



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

العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة تطوّر التهاب البنكرياس الحادّ

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا

رهف زيد الجمال

إشراف

الأستاذ الدكتور

مازن مصري زاده

2023 م

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي^{٢٨}

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

رهف الجمال

شكرو تقدير

إلى كلّ من كانَ سنداً وعوناً ومصدرَ الهامِ...
إلى أمي الغالية وروح أبي الحاضرة دوماً..
إلى إخوتي وأخواتي ...
إلى أصدقائي وأحبائي جميعاً..
إلى أساتذتي الأفاضل وكل من كانَ له فضلٌ علي في إنجازِ هذا العمل..

فهرس المحتويات

العنوان:	رقم الصفحة:
الملخص باللغة العربية	9
الجزء التمهيدي	10
الجزء الأول: المقدمة النظرية	14
الفصل الأول، مقدمة عن التهاب البنكرياس الحاد	15
الفصل الثاني، الأسباب والفزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس الحاد	18
الفصل الثالث، التظاهر السريري وتشخيص التهاب البنكرياس الحاد	24
الفصل الرابع، علاج وتدبير التهاب البنكرياس الحاد	33
الفصل الخامس، الستاتينات	35
الجزء الثاني: الدراسة العملية	46
الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه	47
الفصل الثاني، نتائج البحث	53
الفصل الثالث، مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية	71
الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات	75
المراجع	76
الملخص باللغة الانكليزية (Abstract)	82

فهرس الجداول

رقم الصفحة:

رقم الجدول:

28	الجدول (1): تصنيفُ شدة التهاب البنكرياس الحادّ حسب موجودات الطّبقِي المحوري.....
29	الجدول (2): أهمُّ الاختلاطاتِ الباكِرة والمتأخّرة المرافقة لالتهاب البنكرياس الحادّ.....
30	الجدول (3): معاييرُ رانسون لتقييم شدة التهاب البنكرياس الحادّ.....
32	الجدول (4): نظام تسجيل نقاط APACHE II.....
35	الجدول (5): خصائص الستاتينات.....
54	الجدول (6): توزُّع مرضى البحث بحسب استخدام الستاتينات.....
55	الجدول (7): مقارنة متوسّط العمر وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
56	الجدول (8): توزُّع الذكور والإناث وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
57	الجدول (9): توزُّع المدخنين وغير المدخنين وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
58	الجدول (10): توزُّع مرضى التهاب البنكرياس الحاد على فئات BMI وفقاً لاستخدام الستاتينات....
59	الجدول (11): توزُّع الأمراض المرافقة لدى مرضى التهاب البنكرياس وفقاً لاستخدام الستاتينات....
60	الجدول (12): سبب التهاب البنكرياس الحادّ وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
61	الجدول (13): موجودات صورة الصدر البسيطة وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
62	الجدول (14): الاختلاطات الجهازية والموضعية والوفاة لدى مرضى البحث.....
63	الجدول (15): تأثيرُ الاستخدام المُسبق للستاتينات على حدوث الاختلاطات الجهازية.....
64	الجدول (16): تأثيرُ الاستخدام المُسبق للستاتينات على حدوث الاختلاطات الموضعية.....
65	الجدول (17): مقارنة متوسّط مشعر رانسون وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
66	الجدول (18): توزُّع أفراد البحث حسب شدة التهاب البنكرياس الحادّ وفقاً لمعايير أتلانتا.....
67	الجدول (19): تأثيرُ الاستخدام المُسبق للستاتينات على شدة التهاب البنكرياس الحادّ.....
68	الجدول (20): مقارنة متوسّط CRP وفقاً لاستخدام الستاتينات.....
69	الجدول (21): تأثيرُ الاستخدام المُسبق للستاتينات على حدوث الوفاة في المستشفى.....
70	الجدول (22): مقارنة متوسّط مدّة الإقامة في المستشفى وفقاً لاستخدام الستاتينات.....

فهرس الأشكال

رقم الصفحة:

رقم الشكل:

15	الشكل (1): رسمٌ توضيحيٌّ لتشريح البنكرياس.....
----	--

- الشكل (2): آلية عمل الستاتينات (تثبيط HMG-CoA) 36
- الشكل (3): مقارنة التأثير على LDL بين مختلف الستاتينات 37
- الشكل (4): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث 52
- الشكل (5): نموذج الاستثمار التي استخدمت في البحث 53
- الشكل (6): توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد بحسب استخدام الستاتينات 54
- الشكل (7): توزع الذكور والإناث وفقاً لاستخدام الستاتينات 56
- الشكل (8): توزع المدخنين وغير المدخنين وفقاً لاستخدام الستاتينات 57
- الشكل (9): توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد على فئات BMI وفقاً لاستخدام الستاتينات 58
- الشكل (10): توزع الأمراض المرافقة لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لاستخدام الستاتينات .. 59
- الشكل (11): موجودات صورة الصدر البسيطة وفقاً لاستخدام الستاتينات 61
- الشكل (12): توزع أفراد البحث حسب اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد 62
- الشكل (13): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدوث الاختلاطات الجهازية 63
- الشكل (14): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدوث الاختلاطات الموضعية 64
- الشكل (15): توزع مرضى البحث حسب شدة التهاب البنكرياس الحاد 66
- الشكل (16): العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد 67
- الشكل (17): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدوث الوفاة في المستشفى 69

قائمة الاختصارات

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	تصوير الطرق الصّفراوية والبنكرياسية التنظيري بالطريق الرّاجع
CMV	Cytomegalovirus	الفيروس المُضخّم للخلايا
EBV	Epstein-Barr virus	فيروس إِبشتاين – بار
VZV	Varicella-zoster virus	الفيروس اللّطاقي الحُمَاقِي

متلازمة عوز المناعة المكتسب	Acquired immunodeficiency syndrome	AIDS
التغذية الوريدية الكلية	Total Parenteral Nutrition	TPN
عديد الببتيد المعوي الفعّال وعائياً	Vasoactive intestinal peptide	VIP
الببتيد المُطلق للغاسترين	Gastrin-releasing peptide	GRP
عامل نخر الورم – ألفا	Tumor necrosis factor alpha	TNF-α
متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية	Systemic inflammatory response syndrome	SIRS
وحدة العناية المركزة	Intensive care unit	ICU
ناقلة أمين الأسبارتات	Aspartate aminotransferase	AST
ناقلة أمين الألانين	Alanine transaminase	ALT
نيتروجين اليوريا في الدم	Blood urea nitrogen	BUN
تعداد الدم الكامل	Complete blood count	CBC
الخلايا متعددة الأشكال النووية	Polymorphonuclear leukocytes	PMNs
البروتين الارتفاعي C-	C-reactive protein	CRP
نازعة هيدروجين اللاكتات	Lactate dehydrogenase	LDH
التصوير بالرنين المغناطيسي	Magnetic resonance imaging	MRI
تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي	Magnetic resonance cholangiopancreatography	MRCP
التصوير المقطعي المحوسب	Computerized tomography	CT
مشعر كتلة الجسم	Body mass index	BMI
لا شيء عبر الفم (حمية مطلقة)	Nothing by mouth	NPO
تميم أنزيم هيدروكسيل ميثيل غلوتاريل	Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A	HMG-CoA
البروتين الشحمي منخفض الكثافة	Low-density lipoprotein	LDL
البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً	Very low-density lipoprotein	VLDL
البروتين الشحمي عالي الكثافة	High-density lipoprotein	HDL
إدارة الغذاء والدواء الأمريكية	The United States Food and Drug Administration	FDA
الداء الرئوي الانسدادي المزمن	Chronic obstructive pulmonary disease	COPD

الملخص

الخلفية: التهاب البنكرياس الحاد هو أحد الأمراض الهضمية التي تتطلب دخول المستشفى. ثبت أن العلاج بالستاتينات يرتبط بتحسين النتائج في العديد من الحالات الالتهابية.

الهدف: صُممت هذه الدراسة لتقييم آثار العلاج المزمن بالستاتينات على مسار ونتائج التهاب البنكرياس الحاد.

المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة الحشدية المقطعية المستعرضة في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، في المدة الزمنية ما بين كانون الثاني 2020 – كانون الثاني 2021. عندَ القبول، سُجِّلَ تناول الستاتينات وكذلك العمر، والجنس، ومسببات التهاب البنكرياس الحاد، ودرجة رانسون، والبيانات الشعاعية، ونتيجة تحليل CRP. شملت النتائج: شدة التهاب البنكرياس الحاد، والاختلالات الجهازية، والاختلالات الوضعية، ومدة الإقامة في المستشفى، والوفاة.

النتائج: استوفي 150 مريضاً معايير الاشتمال، كان 43 (28.7%) منهم من مستخدمي الستاتينات. كان مستخدمو الستاتينات أكبر سناً. وُجِدَ ارتفاعُ التوترِ الشرياني والدَّاءِ السكري بشكلٍ أكثر شيوعاً بين مستخدمي الستاتينات. كان التهابُ البنكرياس الشديد أكثر شيوعاً في مجموعة المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات منه في مجموعة المرضى مستخدمي الستاتينات (31.8% مقابل 13.9% على التوالي). أظهر التحليل خطراً أقل للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد الشديد (نسبة أرجحية 0.348، فاصل ثقة 95% 0.13 – 0.9، $P=0.03$) وخطراً أقل لحدوث الاختلالات الجهازية (نسبة أرجحية 0.21، فاصل ثقة 95% 0.04 – 0.95، $P=0.042$) بين مستخدمي الستاتينات، مع ميلٍ نحو اختلالاتٍ موضعيةٍ أقل. أظهرت النتائجُ عدم وجود فروقٍ ذات دلالةٍ في معدّل الوفيات الإجمالي، أيام الاستشفاء، ومستوى البروتين التفاعلي-C.

الخلاصة: إنّ المرضى الذين يستخدمون الستاتينات ويعانون من نوبة التهاب بنكرياسٍ حادٍ هم أكثر عرضةً لسيرٍ أخف من المرض ويتعرضون لمخاطرٍ أقل بالنسبةً لتطوير اختلالاتٍ جهازيةٍ وموضعيةٍ. هناك حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدراسات لتقييم الاستخدام العلاجي المحتمل للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد.

كلمات مفتاحية: التهاب البنكرياس الحاد، النتائج، الشدة، الستاتينات.

الجزء التمهيدي

1- مقدّمة:

التهاب البنكرياس (pancreatitis) هو حدثية التهابية تقوم فيها أنزيمات البنكرياس بهضم الغدة ذاتياً. تلتئم الغدة أحياناً دون أي خلل في الوظيفة أو أية تغيرات شكلية، تُعرف هذه الحدثية باسم التهاب البنكرياس الحاد. يمكن أن يتركز التهاب البنكرياس أيضاً بشكل متقطع، وهذا يسهم في الخسارة الوظيفية والشكلية (المورفولوجية) للغدة، يُشار إلى الهجمات المتكررة باسم التهاب البنكرياس المزمن. قد يتظاهر كلا الشكلين من التهاب البنكرياس في قسم الإسعاف بموجودات سريرية حادة. يُعد التعرف على المرضى المصابين بالتهاب البنكرياس الحاد في أسرع وقت ممكن أمراً بالغ الأهمية لتحقيق النتائج المثلى. بمجرد الوصول إلى تشخيص عملي لالتهاب البنكرياس الحاد، يتم الحصول على الفحوص المخبرية لدعم الانطباع السريري، للمساعدة في تحديد المسببات، والبحث عن الاختلاطات. لا يكون التصوير التشخيصي ضرورياً في معظم الحالات، ولكن يمكن إجراؤه عندما يكون التشخيص موضع شك، أو عند وجود التهاب بنكرياس شديد، أو عندما توفر الدراسة التصويرية معلومات محددة مطلوبة للإجابة على سؤال سريري. يتراوح معدل حدوث السنوي لالتهاب البنكرياس الحاد عالمياً ما بين 5 - 80 حالة/100 ألف شخص من السكان. يحدث التهاب البنكرياس الحاد عندما يختل توازن العوامل المسؤولة عن الحفاظ على الاستتباب الخلوي. تؤدي البالعات دوراً هاماً في الآلية الإراضية لالتهاب البنكرياس الحاد، فهي تطلق السيتوكينات التي تزيد من التوسط في الاستجابات الالتهابية الموضعية (وفي الحالات الشديدة، الاستجابات الالتهابية الجهازية). الوسائط المبكرة التي حُددت حتى الآن هي عامل نخر الورم - ألفا ($TNF-\alpha$)، و الإنترلوكين-6، والإنترلوكين-8.

تُعد الستاتينات وهي مثبطات ريدكتاز تميم أنزيم هيدروكسيل ميثيل غلوتاريل (HMG-CoA) من أكثر المجموعات الدوائية الموصوفة على نطاق واسع في العالم. من المعروف أن الستاتينات تمارس تأثيراً مضاداً للالتهاب بطرق مختلفة، فهي تعدل هجرة الوحيدات إلى موقع الالتهاب عن طريق تقليل التعبير عن السيتوكينات المقوية للالتهاب ($TNF-\alpha$ ، إنترلوكين-6، والكيموكينات). قُيِّمت الفائدة المحتملة

لخصائص الستاتينات المضادة للالتهاب في علاج عدد من الحداثيات الالتهابية مثل أمراض القلب، و
التصلب العصيدي، و ذات العظم والنقي المزمنة، والخزجات، والأورام.

2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

لطالما كانت العلاقة بين الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد قضية مثيرة للجدل لمدة طويلة. لم تجد
الدراسات من أوروبا وآسيا تأثيراً مفيداً للستاتينات في النتائج السريرية لالتهاب البنكرياس الحاد. من ناحية
أخرى، أظهر تحليل تلوي شمل ما مجموعه 40 تجربة سريرية عشوائية ودراسات حالة - شاهد انخفاضاً
في خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الستاتينات. أظهرت دراسات
أخرى دليلاً مقنعاً على الفوائد التي يمكن أن يحققها الاستخدام المسبق للستاتينات على نتائج التهاب
البنكرياس الحاد. انطلاقاً من ذلك، أجري هذا البحث بهدف دراسة العلاقة بين استخدام الستاتينات
وشدة التهاب البنكرياس الحاد لدى عينة عشوائية من المرضى المقبولين في مستشفى الأسد
والمواساة الجامعيين. افترضنا أن الاستخدام المسبق للستاتينات يقلل من شدة التهاب البنكرياس
الحاد والنتائج السلبية بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.

3- هدف البحث:

- الهدف الرئيس: دراسة العلاقة بين الاستخدام المسبق للستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد.
- الأهداف الثانوية:
- دراسة العلاقة بين الاستخدام المسبق للستاتينات وتركيز البروتين الارتكاسي C (CRP)
- دراسة العلاقة بين الاستخدام المسبق للستاتينات وكل من اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد،
ومدة البقاء في المستشفى، والوفيات.

4- مناهج البحث وأدواته:

تصميمُ البَحْثِ: دراسةٌ حَشْدِيَّةٌ مَقْطَعِيَّةٌ مُسْتَعْرِضَةٌ اسْتِقْبَالِيَّةٌ (prospective, cohort, cross sectional study). في مشفى الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّينِ في دمشق ما بين كانون الثاني 2020 – كانون الثاني 2021. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشَخَّصِينَ بالتهاب بنكرياس حادّ
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض أو ذويه

معايير الاستبعاد:

- مرضى التهاب البنكرياسِ المزمنِ (دليلٌ بالتصويرِ المقطعي المحوسب على وجود تكلساتٍ، أو توسُّع القناة أو تضيقها)
- مرضى القصور الكلوي الانتهائي (داء كلوي مزمن في المرحلة 5 أو يتطلَّب غسيل الكلية)
- التشمُّع والخبَاثَة
- المرضى الذين لديهم نقصٌ مهم في ملقَّهم الطبي لأيِّ سببٍ كانٍ سواءً من ناحية القصَّة المرضيَّة، أو القصَّة الدَّوائِيَّة، أو الاستقصاءات الشعاعيَّة
- رفضُ المريضِ الدُّخولَ في الدِّراسة

ومن ثم كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 150 مريضاً بتشخيص التهاب بنكرياس حاد وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

5- طريقة العمل:

استند تشخيص التهاب البنكرياس الحاد على ما يلي: وجود أعراض سريرية متوافقة مع التهاب البنكرياس الحاد (ألم بطني، غثيان، إقياء، وما إلى ذلك)، ارتفاع مستوى الأмилаز والليباز في الدم أكثر من ثلاثة أضعاف، والموجودات التصويرية المميّزة لالتهاب البنكرياس الحاد (التصوير بالأشعة فوق الصوتية للبطن و/أو التصوير المقطعي المحوسب مع حقن). عُدَّ المرضى الذين تناولوا أي دواء من فئة الستاتينات لمدة أسبوعين أو أكثر "كمستخدمي ستاتينات"، استبعد المرضى الذين تناولوا الستاتينات لمدة تقل عن أسبوعين من الدراسة. وُنقَّت البيانات التالية: العمر، والجنس، والتدخين، والسوابق المرضية، ومسببات التهاب البنكرياس الحاد. قمنا بحساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) وتصنيف أفراد البحث إلى ثلاث مجموعات وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية:

- طبيعي الوزن (normal-weight): BMI ما بين 18.5 – 24.9 كغ/م²
- زائد الوزن (over-weight): BMI ما بين 25 – 29.9 كغ/م²
- بدين (obese): BMI < 30 كغ/م²

قمنا بتحديد درجة رانسون لجميع المرضى في اليومين الأولين، اعتمدت معايير أتلانتا (Atlanta) لتقسيم مرضى التهاب البنكرياس الحاد إلى مجموعتين حسب الشدة كما يلي:

- التهاب البنكرياس الخفيف: كثافة طبيعية للبرانشيم البنكرياسي على الطبقي المحوري أو مجموع نقاط أقل من 3 على نظام تسجيل رانسون.

- التهاب البنكرياس الشديد: وجود سوء وظيفة قلبية وعائية، أو كلوية، أو تنفسية، و/أو وجود اختلاطات موضعية مثل النخر، أو الكيسات الكاذبة، أو الخراجات. كذلك يُعد المرض شديداً في حال كان مجموع النقاط أكثر من 3 على معايير رانسون .
- استخدم إجمالي مدة الإقامة في المستشفى والوفيات في المستشفى كمقاييس للنتائج.

6-مكونات البحث:

يتكوّن البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول:

- الفصل الأول، مقدّمة عن التهاب البنكرياس الحاد: ويتحدّث عن تشريح البنكرياس، وتعريف التهاب البنكرياس، ووبائيات المرض.
- الفصل الثاني، الأسباب والفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس الحاد: ويتحدّث عن أسباب المرض، وظيفة البنكرياس الطبيعية، والآلية المرضية في التهاب البنكرياس الحاد.
- الفصل الثالث، التظاهر السريري وتشخيص التهاب البنكرياس الحاد: ويتحدّث عن أعراض التهاب البنكرياس الحاد وموجودات الفحص السريري، و المقاربة التشخيصية، واختلاطات المرض، وتقييم شدته.
- الفصل الرابع، علاج التهاب البنكرياس الحاد وتدبيره: ويتحدّث عن مختلف المقاربات العلاجية.
- الفصل الخامس، الستاتينات: ويتحدّث عن تعريف الستاتينات، وآلية عملها، وتأثيراتها، وآثارها الجانبية، و طريقة إعطائها، وفوائدها غير القلبية الوعائية، وتأثيرها في التهاب البنكرياس الحاد.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبناها خلال مدة

الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث،

ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طريقة

العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت

في البحث).

- الفصل الثاني، نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

- الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعةً للنتائج التي توصلنا

إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

- الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث

والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

7-الدراسات المرجعية وملخصها:

• دراسة (wu et al)دراسة حشدية واسعة في الولايات المتحدة الأمريكية نشرت عام 2015

أظهرت التأثير الوقائي للستاتينات بالتهاب البنكرياس الحاد.

• دراسة (Gornik et al)في كرواتيا عام 2013وهي دراسة اسبقالية حشدية أظهرت أن

التهاب البنكرياس الحاد الشديد أكثر انتشارا بين المرضى غير المعالجين بالستاتينات.

- دراسة (Shiu et al) في تايوان عام 2015 وهي دراسة حشدية راجعة أظهرت أن مشعر الشدة بالطبقي المحوري أكبر بفرق مهم إحصائياً لدى المرضى غير المعالجين بالستاتينات، مع نسبة وفيات أقل لدى المرضى المعالجين بالستاتينات.
- دراسة (Rebollo et al) في إسبانيا عام 2019 وهي دراسة حشدية راجعة أظهرت تأثيراً وقائياً للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد ، من حيث شدة المرض والاختلاطات المرضية وحدوث متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية، وترافق استخدام الستاتينات مع انخفاض مدة الإقامة في المستشفى .
- دراسة (Pulkkinen et al) في فنلندا عام 2014 وعي دراسة مقطعية مستعرضة أظهرت أن التهاب البنكرياس الحاد مجهول السبب أكثر شيوعاً لدى مستخدمي الستاتينات ، ولم يؤثر استخدام الستاتينات على مدة الإقامة في المستشفى أو حدوث الوفيات بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.
- أظهر تحليل تلوي ما مجموعه 40 تجربة سريرية عشوائية ودراسات حالة-شاهد أجراه Preiss et al انخفاض خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الستاتينات.

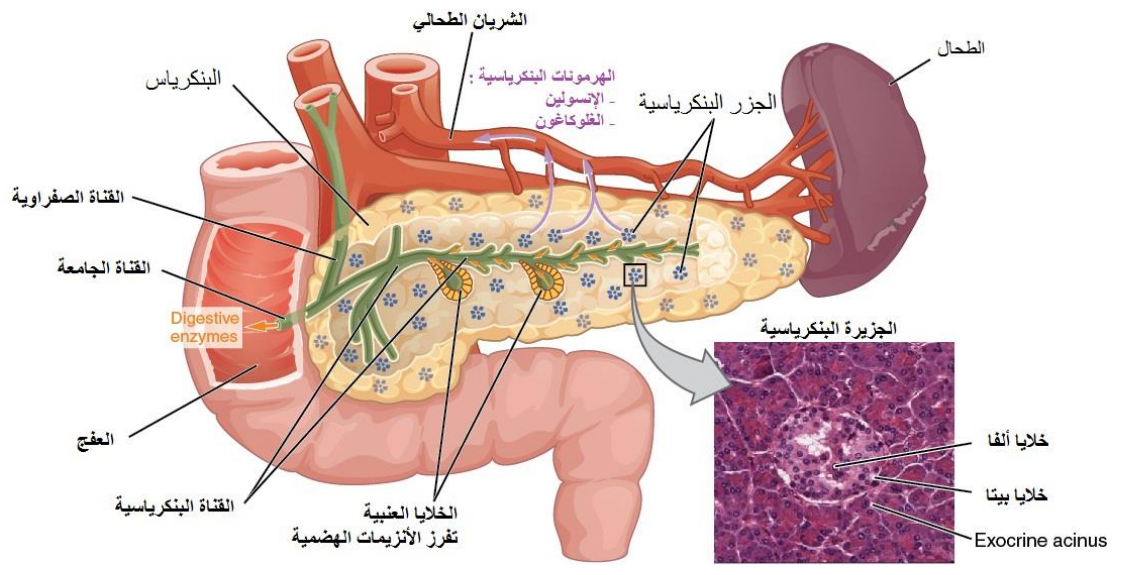
الجزء الأول -المُقَدِّمة النظرية

الفصلُ الأوّلُ مُقَدِّمةٌ عن التهابِ البنكرياسِ الحادِّ

1-1 - مقدمة تشريحية:

البنكرياس (Pancreas) (المُعْتَكِلَة) هو عضو رخو، مفصص، خلف بريتوانيّ على شكل حرف ل (مثل عصا الهوكي)، بدون مَحْفَظَةٍ، يبلغ طوله 12 - 15 سم. يتوضّع البنكرياس بشكلٍ مُستعرضٍ مائلٍ بعض الشيء على الجدار الخلفي للبطن وراء المعدة عند مستوى الفقرات القطنية (L1 - L2) [1] كما هو موضّح في الشّكل (1).

