **The Endocrine Pancreas.** In: Belfiore A., LeRoith D. (eds) **Principles of Endocrinology and Hormone Action. Endocrinology.** *Springer, Cham*. pp 423-454
23. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. J Emerg Med. 2018 Dec;55(6):769-779.
24. Koutroumpakis, E., Slivka, A., Furlan, A., Dasyam, A. K., Dudekula, A., Greer, J. B., et al. (2017). **Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience**. *Pancreatology, 17*(1), 32-40.
25. Quinlan JD. Acute pancreatitis. Am Fam Physician. 2014 Nov 1;90(9):632-9.
26. Venneman, N. G., Renooij, W., Rehfeld, J. F., vanBerge-Henegouwen, G. P., Go, P. M., Broeders, I. A., & van Erpecum, K. J. (2005)**. Small gallstones, preserved**

**gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis**. *Hepatology, 41*(4), 738-746.

27. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2017 Mar;62(3):777-783.
28. Pezzilli R. Alcohol Abuse and Pancreatic Diseases: An Overview. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2015;9(2):102-6.
29. Sadr-Azodi, O., Andrén-Sandberg, Å., Orsini, N., & Wolk, A. (2012). **Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective populationbased study.** *Gut, 61*(2), 262-267.
30. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. Lipids Health Dis 2017; 16:124.
31. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clin Endosc 2012; 45:305.
32. Simons-Linares CR, Elkhouly MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. Pancreas 2019; 48:1263.
33. Petrone P, Moral Álvarez S, González Pérez M, Ceballos Esparragón J, Marini CP. Pancreatic trauma: Management and literature review. Cir Esp. 2017 Mar;95(3):123-130.
34. Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., & Sullivan, T. (2009). **The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis.** *Current gastroenterology reports, 11*(2), 97-103.
35. Frick TW. The role of calcium in acute pancreatitis. Surgery. 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S157-63.
36. Rosendahl, J., Witt, H., Szmola, R., Bhatia, E., Ózsvári, B., Landt, O., ... & Sahin-Tóth, M. (2008). **Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis.** *Nature genetics, 40*(1), 78-82.
37. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2020 Oct;20(7):1312-1322.
38. Bülow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. Eur Radiol 2014; 24:3142.
39. Orvar, K., & Johlin, F. C. (1994). **Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies**. *Archives of internal medicine, 154*(15), 1755-1761.

40. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Pancreatology 2019; 19:1009.
41. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2015; 110:1497.
42. Castellani, C., Sgarbi, D., Cavallini, G., Di Francesco, V., Bovo, P., Frulloni, L., et al. (1998). **CFTR mutations and IV58-5T prevalence in idiopathic chronic and acute recurrent pancreatitis**. *Gastroenterology*, (114), A445.
43. Agarwal, N., & Pitchumoni, C. S. (1993). **Acute pancreatitis: a multisystem disease**. *The Gastroenterologist*, *1*(2), 115-128.
44. Swaroop, V. S., Chari, S. T., & Clain, J. E. (2004). **Severe acute pancreatitis**. *Jama*, *291*(23), 2865-2868.
45. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002; 97:1309.
46. Treacy J, Williams A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. ANZ J Surg 2001; 71:577.
47. Smotkin, J., & Tenner, S. (2002). **Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis**. *Journal of clinical gastroenterology*, *34*(4), 459-462.
48. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 21;4(4):CD012010.
49. Mayumi T, Inui K, Maetani I, et al. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. Pancreas 2012; 41:869.
50. Bodelier AG, Pierik MJ, van den Heuvel T, Bovee-Oudenhoven IM, de Boer E, Hameeteman W, Masclee AA, Jonkers D. Pancreatitis-associated protein has no additional value as a marker of disease activity in a real-life cohort of IBD patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;26(8):902-9.
51. Dervenis, C., Johnson, C. D., Bassi, C. A., Bradley, E., Imrie, C. W., McMahon, M. J., & Modlin, I. (1999). **Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis.** *International journal of pancreatotomy*, *25*(3), 195-210.
52. McLean, M. H., & El-Omar, E. M. (2018). **Alimentary tract and pancreatic disease**. In S. Ralston, I. Penman, M. Strachan, & R. Hobson (Eds.), **Davidson's Principles & Practice of Medicine**. *Elsevier*, 23 ed., pp. 764-844.
53. Iyer H, Elhence A, Mittal S, Madan K, Garg PK. Pulmonary complications of acute pancreatitis. Expert Rev Respir Med. 2020 Feb;14(2):209-217.

54. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK, Fetzer DT, Kamaya A. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. Abdom Radiol (NY). 2020 May;45(5):1253-1264.
55. Shinagare, A. B., Ip, I. K., Raja, A. S., Sahni, V. A., Banks, P., & Khorasani, R. (2015). **Use of CT and MRI in emergency department patients with acute pancreatitis**. *Abdominal imaging*, *40*(2), 272-277.
56. Zhao X, Wan X, Luo M, Du M, Xie Q, Zou Q, Mei Y, Liu Y. Value of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Santorinicele and Wirsungocele. Curr Med Imaging. 2021;17(12):1451-1459.
57. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., et al. (2013). **Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus**. *Gut*, *62*(1), 102-111.
58. He F, Zhu HM, Li BY, Li XC, Yang S, Wang Z, Zhang M. Factors predicting the severity of acute pancreatitis in elderly patients. Aging Clin Exp Res. 2021 Jan;33(1):183-192.
59. Shin, K. Y., Lee, W. S., Chung, D. W., Heo, J., Jung, M. K., Tak, W. Y., ... & Cho, C. M. (2011). **Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis.** *Gut and liver*, *5*(3), 335.
60. Herbozo, C., JL, E. R., DA, K. K., Surco, Y., Bravo, E., & de Los Ríos Senmache, R. (2011). **Hemoconcentration, Apache II and Ranson as early predictors of severity in patients with acute pancreatitis in a hospital in Lima-Peru.** ***Revista de Gastroenterologia del Peru.*** *Organo Oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*, *31*(1), 26-31.
61. Gardner, T. B. (2011). **BUN level as a marker of severity in acute pancreatitis: simple, universal, and accurate: comment on "Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis".** *Archives of internal medicine*, *171*(7), 676-677.
62. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;16(8):479-496.
63. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. 2021 Sep 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
64. Xu C, Wang J, Jin X, Yuan Y, Lu G. Establishment of a predictive model for outcomes in patients with severe acute pancreatitis by nucleated red blood cells combined with Charlson complication index and APACHE II score. Turk J Gastroenterol. 2020 Dec;31(12):936-941.
65. Pando E, Alberti P, Mata R, Gomez MJ, Vidal L, Cirera A, Dopazo C, Blanco L, Gomez C, Caralt M, Balsells J, Charco R. Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between

BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers-A Prospective Observational Study. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar 22;2021:6643595.

66. Papachristou, G. I., Papachristou, D. J., Avula, H., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2006). **Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response.** *Pancreatology*, *6*(4), 279-285.
67. Machicado JD, Gougol A, Tan X, Gao X, Paragomi P, Pothoulakis I, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Gonzalez JA, Singh VK, Ferreira M, Stevens T, Barbu ST, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu NO, Capurso G, Easler JJ, Triantafyllou K, Pelaez-Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Cote GA, Wu BU, Conwell DL, Hart PA, Tang G, Papachristou GI. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected. United European Gastroenterol J. 2021 Mar;9(2):139-149.
68. Senapati, D., Debata, P. K., Jenasamant, S. S., Nayak, A. K., Gowda, M., & Swain, N. N. (2014). **A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective**. *Pancreatology*, *14*(5), 335-339.
69. Lankisch, P. G., Weber–Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2009). **The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease.** *Clinical gastroenterology and hepatology*, *7*(6), 702-705.
70. Buter, A., Imrie, C. W., Carter, C. R., Evans, S., & McKay, C. J. (2002). **Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis.** *Journal of British Surgery*, *89*(3), 298-302.
71. Lee, P. J., & Papachristou, G. I. (2019). **New insights into acute pancreatitis**. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(8), 479-496.
72. Guidelines, A. A. P. (2013). **IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis.** *Pancreatology*, *13*(4), e1-e15.
73. Türkvatan, A., Erden, A., Türkoğlu, M. A., Seçil, M., & Yener, Ö. (2015). **Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis.** *Diagnostic and interventional imaging*, *96*(2), 151-160.
74. Dronov, O. I., Koval's' ka, I. O., Burmich, K. C., Tsymbaliuk, R. S., Lubenets, T. V., & Kovalenko, A. P. (2011). **Prognosis of the disease severity in patients with acute pancreatitis.** *Klinichna khirurhiia*, (1), 32-34.
75. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., & Vege, S. S. (2013). **American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis.** *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *108*(9), 1400-1415.

76. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
77. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;355:i5953.
78. Kaneto H. [Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus]. Nihon Rinsho. 2015 Dec;73(12):2003-7. Japanese.
79. Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad AG, Defronzo RA. Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. World J Diabetes. 2013 Apr 15;4(2):40-6.
80. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weightloss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447-1463.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
82. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther 2011; 2:101.
83. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Diabetes Care 2007; 30:1862.
84. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14:1061.
85. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. Diabetes Care 2015; 38:1089.

## Abstract

**Background:** Some previous studies found a positive relationship between the use of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. It isn't known for certain whether there is a positive relationship between them and whether this relationship relates to the time of starting the use of sitagliptin and its cumulative dose, and whether its has a role in the occurrence of local complications and organ failure and the need for surgical intervention.

**Aim of the study:** Determining the incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus who use sitagliptin and comparing it with individuals who didn't develop acute pancreatitis.

Study of the relationship between the start time of sitagliptin and its cumulative dose on the risk of acute pancreatitis, the occurrence of local complications, organ failure, and the need for surgical intervention in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods:** A case-control study involving 376 patients, 126 patients who developed acute pancreatitis who were the affected group, 250 patients who didn't develop acute pancreatitis who were the comparison group, and the study participants were the individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus who used sitagliptin or other diabetes medications, the statistical program SPSS version 25 was used in the statistical study, as the data were collected, emptied, the sample was given a statistical description, represented in tables, and the relationship between the variables was studied.

**Results:** The incidence of acute pancreatitis was among the sitagliptin users (31.7%), which is lower than the non-users of sitagliptin (39.3%), where it was (P-value =0.183). Sitagliptin from 3 to 7 years without finding any significance between them, and for the cumulative dose, the highest rate of infection and complications was at a dose less than (109500) mg, and the highest percentage of organ failure and the need for surgical intervention at a dose between (109500 and 255500) mg. we also didn't find any significant correlation and statistical significance between them.

**Conclusion:** we didn't find any positive relationship between the use of sitagliptin, whether according to the start time of its use and its cumulative dose, on the development of complications, organ failure, and the need for surgical intervention in patients with type 2 diabetes mellitus.


**Keywords:** Acute pancreatitis, Sitagliptin, Type 2 diabetes mellitus.