يتألّف البنكرياس تشريحياً من ثلاثة أقسام: رأس، جسم، وذيل دون حدودٍ فاصلةٍ بين هذه الأجزاء الثلاثة. يُفرز البنكرياس أنزيمات للجهاز الهضمي وبعض الهرمونات، بما في ذلك الأنسولين.



الشكل (1): رسم توضيحي لتشريح البنكرياس

1-2 - تعريف التهاب البنكرياس الحاد:

التهاب البنكرياس (pancreatitis) هو حدثية التهابية تقوم فيها أنزيمات البنكرياس بهضم الغدة ذاتياً. تلتئم الغدة أحياناً دون أي خلل في الوظيفة أو أية تغيرات شكلية، تُعرف هذه الحدثية باسم التهاب البنكرياس الحادّ. يمكن أن يتكرّر التهاب البنكرياس أيضاً بشكل متقطع، وعندها يُسهم في الخسارة الوظيفية والشكلية (المورفولوجية) للغدة، يُشار إلى الهجمات المتكررة باسم التهاب البنكرياس المزمن.

قد يتظاهر كلا الشكلين من التهاب البنكرياس في قسم الإسعاف بموجودات سريرية حادة. يُعدّ التعرف على المرضى المصابين بالتهاب البنكرياس الحادّ في أسرع وقت ممكن أمراً بالغ الأهمية لتحقيق النتائج المثلى.

بمجرد الوصول إلى تشخيص عملي لالتهاب البنكرياس الحادّ، يتم الحصول على الفحوص المخبرية لدعم الانطباع السريري، للمساعدة في تحديد المسببات، والبحث عن الاختلالات. لا يكون التصوير التشخيصي ضرورياً في معظم الحالات، ولكن يمكن إجراؤه عندما يكون التشخيص موضع شك، أو عند وجود التهاب بنكرياس شديد، أو عندما توفر الدراسة التصويرية معلومات محدّدة مطلوبة للإجابة على سؤال سريري. قد يكون البزل الموجّه بالتصوير مفيداً. يمكن التفكير بالاختبارات الجينية.

يعتمد التدبير إلى حد كبير على شدة المرض. إنّ العلاج الطبي لالتهاب البنكرياس الحادّ الخفيف بسيط نسبياً. يشمل علاج التهاب البنكرياس الحادّ الشديد العناية المركزة، تتمثل أهداف التدبير الطبي في توفير رعاية داعمة قوية، وتقليل الالتهاب، والحد من الخمج، وتحديد الاختلالات وعلاجها حسب الاقتضاء. يُستطبّ التدخل الجراحي (المفتوح أو طفيف الغزو) في حالات مختارة.

3-1- وبائيات التهاب البنكرياس الحادّ:

يتراوح معدّل الحدوث السنويّ لالتهاب البنكرياس الحادّ عالمياً ما بين 5 - 80 حالة/ 100 ألف شخص من السكّان [2]. يبلغ معدّل حدوث التهاب البنكرياس الحادّ في ألمانيا 17.5 حالة/ 100 ألف من السكّان، في المملكة المتّحدة ما بين 15 - 42 / 100 ألف من السكّان [3]، في الولايات المتّحدة الأمريكيّة ما بين 5 - 30 حالة/ 100 ألف من السكّان [4]، وفي فنلندا 73.4 حالة/ 100 ألف من السكّان.

في أوروبا والدول المتقدّمة الأخرى مثل هونغ كونغ، تميل أغلب حالات التهاب البنكرياس الحادّ لأن تكون من منشأ حصويّ، في حين أنّه في الولايات المتّحدة الأمريكيّة يُعدّ التهاب البنكرياس الكحوليّ هو الأشيع. يبلغ معدّل الوفيات بسبب التهاب البنكرياس الحادّ في معظم البلدان حوالي 5% ويزداد معدّل الوفيات بزيادة شدة التهاب البنكرياس الحادّ [5].

3-1-1- الوبائيات المتعلّقة بالعمر:

يَعتمدُ العمرُ الوسيطُ (median age) لحدوث التهاب البنكرياس الحادّ على السببِ الكامن وراءه. نعرض فيما يلي الأعمارَ الوسيطةَ التي يحدثُ فيها المرضُ وفقاً لمختلفِ المسبّباتِ [5]:

- أسباب متعلّقة بالسبيل الصفراويّ: 69 سنة
- الرُضوض: 66 سنة
- التهاب تالٍ لإجراء ERCP: 58 سنة
- أسباب دوائية المنشأ: 42 سنة
- تناول الكحول: 39 سنة
- التهابات الأوعية: 36 سنة
- أسباب متعلّقة بمتلازمة عوز المناعة المكتسب: 31 سنة

يزداد معدل الدخول إلى المستشفى مع التقدم في العمر. بالنسبة للأشخاص الذين تتراوح أعمارهم ما بين 35 - 75 سنة، يتضاعف معدل الاستشفاء بين الذكور وبلغ أربعة أضعاف الإناث.

3-1-2- الوبائيات المتعلقة بالجنس:

عموماً، يُصيب التهاب البنكرياس الحاد الذكور أكثر من الإناث. غالباً ما تكون المُسببات لدى الذكور مرتبطةً بالكحول، أما لدى الإناث، فغالباً ما يتعلّق السبب بالحصىّات الصفراوية. لا يملك التهاب البنكرياس مجهول السبب (idiopathic) ميلاً واضحاً لأي من الجنسين.

الفصل الثاني الأسباب والفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس

الحاد

1-2- أسباب التهاب البنكرياس الحاد:

إنَّ الاستهلاك المُطَوَّل للكحول والدَّاء الصفراويَّ الحَصَوِيَّ هما السَّبَبُ في معظم حالات التهاب البنكرياس الحادِّ، وتوجد أسبابٌ أخرى. يكونُ سببُ التهاب البنكرياس الحادِّ غيرَ معروفٍ في 10-30% من الحالات، بالرَّغم من أنَّ الدَّراسات قد أشارت إلى أنَّ 70% من حالات التهاب البنكرياس الحادِّ مجهول السَّبَب تعودُ إلى التحصِّي الصفراويَّ المجهرِيّ (microlithiasis) [6].

1-2-1- الحَصِيَّات الصفراوِيَّة:

تُشكِّل الحَصِيَّات المراريَّة التي تعبرُ القناة الصفراوِيَّة وتستقرُّ بشكلٍ مؤقتٍ في معصرة أودي (Oddi) واحداً من أشيع أسباب التهاب البنكرياس الحادِّ في معظم البلدان المتقدِّمة وهي تمثِّل تقريباً 40% من الحالات [7]. أكَّدت هذه العلاقة السَّببِيَّة بحقيقة أنَّ استئصال المرارة وتنظيف القناة الصفراوِيَّة المُشتركة من الحَصِيَّات يمنعُ النُّكس [8]. ما تزال الآليَّة التي يتحرَّض بواسطتها التهاب البنكرياس الحادِّ نتيجة مرور الحَصاة غيرَ معروفة. يُعتَقَد أنَّ أدْيَّة الخليَّة العنبيَّة تحدثُ بشكلٍ ثانويٍّ لارتفاعِ ضغوطِ القناة البنكرياسِيَّة الناجمِ إمَّا عن الانسدادِ العابرِ لخليمة فاتر (Vater) خلال مرور الحَصِيَّات الصفراوِيَّة، أو الانسدادِ الدائمِ للخليمة بفعلِ الحَصِيَّات، أو بسببِ الوذمة الناجمة عن عبورِ الحَصِيَّات [8]. بالرَّغم من أنَّ 40% من هجمات التهاب البنكرياس الحادِّ تنتجُ عن الحَصِيَّات المراريَّة، إلَّا أنَّ فقط 3-7% من مرضى الحَصِيَّات المراريَّة يَطَوِّرون التهاب بنكرياسٍ حادِّ. قد يكونُ جنسُ المريض وحجمُ الحَصاة من عواملِ الخطرِ للإصابة بالتهاب البنكرياس الحادِّ الحَصَوِيَّ. حيثُ يكونُ خطرُ حدوثِ لدى مرضى الحَصِيَّات المراريَّة أكبرَ لدى الرِّجال. مع ذلك، تُصابُ المزيْدُ من النساءِ بهذا الاضطرابِ حيثُ تحدثُ حَصِيَّاتُ المرارة بوتيرةً متزايدةً عندَ النساءِ. يتناسبُ خطرُ حدوثِ التهاب البنكرياس الحادِّ الحَصَوِيَّ عكساً مع حجمِ الحَصاة. لأنَّ الحَصِيَّات الصغيرة أكثرُ احتمالاً من الحَصِيَّات الكبيرة لعبورِ الطريقِ الصَّفراوي

والتَّسَبُّبِ بانسدادٍ في خُلَيْمَةِ فَاتِرٍ^[8]. من المُحتمَلِ أن يكونَ التحصِّي الصَّفراوي المجهرِي (microlithiasis) الخفِي هو المسؤولُ عن معظمِ حالاتِ التهابِ البنكرياسِ مجهولِ السَّبَبِ^[6].

1-2-2- الكُحول:

يُعدُّ تناولُ الكحولِ سبباً رئيساً لالتهابِ البنكرياسِ الحادِ ويمثِّلُ 35% على الأقلِ من الحالاتِ^[9]. يُعدُّ الشخصُ كحولياً عندما يتعاطى 50 غ كحول يومياً ولمدة زمنيَّة لا تُقلُّ عن 5 سنواتٍ. على المستوى الخلوي، يؤدِّي الإيثانول إلى التراكمِ داخلِ الخلوِيِّ للأَنْزيماتِ الهاضمةِ وتفعيلها وإطلاقها. على مستوى الأَفيَّةِ، فإنَّه يَزيدُ من نفوذِيَّةِ القُنَيَّاتِ. كما يَزيدُ الإيثانولُ من نسبةِ البروتينِ في العصارةِ البنكرياسِيَّةِ ويقلِّلُ من مستوياتِ البيكربوناتِ وتراكيزِ مَنيَّطاتِ الترسين. يقوِّدُ ذلكَ إلى تشكُّلِ سداداتٍ من البروتين تمنعُ تدفُّقَ العصارةِ البنكرياسِيَّةِ. الأمر الذي يَسمحُ للأَنْزيماتِ الفَعَّالةِ بالوصولِ إلى البرانشيمِ وبالتالي تخريبِ النسيجِ البنكرياسِيِّ.

1-2-3- تصوُّيرُ الطُّرقِ الصَّفراويَّةِ والبنكرياسِيَّةِ التَنظِيرِيَّ بالطريقِ الرَّاجِعِ

(ERCP)^[10]

يُعدُّ التهابُ البنكرياسِ الحادِ التَّالي لـ ERCP السَّبَبُ الثَّالثُ الأكثرُ شيوعاً لالتهابِ البنكرياسِ، ويمثِّلُ حوالي 4% من الحالات. بالرَّغمِ من أنَّ نتائجَ الدِّراساتِ الرَّجعيةِ (retrospective) بيَّنتُ أنَّ خَطَرَ حدوثِ التهابِ البنكرياسِ الحادِ التَّالي لـ ERCP لا يتجاوزُ 1%، فقد أظهرتِ الدِّراساتُ المُستقبليَّةُ (prospective) أنَّ الخَطَرَ لا يقلُّ عن 5%. يَزدادُ خَطَرُ التهابِ البنكرياسِ الحادِ بعدَ ERCP في حال قَلَّةِ خبرةِ الطَّبیبِ المُنظِّرِ، أو سوءِ وظيفَةِ معصِرَةِ أودي (Oddi)، أو في حالِ أُجْرِى قِياسُ الضُّغوطِ (manometry) على معصِرَةِ أودي. أظهرتِ الدِّراساتُ المُعَشَّاةُ أنَّ الإِماهةَ الوريدِيَّةَ المُكثَّفةَ قبلَ الإجراءِ

تُقيّد في الوقاية من التهاب البنكرياس الحاد بعد ERCP. في الآونة الأخيرة، أثبتت الدراسات أن استخدام إندوميتاسين على شكل تحاميل شرجية يُفيد في الوقاية من التهاب البنكرياس الحاد التالي لإجراء ERCP وهو الآن يُستخدم على نطاق واسع قبل الإجراء للوقاية في العديد من المراكز.

1-2-4- الرض:

يُسبب رض البطن ارتفاعاً في مستويات الأميلاز والليباز في 17% من الحالات و التهاب بنكرياس سريري في 5% من الحالات [11]. من الصعب تشخيص التهاب البنكرياس الحاد الرضي ويتطلب ذلك درجة عالية من الشك. تحدث الإصابة البنكرياسية بسبب الأذيات الرضية النافذة (السكاكين والرصاص) أكثر من الأذيات الرضية الكليّة. يمكن أن يتراوح الرض من كدمة خفيفة إلى تهتك شديد بالنسيج البنكرياسي، عادة ما تحدث الأذية البنكرياسية عند النقطة التي يتقاطع فيها البنكرياس مع العمود الفقري.

1-2-5- الأدوية:

بالنظر إلى العدد القليل من المرضى الذين يُصابون بالتهاب البنكرياس الحاد مقارنةً بالعدد الكبير نسبياً من الذين يتلقون أدوية تحمل خطر السمية، فإن التهاب البنكرياس الحاد المُحرّض دوائياً هو أمر نادر الحدوث نسبياً (يمثل حوالي 2% من الحالات). من المُحتمل أن يكون مرد ذلك إلى تأهب غير معروف. لحسن الحظ، عادة ما يكون التهاب البنكرياس الحاد المُحرّض دوائياً خفيفاً. تشمل الأمثلة: أزاتيوبرين، والسلفوناميدات، و تتراسيكلين، وسولينداك، وحمض الفالبروات، وأسبارجينااز - L، و فيوروسيميد، والتيازيدات، و بنتاميدين، وميترونيدازول، والساليسيلات، والكالسيوم، والإستروجين.

1-2-5- أسباب أقل شيوعاً:

يشكل كل من الأسباب التالية أقل من 1% من حالات التهاب البنكرياس الحاد:

- **الْخَمَجُ:** قد تسبب العديد من الأمراض الخمجية التهاب بنكرياس حاد، خاصة لدى الأطفال. تميل هذه الحالات من التهاب البنكرياس الحاد إلى أن تكون أقل شدة من حالات التهاب البنكرياس الحاد الصفراوي أو الناجم عن الكحول [12]. تشمل الأسباب الفيروسية: النكاف، وفيروس كوكساي، والفيروس المضخم للخلايا (CMV)، وفيروس التهاب الكبد B، وفيروس إيشتاين - بار (EBV)، و echovirus، والفيروس النطاقي الحماقي (VZV)، وفيروس الحصبة، وفيروس الحصبة الألمانية. تشمل الأسباب الجرثومية: الميكوبلازما الرئوية، والسالمونيلا، والكامبيلوباكتري، والمتفطرة السلية. في جميع أنحاء العالم، أصبحت ديدان الإسكارس سبباً لالتهاب البنكرياس الناجم عن هجرة الديدان من وإلى الخلية العفجية نادرة جداً حالياً. يترافق التهاب البنكرياس بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS)، قد يكون ذلك ناجماً عن الأخماج الانتهازية، أو التشنجات، أو الحثل الشحمي، أو العلاجات الدوائية.
- **فرط كلس الدم:** يمكن أن يؤدي فرط كالسيوم الدم - الناجم عن أي سبب - إلى التهاب بنكرياس حاد [13]. تشمل الأسباب: فرط نشاط جارات الدرق، وجرعات الزائدة من فيتامين D، وفرط كالسيوم الدم مع نقص كلس البول العائلي، والتغذية الوريدية الكلية (TPN). هنالك عدة آليات مفترضة لهذه الحالة المرضية كترسب الكالسيوم في القناة البنكرياسية وقيام الكالسيوم بتفعيل مولد الترسين ضمن البرانشيم البنكرياسي. يفترض انخفاض معدل حدوث التهاب البنكرياس الحاد لدى مرضى فرط كالسيوم الدم المزمّن أنّ عوامل أخرى (كالارتفاع الحاد في كالسيوم الدم) هي المسؤولة عن التهاب البنكرياس الحاد لدى هؤلاء المرضى.
- **فرط شحوم الدم الثلاثية:** يؤدي ارتفاع شحوم الدم الثلاثية إلى حدوث 1.3-3.8% من حالات التهاب البنكرياس الحاد [14]. عادة لا يحدث التهاب البنكرياس الحاد المهم سريريّاً حتى يصل مستوى الشحوم الثلاثية في الدم إلى 1000 مغ/دل. بالرغم من أنّ هذا الرأي مُثير للجدل إلى

حدّ ما، يَعتقدُ معظمُ الباحثينَ أنّ سببَ الترافقِ هو خللٌ مُستبطنٌ في استقلابِ الشحومِ أكثرَ من أن التهابَ البنكرياسِ الحادّ هو المُسبّبُ لارتفاعِ الشحومِ. يميلُ هذا النمطُ من التهابِ البنكرياسِ الحادّ لأن يكونَ أكثرَ شدةً من المرضِ المُحرّضِ بالكحولِ أو الحصيَّاتِ الصفراوية.

- **الأورام:** يمكنُ أن يحدثَ التهابُ البنكرياسِ الحادّ كنتيجةٍ لانسدادِ الجهازِ القنويّ البنكرياسيّ بواسطة سرطانِ القناة البنكرياسيّة، أو سرطانِ الخليمة، أو ورمِ خلايا الجزيرة، أو الورمِ الكاذبِ الصّلبِ للبنكرياسِ، أو اللمفوما، أو سرطانِ الأَقنِيّة الصفراويّة، أو الانتقالاتِ الورميّة. تقاربُ فُرصةُ حدوثِ التهابِ بنكرياسٍ عندَ وجودِ ورمٍ 14%. يمكنُ للأورامِ الكيسيّة البنكرياسيّة أن تُسبّبَ أيضاً التهابَ بنكرياسٍ حادّ.

2-2- الفيزيولوجيا المَرَضِيّةُ لالتهابِ البنكرياسِ الحادّ:

2-2-1- وظيفة البنكرياسِ الطبيعيّة [15]:

إنّ البنكرياسَ غُدّة تقع في الجزء الخلفيّ العلويّ من البطن، وهي مسؤولةٌ عن إنتاجِ الأنسولين (البنكرياسُ داخليّ الإفراز) وتصنيعِ وإفرازِ أنزيماتِ الجهازِ الهضميّ (البنكرياسُ خارجيّ الإفراز) ما يؤدّي إلى استقلابِ الكربوهيدراتِ، والدهونِ، والبروتينِ.

يدعم ما يقرب من 80% من الوزن الإجمالي للبنكرياس وظيفة الإفراز الخارجي، في حين تشارك نسبة 20% المتبقية في الوظيفة داخلية الإفراز.

يُمثل البنكرياس 0.1% فقط من إجمالي وزن الجسم، ولكنه يمتلك 13 ضعف قدرة الكبد على إنتاج البروتين والجهاز الشبكي البطاني معاً، اللذان يُشكلان معاً 4% من إجمالي وزن الجسم. تُنتج أنزيمات الجهاز الهضمي داخل الخلايا الغدية البنكرياسية، وتُعبأ في حويصلات تخزين تُسمى مولد الأنزيم (zymogens)، ثم تُطلق عبر خلايا الأفتية البنكرياسية في القناة البنكرياسية، لتُفرز في الأمعاء الدقيقة لبدء العملية الاستقلابية.

في وظيفة البنكرياس الطبيعية، يُصنع ما يصل إلى 15 نوعاً مختلفاً من أنزيمات الجهاز الهضمي في الشبكة السيتوبلازمية الباطنة الخشنة، وتُستهدف في جهاز غولجي وتُعبأ في حويصلات zymogens. عند تناول الوجبة، تُحفز الأعصاب المبهمة، وعديد الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP)، والببتيد المُطلق للغاسترين (GRP)، والسكرتين، والكوليسيستوكينين، والإنسيفلينات إطلاق هذه الإنزيمات الأولية في القناة البنكرياسية.

تنتقل الأنزيمات الأولية إلى العفج، حيث يُنشّط التربسينوجين، والأنزيم الطبيعي للتربسين. ثم يُسهّل التربسين تحويل الأنزيمات الأخرى إلى أشكالها النشطة.

توجد آلية تقييم راجع للحد من التنشيط الأنزيمي البنكرياسي بعد حدوث الاستقلاب المناسب. من المفترض أن المستويات المرتفعة من التربسين، بعد أن أصبحت غير مرتبطة بهضم الطعام، تؤدي إلى انخفاض مستويات الكوليسيستوكينين والسكرتين، وبالتالي الحد من الإفراز البنكرياسي.

نظراً لأنّ التنشيط المُبكر للأنزيمات داخل البنكرياس يؤدي إلى أذية عضوية والتهاب بنكرياس، توجد عدّة آليات للحد من هذا الحدث. أولاً، تُترجم البروتينات إلى طليعة أنزيمات خاملة. في وقت لاحق،

يَسْمَحُ التعديلُ اللَّاحِقُ لِلتَّرْجَمَةِ من قَبْلِ خلايا غولجي بفصلها في حويصلات zymogens فريدة . تُعَبَأُ طليعة الأنزيمات في ترتيب بلوريّ مع مثبّطات البروتياز .

تحتوي حبيبات Zymogen على PH حامضي وتركيز مُنخفضٍ من الكالسيوم، وهي عواملُ تحمي من التنشيط المُبَكِّرِ إلى ما بعد حدوث الإفراز وقيام العوامل خارج الخلويّة بتحريض شلّل التنشيط. في ظلّ ظروفٍ معيّنة، قد يحدث اضطرابٌ في آليات الحماية هذه، الأمر الذي يؤدي إلى تنشيط الأنزيم داخل الخلايا وهضم البنكرياس الذاتي ما يقود إلى التهاب البنكرياس الحادّ.

2-2-2- الآلية الإمراضية في التهاب البنكرياس الحادّ [15]:

يحدث التهاب البنكرياس الحادّ عندما يختلّ توازن العوامل المسؤولة عن الحفاظ على الاستتباب الخلويّ. قد يكون الحدثُ البادئُ هو أيّ شيءٍ يؤدي الخلية العنبيّة ويضعف إفراز حبيبات مولّد الأنزيم (zymogen)، تشمل الأمثلة تعاطي الكحول، والحصىّات المرارية، وبعض الأدوية.

في الوقت الحاليّ، ليس من الواضح بالضبط ما هو الحدث الفيزيولوجي المرضي الذي يتسبّب في بدء التهاب البنكرياس الحادّ. مع ذلك، يُعتَقَدُ أنّ كلاً من العوامل خارج الخلويّة (مثل الاستجابة العصبية والوعائية) والعوامل داخل الخلويّة (مثل تنشيط الأزيم الهاضم داخل الخلايا، وزيادة إشارات الكالسيوم، وتنشيط بروتين الصدمة الحراريّة) تؤدي دوراً. بالإضافة إلى ذلك، يُمكن أن يتطوّر التهاب البنكرياس الحادّ عندما تؤدي أذية الخلايا القنويّة إلى تأخر أو غياب الإفراز الأنزيميّ، كما يظهر في المرضى الذين يعانون من طفرة جين CFTR.

بمجرّد بدء نمط الأذية الخلويّة، يحدث ما يلي:

■ تندمج حُجرات حبيبات مولّد الأنزيم والجسيمات الحالة، ما يتيح تنشيط مولّد الترسين إلى

ترسين

■ يُحرّض الترسين داخل الخلوي كامل شلال تنشيط مولّد الأنزيم

■ تنبثق الحويصلات الإفرازية عبر الغشاء القاعدي الجانبي إلى داخل النسيج الخلوي، حيث

تعمل الأجزاء الجزيئية كجاذبات كيميائية للخلايا الالتهابية

بعد ذلك، تُقاوم العدلات المُفعّلة المشكلة عن طريق إطلاق الأكسيد الفائق (superoxide) أو

الأنزيمات الحالة للبروتين (الكولاجيناز، والإيلاستاز). أخيراً، تُطلق البالعات السيتوكينات التي تزيد من

التوسّط في الاستجابات الالتهابية الموضعية (وفي الحالات الشديدة، الاستجابات الالتهابية الجهازية).

الوسائط المبكرة التي حُدّدت حتّى الآن هم عامل نخر الورم - ألفا ($TNF-\alpha$)، والإنترلوكين-6،

والإنترلوكين-8.

تُسبب هذه الوسائط الالتهابية زيادة في نفوذية الأوعية الدموية البنكرياسية، ما يؤدي إلى نزف، ووذمة،

وفي النهاية نخر بنكرياسي. عندما تُفرز الوسائط في الدوران الدموي، يمكن أن تنشأ اختلاطات جهازية،

مثل تجرثم الدم بسبب انتقال الفلورا المعوية، ومتلازمة الشدة التنفسية الحادة (ARDS)، وانصباب

الجنب، والنزف المعدي المعوي، والقصور الكلوي.

يمكن أن تتطوّر متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) أيضاً، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث

صدمة جهازية. في النهاية، يمكن أن تصبح الوسائط الالتهابية ساحقة لدرجة حدوث عدم استقرار دوريّ

والموت.

في التهاب البنكرياس الحاد، تحدث الوذمة البرانشيمية والنخر الشحمي حول البنكرياسي أولاً، وهذا ما

يُعرف بالتهاب البنكرياس الودمي الحاد. عندما يشمل النخر البرانشيم، مصحوباً بنزف وسوء وظيفي في

الغدة، يتطورُ الالتهابُ إلى التهابِ بنكرياسٍ نزفيٍّ أو نخريٍّ. يمكنُ أن تتجمَّ الكيساتُ الكاذبةُ وخزَّاجاتُ البنكرياسِ عن التهابِ البنكرياسِ النخريِّ لأنَّه يمكنُ أن تُحاطَ الأنزيماتُ بأنسجةٍ خُبيبيةٍ (تكوينِ كيسةٍ كاذبةٍ) أو عن طريقِ البَذْرِ الجرثوميِّ للنسيجِ البنكرياسيِّ أو حولِ البنكرياسيِّ (تكوينِ خَزَّاجِ بنكرياسيِّ).

قارنَ Li وزملاؤه مجموعتين من مرضى التهاب البنكرياس الحادِّ الشديد - شملت إحداهما المرضى المصابين بقصورٍ كلويٍّ حادٍّ والأخرى المرضى بدونه - وحددَ أنَّ قصَّةَ المرضِ الكلويِّ، ونقصَ الأكسجة، ومتلازمةَ الأحيازِ البطنيةِ كانت عواملَ خطرٍ كبيرةً للقصورِ الكلويِّ الحادِّ في مرضى التهاب البنكرياس الحادِّ الشديد^[17]. بالإضافة إلى ذلك، وُجدَ أنَّ المرضى الذين يُعانونَ من القصورِ الكلويِّ الحادِّ لديهم متوسطُ مُدَّةِ إقامةٍ أطولَ في المستشفى ووحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ (ICU)، بالإضافة إلى معدَّلاتٍ أعلى للخمجِ البنكرياسيِّ والوفياتِ.

الفصلُ الثالثُ التظاهرُ السريريُّ وتشخيصُ التهابِ البنكرياسِ الحادِّ

1-3- القصَّةُ المرضيَّةُ^[18]:

إنَّ العرضَ الرئيسَ لالتهابِ البنكرياسِ الحادِّ هو الألمُ البطنيُّ، الذي يكونُ عادةً ألمًا كليلاً مستمرًا (غيرَ قولنجيٍّ). يكونُ الألمُ مفاجئاً في بدئهٍ ومتدرِّجاً في شدَّتهِ إلى أن يصبحَ شديداً ومستمرًا. يتوضَّعُ الألمُ في

القسم العلوي من البطن خاصة في المنطقة الشرسوفيّة، ويمكن أن ينتشر إلى إحدى الخاصرتين اعتماداً على الجزء المصاب من البنكرياس. ينتشر الألم بشكل مباشر عبر البطن إلى الظهر فيما يقارب نصف الحالات. غالباً ما يترافق الألم مع الغثيان، والإقياء، وفقدان الشهية، ومن الممكن أن يحدث الإسهال. إنّ وضعية المريض أمر مهم جداً، لأنّ الألم كثيراً ما يخفّ بالجلوس والانحناء نحو الأمام. مع ذلك، فإنّ هذا التحسّن في الأعراض مؤقت. تتباين مدة الألم ولكنها تستمر عادةً لأكثر من يوم. إنّ شدة الألم واستمراره هو ما يدفع المرضى إلى التماس العناية الطبية. ينبغي دائماً سؤال المريض عن الإجراءات الجراحية الحديثة أو غيرها من الإجراءات الغازية (مثل ERCP)، وكذلك عن القصّة العائلية لفرط شحوم الدم الثلاثية. في كثير من الأحيان، يكون لدى المرضى سوابق قولنج صفراوي واستهلاك كبير للكحول، والتي هي الأسباب الرئيسة لالتهاب البنكرياس الحاد.

2-3- الفحص السريري^[19]:

يمكن ملاحظة الموجودات السريرية التالية، وتتفاوت وفقاً لشدة المرض:

- الحمى (76%) وتسرع النبض (65%) هما أشيع الاضطرابات في العلامات الحيوية، ويمكن أن يُشاهد انخفاض في الصّغط الشرياني.
- يُلاحظ المضض البطني، والدِّفاع العضلي (68%)، والانتفاخ البطني (65%) في معظم المرضى. غالباً ما تكون أصوات الأمعاء خافتة أو غائبة بسبب الغلوص المعدي والكولوني المستعريض. كما قد يتواجد اليرقان لدى بعض المرضى (28%).
- يعاني بعض المرضى من زلّة تنفسية (10%) والتي قد تكون ناجمة عن تخريش الحجاب الحاجز (بسبب الالتهاب)، أو انصباب الجنب، أو حالة أكثر خطورة كمتلازمة الشدّة التنفسية الحادة (ARDS). قد يكشف إصغاء الرئتين عن خراخر قاعدية خاصة في الرئة اليسرى.

- في الحالات الشديدة، يظهر عدم الاستقرار الهيموديناميكي (10%) ويتطور في بعض الأحيان إقياء دموي أو غوط زفتي (5%). في هذه الحالات، يكون التهاب البنكرياس الحاد شديداً ويكون المرضى شاحبين، ومتعرقين وموهنين بشدة.
- في بعض الأحيان، يمكن ملاحظة تشنج عضلي في الأطراف ثانوي لنقص كلس الدم.
- ترتبط بعض الموجودات السريرية غير الشائعة مع التهاب البنكرياس النخري الشديد:
- علامة كولن (Cullen): هي عبارة عن لون مزرقي حول السرة، ناجم عن تدمي البريتوان.
- علامة غراي تيرنر (Grey-Turner): هي عبارة عن تلون بني محمر في الخاصرتين ناتج عن النزف خلف البريتوان على طول طبقات الأنسجة. وبشكل أكثر شيوعاً، قد يعاني المرضى من احمرار وردّي في الخاصرتين ناجم عن الرشاحة البنكرياسية المدمّة.
- قد تحدث عقيدات الجلد الحمامية الناتجة عن تنخر النسيج الشحمي تحت الجلد، وعادة لا يزيد حجمها عن 1 سم وتُشاهد على أسطح الجلد الباسطة.
- في حالات نادرة، يمكن رؤية شذوذات بفحص قعر العين في التهاب البنكرياس الشديد. يشير اعتلال الشبكية لبورتشر (Purtscher retinopathy) إلى أدية إقفارية في الشبكية تنتج عن تفعيل المتممة وترص خلايا الدم داخل الأوعية الشبكية، قد يسبب عمى مؤقتاً أو دائماً.

3-3- المقاربة التشخيصية:

تعد القصة المرضية الجيدة والفحص السريري الدقيق المؤشرات التي توجه نحو تشخيص التهاب البنكرياس الحاد، وتفيد الفحوص المخبرية في تأكيد التشخيص، كما أنها تساعد في تحديد السبب الكامن وراء التهاب البنكرياس الحاد، وتحديد شدة الالتهاب، وكذلك البحث عن الاختلالات. قد يفيد التصوير

بالأمواج فوق الصوتية في التشخيص، تحديد السبب الصفراوي للالتهاب البنكرياسي، ووجود الاختلاطات الموضوعية كالكيسات الكاذبة. يمكن أن يساعد التصوير الشعاعي البسيط للبطن في نفي بعض الحالات الأخرى التي قد تدخل في التشخيص التفريقي للألم البطني الحاد كانتقاب الحشا الأجوف أو انسداد الأمعاء، كما أنها قد تظهر بعض الموجودات التي تُشير إلى التهاب البنكرياس الحاد مثل علامة انقطاع الكولون. يُفيد التصوير المقطعي المحوسب مع الحقن في تأكيد التشخيص وتحديد شدة الالتهاب، لكن لا يجب إجراؤه خلال الأيام الأولى من التهاب البنكرياس لأن ذلك يحمل خطورة تطور التهاب بنكرياس نخري، إلا في الحالات التي لا يكون التشخيص فيها مؤكداً. عند وجود النخر البنكرياسي مع الشك بوجود خمج، قد يكون الرشف الموجّه شعاعياً مفيداً للتمييز بين النخر العقيم والنخر المخمج.

4-3 - الدّراسة المخبريّة [20] [21]:

الأميلاز والليباز: عادة ما ترتفع المستويات المصلية للأميلاز والليباز لدى الأشخاص المصابين بالتهاب البنكرياس الحاد. تُعد مستويات الأميلاز أو الليباز التي تكون أعلى من المجال المرجعي بثلاث مرّات على الأقل مع وجود الأعراض السريرية مُشخّصة لالتهاب البنكرياس الحاد. يُعد أميلاز المصل الاختبار الأكثر شيوعاً لتشخيص التهاب البنكرياس الحاد. مع ذلك، فهو غير نوعي لالتهاب البنكرياس. يُفضّل قياس مستوى الأميلاز P، والذي يكون أكثر نوعيّة للأمراض البنكرياسيّة. يمكن أن يحدث الارتفاع لدى مرضى انسداد الأمعاء الدقيقة، أو نقص التروية المساريقيّة، أو الحمل الهاجر أو القصور الكلوي. يرتفع الأميلاز في غضون 6-12 ساعة من بداية التهاب البنكرياس الحاد ويملك نصف عمر مصلي قصير (حوالي 10 ساعات)، وعادة ما تعود المستويات المرتفعة إلى قيمها المرجعية خلال 3-5 أيام. يملك الليباز نصف عمر أطول قليلاً، ويدعم ارتفاعه التشخيص إذا حدث تأخير بين نوبة الألم والوقت الذي يطلب فيه المريض العناية الطبيّة. تتراوح حساسيّة الليباز المصلي لتشخيص التهاب

البنكرياس الحاد من 85 - 100%. تُعد مستويات الليباز المرتفعة أكثر نوعياً للتشخيص من مستويات الأميلاز المرتفعة. تبقى مستويات الليباز مرتفعة لمدة 12 يوماً. في المرضى مع التهاب بنكرياس مزمن (عادة بسبب تعاطي الكحول)، قد تكون مستويات الليباز مرتفعة في ظل وجود مستوى أميلاز طبيعي في المصل. كما أنه في حالة التهاب البنكرياس بفراط شحوم الدم، لا ترتفع مستويات الأميلاز في المصل. لا توجد علاقة بين المستوى المصلي للأميلاز أو الليباز وبين شدة الالتهاب، ولا تُقدم المراقبة المتسلسلة للمستويات المصلية خلال مدة الاستشفاء فكرة عن الإنذار [22].

ناقلات الأمين، الفوسفاتاز القلوية، والبيروبينات: تُطلب مستويات الفوسفاتاز القلوية، والبيروبين الكلي، وناقلة أمين الأسبارتات (AST)، وناقلة أمين الألانين (ALT) للبحث عن أدلة على التهاب البنكرياس الحصى. يشير مستوى ناقلة أمين الألانين (ALT) الأعلى من 150 وحدة دولية/لتر إلى وجود التهاب بنكرياس حصى.

شوارد المصل، BUN، والكرياتينين، والغلوكوز، والشحوم الثلاثية: يجب الحصول على قياسات نيتروجين اليوريا في الدم (BUN)، والكرياتينين، والشوارد. عادة ما يوجد اضطراب كبير في توازن الشوارد ثانوي لتجمع السوائل في الحيز الثالث. يجب قياس مستوى غلوكوز الدم لأنه قد يكون مرتفعاً بسبب إصابة الخلايا β البنكرياسية. يُفيد قياس مستويات الكالسيوم والشحوم الثلاثية في البحث عن سبب التهاب البنكرياس الحاد (فراط كالسيوم الدم أو فراط شحوم الدم الثلاثية) أو البحث عن اختلالات التهاب البنكرياس (نقص كلس الدم الناتج عن ترسب الكالسيوم خلف البريتوان الناجم عن قبط الحموض الدسمة لألاح الكالسيوم غير المنحلة الموجودة بالبنكرياس وقد يكون لنقص الألبومين ونقص الوارد الغذائي دور في نقص الكالسيوم). مع ذلك، يجب الانتباه إلى أن المستويات المصلية للشحوم الثلاثية قد تكون منخفضة بشكل كاذب خلال نوبة التهاب البنكرياس الحاد [20].

تعدادُ الدَّم الكامل (CBC) والهيماتوكريت: يُظهرُ CBC وجودَ كثرةِ كرياتٍ بيضٍ مع انحرافٍ الصَّيْغَةِ نحو الخلايا متعدِّدة الأشكال النووية (PMN). قد تمثِّلُ زيادةُ عددِ الكرياتِ البيضِ التهاباً أو إنتاناً. افترض أن تركز الدَّم عند القبول (هيماتوكريت أكثر من 47%) هو مقياس حساس للمرض الأكثر شدة. مع ذلك، فقد تبين لاحقاً أن له قيمة تنبؤية سلبية فقط، أي أن غياب تركيز الدَّم يستبعد بشكل فعال المرض الشديد. إذا كان نقل الدَّم ضرورياً، كما في حالات التهاب البنكرياس النزفي، فيجب معرفة زمرة الدَّم.

البروتين الارتكاسي - C (CRP): هو أحد بروتينات الطور الحاد، وهو غير نوعي لالتهاب البنكرياس. بينت الدراسات أن قيمة CRP بعد 24-48 ساعة من التظاهر قد تنبئ في التنبؤ بالإندار، فقد أظهرت أن المستويات الأعلى ترتبط مع الميل نحو القصور العضوي. تقترض قيمة $CRP \leq 10$ مغ/دل بقوة وجود التهاب بنكرياس شديد [23].

اختبارات أخرى: يتم تقييم غازات الدَّم الشرياني لتحديد ما إذا كان تسرع النَّفس ناجماً عن متلازمة العسرة التنفسية الحادة أو بسبب تخريش الحجاب الحاجز. يجب قياس مستويات نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، BUN، والبيكربونات عند القبول وبعد 48 ساعة من أجل المساعدة في تحديد معايير رانسون (Ranson) للبقيا.

5-3- الدِّراسةُ التَّصويريَّةُ:

يمكن أن تُشاهدَ مظاهرُ شعاعيةٍ مهمَّة على كلِّ من الصورة البسيطة للبطن، أو الصورة البسيطة للصَّدر، والتصوير المقطعي المحوسب الحزوني. يمكن للتصوير بالأمواج فوق الصوتية (الإيكوغرافي) أن يُقدِّمَ

معلومات مفيدة ولكنه عادةً محدودٌ تقنياً. يُفيدُ التصويرُ فوق الصوتيُّ التنظيري في توثيق وجود حصياتٍ ضمنَ القناةِ الجامعةِ الصفراويةِ. يلقى التصويرُ بالرنينِ المغناطيسيِّ (MRI) اهتماماً متزايداً في التهابِ البنكرياسِ الحادِ لكشفِ النَّخرِ البنكرياسيِّ، والتفريقِ بين التجمُّعاتِ السائلةِ ومناطقِ النَّخرِ البنكرياسيِّ وكشفِ حصياتِ القناةِ الصفراويةِ الجامعةِ باستخدامِ تصويرِ البنكرياسِ والطُّرقِ الصِّفراويةِ بالرنينِ المغناطيسيِّ (MRCP).

صورة البطن البسيطة: في سياقِ الألمِ البطني، تُساعدُ صورةُ البطنِ البسيطةُ في استبعادِ الأسبابِ الأخرى للألمِ البطنيِّ مثلَ انسدادِ وانثقابِ الأمعاءِ. تتراوحُ الموجوداتُ الشعاعيةُ في التهابِ البنكرياسِ الحادِ من موجوداتٍ طبيعيةٍ في المرضِ الخفيفِ إلى العلوصِ الموضعيِّ لجزءٍ من الأمعاءِ الدقيقةِ "الغروّة الحارسة" أو "علامة قطع الكولون" "colon cut-off sign" في المرضِ الأكثرِ شدةً. قد يحدثُ العلوصُ المُعمَّمُ في المرضِ الشَّدِيدِ [24].

تصوير البطن بالأموح فوق الصَّوتية: يُعدُّ التضخُّمُ المُعمَّمُ ناقصُ الصَّدى للبنكرياسِ الصورةَ الكلاسيكيةَ للتصويرِ بالأموح فوق الصَّوتيةِ في التهابِ البنكرياسِ الحادِ، ويمكنهُ أيضاً الكشفُ عن الحُصَيَّاتِ المراريةِ في المرارةِ. هناكُ نمطٌ أقلُّ تواتراً هو وجودُ مناطقٍ بُوريَّةٍ ناقصةِ الصَّدى. يملكُ 25-35% من المرضى غازاتٍ في الأمعاءِ والتي قد تحجُبُ البنكرياسَ. لا يؤدي التصويرُ بالأموح فوق الصوتيةِ سوى جزءاً ضئيلاً جداً في تشخيصِ أو تحديدِ شدةِ التهابِ البنكرياسِ الحادِ. يُعدُّ التَّصويرُ بالأموح فوق الصَّوتيةِ مثاليّاً لدراسةِ المرارةِ والطُّرقِ الصِّفراويةِ، ويمكنُ استخدامهُ في الحالاتِ خفيفةِ الشِّدةِ من التهابِ البنكرياسِ الحادِ، لكنَّهُ لا يفيدُ في تحديدِ انتشارِ الالتهابِ في البنكرياسِ أو تشخيصِ النَّخرِ داخلِ البنكرياسيِّ [24].

المسح بالطبقي المحوري (CT): يُعدُّ CT أهمَّ اختبارٍ تصويريٍّ لتشخيص التهاب البنكرياس الحادِّ واختلاطاته داخل البطن وكذلك لتقييم مدى شدته. يجب أن يخضع المرضى مع مظاهر سريريّة ومخبريّة موحية بالتهاب البنكرياس الحادِّ والتي لا تتحسنُّ بالعلاج المحافظ الأوليِّ أو الذين يُشتبه لديهم بوجود اختلاطاتٍ أو تشخيصٍ آخرٍ لإجراء تصويرٍ مقطعيٍّ محوسبٍ للبطن^[25]. ينبغي تصوير جميع المرضى -إذا كان ذلك ممكناً- بعد إعطاء المادّة الظليلة عن طريق الفم. في حال كانت وظائف الكليّة طبيعيّة، يجب حقن المادّة الظليلة وريديّاً لتحديد مناطق النخر البنكرياسيِّ التي تظهر كمناطق غير معززة (أقلَّ من 50 وحدة Hounsfield) بحجم أكبر من 3 سم. إذا كان هنالك اشتباه بالخمج، يمكن أن يفرّق تحليل المحتويات التي يُحصل عليها عن طريق الرّشَف بالإبرة الرّفيعة الموجّه شعاعياً أو صدوياً بين النخر البنكرياسيِّ أو الكيسات الكاذبة العقيمة والمخموجة.

تُصنّف شدّة التهاب البنكرياس بناءً على نتائج CT البطن مع حقنٍ إلى خمس درجاتٍ (من A إلى E)، حيث تُعطى الدّرجات من A إلى E نقاطاً من 0 إلى 4 على التوالي، وتُدمج مع نقاط النخر البنكرياسيِّ المحسوبة بواسطة CT البطن مع حقن. يشكّل مجموع الدّرجتين مشعر شدّة CT لالتهاب البنكرياس الحادِّ (الجدول 1)^[25].

الجدول (1): تصنيف شدّة التهاب البنكرياس الحادِّ حسب موجودات الطبقي المحوري

الدرجة	الموجودات	النقاط
A	بنكرياس طبيعي، بحجم طبيعي، محدّد بوضوح، حواف ناعمة، متجانس التعزيز الشعاعي، شحم حول بنكرياسي خلف بريتواني دون تعزيز شعاعي	0
B	تضخم موضّع أو معمّم في البنكرياس، قد تُبدي الحواف عدم انتظام، قد يكون التعزيز غير متجانس ولكن لا يوجد التهاب حول بنكرياسي	1
C	التهاب حول بنكرياسي مع شذوذات داخل بنكرياسية	2
D	تجمّع سائل داخل بنكرياسي أو خارج بنكرياسي	3
E	اثان أو أكثر من التجمّعات الغازية الكبيرة في البنكرياس أو خلف البريتوان	4
نظام تسجيل النقاط حسب نسبة النخر المشاهدة بالطبقي المحوري مع حقن		
نسبة النخر (%)		النقاط
0		0
33 >		2
50 – 33		4
50 <		6

التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI): يزداد استخدام MRI وتصوير البنكرياس والطرق

الصّفراوية بالرنين المغناطيسي (MRCP) في تشخيص وتبدير التهاب البنكرياس الحاد. يملك MRCP

سواءً مع أو بدون حقن المادة الظليلة ارتباطاً قوياً مع CT مع الحقن في التهاب البنكرياس الحاد [25].

تشمل مزايا التصوير بالرنين المغناطيسي على التصوير المقطعي المحوسب ما يلي:

- 1- انخفاض خطر السمية الكلوية من الغادولينيوم لدى المرضى بدون مرض كلوي مستبطن.
- 2- قدرة MRI على تصنيف تجمعات السوائل على نحو أفضل كتجمعات سائل حادة، أو نخر، أو خراج، أو نزف، أو كيسات كاذبة [26].
- 3- الحساسية الأعلى لـ MRI في كشف التهاب البنكرياس الحاد الخفيف بالمقارنة مع CT.
- 4- على عكس CT، يحدد MRCP القنوات البنكرياسية والصفراوية بشكل أفضل، ويمكن مقارنة MRCP بقدرته على كشف تحصى القناة الصفراوية مع ERCP [27].

وجدت إحدى الدراسات أن التصوير بالرنين المغناطيسي موثوق بالنسبة لتحديد شدة التهاب البنكرياس الحاد والتنبؤ بالإنذار مع مضادات استطباق أقل من التصوير المقطعي المحوسب [28].

6-3 - اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد:

يوضح الجدول (2) الاختلاطات الموضعية والجهازية الشائعة المرافقة لالتهاب البنكرياس الحاد [29].

الجدول (2): أهم الاختلاطات الباكّة والمتأخّرة المرافقة لالتهاب البنكرياس الحاد

- انسداد صفراوي
- قصور أعضاء متعدّد
- التهاب بریتوان
- نزف
- تمزق قناة فيرسنغ
- النخر البنكرياسي والإنتان
- التهاب البنكرياس المزمن
- الكيسات الكاذبة

7-3- تصنيف شدة التهاب البنكرياس الحاد:

استُخدمت إستراتيجيات مختلفة للتنبؤ بشدة ونتائج التهاب البنكرياس الحاد، بما في ذلك أنظمة رانسون (Ranson)، والتقييم الصحي المزمن والفيزيولوجي الحاد (APACHE II) (Acute physiology and chronic health evaluation)، ومُشعر الشدة على الطّبق المحوري. لكلٍ منها مزايا وعيوب، ولا يُعد أيٌّ منها كمعيار قياسي.

معايير رانسون: استخدم رانسون سلسلة من المعايير المختلفة لشدة التهاب البنكرياس الحاد لصياغة نظام تسجيل لا يزال يُستخدم على نطاق واسع. تتكوّن معايير رانسون من 11 معياراً، تُقيّم خمسة منها عند القبول وستّة منها خلال الـ 48 ساعة التالية، يوضّح الجدول (3) معايير رانسون [30].

الجدول (3): معايير رانسون لتقييم شدة التهاب البنكرياس الحاد

عند القبول
1. عمر المريض أكثر من 55 سنة 2. تعداد الكريات البيض (WBC) أعلى من 16000/ميكرو لتر 3. مستوى غلوكوز الدم أعلى من 200 مغ/دل 4. مستوى LDH في المصل أعلى من 350 وحدة دولية/لتر 5. مستوى AST أعلى من 250 وحدة دولية/لتر
بعد 48 ساعة من القبول
1. هبوط الهيماتوكريت أكثر من 10% 2. ازدياد مستوى BUN بمقدار أكثر من 5مغ/دل على الرغم من الإماهة الجيدة 3. مستوى الكالسيوم في المصل أقل من 8 مغ/دل 4. PaO₂ أقل من 60 ملم زئبق 5. عجز أساسي أعلى من 4 ميلي مكافئ/ل 6. تقدير احتباس السوائل أكثر من 6 لتر

يأخذ كل معيار من المعايير المذكورة سابقاً نقطة واحدة في النتيجة:

المرضى مع مجموع نقاط رانسون (Ranson) بين 0-2: يملك هؤلاء المرضى الحد الأدنى من

الوفيات، ويُقبلون في الجناح العادي للعلاج والدعم الطبي.

المرضى مع مجموع نقاط رانسون (Ranson) بين 3-5: يملك هؤلاء المرضى معدل وفيات 10-

20%، ويجب قبولهم في وحدة العناية المركزة.

المرضى مع مجموع نقاط رانسون (Ranson) أعلى من 5 بعد 48 ساعة: يملك هؤلاء المرضى

معدل وفيات أكثر من 50% ويتراقق هذا المجموع باختلاطات جهازية أكثر.

على الرغم من أن معايير رانسون قد تكون هي أفضل نظام معروف، إلا أن لها عدة عيوب^[30]:

1- يُستخدم 11 معياراً، يُقيم بعضها في اليوم الأول والبعض الآخر في اليوم الثاني.

2- تكون درجة رانسون صالحة فقط خلال 48 ساعة من بداية المرض وليس في أي وقت آخر

في أثناء المرض.

3- تعتمد عتبة القيم غير الطبيعية على ما إذا كان التهاب البنكرياس ناتجاً عن الكحول أو

الحصيات الصفراوية.

4- الحساسية هي فقط 73%، والنوعية 77% للتنبؤ بالوفيات.

أباتشي II (APACHE II): طُوِّرَ نظام تسجيل نقاط الفحص الصحي المزمن والفيزيولوجي الحاد

(APACHE II) في الأصل للمرضى ذوي الحالات الحرجة في وحدات العناية المركزة. يملك هذا النظام

12 مقياساً فيزيولوجياً (الجدول 4) ونقاطاً إضافية تعتمد على العمر ووجود مرض مزمن. يُعد أكثر

نظام تسجيل للشدة مدروس على نطاق واسع في التهاب البنكرياس الحاد. يملك قيمة تنبؤية سلبية جيدة

ولكن قيمة تنبؤية إيجابية متواضعة للتنبؤ بالتهاب البنكرياس الحاد الشديد ويمكن إجراءه يومياً. يشير

تناقص القيم خلال الساعات الـ 48 الأولى إلى هجمة خفيفة، في حين تشير القيم المتزايدة إلى هجمة

شديدة. أبلغت الدراسات أن معدل الوفيات أقل من 4% عند درجة APACHE II > 8 وما بين 11 -

18% للمرضى بدرجة APACHE II < 8^[31].

بعض القيود على نظام تسجيل نقاط APACHE II هي أنه معقد وصعب الاستخدام، ولا يفرق بين

التهاب البنكرياس الخلالي و النخري، ولا يفرق بين النخر العقيم والمخموج. أخيراً، يملك قيمة تنبؤية

ضعيفة بعد 24 ساعة. نظراً لعلاقة البدانة في زيادة شدة التهاب البنكرياس الحاد، يُصاف مشعر كتلة

الجسم (BMI) إلى APACHE II (المعروف باسم APACHE O) وتُضاف نقطة واحدة لـ BMI ما بين 25 - 30 كغ/م²، ونقطتان لـ BMI < 30 كغ/م². الأمر الذي أدى إلى تحسين التنبؤ بالتهاب البنكرياس الحاد الشديد مقارنةً مع نتائج APACHE II التقليدية [31].

معايير أتلانطا (Atlanta): اعتمدت معايير أتلانطا (Atlanta) لتقسيم مرضى التهاب البنكرياس الحاد إلى مجموعتين حسب الشدة كما يلي [32]:

- التهاب البنكرياس الخفيف: كثافة طبيعية للبرانشيم البنكرياسي على الطبقي المحوري أو مجموع نقاط أقل من 3 على نظام تسجيل رانسون.
- التهاب البنكرياس الشديد: وجود سوء وظيفة قلبية وعائية، أو كلوية، أو تنفسية، و/أو وجود اختلالات موضعية مثل النخر، أو الكيسات الكاذبة، أو الخراجات. كذلك يُعد المرض شديداً في حال كان مجموع النقاط أكثر من 3 على معايير رانسون، أو مجموع النقاط أكثر من 8 على معايير أباتشي 2 (APACHE II)، ومشعر الشدة بالطبقي المحوري 5 أو أكثر.

الجدول (4): نظام تسجيل نقاط APACHE II

المجال غير الطبيعي الأعلى					المجال غير الطبيعي الأدنى					المتغير الفيزيولوجي
4+	3+	2+	1+	0	1+	2+	3+	4+	النقاط	
39	إلى 41	إلى 38.5	إلى 38.9	36 إلى 38.4	إلى 35.9	إلى 33.9	إلى 31.9	29.9 ≥		درجة الحرارة – شرجي (منوية)
130	إلى 160	إلى 110	إلى 129	70 إلى 109		إلى 50		49 ≥		الضغط الشرياني الوسطي (مم زئبقي)
140	إلى 180	إلى 110	إلى 139	70 إلى 109		إلى 55	إلى 54	39 ≥		معدل القلب
35	إلى 50	إلى 25	إلى 34	12 إلى 24	إلى 10	إلى 6	إلى 9	5 ≥		معدل التنفس
350	إلى 500	إلى 200	إلى 349	200 >						A-a DO2 أو PaO2(mmHg)
499	500 ≤	إلى 349		70 <	61 إلى 70	إلى 55	إلى 60	55 >		
7.6	إلى 7.7	إلى 7.5	إلى 7.59	7.33 إلى 7.49		إلى 7.25	إلى 7.24	7.15 >		PH الدم الشرياني
41	إلى 52	إلى 32	إلى 40.9	22 إلى 31.9		إلى 18	إلى 17.9	15 >		بيكربونات المصل (ميلي مكافئ/لتر)
160	إلى 180	إلى 155	إلى 150	130 إلى 149		إلى 120	إلى 111	110 >		صوديوم المصل (ميلي مكافئ/لتر)

		119	129			154	159	179		
	2.5 >		2.5 إلى 2.9	3 إلى 3.4	3.5 إلى 5.4	5.5 إلى 5.9		6 إلى 6.9	7 ≤	بوتاسيوم المصل (ميلي مكافئ/لتر)
			> 0.6		0.6 إلى 1.4		1.5 إلى 1.9	2 إلى 3.4	3.5 ≤	كرياتينين المصل (مغ/دل) تتضاعف النقاط في حال وجود قصور كلوي حاد
	20 >		20 إلى 29.9		30 إلى 45.9	46 إلى 49.9	50 إلى 59.9		60 ≤	الهيمااتوكريت (%)
	1 >		1 إلى 2.9		3 إلى 14.9	15 إلى 19.9	20 إلى 39.9		40 ≤	تعداد الكريات البيض (خلية/مم ³)
										مشعر غلاسكو للسبات النقاط = 15 - GCS

الفصل الرابع، علاج وتدبير التهاب البنكرياس الحاد

1-4- مقاييس في المقاربة:

إنّ التدبير الطبي لالتهاب البنكرياس الحاد الخفيف بسيط نسبياً. يبقى المريض على حمية فموية مطلقة (NPO)، ويُزوّد بالسوائل عن طريق الوريد. تُعطى المسكنات لتسكين الألم. لا تُستطبّ الصّادات الحيوية بشكل عام. إذا أظهرت الأمواج فوق الصوتية دليلاً على وجود حصيات في المرارة وإذا كان يُعتقد أنّ سبب التهاب البنكرياس صفراوي، فيجب إجراء استئصال المرارة في وقت دخول المستشفى نفسه. يجب إدخال التغذية معوياً عند زوال القمه والألم. يمكن للمرضى البدء بحمية قليلة الدسم في البداية ولا يحتاجون دائماً إلى البدء بحمية سائلة. أظهرت المراجعات المنهجية وتحليلات التلوي أنّ إعطاء التغذية المعوية قد يقلل الوفيات واختلاطات المعدة مقارنةً بالتغذية الوريدية [33]. على الرّغم من أنّ التوقيت المثالي لبدء التغذية المعوية يظل غير محدّد، إلا أنّ الإعطاء خلال 48 ساعة يبدو آمناً ويمكن تحمّله [33].

2-4- الرعاية الدّاعمة الأولى:

تعويض السوائل:

يُفقّد مرضى التهاب البنكرياس الحاد كميةً كبيرةً من السوائل في الحيز الثالث في منطقة خلف البريتوان وداخل البطن. لذلك، من المهمّ الإماهة الوريدية خلال الـ 24 ساعة الأولى. يعدّ تعويض السوائل المكتفٍ أمراً بالغ الأهمية خاصةً في المرحلة المبكرة من المرض. لا يوجد إجماع عالميّ يفضّل بشكلٍ قاطع نوعاً من السوائل على نوع آخر، تُستخدم كلّ من السوائل البلورية والغروية. يجب أن يكون

التعويض كافياً للحفاظ على استقرار الدوران الدموي. يتضمن هذا عادةً إعطاء عدّة لترات من السوائل بشكل مباشر، متبوعاً بالتسريب المستمر بمعدل 250-500 مل/ساعة. يمكن متابعة الضغط الوريدي المركزي، أو الضغط الإسفيني للشريان الرئوي، والصادر البولي (< 0.5 مل/كغ/ساعة) كعلامات للإمالة الكافية.

الدعم الغذائي:

تتضمن الإرشادات العامة للدعم الغذائي لمرضى التهاب البنكرياس الحاد ما يلي:

- في مرضى التهاب البنكرياس الخفيف غير المصحوب باختلاطات، لا توجد فائدة من الدعم الغذائي، وتكفي الطاقة (السعرات الحرارية) التي يتم تلقيها بالسيروم السكري (دكستروز 5%).
- يجب البدء بتناول الطعام عن طريق الفم بمجرد زوال الألم وفقدان الشهية.
- في مرضى التهاب البنكرياس المتوسط إلى الشديد، يتم البدء بالدعم الغذائي في وقت مبكر، بمجرد استقرار السوائل والدوران الدموي، يجب البدء بالتغذية الأنفية الصائمية بحمية قليلة الدسم عند القبول.
- قد تكون هناك حاجة للتغذية الوريدية الكاملة (TPN) عندما لا يتمكن المرضى من تلبية احتياجاتهم من السعرات الحرارية من خلال التغذية المعوية أو عندما يتعذر الوصول الملائم إلى الصائم.
- إذا كانت الجراحة مطلوبة لتشخيص المرض أو اختلاطاته، يُجرى فغر الصائم وقت العملية وتُعطى حمية قليلة الدسم.
- البدء بتناول الطعام فمويًا بمجرد زوال الألم واستعادة الشهية، يجب أن تكون الحمية قليلة الدهون والبروتين.

3-4- العلاج بالصادات الحيوية^[32]:

يجب استخدام الصادات الحيوية، وهي عادةً من فئة كاربوبينيم، في أي حالة من التهاب البنكرياس المختلط بنخر بنكرياسي مملو. مع ذلك، لا ينبغي إعطاؤها بشكل روتيني للحمى، لا سيما في وقت مبكر من سير المرض، لأن الحمى غالباً ما تكون ثانوية للاستجابة الالتهابية ولا تعكس عادةً حدثاً خمجياً. إن العلاج الوقائي بالصادات الحيوية في التهاب البنكرياس الحاد أمر مثير للجدل. حالياً لا يُوصى به للوقاية من الخمج.

4-4- العلاجات الدوائية الناشئة:

على الرغم من أن الدور الذي تؤديه السيتوكينات في متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) يبدو مهماً، إلا أن تجربة سريرية كبيرة لـ lexipafant، وهو مضاد لعامل تفعيل الصفائح، لم تُظهر أية فائدة في مرضى التهاب البنكرياس الحاد. نظراً لأن مسارات متعددة متورطة في الاستجابة الالتهابية، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد السيتوكين أو مجموعة السيتوكينات التي يجب استهدافها لتخفيف اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد^[34]. تم استهداف العلاج الموجّه ضد عامل نخر الورم- ألفا ($TNF-\alpha$) كعلاج مُحتمل لالتهاب البنكرياس الحاد، ومع ذلك، لم تُحدد التجارب السريرية بعد قيمته في هذا السياق.

4-3- التدخلات الجراحية:

يُستطب التدخل الجراحي، سواءً عن طريق التقنيات المفتوحة التقليدية أو طفيفة الغزو، عند وجود اختلاطات تشريحية قابلة للحل الميكانيكي (على سبيل المثال، التهاب البنكرياس الحاد النخري الذي يتم

فيه استئصال الفلغمون النخري للحد من موقع محتمل للخمج، أو التهاب البنكرياس النزفي الذي يتطلب سيطرة جراحية على النزف).

الفصل الخامس الستاتينات

1-5 - مقدمة:

تعد الستاتينات (Statins) وهي مثبطات ريدوكتاز تميم أنزيم هيدروكسيل ميثيل غلوتاريل (HMG-CoA) من أكثر المجموعات الدوائية الموصوفة على نطاق واسع في العالم منذ طرحها في السوق منذ أكثر من عشرين عاماً. تشمل الستاتينات المتوفرة: أتورفاستاتين، و فلوفاستاتين، و لوفاستاتين، وبرافاستاتين، وسيمفاستاتين، وروسوفاستاتين، وفي بعض البلدان، بيتافاستاتين (الجدول 5) [35].

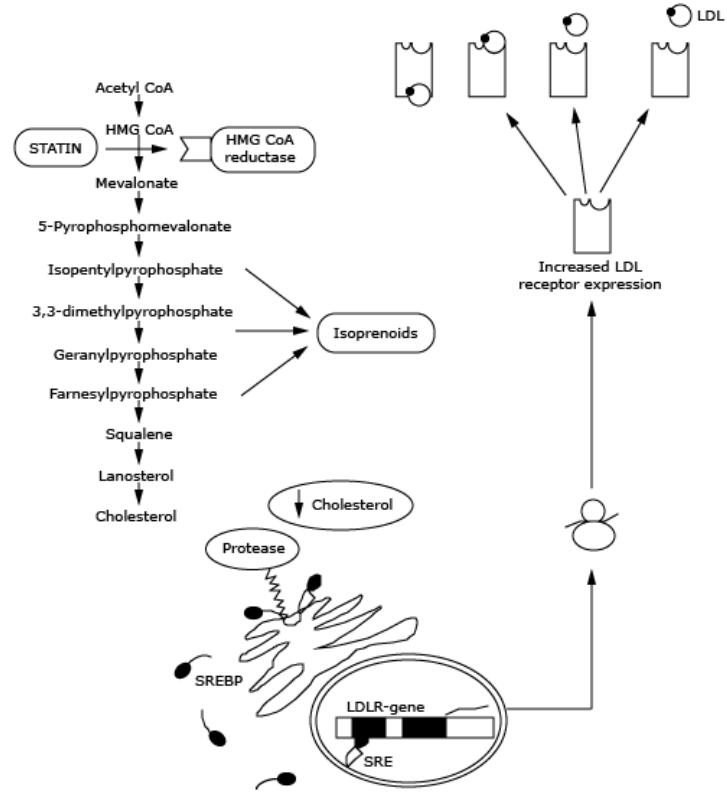
الجدول (5): خصائص الستاتينات [35]

المتغير	أتورفاستاتين (Atorvastatin)	فلوفاستاتين (Fluvastatin)	لوفاستاتين (Lovastatin)	بيتافاستاتين (Pitavastatin)	برافاستاتين (Pravastatin)	روسوفاستاتين (Rosuvastatin)	سيمفاستاتين (Simvastatin)
تخفيض LDL (الجرعة، مغ)	38-54% (10-80)	17-33% (20-80)	29-48% (20-80)	31-41% (1-4)	19-40% (10-40)	52-63% (10-40)	28-41% (10-40)
نصف العمر	15-30	0.5-2.3	2.9	12	1.3-2.8	19	2-3
التوافر الحيوي (%)	12	19-29	5	51	18	20	5

98 -94	88	55 – 43	99	95<	99 <	90 -80	الارتباط بالبروتين (%)
مُجَبَّ شحمي	مُجَبَّ للماء	مُجَبَّ للماء	مُجَبَّ شحمي	مُجَبَّ شحمي	مُجَبَّ شحمي	مُجَبَّ شحمي	القابلية للذوبان
3A4,3A5	2C9 محدود	-	2C9,2C8 محدود	3A4	2C9	3A4	الاستقلاب سيتوكروم 450
نعم	لا	لا	نعم	نعم	لا	نعم	المستقلبات الفعالة
لا يوجد	لا يوجد	يقلل الامتصاص	يقلل الامتصاص	يزيد الامتصاص	صغير جداً	لا يوجد	التأثير على امتصاص الطعام
مساءً	أي وقت	أي وقت	أي وقت	السريع: مساءً المديد: أي وقت	السريع: مساءً المديد: أي وقت	أي وقت	أفضل وقت للإعطاء
13	10	20	15	10	6 >	2	الطرح الكلوي للجرعة الممتصة (%)

2-5- آليّة العمل:

إنّ الستاتينات هي مثبّطات تنافسيّة لـ HMG-CoA، وهي الخطوة المحدّدة للمعدّل في الاصطناع الحيويّ للكوليسترول (الشكل 2). تشغل الستاتينات جزءاً من موقع ارتباط HMG CoA، ما يمنع وصول هذه الركيزة إلى الموقع النشط على الأنزيم [35]. يؤدّي انخفاض الكوليسترول داخل الكبد إلى زيادة معدّل تقلّب مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) الذي ينتج عن زيادة معدل دوران مستقبلات LDL الكبدية [36]. تقلّل الستاتينات أيضاً من إنتاج البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدّاً (VLDL) من خلال تأثير يتوسّطه إفراز صميم البروتين الشحمي الكبدية B [37]، والذي يترافق بانخفاض معدّل استرداد نشاط أنزيم HMG CoA المختزل بعد العلاج الدوائي. تتمتع معظم الستاتينات بخصائص تزيد كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) (حوالي 5%)، على الرّغم من أنّ روسوفاستاتين يملك التأثير الأكبر. تتخفّض تركيزات الشحوم الثلاثيّة بمعدّل 20 إلى 40% اعتماداً على نوع الستاتين والجرعة المستخدمة (الجدول 5). يرجع الانخفاض في الشحوم الثلاثيّة في البلازما إلى انخفاض اصطناع VLDL وإزالة جزيئات VLDL المتبقية بواسطة مستقبلات صميم البروتين الشحمي B/E.



الشكل (2): آلية عمل الستاتينات (تثبيط HMG-CoA)

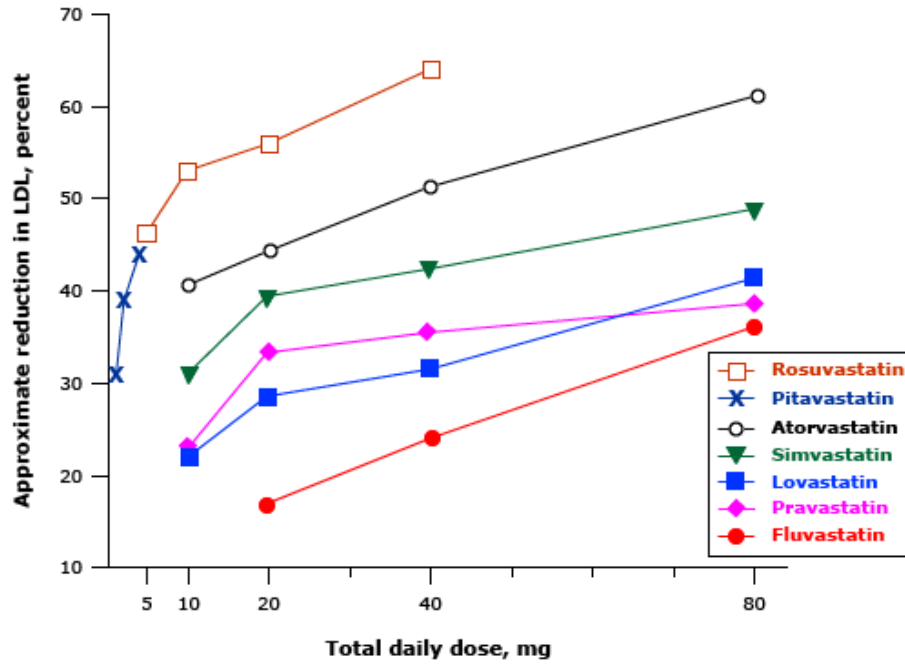
3-5- تأثير الستاتينات:

تُستخدم الستاتينات بشكلٍ شائعٍ في علاج فرط كوليسترول الدَّم وفرط شحوم الدم المُختلِط.

التأثير على LDL: إنَّ الستاتينات هي أقوى الأدوية لخفضِ LDL، مع تخفيضاتٍ في حدود 30 إلى

63% (الجدول 5) [35]. يوضِّح الشكل (3) الجرعات المتكافئة فيما يتعلَّق بخفضِ LDL عند التبديل بين

الستاتينات.



الشكل (3): مقارنة التأثير على LDL بين مختلف الستاتينات

يُعد روسوفاستاتين أقوى إلى حدٍّ ما من أتورفاستاتين، وكلاهما أقوى بشكلٍ ملحوظٍ من سيمفاستاتين، ولوفاستاتين، وبرافاستاتين، وفلوفاستاتين [38]. عند الجرعات القصوى الموصوفة، يكون خفض LDL أكبر مع روسوفاستاتين وأتورفاستاتين مقارنةً بالستاتينات الأخرى المتوفرة (الشكل 3).

عند الجرعات التي تصل إلى 40 مغ/يوم، يكون فلوفاستاتين هو أقل الستاتينات فعاليةً (الشكل 3). مع ذلك، بجرعات 80 مغ/يوم، فإن فلوفاستاتين فعالٌ في خفض LDL مثل معظم الستاتينات بخلاف روسوفاستاتين وأتورفاستاتين. تقلُّ احتمالية حدوث تفاعلات دوائية أو سمية عضلية مع فلوفاستاتين، وبيتافاستاتين، وبرافاستاتين مقارنةً ببعض الستاتينات الأخرى. إن سيمفاستاتين 80 مغ/يوم هو جرعة عالية من الستاتينات، وبالنظر إلى المعدلات العالية للاعتلال العضلي [39] وتوافر روسوفاستاتين وأتورفاستاتين، يُعترَح عدم معالجة المرضى بجرعات من سيمفاستاتين تفوق 40 مغ/يوم. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن يفكر الأطباء بشدة في تحويل حتى المرضى الذين يتحملون في الوقت الحالي سيمفاستاتين

80 مغ/يوم إلى أحد خيارات الستاتينات الأخرى، لأنه يمكن للعلاج الدوائي أو المرضي في المستقبل أن يزيد من خطر الإصابة بالاعتلال العضلي عند تناول جرعة عالية من سيمفاستاتين. قد تكون الجرعات العالية من سيمفاستاتين مناسبة لعدد صغير من المرضى الذين تحملوها جيداً لسنوات عديدة أو الذين لا يتحملون خيارات الستاتينات الأخرى عالية الفعالية.

التأثير على HDL: يغيّر العلاج بالستاتينات مستويات HDL، ويرفعها عادةً، لكن تختلف هذه التأثيرات باختلاف الستاتين والجرعة المستخدمة ولا ترتبط بالتأثيرات على مستويات LDL. على سبيل المثال، يبدو أن سيمفاستاتين وروسوفاستاتين يرفعان من نسبة الكوليسترول HDL مع زيادة الجرعة، في حين أن الزيادة في كوليسترول HDL الملحوظة مع أتورفاستاتين تضعف بزيادة الجرعة [40]. في بعض المرضى، قد ينخفض مستوى الكوليسترول HDL عند العلاج بالستاتينات. قد تكون التأثيرات المتغيرة للستاتينات على مستويات الكوليسترول HDL ووظيفة HDL بسبب تأثيرها على microRNA33 الكبدى [41]. من غير المعروف ما إذا كانت التغيرات في الكوليسترول HDL مع العلاج بالستاتينات مهمة سريرياً أم لا.

التأثير على الشحوم الثلاثية: إن أتورفاستاتين وروسوفاستاتين أكثر فعالية في خفض الشحوم الثلاثية (14 إلى 33%) من بقية الستاتينات لدى مرضى فرط كوليسترول الدم [42]. قد يكون حجم الانخفاض في الشحوم الثلاثية مع الستاتينات أكبر في المرضى الذين يعانون من فرط شحوم الدم الثلاثية. تعتمد تأثيرات أتورفاستاتين وروسوفاستاتين على الشحوم الثلاثية في الدم على الجرعة [42]. على سبيل المثال، في دراسة شملت 56 مريضاً يعانون من فرط شحوم الدم الثلاثية البدني والذين كان متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لديهم 600 مغ/دل وتركيز الكوليسترول LDL 120 مغ/دل، أدى إعطاء أتورفاستاتين بجرعات 5، 20، أو 80 مغ/يوم إلى انخفاض في الشحوم الثلاثية بنسبة 32%، 27%، و46% على التوالي، وفي الكوليسترول LDL بنسبة 17%، 33%، و41% على التوالي [42].

الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية: يتمثل الاستخدام الرئيس للستاتينات في الوقاية الأولية والثانوية من أمراض القلب والأوعية الدموية.

4-5 - الآثار الجانبية:

التواتر:

تحدث التأثيرات الجانبية بشكل أقل تواتراً مع الستاتينات مقارنةً بمعظم خافضات الشحوم الأخرى. تظل التأثيرات العضلية السلبية من الآثار الجانبية المهمة [43]. يُعد سوء الوظيفة الكبدية مصدر قلق، ومع ذلك، يبدو أن الخطر الفعلي ضئيل للغاية.

في التجارب العشوائية، يبدو أن العلاج بالستاتينات يتسبب فقط في زيادة طفيفة في خطر الآثار الجانبية مقارنةً بالسوغ، ولا يزيد من خطر إيقاف العلاج مقارنةً بالسوغ [44]. في تحليل تلوي عام 2017 لـ 22 تجربة مضبوطة بالسوغ على استخدام الستاتينات والتي شملت ما يقرب من 130 ألف مشارك، توقفت 13.3% من الأشخاص الذين تلقوا الستاتينات عن الدواء مقارنة بـ 13.9% من الأشخاص الذين تناولوا السوغ (نسبة الأرجحية 0.99) بمتوسط متابعة لمدة 4.1 سنة [45]. في الممارسة السريرية، تكون الآثار الجانبية للستاتينات شائعة، والتي يمكن أن تكون مرتبطة جزئياً بزيادة الوعي بالتأثيرات الجانبية التي تُنسب تقليدياً إلى الدواء والعلاج في المرضى الذين يعانون من أمراض مصاحبة والذين غالباً ما يُستبعدون من التجارب السريرية.

مقاييس التدبير:

كما ذكرنا سابقاً، بينما تُشير البيانات من التجارب السريرية إلى معدلات مُخفضة من الآثار الجانبية للستاتينات التي تؤدي إلى التوقف، فمن الشائع نسبياً في الممارسة السريرية العثور على مرضى لا

يتحملون واحداً أو أكثر من الستاتينات بسبب الآلام العضلية أو الأعراض العضلية الأخرى. بشكل أقل شيوعاً، تتطلب ارتفاعات ناقلات الأمين إجراء تغييرات في الستاتين، أو جرعة الستاتين، أو تغييرات إلى فئة أخرى من الأدوية الخافضة للكوليسترول.

إنّ الخيارات في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ناقلات الأمين (أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي، المؤكدة بتكرار الاختبار) متشابهة، وتشمل:

- استخدام ستاتين مختلف (خاصةً برفاستاتين)
- تخفيض الجرعة
- العلاج النّهاريّ البديل

سوء الوظيفة الكبدية:

أظهرت الدراسات السريرية للستاتينات حدوث الارتفاعات المستمرة في ناقلات الأمين لدى 0.5 إلى 3% من المرضى الذين يتلقون الستاتينات. يحدث ذلك بشكل أساسي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج ويعتمد على الجرعة.

شوهدت نوبات نادرة من أذية الكبد الشديدة، واقترحت إحدى الدراسات أنّ ذلك يحدث في الغالب بعد 3-4 أشهر من بدء العلاج بالستاتين [46]. مع ذلك، فإنّ هذه الحالات غير شائعة ويبدو أنّ معدل حدوث القصور الكبدي في المرضى الذين يتناولون الستاتينات لا يختلف عن الحدوث في عموم السكان [47]. يشتمل نمط السمية الكبدية الشديدة المنسوبة إلى الستاتينات على أذية الخلية الكبدية، الركود الصفراوي، والأذية المناعية الذاتية.

سوء الوظيفة الكلوية:

يبدو أنَّ الستاتينات قادرةً على إحداثِ بيلةٍ بروتينيةٍ من خلالِ التثبيطِ الأنبوبيِّ للنَّقلِ الفَعَّالِ للبروتيناتِ ذاتِ الوزنِ الجزيئيِّ الصغيرِ [47]. يوجدُ عددٌ من التقاريرِ لدى إدارةِ الغذاءِ والدواءِ (FDA) بشأنِ البيلةِ البروتينيةِ مع الستاتيناتِ، خاصَّةً في المرضى الذين يتلقون ريسوفاستاتين أو سيمفاستاتين. مع ذلك، يُعتَقَدُ أنَّ البيلةَ البروتينيةَ مع الستاتيناتِ حميدةٌ [48].

أظهرت التجاربُ السريريةُ أيضاً نوباتٍ نادرةٍ من القصورِ الكلويِّ للمرضى الذين عولجوا بـ 80 مغ/يوم من ريسوفاستاتين [38]. مع ذلك، فمن غيرِ الواضحِ ما إذا كان ريسوفاستاتين هو المسؤولُ عن القصورِ الكلويِّ، لأنَّ هؤلاءِ المرضى كانوا يتناولونَ أدويةً أخرى من المُحتمَلِ أن تكونَ سامةً للكلية. على الرُّغمِ من أنَّ المخاوفَ قد أثَّرتِ بشأنِ المعدَّلاتِ المرتفعةِ لتقاريرِ التأثيراتِ الجانبيةِ إلى إدارةِ الغذاءِ والدواءِ (FDA) فيما يتعلَّقُ بريسوفاستاتين، فإنَّ المعلوماتِ اللاحقةَ تشيرُ إلى أنَّ التأثيراتِ الجانبيةَ الكلويةَ مع ريسوفاستاتين نادرةٌ وتشبهُ تلكَ التي تظهرُ مع الستاتيناتِ الأخرى [49].

وجدت دراسةٌ كبيرةٌ لقاعدةِ البياناتِ وجودَ ارتباطٍ بين الستاتيناتِ عاليةِ الفعاليةِ ودخولِ المستشفى للأذيةِ الكلويةِ الحادةِ، خاصَّةً في أوَّلِ 120 يوماً بعد بدءِ العلاجِ بالستاتين، لكنَّ التحليلَ المُجمَّعَ للتجاربِ المُعشَّاةِ لم يجد دليلاً يدعمُ مثلَ هذا الارتباطِ [50].

5-5- إعطاء الستاتينات:

التوقيت: يبدو أنَّ غالبية اصطناع الكوليسترول يحدث في الليل، وهذا يفترض أنَّه يعكس تأثيرات حالة الصيام. لهذا السبب، يُوصى عادةً بإعطاء الستاتينات التي تملك نصف عمر أقصر في المساء أو في وقت النوم (الجدول 5).

لدعم ذلك، وجدت التجارب انخفاضاً أكبر في الكوليسترول الكلي والكوليسترول LDL عند إعطاء سيمفاستاتين، الذي يتمتع بنصف عمر قصير نسبياً، في المساء بدلاً من الصباح [51]. وجدت دراسة صغيرة عن أتورفاستاتين، الذي له عمر نصف طويل، عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية سواء تم تناوله في الصباح أو في المساء [52]. في حين أنَّه من غير المعروف ما إذا كان توقيت إعطاء الستاتينات مهماً للنتائج السريرية، عادةً ما يُعطى الستاتين في الوقت الذي أوصت به الشركة المصنعة (الجدول 5). يزيد امتصاص لوفاستاتين بالطعام، ويجب تناوله مع الوجبات الصباحية والمساءية.

أنظمة الجرعات البديلة: اقترح العلاج بالستاتين كل يومين كإستراتيجية لتحسين الاستخدام وتقليل التكلفة. قارنت دراسات صغيرة الاستخدام اليومي للستاتينات مع الجرعات كل يومين، وقياس التأثيرات على الشحوم، وفي بعض الحالات، تحقيق القيم الهدفية للكوليسترول على مدى 6 إلى 12 أسبوعاً. وُقِّمَت الأنظمة العلاجية اليومية، وحتى الأنظمة العلاجية مرة واحدة في الأسبوع كإستراتيجيات لتحسين التحمل.

تشير النتائج مع أتورفاستاتين، وفلوفاستاتين، وروسوفاستاتين إلى أنَّه للحصول على خفض مماثل لكوليسترول LDL، يجب أن تكون جرعة كل يومين في المتوسط تقريباً ضعف الجرعة اليومية [53].

التبديل: يوضح الشكل (3) الجرعات المتكافئة فيما يتعلق بخفض LDL عند التبديل بين الستاتينات. قد يترافق سيمفاستاتين وأتورفاستاتين بتأثيرات جانبية أكثر من برافاستاتين أو فلوفاستاتين [54].

التداخلات الدوائية: يتمثل القلق الأشيع فيما يتعلق بالتداخل الدوائي الضار المحتمل بين الستاتين ودواء آخر بحدوث أذية عضلية. يزداد الخطر بشكل كبير بالنسبة لمعظم الستاتينات التي تستقلب بواسطة سيتوكروم P450 3A4 (لوفاستاتين، سيمفاستاتين، وبدرجة أقل أتورفاستاتين) مع العلاج المتزامن بالأدوية التي تتداخل مع سيتوكروم P450 3A4 (الجدول 5). يُفضل استخدام برافاستاتين، أو فلوفاستاتين، أو روسوفاستاتين، أو بيتافاستاتين عندما لا يمكن تجنب العلاج المتزامن مع مثبط قوي لسيتوكروم P450 3A4. إن برافاستاتين هو عقار الستاتين المفضل لدى المرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين. لدى المرضى الذين يتناولون أملوديبيين، يجب ألا تزيد جرعة سيمفاستاتين عن 20 مغ يومياً [54].

6-5- الفوائد غير القلبية الوعائية المحتملة للستاتينات:

بالإضافة إلى خفض الكوليسترول والوقاية الأولية والثانوية من الأمراض القلبية الوعائية، قد يترافق العلاج بالستاتينات بفوائد أخرى. وجدت معظم هذه الفوائد الأخرى على شكل ترافقات في الدراسات الرقابية، وليس في التجارب العشوائية.

الخرف (Dementia): اقترحت بعض الدراسات الرقابية أن الستاتينات قد تقلل من خطر الإصابة بالخرف، وقد اقترحت تجربة عشوائية صغيرة واحدة على الأقل أن الستاتينات قد تُبطئ من ترقّي الخرف.

السرطان (Cancer): أثارت بعض الدراسات الرقابية [55]، ولكن ليس كلها [56]، احتمالية أن يقلل استخدام الستاتينات من الخطر الكلي للإصابة بالسرطان بأنواع معينة من السرطان. في المقابل، أظهرت

تحليلات التلوي للتجارب العشوائية باستمرارٍ عدم وجود تأثيرٍ للستاتينات على الإصابة بالسرطان أو وفيات السرطان [57]. حتى الآن، لا يوجد دليلٌ مُقنعٌ على أن الستاتينات تزيد أو تقلل من خطر الإصابة بالسرطان.

الوظيفة الكلوية (Renal function): زادت تحليلات التجارب السريرية من احتمال أن يكون للستاتينات فائدة في الحفاظ على وظائف الكلية، سواء في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي مزمن متوسط وفي المرضى مع وظائف كلية طبيعية.

الحمى والإنتان (Sepsis and Infection): اقترحت النماذج الحيوانية للحمى أن الستاتينات قد تحسّن النتائج، واقتُرحت الدراسات الرقابية الأولية في مرضى الحمى الجرثومي أن العلاج السابق بالستاتينات قد يقلل من معدلات الحمى الشديد والوفيات الناجمة عن الحمى. وجد تحليل تلوي للدراسات الرقابية ارتباطاً بين الستاتينات والوقاية من الإنتان، ولكن كان هناك تباين كبير بين الدراسات بالإضافة إلى بعض الأدلة على تحييز النشر [58]. اقترح تحليل تلوي عام 2012 للدراسات الرقابية والتجريبية أن تناول الستاتينات يقلل الوفيات في المرضى المصابين بذات الرئة المكتسبة في المجتمع [59].

لم يجد تحليل تلوي لعام 2011 لـ 11 تجربة معشاة (عدد مرضى = 30947) أي تأثير للعلاج بالستاتينات على الإنتان (الخطر النسبي = 1) أو الوفيات المرتبطة بالإنتان (الخطر النسبي = 0.97) [60].

في تقريرٍ لاحقٍ من تجربة JUPITER الكبيرة (العدد = 17802 مريض)، ارتبط العلاج بروسوفاستاتين بانخفاض خطر الإصابة بذات الرئة (نسبة الخطر = 0.83)، ومع ذلك، لم يبدو أن العلاج يقلل خطر الحمى (نسبة الخطر = 1.21)، أو جميع الإنتانات (نسبة الخطر = 0.98)، أو الإنتانات الشديدة (نسبة

الخطر = 0.9) ^[61]. مع دراسة نتائج الخمج المتعدد، قد تكون الفائدة الواضحة في ذات الرئة ناتجة عن الصدفة.

بالنظر إلى هذه النتائج، من غير المحتمل أن يكون للعلاج السابق بالستاتين تأثير مهم على مخاطر أو نتائج الخمج.

الانصمام الخثاري الوريدي (Venous thromboembolism): هناك بعض الأدلة على أن العلاج بالستاتينات قد يقلل من خطر الإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي.

التصلب المتعدد (Multiple sclerosis): كانت هناك نتائج متضاربة من التجارب العشوائية التي تبحث فيما إذا كان من الممكن أن تكون الستاتينات مفيدة في مرضى التصلب المتعدد.

استقلاب العظم (Bone Metabolism): هناك بعض الأدلة على أن الستاتينات قد تزيد من تشكّل العظام، وحجمها، وكثافتها، وتقلل من خطر الإصابة بكسور هشاشة العظام، خاصة عند المرضى الأكبر سناً، مع ذلك، كانت هناك نتائج متضاربة.

ارتفاع التوتر الشرياني (Hypertension): هناك بعض الأدلة على أن الستاتينات قد تخفّض ضغط الدم ^[62].

قصور القلب (Heart Failure): هناك دليل على أن الستاتينات قد تحسّن النتائج لدى مرضى قصور القلب، قد يكون هذا التأثير مستقلاً عن تأثير الستاتينات على احتشاء العضلة القلبية.

الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD): على الرغم من أن الدراسات الرقابية قد اقترحت أن العلاج بالستاتينات قد يقلل من سورات COPD الحادة، فشلت التجارب العشوائية في تأكيد هذه الفائدة.

7-5- تأثير الستاتينات على التهاب البنكرياس الحاد:

قد تقلل الستاتينات من خطر الحاجة لاستئصال المرارة من أجل الحصيات المرارية. ربما بسبب تأثيرها على حصيات الطريق الصفراوي، يبدو أن الستاتينات تقلل من خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس.

في تحليل تلوي لـ 16 تجربة عشوائية قارنت العلاج بالستاتينات مع السُّواغ أو العلاج المعياري في المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية أو مرتفعة قليلاً من الشحوم الثلاثية (113800 مريض)، خفضت الستاتينات من خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس (الخطر النسبي 0.77) [63]. من المحتمل ألا يكون هذا التأثير مهماً من الناحية السريرية لأنه في هذه التجارب، التي كان متوسط مدة المتابعة فيها 4.1 سنة، أصيب 0.27% فقط من المرضى بالتهاب البنكرياس. سيحتاج 1175 مريضاً إلى تلقي العلاج بالستاتينات لمدة خمس سنوات لمنع حدوث حالة واحدة من التهاب البنكرياس.

من المعروف أن الستاتينات تمارس تأثيراً مضاداً للالتهاب بطرق مختلفة. أولاً، تعدل الستاتينات هجرة الوحيدات إلى موقع الالتهاب عن طريق تقليل التعبير عن السيتوكينات المقوية للالتهاب ($\text{TNF-}\alpha$)، إنترلوكين-6، والكيموكينات [64]. ثانياً، تعمل الستاتينات على تنشيط مجموعة متنوعة من الإنتغرينات (integrins) مثل المستضد-1 المتعلق بوظيفة الخلايا للمفاوية وبالتالي تعديل التصاق وهجرة الخلايا للمفاوية. ثالثاً، تلغي الستاتينات الإفراط في التعبير عن toll-like receptors في الحدثيات الالتهابية [65]. رابعاً، يزيد استخدام الستاتينات من مستويات أديبونكتين (Adiponectin). يمتلك أديبونكتين خصائص معدلة للمناعة قد تخفف من شدة الالتهاب في السياق الحاد [66]، أظهرت الدراسات السابقة مستويات أعلى من أديبونكتين في المرضى الذين يتناولون الستاتينات [67].

قُيِّمَت الفائدة المُحتمَلة لخصائص الستاتينات المضادة للالتهاب، والمضادة للأكسدة، والمُعْدلة للمناعة في علاج عددٍ من الحداثيات الالتهابية مثل أمراض القلب، والتصلُّب العصيدي، ذاتِ العظمِ والنَّقي المزمنة [68]، والخراجات [69]، والأورام. هناك حالياً دراسةً مستقبليةً حشديةً متعدِّدة المراكز في كلٍّ من إسبانيا، وإيطاليا، وكرواتيا، وفنلندا، والسويد مثيرةً للاهتمام لتحليل الاستخدام المزمن للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد التالي لـ ERCP لم تنشر نتائجها بعد [70].

لطالما كانت العلاقة بين الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد قضيةً مثيرةً للجدلٍ لمدةٍ طويلةٍ. أدرج Badalov et al [71] الستاتينات كأدويةٍ من الفئة Ia فيما يتعلَّقُ بالتهاب البنكرياس الحاد بناءً على تقارير الحالة فقط.

لم تجدِ الدِّراساتُ من أوروبا [72] وآسيا [73] تأثيراً مفيداً للستاتينات في النتائج السريرية لالتهاب البنكرياس الحاد. من ناحيةٍ أخرى، أظهرَ تحليل التلوي شملَ ما مجموعه 40 تجربةً سريريةً عشوائيةً ودراساتٍ حالة - شاهد أجراها Preiss et al [74] انخفاضَ خطرِ الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الستاتينات.

أظهرت دراسة (Lee et al) [75] دليلاً مقنعاً على الفوائد التي يمكنُ أن يحققها الاستخدام المسبق للستاتينات على نتائج التهاب البنكرياس الحاد.

أوضحَ تحليلُ تلويٍّ أوروبي عام 2018 أنَّ تقارير الحالة (case reports) المنشورة مؤخراً تشيرُ إلى زيادةَ خطرِ الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى متلقي الستاتينات، ومع ذلك، تُظهرُ دراسات الحالة - الشاهد، الأقلَّ عرضةً للتحيز، اتجاهاً نحو التأثير الوقائي للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد [76].

الجزء الثاني – الدّراسة العملية

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- خلفية البحث وأهميته:

التهاب البنكرياس (pancreatitis) هو حدثية التهابية تقوم فيها أنزيمات البنكرياس بهضم الغدة ذاتياً. تلتئم الغدة أحياناً دون أي خلل في الوظيفة أو أية تغيرات شكلية، تُعرف هذه الحدثية باسم التهاب البنكرياس الحاد. يتراوح معدل الحدوث السنوي لالتهاب البنكرياس الحاد عالمياً ما بين 5 - 80 حالة/ 100 ألف شخص من السكان^[2].

يحدث التهاب البنكرياس الحاد عندما يختل توازن العوامل المسؤولة عن الحفاظ على الاستتباب الخلوي. تؤدي البالعات دوراً هاماً في الآلية الإراضية لالتهاب البنكرياس الحاد، فهي تطلق السيتوكينات التي تزيد من التوسط في الاستجابات الالتهابية الموضعية (وفي الحالات الشديدة، الاستجابات الالتهابية الجهازية). الوسائط المبكرة التي حددت حتى الآن هي عامل نخر الورم - ألفا (TNF- α)، الإنترلوكين-6، والإنترلوكين-8.

تعد الستاتينات وهي مثبطات دوكتاز تميم أنزيم هيدروكسيل ميثيل غلوتاريل (HMG-CoA) من أكثر المجموعات الدوائية الموصوفة على نطاق واسع في العالم^[35]. من المعروف أن الستاتينات تمارس

تأثيراً مضاداً للالتهاب بطرقٍ مختلفةٍ، فهي تعدّل هجرة الوحيدات إلى موقع الالتهاب عن طريق تقليل التعبير عن السيتوكينات المقوية للالتهاب ($\text{TNF-}\alpha$ ، إنترلوكين-6، والكيموكينات) [64].

قُيِّمَت الفائدة المُحتملة لخصائص الستاتينات المضادة للالتهاب في علاج عددٍ من الحداثيات الالتهابية مثل أمراض القلب، والتصلب العصيدي، وذات العظم والنقي المزمنة [68]، والخراجات [69]، والأورام.

لطالما كانت العلاقة بين الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد قضيةً مثيرةً للجدلٍ لمدةٍ طويلةٍ. لم تجد الدراسات من أوروبا [72] وآسيا [73] تأثيراً مفيداً للستاتينات في النتائج السريرية لالتهاب البنكرياس الحاد. من ناحيةٍ أخرى، أظهر تحليل تلوي شمل ما مجموعه 40 تجربة سريرية عشوائية ودراسات حالة - شاهد [74] انخفاضاً في خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الستاتينات. أظهرت دراسات أخرى دليلاً مقنعاً على الفوائد التي يمكن أن يحققها الاستخدام المسبق للستاتينات على نتائج التهاب البنكرياس الحاد [75].

انطلاقاً من ذلك، أُجري هذا البحث بهدف دراسة العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد لدى عينة عشوائية من المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين. افترضنا أن الاستخدام المسبق للستاتينات يُقلّل من شدة التهاب البنكرياس الحاد والنتائج السلبية بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.

2-1- هدفُ البحث:

الهدفُ الرئيس: دراسة العلاقة بين الاستخدام المسبق للستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد.

الأهدافُ الثانوية:

- دراسةُ العلاقة بين الاستخدام المُسبقِ للستاتينات وتركيز البروتين الارتكاسي C (CRP)
- دراسةُ العلاقة بين الاستخدام المُسبقِ للستاتينات وكلٍّ من اختلاطات التهاب البنكرياس الحادّ، ومدّة البقاء في المستشفى، والوفيات.

3-1- عيّنة البحث:

شملت الدّراسة المرضى المقبولين في المستشفى بتشخيص التهاب بنكرياس حادّ في مستشفى الأسدِ والمواساة الجامعيّين بدمشق خلال المدة ما بين شهري كانون الثاني 2020 وكانون الثاني 2021.

معاييرُ الإدخال في الدّراسة:

- المرضى من كلّ الجنسين المُشخّصين بالتهاب بنكرياس حادّ
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض أو ذويه

معاييرُ الاستبعاد من الدّراسة:

- مرضى التهاب البنكرياس المُزمن (دليلٌ بالتصوير المقطعي المحوسب على وجود تكلسات، توسّع القناة أو تضيقها)
- مرضى القصور الكلوي الانتهائي (داء كلوي مزمن في المرحلة 5 أو يتطلّب غسيل الكلية)
- التشمّع والخبائة

- المرضى الذين لديهم نقص مهم في ملقّهم الطبي لأيّ سببٍ كان سواءً من ناحية القصة المرضيّة، أو القصة الدوائيّة، والاستقصاءات الشعاعيّة
- رفض المريض الدخول في الدّراسة

فكانت عيّنة البحث النهائيّة مؤلّفة من 150 مريضاً بتشخيص التهاب بنكرياس حادّ

4-1- موادّ وطُرُق البحث:

تصميم البحث: دراسة حشديّة مقطعيّة مُستعرضة استقباليّة (prospective, cohort, cross sectional study).

مكان البحث: مستشفى الأسد والمواساة الجامعيّين في دمشق.

مدّة البحث: كانون الثاني 2020 – كانون الثاني 2021.

أُجريت الدّراسة على المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيّين خلال مرحلة الدّراسة المذكورة. كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالبحث، وقد أخذت موافقتهم الخطيّة المُستتيرة أو ذويههم على المشاركة في الدّراسة التي تمّت الموافقة عليها من قبل لجنة الأخلاقيّات في جامعة دمشق بعد تلقّي المعلومات الكافية (الشكل 4). استند تشخيص التهاب البنكرياس الحادّ على ما يلي:

- وجود أعراض سريريّة متوافقة مع التهاب البنكرياس الحادّ (ألم بطني، غثيان، إقياء، وما إلى ذلك)

- ارتفاع مستوى الأميلاز والليباز في الدّم أكثر من ثلاثة أضعاف

■ الموجودات التصويرية المُميّزة لالتهاب البنكرياس الحاد (التصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن

و/أو التصوير المقطعي المحوسب مع حقن)

عُدَّ المرضى الذين تناولوا أي دواءٍ من فئة الستاتينات لمدة أسبوعين أو أكثر "كمستخدمي ستاتينات"،

استُبعدَ المرضى الذين تناولوا الستاتينات لمدة تقلّ عن أسبوعين من الدراسة.

وُنقّت البيانات التالية:

- العمر

- الجنس

- التدخين وقُسمَ المرضى إلى مجموعتين:

○ المدخنين

○ غير المدخنين (الذين لم يدخنوا مطلقاً والذين أقلعوا عن التدخين منذ

12 شهراً على الأقل).

- السوابق المرضية (داء قلبي إقفاري، ارتفاع توتر شرياني، داء سكري)

- مسببات التهاب البنكرياس الحاد

قمنا بحساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) وتصنيف أفراد البحث إلى ثلاث مجموعاتٍ وفقاً لتصنيف

منظمة الصحة العالمية^[177]:

■ طبيعي الوزن (normal-weight): BMI ما بين 18.5 – 24.9 كغ/م²

■ زائد الوزن (over-weight): BMI ما بين 25 – 29.9 كغ/م²

■ بدين (obese): BMI < 30 كغ/م²

قمنا بتحديد درجة رانسون لجميع المرضى في اليومين الأولين (الجدول 3) [30]، اعتمدت معايير أتلانتا (Atlanta) لتقسيم مرضى التهاب البنكرياس الحاد إلى مجموعتين حسب الشدة كما يلي [32]:

- التهاب البنكرياس الخفيف: كثافة طبيعية للبرانشيم البنكرياسي على الطبقي المحوري أو مجموع نقاط أقل من 3 على نظام تسجيل رانسون.

- التهاب البنكرياس الشديد: وجود سوء وظيفة قلبية وعائية، أو كلوية، أو تنفسية، و/أو وجود اختلالات موضعية مثل النخر، أو الكيسات الكاذبة، أو الخراجات. كذلك يُعد المرض شديداً في حال كان مجموع النقاط أكثر من 3 على معايير رانسون.

استُخدم إجمالي مدة الإقامة في المستشفى والوفيات في المستشفى كمقاييس للنتائج.

أُجريت طرق التصوير القياسية وفقاً لتقدير الأطباء المُعالجين: أُجري التصوير بالأموح فوق الصوتية للبطن لجميع المرضى خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد الدخول وأيضاً بعد ذلك إذا لزم الأمر. أُجري التصوير المقطعي المحوسب للبطن إذا كان هناك اشتباه سريري أو بالأموح فوق الصوتية بنخر بنكرياسي و/أو نزف أو إذا كانت الحالة السريرية تتطلب ذلك.

5-1- الطرق الإحصائية المتبعة:

أُجريَ التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. عُدَّت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

اختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات باستخدام اختبار ت - ستودنت (t -test) للمقارنة بين المتوسطات واختبار كاي مربع (X^2 -test) للمقارنة بين المتغيرات الفئوية. دُرِس

تأثير ستاتينات على نتائج التهاب البنكرياس الحاد (المرض الشديد، الوفيات، ودخول العناية المشددة) باستخدام نسبة الأرجحية (odds ratio) بفصل ثقة 95%.

المقاييس الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من زملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي المبادئ الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا هذا، سئلتزم بالمقاييس الأخلاقية من المصادقية، والثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة تطور التهاب البنكرياس الحاد، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سنقيم شدة التهاب البنكرياس بالاعتماد على المعطيات السريرية، المخبرية، والتصويرية عند الضرورة كجزء من التقييم الروتيني الضروري لحالتك.
- سوف يساعد ذلك في اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سنطلع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن تُنشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مُقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

اسم الباحث: د. رHF زيد الجمال

توقيع الباحث:

الشكل (4): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

استمارة بحث علمي

العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة تطوّر التهاب البنكرياس الحادّ

د. رHF زيد الجمال

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
الكحول:		
السوابق المرضية:		
السوابق الدوائية:		
القياسات السريرية:		
الطول:	الوزن:	BMI:
التحاليل المخبرية عند القبول:	التحاليل المخبرية بعد 48 ساعة:	هيماتوكريت:
WBC:		

هيماتوكريت:	BUN:
سكر دم:	كالسيوم الدم:
:LDH	:PaO2
:AST	:CRP
:CRP	
الاختلالات الجهازية:	
الاختلالات الموضعية:	
شدة التهاب البنكرياس وفقاً لمعايير أتلانتا:	
التهاب بنكرياس حاد خفيف:	
التهاب بنكرياس حاد شديد:	
النتائج في المستشفى	
وفاة:	
مدة الإقامة في المستشفى:	

الشكل (5): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

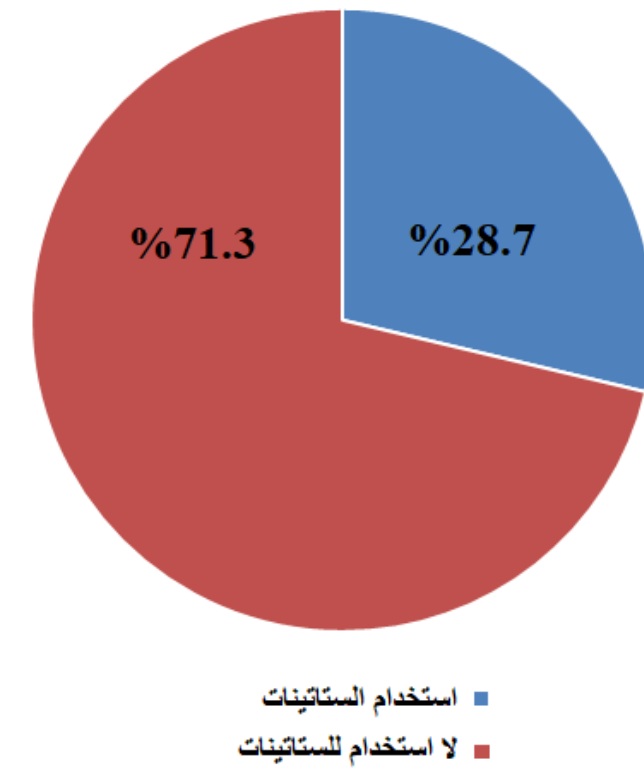
الفصل الثاني: نتائج البحث

1-2- استخدام الستاتينات عند القبول:

بلغ عدد مرضى التهاب البنكرياس الحاد المُعالجين مُسبقاً بالستاتينات 43 مريضاً وشكّلوا بذلك نسبة 28.7% من مرضى البحث كما هو موضَّح في الجدول (6) والشكل (6).

الجدول (6): توزُّع مرضى البحث حسب استخدام الستاتينات

استخدام الستاتينات	العدد	النسبة المئوية
نعم	43	28.7%
لا	107	71.3%
المجموع	150 مريضاً	100%



الشكل (6): توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد حسب استخدام الستاتينات

2-2- العمر:

بلغ متوسطُ عمرِ مرضى التهاب البنكرياس الحادّ الذين يستخدمون الستاتينات 10.2 ± 68.4 سنة بمجالٍ تراوَحَ من 35 – 81 سنة، ومتوسطُ عمرِ مرضى التهاب البنكرياس الحادّ الذين لا يستخدمون الستاتينات 13 ± 63.1 سنة بمجالٍ تراوَحَ من 18 – 77 سنة. يوضّح الجدول (7) مقارنةً لمتوسطِ العمرِ وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (7): مقارنةً متوسطِ العمرِ وفقاً لاستخدام الستاتينات

المتغير	استخدام الستاتينات	t-test	P-value
---------	--------------------	--------	---------

		لا	نعم	العمر (سنة)
		(107 مريض)	(43 مريض)	
0.018	2.392	13 ± 63.1	10.2 ± 68.4	(متوسّط ± انحراف معياري)

كان متوسّطُ عمرِ مريضِ التهابِ البنكرياسِ الحادِّ المقبولين في المستشفى المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات أكبرَ بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P = 0.018$).

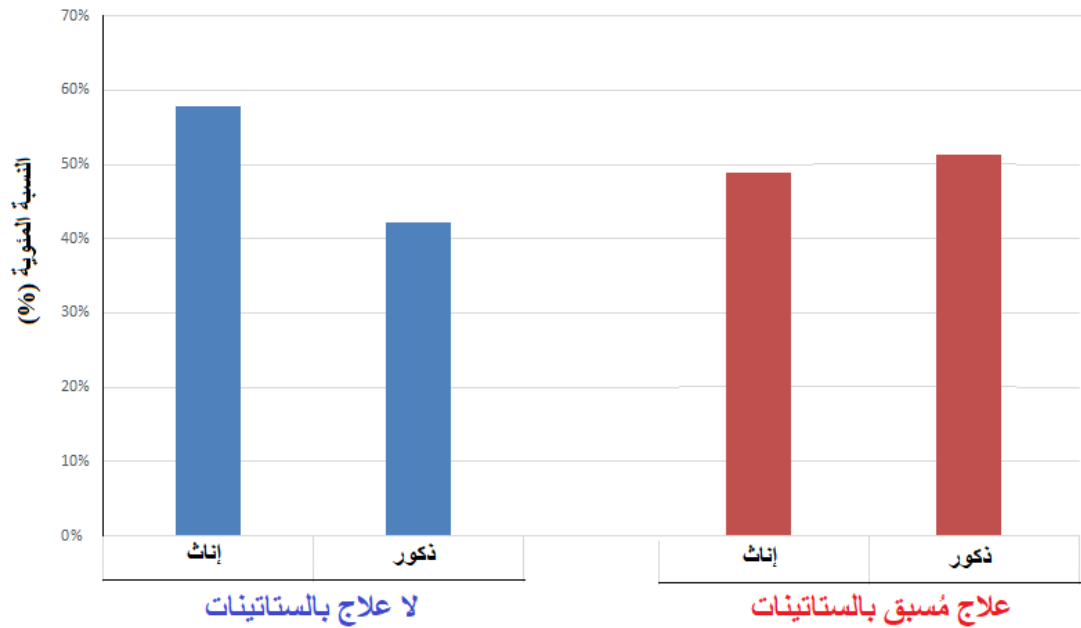
3-2- الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور في البحث 67 مريضاً بنسبة 44.7% من عينة البحث، وعدد النساء 83 مريضة بنسبة 55.3% من عينة البحث. يوضح الجدول (8) والشكل (7) توزع الذكور والإناث وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (8): توزع الذكور والإناث وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	X2-test	استخدام الستاتينات		الجنس
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.31	1.029	45 (42.1%)	22 (51.2%)	الذكور
		62 (57.9%)	21 (48.8%)	الإناث

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P=0.31$).



الشكل (7): توزع الذكور والإناث وفقاً لاستخدام الستاتينات

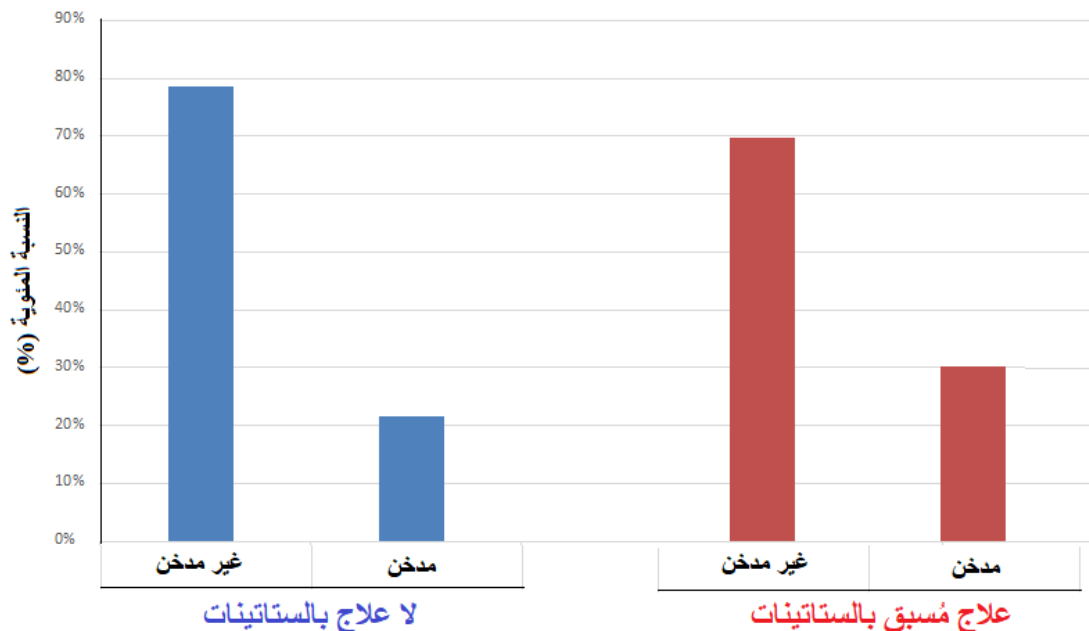
2-4- التدخين:

بلغ عدد المرضى المدخنين في البحث 36 مريضاً بنسبة 24% من عينة البحث، وعدد المرضى غير المدخنين 114 مريضاً بنسبة 76% من عينة البحث. يوضح الجدول (9) والشكل (8) توزع المدخنين وغير المدخنين وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (9): توزع المدخنين وغير المدخنين وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	X2-test	استخدام الستاتينات		التدخين
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.257	1.284	23 (21.5%)	13 (30.2%)	مدخن
		84 (78.5%)	30 (69.8%)	غير مدخن

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع المدخنين وغير المدخنين بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P=0.257$).



الشكل (8): توزع المدخنين وغير المدخنين وفقاً لاستخدام الستاتينات

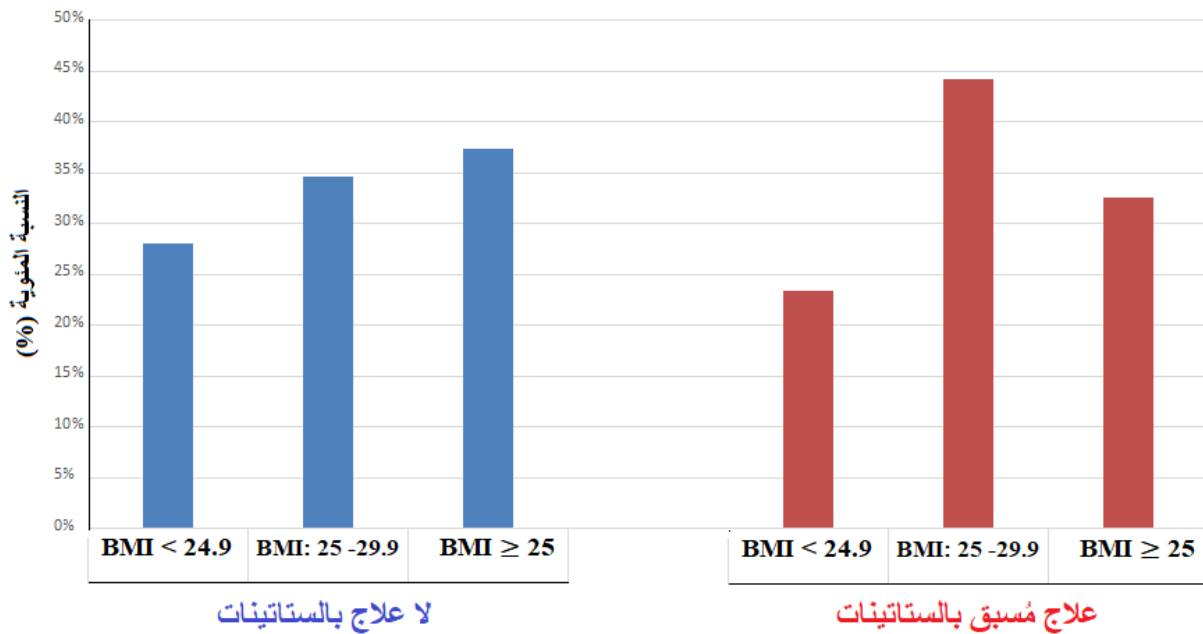
5-2- مؤشر كتلة الجسم (BMI):

يوضح الجدول (10) والشكل (9) مقارنةً لتوزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد على فئات مؤشر كتلة الجسم (BMI) وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (10): توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد على فئات BMI وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	X2-test	استخدام الستاتينات		مؤشر كتلة الجسم
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	(BMI)
		30 (28%)	10 (23.3%)	> 25 كغ/م ²
0.543	1.22	37 (34.6%)	19 (44.2%)	$25 - 29.9$ كغ/م ²
		40 (37.4%)	14 (32.5%)	≤ 30 كغ/م ²

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع فئات مؤشر كتلة الجسم بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P=0.543$).



الشكل (9): توزع مرضى التهاب البنكرياس الحاد على فئات BMI وفقاً لاستخدام الستاتينات

6-2- الأمراض المرافقة:

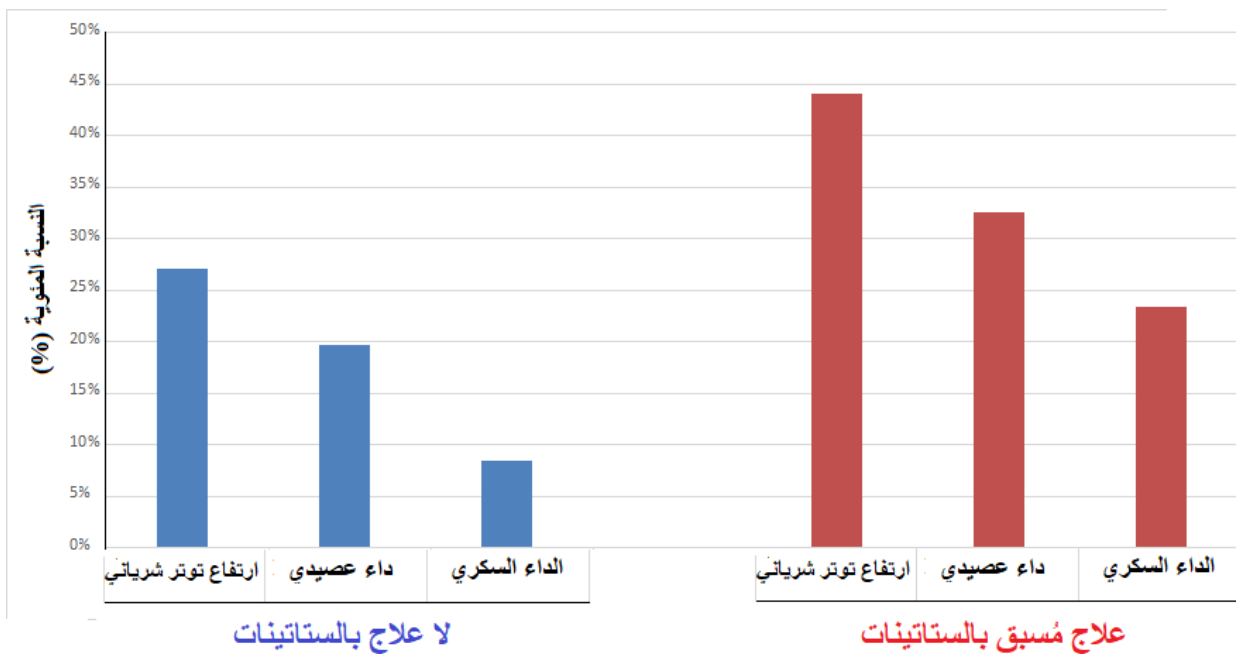
يوضح الجدول (11) والشكل (10) مقارنةً لنسبة توزع السوابق المرضية لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (11): توزع الأمراض المرافقة لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	X2-test	استخدام الستاتينات		الأمراض المرافقة
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.042	4.11	29 (27.1%)	19 (44.1%)	ارتفاع التوتر الشرياني

داء عصيدي	14 (32.5%)	21 (19.6%)	2.868	0.09
الداء السكري	10 (23.3%)	9 (8.4%)	6.11	0.013

كان انتشار ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات أكثر من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات بفرق ذي دلالة إحصائية.



الشكل (10): توزع الأمراض المرافقة لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لاستخدام الستاتينات

7-2- سببية التهاب البنكرياس الحاد:

كانت الحصيات الصفراوية هي أشيع أسباب التهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى في البحث. يوضح الجدول (12) مقارنةً للأسباب المتهمة بإحداث التهاب البنكرياس الحاد بين المرضى المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات.

الجدول (12): سبب التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لاستخدام الستاتينات

السببية	استخدام الستاتينات		X2-test	P-value
	نعم (43 مريض)	لا (107 مريض)		
متعلقة بالحصيات	28 (65.1%)	75 (70.1%)	0.8	0.849
الكحول	5 (11.6%)	9 (8.4%)		
تالية لـ ERCP	1 (2.3%)	4 (3.7%)		
مجهول السبب	9 (21%)	19 (17.8%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع أسباب الحدثة الالتهابية الحادة في البنكرياس بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P=0.849$).

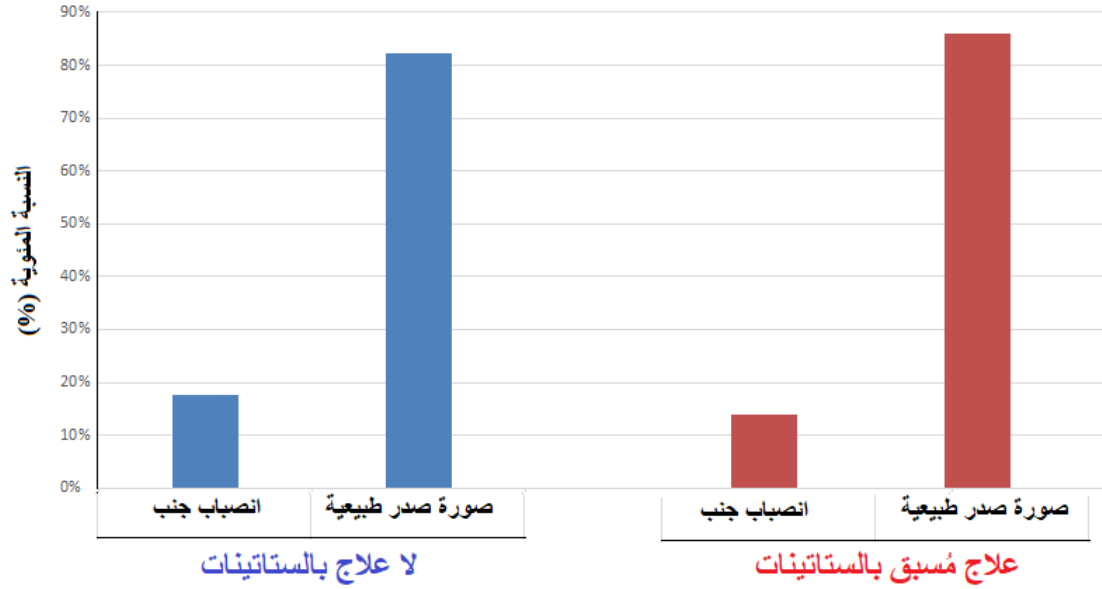
8-2- صورة الصدر البسيطة:

أبدت صورة الصدر البسيطة (CXR) وجود انصبابٍ جنبٍ لدى 13.9% من مرضى التهاب البنكرياس الحادِ المُعالَجين مُسبقاً بالستاتيناتِ ولدى 17.7% من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. يوضّح الجدول (13) والشكل (11) مقارنةً لموجوداتِ صورة الصدر البسيطة وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (13): موجودات صورة الصدر البسيطة وفقاً لاستخدام الستاتينات

صورة الصدر البسيطة (CXR)	استخدام الستاتينات		X2-test	P-value
	نعم (43 مريض)	لا (107 مريض)		
طبيعية	37 (86.1%)	88 (82.3%)	0.319	0.572
انصباب جنب	6 (13.9%)	19 (17.7%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في وجود انصباب جنب على CXR بين مرضى التهاب البنكرياس الحادِ المُعالَجين مسبقاً بالستاتيناتِ والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات (P= 0.572).



الشكل (11): موجودات صورة الصدر البسيطة وفقاً لاستخدام الستاتينات

9-2- اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد:

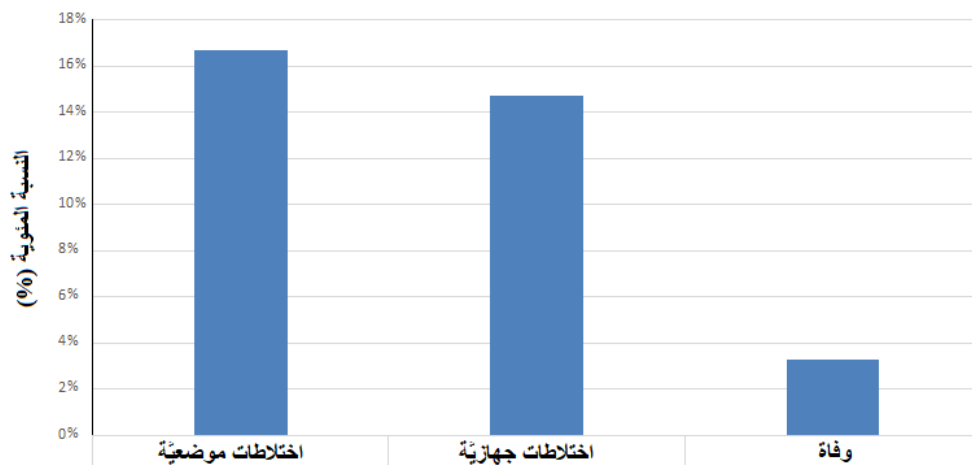
حدثت الاختلاطات الجهازية لدى 22 مريضاً (14.7%) من مرضى البحث، وكان مجموع الاختلاطات الجهازية 27 اختلاطاً. ووُثِّقَت الاختلاطات التالية: 16 حالة قصور تنفسي، 7 حالات صدمة، 4 حالات قصور كلوي. كان توزع الاختلاطات الجهازية على الشكل التالي: 16 مريض (اختلاط واحد)، 5 مرضى (اختلاطين)، مريض (3 اختلاطات).

حدثت الاختلاطات الموضعية لدى 25 مريضاً (16.7%) من مرضى البحث، وكان مجموع الاختلاطات الموضعية 30 اختلاطاً. تمّ توثيق الاختلاطات التالية: 12 حالة نخر بنكرياسي، 8 حالات خمج للنخر البنكرياسي، وحالة واحدة لخراج، و9 حالات كيسة كاذبة. كان توزع الاختلاطات الموضعية على الشكل التالي: 21 مريضاً (اختلاط واحد)، 3 مرضى (اختلاطين)، مريض (3 اختلاطات).

حدثت الوفاة في المستشفى لدى 5 مرضى (3.3%). يوضح الجدول (14) والشكل (12) حدوث الاختلاطات والوفاة لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد في البحث.

الجدول (14): الاختلاطات الجهازية والموضعية والوفاة لدى مرضى البحث

المتغير	العدد	النسبة المئوية
اختلاطات موضعية	25	16.7%
اختلاطات جهازية	22	14.7%
وفاة	5	3.3%



الشكل (12): توزيع أفراد البحث حسب اختلاطات التهاب البنكرياس الحاد

10-2 - العلاقة بين استخدام الستاتينات واختلاطات التهاب البنكرياس

الحاد:

أولاً، الاختلاطات الجهازية:

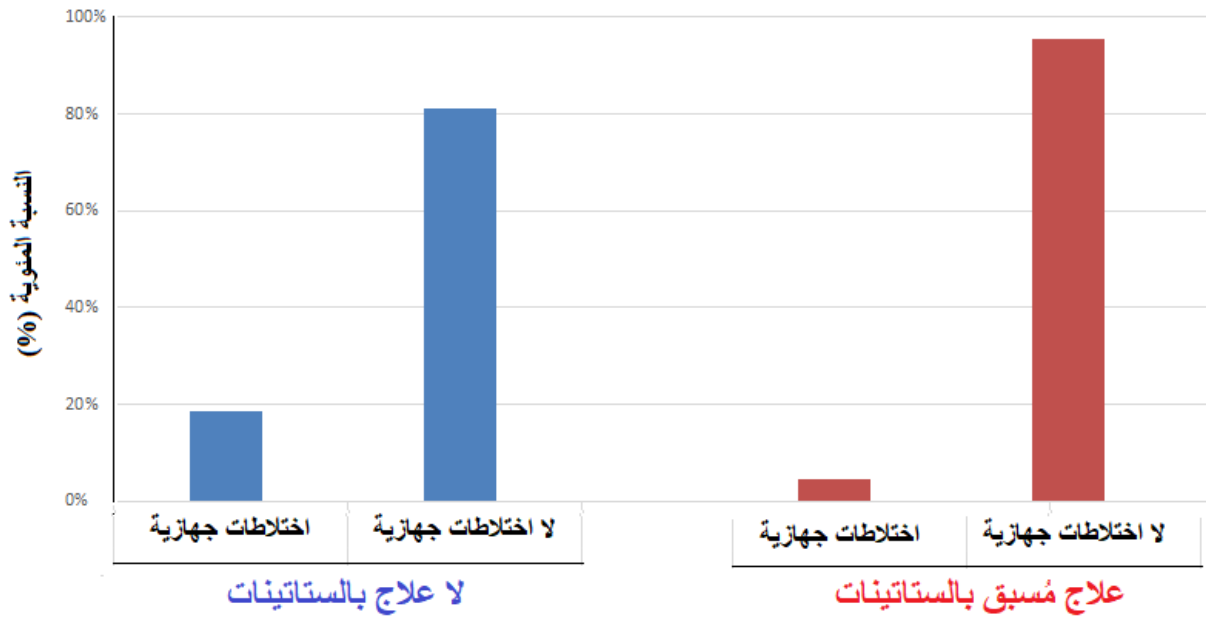
حدثت الاختلاطات الجهازية لدى 4.6% من مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات ولدى 18.7% من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. يوضح الجدول (15) والشكل (13) تأثير استخدام الستاتينات على حدوث الاختلاطات الجهازية.

الجدول (15): تأثير الاستخدام المسبق للستاتينات على حدوث الاختلاطات الجهازية

المتغير	اختلاطات جهازية	لا اختلاطات جهازية	نسبة أرجحية	فاصل ثقة	P-value
لا استخدام ستاتينات	20 (18.7%)	87 (81.3%)	-	-	-
استخدام ستاتينات	2 (4.6%)	41 (95.4%)	0.21	0.04 - 0.95	0.042

ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث الاختلاطات الجهازية بنسبة أرجحية 0.21 (فاصل ثقة

95%: 0.04 - 0.95) بفرق مهم إحصائياً ($P=0.042$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.



الشكل (13): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدوث الاختلاطات الجهازية

ثانياً، الاختلاطات الموضعية:

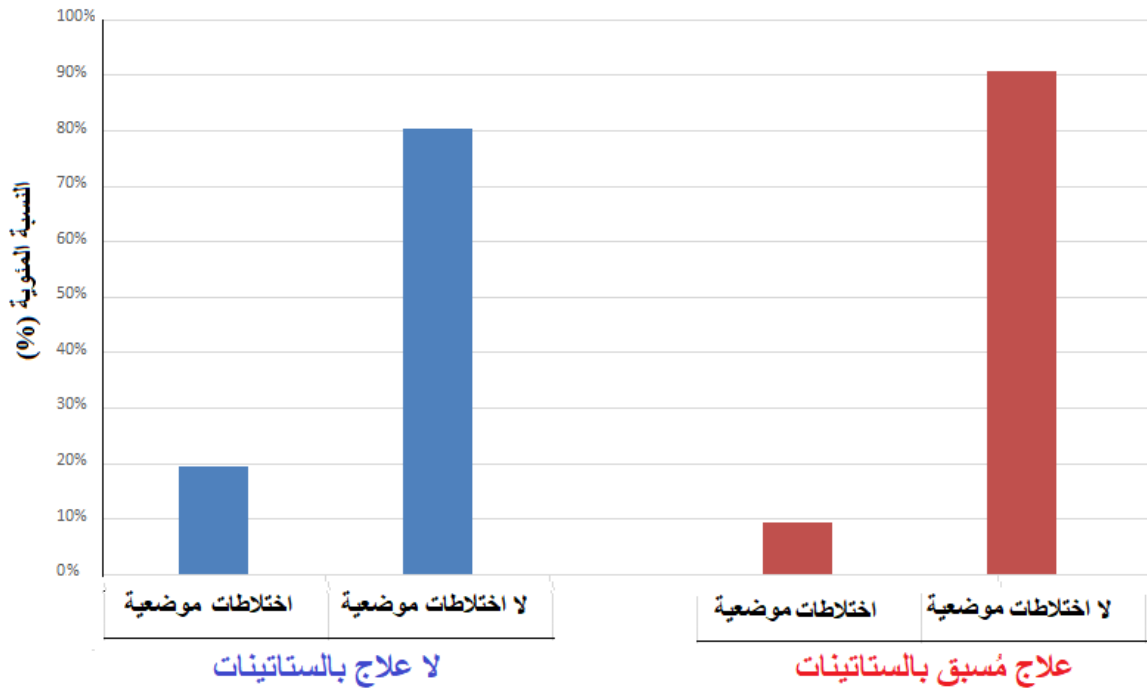
حدثت الاختلاطات الموضعية لدى 9.3% من مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات ولدى 19.6% من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. يوضح الجدول (16) والشكل (14) تأثير استخدام الستاتينات على حدوث الاختلاطات الموضعية.

الجدول (16): تأثير الاستخدام المُسبق للستاتينات على حدوث الاختلاطات الموضعية

المتغير	اختلاطات موضعية	لا اختلاطات موضعية	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
21 (19.6%)	86 (80.4%)	-	-	-	-

لا استخدام		ستاتينات		استخدام ستاتينات	
0.133	1.3 – 0.13	0.42	(%90.7) 39	(%9.3) 4	

ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث الاختلاطات الموضعية بنسبة أرجحية 0.42 (فاصل ثقة 95%: 1.3 – 0.13) ولكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً ($P=0.133$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.



الشكل (14): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدث الاختلاطات الموضعية

11-2- نتائج التقييم على مشعر رانسون:

بلغ متوسط مشعر رانسون بعد 48 ساعة لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين يستخدمون الستاتينات 1.1 ± 2.1 بمجال تراوح ما بين 1 - 5، ومتوسط مشعر رانسون لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين لا يستخدمون الستاتينات 1.1 ± 2.7 بمجال تراوح ما بين 1 - 8. يوضح الجدول (17) مقارنة لمتوسط مشعر رانسون وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (17): مقارنة متوسط مشعر رانسون وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	t-test	استخدام الستاتينات		المتغير
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.003	3.02	1.1 ± 2.7	1.1 ± 2.1	مشعر رانسون (متوسط $\pm$ انحراف معياري)

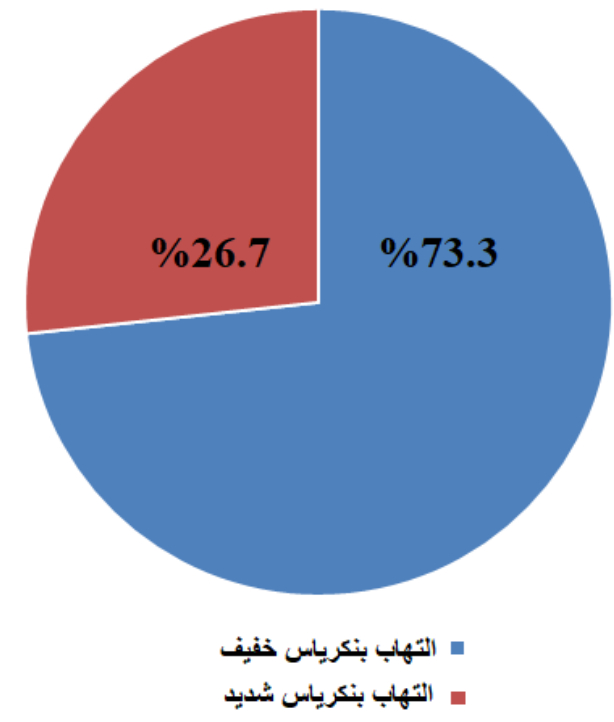
كان متوسط مشعر رانسون لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد المقبولين في المستشفى المعالجين مسبقاً بالستاتينات أصغر بفرق مهم إحصائياً مقارنة بالمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P = 0.003$).

12-2- شدة التهاب البنكرياس الحاد:

اعتمدنا على معايير أتلانتا (Atlanta) ^[32] لتقسيم مرضى التهاب البنكرياس الحاد إلى مجموعتين حسب الشدة (خفيف، شديد). يوضح الجدول (18) والشكل (15) توزع أفراد البحث حسب شدة التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لمعايير أتلانتا.

الجدول (18): توزع أفراد البحث حسب شدة التهاب البنكرياس الحاد وفقاً لمعايير أتلانتا

شدة التهاب البنكرياس الحاد	العدد	النسبة المئوية
خفيف	40	26.7%
شديد	110	73.3%
المجموع	150 مريضاً	100%



الشكل (15): توزع مرضى البحث حسب شدة التهاب البنكرياس الحاد

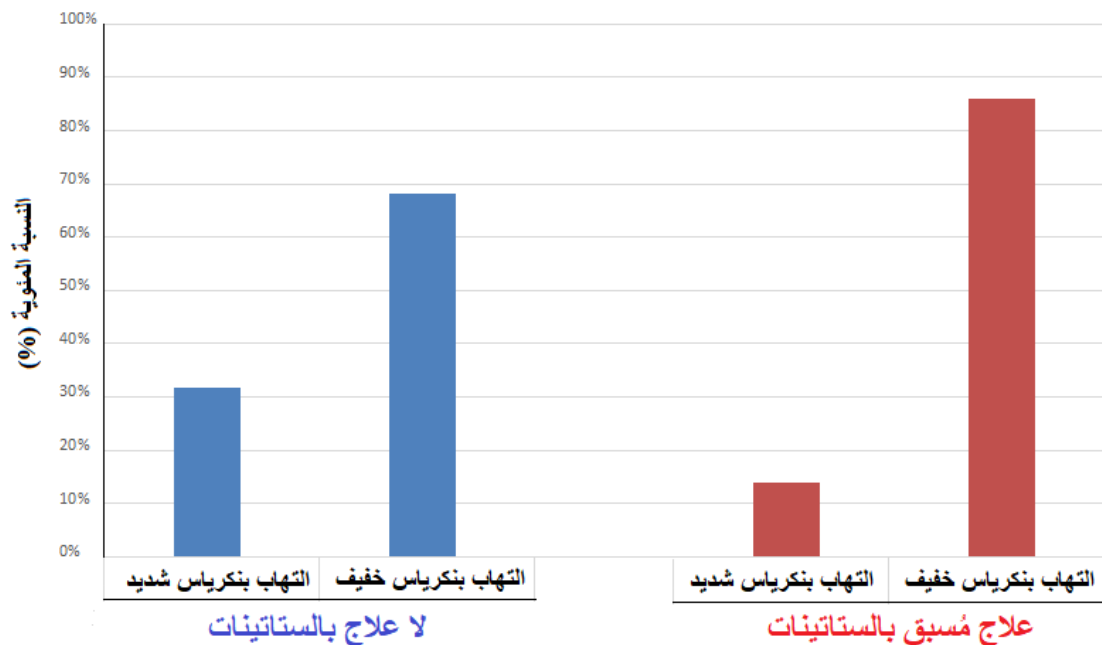
13-2- العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد:

حدث التهاب البنكرياس الشديد لدى 13.9% من مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات ولدى 31.8% من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. يوضح الجدول (19) والشكل (16) تأثير استخدام الستاتينات على شدة التهاب البنكرياس الحاد.

الجدول (19): تأثير الاستخدام المسبق للستاتينات على شدة التهاب البنكرياس الحاد

المتغير	التهاب بنكرياس شديد	التهاب بنكرياس خفيف	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
لا استخدام ستاتينات	34 (31.8%)	73 (68.2%)	-	-	-
استخدام ستاتينات	6 (13.9%)	37 (86.1%)	0.348	0.9 - 0.13	0.03

ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث التهاب البنكرياس الشديد بنسبة أرجحية 0.348 (فاصل ثقة 95%: 0.9 - 0.13) بفرق مهم إحصائياً ($P=0.03$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.



الشكل (16): العلاقة بين استخدام الستاتينات وشدة التهاب البنكرياس الحاد

14-2- نتائج قياس CRP:

بلغ متوسط قياس CRP لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين يستخدمون الستاتينات 37 ± 88.6 مغ/دل بمجال تراوح ما بين 52 - 150 مغ/دل، ومتوسط قياس CRP لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين لا يستخدمون الستاتينات 40.5 ± 91 مغ/دل بمجال تراوح ما بين 39 - 168 مغ/دل. يوضح الجدول (20) مقارنةً لمتوسط قياس CRP وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (20): مقارنةً متوسط CRP وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	t-test	استخدام الستاتينات		المتغير
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.737	0.336	40.5 ± 91	37 ± 88.6	CRP (مغ/دل) (متوسط $\pm$ انحراف معياري)

لم يكن هنالك فرق مهم من الناحية الإحصائية في متوسط قياس CRP بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المقبولين في المستشفى المُعالجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. ($P = 0.737$).

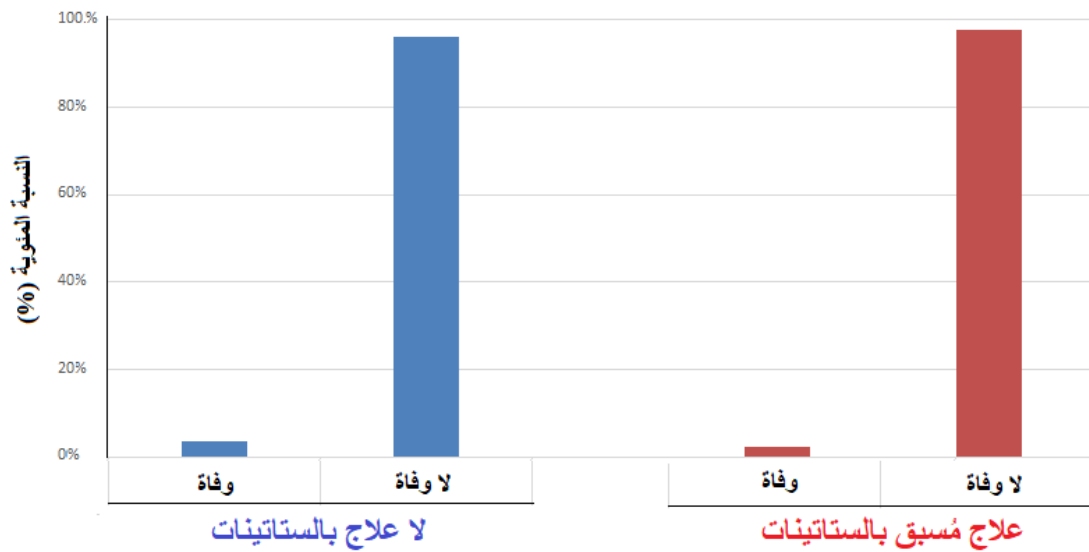
15-2- العلاقة بين استخدام الستاتينات والوفيات:

حدثت الوفاة في المستشفى لدى 2.3% من مرضى التهاب البنكرياس الحاد المعالجين مسبقاً بالستاتينات ولدى 3.7% من المرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات. يوضح الجدول (21) والشكل (17) تأثير استخدام الستاتينات على حدوث الوفاة في المستشفى.

الجدول (21): تأثير الاستخدام المسبق للستاتينات على حدوث الوفاة في المستشفى

المتغير	وفاة في المستشفى	لا وفاة في المستشفى	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
لا استخدام ستاتينات	4 (3.7%)	103 (96.3%)	-	-	-
استخدام ستاتينات	1 (2.3%)	42 (97.7%)	0.61	0.06 - 5.64	0.665

ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث الوفيات بنسبة أرجحية 0.61 (فاصل ثقة 95%: 0.06 - 5.64) ولكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً ($P=0.665$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.



الشكل (17): العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدث الوفاة في المستشفى

16-2 العلاقة بين استخدام الستاتينات ومدة البقاء في المستشفى:

بلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين يستخدمون الستاتينات 3.5 ± 10 يوم بمجال تراوح ما بين 8 - 14 يوم، ومتوسط مدة الإقامة لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الذين لا يستخدمون الستاتينات 5.6 ± 11.8 يوم بمجال تراوح ما بين 7 - 16 يوم. يوضح الجدول (22) مقارنة لمتوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لاستخدام الستاتينات.

الجدول (22): مقارنة متوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لاستخدام الستاتينات

P-value	t-test	استخدام الستاتينات		المتغير
		لا (107 مريض)	نعم (43 مريض)	
0.052	1.957	5.6 ± 11.8	3.5 ± 10	مدة الإقامة في المستشفى (يوم) (متوسط ± انحراف معياري)

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مدة الإقامة في المستشفى بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المقبولين في المستشفى المعالجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات (P = 0.052).

الفصل الثالث: مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية

أظهرت دراستنا تأثيراً وقائياً للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد، من حيث شدة المرض وتطور الاختلاطات الموضعية والجهازية. امتلك المرضى غير المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات الذين أصيبوا بالتهاب البنكرياس الحاد خطراً بلغ أكثر من الضعف بقليل للإصابة بمرضٍ شديدٍ مقارنةً بالمُعالَجين مسبقاً بالستاتينات (31.8% مقابل 13.9%، $P=0.03$). بالرغم من عدم وجود فرقٍ مهمٍ من الناحية الإحصائية في متوسط قياس CRP بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المقبولين في المستشفى المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات، فقد كان متوسطُ مشعر رانسون لدى مرضى التهاب البنكرياس الحاد المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات أصغرَ بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P = 0.003$). ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث الاختلاطات الجهازية بنسبة أرجحية 0.21 (فاصل ثقة 95%: 0.04 – 0.95، $P=0.042$)، وانخفاض حدوث الاختلاطات الموضعية بنسبة أرجحية 0.42 (فاصل ثقة 95%: 0.13 – 1.3، $P=0.133$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.

قُيِّمت الفائدة المُحتملة لخصائص الستاتينات والمضادّة للالتهاب، والمضادّة للأكسدة، والمُعدّلة للمناعة في علاج عددٍ من الحداثّات الالتهابية مثل أمراض القلب، والتصلّب العصيدي، وذات العظم والنقي المزمنة [68]، والخزّاجات [69]، والأورام. هناك حالياً دراسةً مستقبليةً حشديّةً متعدّدة المراكز في كلّ من إسبانيا، وإيطاليا، وكرواتيا، وفنلندا، والسويد مثيرةً للاهتمام لتحليل الاستخدام المزمّن للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد التالي لـ ERCP لم تنشر نتائجها بعد [70].

لطالما كانت العلاقة بين استخدام الستاتينات وحدوث التهاب البنكرياس الحاد قضيةً مثيرةً للجدلٍ لمدةٍ طويلةٍ. أظهرَ تحليل تلوي شملَ ما مجموعه 40 تجربةٍ سريريّةٍ عشوائيةٍ ودراساتٍ حالة – شاهد أجراه

Preiss et al [74] انخفاض خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى المرضى الذين يتناولون الستاتينات. كذلك أظهرت دراسة (Wu et al) [78] سابقاً هذا التأثير الوقائي للستاتينات، وهي دراسة حشدية واسعة في الولايات المتحدة الأمريكية نُشرت في عام 2015. شملت الدراسة 3967859 بالغ من المسجلين في بيانات النظام الصحي في جنوب كاليفورنيا وتمت متابعتهم لمدة 3.4 سنة. وجد الباحثون في تلك الدراسة أن مستخدمي سيمفاستاتين وأتورفاستاتين قد امتلكوا خطراً منخفضاً للإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد (خطر نسبي 0.29 فاصل ثقة 95%: 0.27 - 0.31). بالمقابل، أوضح تحليل تلوي أوروبي عام 2018 أن تقارير الحالة (case reports) المنشورة مؤخراً تشير إلى زيادة خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد لدى متلقي الستاتينات، ومع ذلك، تُظهر دراسات الحالة-الشاهد، الأقل عرضة للتحيز، اتجاهاً نحو التأثير الوقائي للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد [76].

من ناحية التأثير على شدة المرض، لم تجد الدراسات من أوروبا [72] وآسيا [73] تأثيراً مفيداً للستاتينات في النتائج السريرية لالتهاب البنكرياس الحاد. بالمقابل، تتماشى النتائج التي توصلنا إليها مع بعض الأبحاث الأخرى المنشورة والتي اختبر فيها المرضى الذين يستخدمون الستاتينات نوبات أقل شدة من التهاب البنكرياس الحاد. في دراسة (Gornik et al) [79] في كرواتيا عام 2013، وهي دراسة استقبالية حشدية شملت 1026 مريض التهاب بنكرياس حاد من بينهم 92 مريضاً مُعالجين مسبقاً بالستاتينات. كان مستخدمو الستاتينات أكبر عمراً وامتلكوا مشعر كتلة جسم (BMI) أكبر مقارنةً بالمرضى غير المعالجين بالستاتينات. كان التهاب البنكرياس الشديد أكثر انتشاراً في المرضى غير المعالجين بالستاتينات (20.6% مقابل 8.7%، $P = 0.001$).

في دراسة (Shiu et al) [80] في تايوان عام 2015، وهي دراسة حشدية رابعة شملت 94 مريض التهاب بنكرياس حاد من بينهم 31 مريضاً مُعالجين مسبقاً بالستاتينات. بالرغم من عدم وجود فرق مهم من الناحية الإحصائية في متوسط قياس CRP بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المقبولين في

المستشفى المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات، كان مشعر الشدة بالطبقي المحوري أكبر بفرقٍ مهمٍ إحصائياً لدى المرضى غير المُعالَجين بالستاتينات.

في دراسة (Rebollo et al) ^[81] في إسبانيا عام 2019، وهي دراسةً حشديّةً راجعةً شملت 356 مريض التهاب بنكرياس حاد من بينهم 101 مريض (28%) مُعالَجين مُسبقاً بالستاتينات. كان مستخدمو الستاتينات أكبر عمراً، امتلكوا مشعر كتلة جسم (BMI) أكبر، وأمراضاً مرافقةً أكثر مقارنةً بالمرضى غير المُعالَجين بالستاتينات. أظهرت تلك الدراسة تأثيراً وقائياً للستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد، من حيث شدة المرض، وتطور الاختلاطات الموضعيّة، وحدوث متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS). امتلك مرضى التهاب البنكرياس الحاد غير المُعالَجين بالستاتينات خطراً مضاعفاً للإصابة بالتهاب البنكرياس الشديد مقارنةً بمستخدمي الدواء. بالمثل، كانت أرجحية حدوث اختلاطات موضعيّة أعلى بثلاث مرّات بين غير المُعالَجين بالستاتينات مقارنةً بمستخدمي الدواء.

من ناحية بقية النتائج في دراستنا، ترافق استخدام الستاتينات بانخفاض حدوث الوفيات بنسبة أرجحية 0.61 (فاصل ثقة 95%: 0.06 - 5.64) ولكن لم يكن الفرق مهمّاً إحصائياً ($P=0.665$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات، ولم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في متوسط مدّة الإقامة في المستشفى بين مرضى التهاب البنكرياس الحاد المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات ($P=0.052$).

في دراسة (Gornik et al) ^[79]، حدثت الوفيات في المستشفى لدى 25% من مستخدمي الستاتينات مقابل 18.8% من الذين لا يستخدمون الستاتينات دون فرقٍ مهمّ من الناحية الإحصائية ($P=0.471$). امتلك المرضى المُعالَجون مسبقاً بالستاتينات متوسط مدّة إقامة في المستشفى أقلّ مقارنةً بالمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات (21 ± 12 يوم مقابل 24 ± 13 يوم، $P=0.048$).

في دراسة (Shiu et al) [80]، حدثت الوفيات في المستشفى لدى 3% من مستخدمي الستاتينات مقابل 11% من الذين لا يستخدمون الستاتينات دون فرقٍ مهمٍ من الناحية الإحصائية ($P=0.19$). لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في متوسط مدة الإقامة في المستشفى بين مرضى التهاب البنكرياس الحادّ المُعالَجين مسبقاً بالستاتينات والمرضى الذين لا يستخدمون الستاتينات (10 أيام مقابل 11 يوم، $P=0.96$).

في دراسة (Rebollo et al) [81]، لم يؤثر استخدام الستاتينات على حدوث الوفيات بالمقارنة مع عدم استخدامها. ترافق استخدام الستاتينات بانخفاضٍ في مدة الإقامة في المستشفى بنسبة أرجحية 0.62 (فاصل ثقة 95%: -0.33 - 1.18) ولكن لم يكن الفرقُ مهماً إحصائياً ($P=0.278$) بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.

في دراسة (Pulkkinen et al) [82] في فنلندا عام 2014، وهي دراسة مقطعيةً مستعرضةً شملت 461 مريض التهاب بنكرياس حاد كان 22% منهم معالَجاً مسبقاً بالستاتينات. كان التهاب البنكرياس الحاد مجهول السبب أكثر شيوعاً لدى مستخدمي الستاتينات (20% مقابل 7%). لم يؤثر استخدام الستاتينات على حدوث الوفيات أو مدة الإقامة في المستشفى بالمقارنة مع عدم استخدام الستاتينات.

هناك العديد من الآليات المُحتملة التي يمكن من خلالها أن تمارس الستاتينات نشاطاً مضاداً للالتهاب. أولاً، تعدّل الستاتينات هجرة الوحيدات إلى موقع الالتهاب عن طريق تقليل التعبير عن السيتوكينات المقوية للالتهاب ($\text{TNF-}\alpha$ ، إنترلوكين-6، والكيموكينات) [64]. ثانياً، تعمل الستاتينات على تنشيط مجموعة متنوعة من الإنتغرينات (integrins) مثل المستضد-1 المتعلق بوظيفة الخلايا للمفاوية وبالتالي تعديل التصاق وهجرة الخلايا للمفاوية. ثالثاً، تلغي الستاتينات الإفراط في التعبير عن toll-like receptors في الحثّيات الالتهابية [65]. رابعاً، يزيد استخدام الستاتينات من مستويات أديبونكتين

(Adiponectin). يمتلك أديبونكتين خصائص معدلة للمناعة قد تخفف من شدة الالتهاب في السياق الحاد، أظهرت الدراسات السابقة مستويات أعلى من أديبونكتين في المرضى الذين يتناولون الستاتينات [67].

في ظل المفهوم الحالي المتعلق بدور الستاتينات في العديد من الحداثيات الالتهابية، يُضيف بحثنا المزيد من المعلومات الإيجابية حول فوائد الستاتينات في علاج التهاب البنكرياس الحاد. تبرز مجموعة من الأسئلة الأخرى. هل أن الإعطاء المزمّن فقط للستاتينات مفيد، أم هل يمكن وصف الستاتينات عند قبول مرضى التهاب البنكرياس الحاد من أجل تخفيف شدة الهجمة؟ هل يمكن إضافة الستاتينات لمرضى التهاب البنكرياس الحاد الصفراوي بعد التخريج قبل استئصال المرارة لمنع المزيد من النوبات الشديدة؟ هل هناك أي مزايا أخرى يمكن الحصول عليها من تلقي الستاتينات في التهاب البنكرياس الحاد؟ هناك، بلا شك، أبحاث مهمة يجب إجراؤها في مجال الستاتينات و التهاب البنكرياس الحاد، وينبغي الإجابة على العديد من الأسئلة بدراسات كبيرة محكمة.

تملكُ دراستنا هذه العديد من القيود:

أولاً، لم توثق الدراسة الجرعة الدقيقة والمدة الإجمالية لاستخدام الستاتينات، تم التأكد من استخدام الدواء من خلال الوصفة الطبية المزمّنة للمرضى.

ثانياً، لم ندرس بشكل منفصل الأنواع المختلفة للستاتينات، حيث عُدت جميعها في المجموعة نفسها.

أخيراً، لم نأخذ في الحسبان الأدوية الأخرى التي يستخدمها المرضى ويمكن أن تؤثر لاحقاً على تطور المرض.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

أظهرت دراستنا أنَّ الاستخدام المزمّن للستاتينات وإن لم يؤثر على معدّل الوفيات أو مدّة الإقامة في المستشفى فإنّ من شأنه أن يعدّل المسار السريريّ لالتهاب البنكرياس الحادّ ويجعل الهجمة أقلّ شدةً.

هناك ما يبرّر إجراء دراساتٍ استقباليّةٍ معشاةٍ متعدّدة المراكز من أجل تقييم هذه النتائج التي توصلنا إليها.

أكثر من ذلك، ينبغي إجراء مزيدٍ من البحثٍ لتحديد ما إذا كان نوعُ الستاتين، أو جرّعته، أو مدّة العلاج تؤثر في الخصائص المضادّة للالتهاب ليس فقط في التهاب البنكرياس الحادّ ولكن في العديد من الحالات السريريّة الأخرى (مثل التهاب البنكرياس الحادّ المتكرّر، التهاب البنكرياس الحادّ على أرضيّة التهاب البنكرياس المزمّن).

مع عدم وجود علاجٍ نوعيّ متاحٍ حالياً لالتهاب البنكرياس الحادّ، يبرز التفكير فيما إذا كان يمكن إعطاء الستاتينات عند القبول لمرضى التهاب البنكرياس الحادّ من أجل تقليل خطورته.

المراجع

1. Agur AMR, Lee MJ, Grant JCB. *Grant's Atlas of Anatomy*. 13th ed. London, UK: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
2. Singla A, Csikesz NG, Simons JP, et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2006. *HPB (Oxford)*. 2009 Aug. 11(5):391-7.
3. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Supplement 3: iii1-9.
4. Krishna SG , Kamboj AK, Hart AP, et al . the changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalization . a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis . *pancreas* 2017;46:482-488 .
5. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. *Pancreatology* 2017;17:32-40.
6. Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *ClinGastroenterolHepatol* 2007; 5:75
7. 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.
8. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005; 41:738.

9. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, et al, for the North American Pancreatic Study Group. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008. 8(4-5):520-31.
10. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6:379.
11. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg* 1991; 78:1196.
12. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:356.
13. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci* 1994; 308:173.
14. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7197.
15. Pancreatic Surgery Group, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer in China (2014). *Chin J Surg* 2014;53:50–53.
16. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020;396:726–734.
17. Li H, Qian Z, Liu Z, Liu X, Han X, Kang H. Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2010 Jun. 25(2):225-9.
18. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15; 1416

19. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140
20. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 18-31
21. Forsmark CE, Baillie J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 257-285
22. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 848-855
23. Wang, Y., Li, L. "Predictive values of C-reactive protein for the therapeutic effects of ulinastatin combined with somatostatin in severe acute pancreatitis and for the severity of gastrointestinal failure". *Experimental and Therapeutic Medicine* 16.4 (2018): 3165-3171.
24. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT, et al. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol* 2017;90:20170224.
25. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020;396:726–734.
26. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, et al. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997; 203:773
27. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *GastrointestEndosc* 2002; 55:17.
28. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126:715.

29. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ* 2019;367:l6227.
30. Kim YJ, Kim DB, Chung WC, Lee JM, Youn GJ, Jung YD, Choi S, Oh JH. Analysis of factors influencing survival in patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Aug;52(8):904-908.
31. Vandenbrande J, Verbrugge L, Bruckers L, Geebelen L, Geerts E, Callebaut I, Gruyters I, Heremans L, Dubois J, Stessel B. Validation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and IV Score in COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract.* 2021 Jun 19;2021:5443083
32. Li Fei, Cai Shouwang, Cao Feng, et al. on behalf of the Chinese Pancreatic Surgery Association Guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China. *Journal of Pancreatology: June 2021 - Volume 4 - Issue 2 - p 67-75.*
33. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018 Mar. 154(4):1096-101.
34. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut.* 2001 Jan. 48(1):62-9
35. Satish Ramkumar, Ajay Raghunath and Sudhakshini Raghunath. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:631_639.
36. Ness GC, Zhao Z, Lopez D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys* 1996; 325:242.

37. Conde K, Vergara-Jimenez M, Krause BR, et al. Hypcholesterolemic actions of atorvastatin are associated with alterations on hepatic cholesterol metabolism and lipoprotein composition in the guinea pig. *J Lipid Res* 1996; 37:2372.
38. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152.
39. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm (Accessed on March 15, 2013)
40. Barter PJ, Brandrup-Wogensen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010; 51:1546.
41. Rosenson RS, Brewer HB Jr. New challenges for HDL-modifying therapies as a strategy to lower cardiovascular disease events in statin-treated patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29:1.
42. Dart A, Jerums G, Nicholson G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 80:39.
43. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012.
44. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370:1781.
45. Riaz H, Khan AR, Khan MS, et al. Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Controlled Trials on the Prevalence of Statin Intolerance. *Am J Cardiol* 2017; 120:774.

46. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56:374.
47. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102:52.
48. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111:3016.
49. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:943.
50. Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, et al. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *Am J Cardiol* 2014; 113:2018.
51. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327:788.
52. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:604.
53. Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-week rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in patients with a previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2009; 103:393.
54. Drugs for lipids. *Treat Guidel Med Lett* 2008; 6:9.
55. Karp I, Behloul H, Leloirier J, Pilote L. Statins and cancer risk. *Am J Med* 2008; 121:302.

56. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99:32.
57. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. PLoS One 2012; 7:e29849.
58. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169:1658.
59. Chopra V, Rogers MA, Buist M, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. Am J Med 2012; 125:1111.
60. van den Hoek HL, Bos WJ, de Boer A, van de Garde EM. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. BMJ 2011; 343:d7281.
61. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. CMAJ 2012; 184:E367.
62. Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2000; 30:980.
63. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. JAMA 2012; 308:804.
64. Arefieva TI, Filatova AY, Potekhina AV, Schinova AM "Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins)" *Biochemistry* 2018;83(8):874-89.

65. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. "Effect of statins on tolllike receptors: a new insight to pleiotropic effects." *Pharmacol Res.* 2018 Sep;135:230-238.
66. Araki H, Nishihara T, Matsuda M, et al. Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet. *Gut.* 2008; 57:1431–1440.
67. Chrusciel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis.* 2016;253:194–208.
68. Lin H-F, Liao K-F, Chang C-M, Lin C-L, Lai S-W. "Statin use correlates with reduced risk of chronic osteomyelitis: a nationwide case-control study in Taiwan." *Current Medical Research and Opinion* 2017; 33(12): 2235-2240.
69. Liao KF, Cheng KC, Lin CL, Lai SW." Statin Use Correlates with Reduced Risk of Pyogenic Liver Abscess: A Population-Based Case-Control Study" *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121(2): 144-149.
70. Korpela T, Cárdenas-Jaén K, Archibugi L, Poropat G, Maisonneuve P, Arcidiacono PG, et al "Chronic use of statins and risk of post-ERCP acute pancreatitis (STARK): Study protocol for an international multicenter prospective cohort study". *Dig Liver Dis.* 2018 Dec;50(12):1362-1365.
71. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. "Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review." *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5(6):648-61.
72. Pulkkinen J, Kastarinen H, Kiviniemi V, Jyrkkä J, Juvonen P, Rätty S, et al., "Statin use in patients with acute pancreatitis and symptomatic gallstone disease." *Pancreas.* 2014 May;43(4):638- 41.

73. Shiu SI , Su PF , Jang LH , Lee BJ , Wang CY. "Prior statin use and the outcomes in patients with first-attack acute pancreatitis: A retrospective cohort study." *Eur J Intern Med*. 2015 Jul;26(6):425-8.
74. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al., "Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis." *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):804-11.
75. Lee PJ, Modha K, Chua T, Chak A, Jang D, Lopez R, et al., "Association of Statins With Decreased Acute Pancreatitis Severity: A Propensity Score Analysis." *J Clin Gastroenterol*. 2018 Sep;52(8):742-746.
76. Poropat G, Archibugi L, Korpela T, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E, Capurso G. "Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis-A meta-analysis of observational studies." *United Eur Gastroenterol J*. 2018 Oct;6(8):1206-1214.
77. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-128.
78. Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut* 2015 Jan;64(1):133e8.
79. Ivan Gornik, Vladimir Gasparovic, Nina Gubarev Vrdoljak, Arta Haxiu, Boris Vucelic. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis - A cohort study. *Pancreatology* 13 (2013) 196e200.
80. Shiu S-I, et al, Prior statin use and the outcomes in patients with first-attack acute pancreatitis: A retrospective cohort study, *Eur J Intern Med* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.002>.
81. María Lourdes Ruiz-Rebollo, Ma Fe Munoz-Moreno, Agustín Mayo-Isacar, María Antonia Udaondo-Cascante, Reyes Busta Nistal. Statin intake can decrease acute pancreatitis severity. *Pancreatology* 19 (2019) 807e812.

82. Jukka Pulkkinen, Helena Kastarinen, Vesa Kiviniemi, Johanna Jyrkka, Petri Juvonen, Sari Raty, and Hannu Paajanen. Statin Use in Patients With Acute Pancreatitis and Symptomatic Gallstone Disease. *Pancreas* 2014;43: 638Y641.

(Abstract)

Background: Acute Pancreatitis is one of the leading gastrointestinal conditions requiring hospitalization. Statin treatment was shown to be associated with improved outcomes in several inflammatory conditions.

Aim: This study was designed to evaluate the effects of statin therapy on the course and outcome of acute pancreatitis.

Materials and methods: This prospective cohort cross-sectional study was conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between January 2020 and January 2021.

Statin intake on admission as well as age, sex, etiology of acute pancreatitis, Ranson's score, radiological data and admission CRP were recorded.

Outcome parameters were severity of acute pancreatitis, systemic complications, local complications, hospital length of admission, and death.

Results: Inclusion criteria were met for 150 patients of whom 43 (28.7%) were taking statins. Statin users were older. Hypertension and Diabetes mellitus were more common among statin users. Severe disease was more common in the no-statin group than in statin group (31.8% vs. 13.9% respectively). Analysis showed less risk of suffering from severe acute pancreatitis (OR 0.348 95% CI 0.13-0.9, $p=0.03$) and less risk of developing systemic complications (OR 0.21 95%CI 0.04 – 0.95, $p=0.042$)

among statin consumers, with a tendency towards less local complications. The results showed no significance in the overall mortality rate, hospitalization days, and CRP level.

Conclusion: Patients taking statins who suffer from an episode of acute pancreatitis are more likely to follow a mild course and have a lower risk of developing systemic and local complications. Further studies are needed to evaluate possible therapeutic use of statins in acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, outcome, severity, statins

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine



Association of Statins with Decreased Acute Pancreatitis Severity

**Scientific Research Prepared To Obtain A Master
Degree In Internal Medicine**

By:

Dr. Rahaf Zaid Al jammal

Supervisor:

Prof. Dr. Mazen Masry Zada

Year 2023