



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

المشعرات التنبؤية غير الغازية لوجود التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي (الناش)
عند مرضى الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي المثبت نسيجيا

**Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in
patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver
disease**

برئاسة

بإشراف

أ.د رائد ابو حرب

أ.د.مازن مصري زاده

إعداد

د . رائدة جودت صوان

العام الدراسي 2016

إهداء

إهداء إلى وطني الحبيب الجريح...

وطني الذي تفتح حب العطاء في قلبي بين احضانه..

وطني العطاء.. وطني الحب .. وطني كل الأوطااااااااان...

إهداء:

الى السند الذي دعمني خطوة بخطوة ..

حلمه وسعيه الدؤوب لينهض بي إلى منصة التميز..

لم يتوانى لحظة عن دعمه المادي والمعنوي.. وبذله جهداً ومالاً ووقتاً وحباً وحناناً..

مهما فعلت لن أوفيك جزءاً من تفانيك الذي أثمرته حباً فينا..

سندي أبي

رمز العطاء والتفاني والإخلاص ..

الأنثى الجبارة الحنونة التي تقطع من ألمها لتزرع فينا الأمل بصمت..

شجرة مثمرة بالحب .. أنتى افلاطونية بجدارة..

لولا تفانيك وتعبك وسهرك معي ودعمك لقلبي بكل لحظة .. ما وصلت إلى النجاح
الذي أعزوه إلى الله ولقلبك الدافئ..

عشقی اُمی

شقيقات الروح .. نصفى الآخر .. مصدر سعادتي .. وسر ابتسامتي..
كنتم وما زلت معي خطوة بخطوة منذ شقت جفوني للحياة ..
عيني اليمنى , وضلعي الثابت في سواد أيامي..
قطعة من حزن أمي.. وما زلت أعظم ما أعشق ...

شقيقاتي

كتفي الصلب بعد أبي ..
سندي القوي في عز محنتي...
صديق العمر.. وشغفي الجميل ...
قطعة قلبي الحنونة الصلبة ...

عزي أخي

يطيب العيش رغداً برفقتكم ..
وللحياة ألوان أنقى وأبهى بوجودكم..
إخوة لي لم تلدهم أمي..
كأوتار القيثارة .. تعزفون بقلبي لحن السعادة ..
قلوبكم وطن .. وروحكم سكن لأفراحي وأحزاني...

صديقاتي

ما تلكأتم يوماً عن دعمنا بأدق تفاصيل العلم والنصح الفاضل..
بذلكم وتفانيكم لتتهضوا بنا جيلاً من الأطباء.. جيلاً قادراً على النجاح والعطاء
بتميز ..

لكم كل الفضل...
وتنحني إليكم قبعة الاحترام وداً... أعزكم الله بفضله ...

أساتذتي الكرام

وأخيراً....

إهداء... ..

إلى قيس النور الذي أوقد لي طريق الأمل بحياة تتألق بالنجاح .. والتميز ..
والعطاء بكل ود ..

فهرس المحتويات

7	 الدراسة النظرية:
8	 تشريح وفيزيولوجيا الكبد
16	 أربطة الكبد
18	 تعصيب الكبد
19	 وظائف الكبد
21	 تحليل وظائف الكبد
25	 الفيريتين
27	 تشحم الكبد
29	 داء الكبد الشحمي اللاكحولي NAFLD
31	 الآلية الامراضية لل NAFLD
34	 اسباب وعوامل ال NAFLD
38	 اعراض ال NAFLD
41	 علاج ال NAFLD
47	 التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH
48	 اسباب التهاب الكبد الشحمي NASH
50	 اعراض NASH
50	 تشخيص ال NASH
53	 السير المرضي لل NASH

54	 علاج التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي
56	 تشمع الكبد
57	 اعراض تشمع الكبد
61	 الفيزيولوجيا المرضية لتشمع الكبد
64	 درجات تشمع الكبد
64	 تشخيص التشمع
67	 المعالجة
69	 الدراسة العملية
70	 مخطط البحث
74	 الدراسة الاحصائية
107	 النتائج الاحصائية
109	 الحكم الاحصائي
110	 المناقشة
112	 المقارنة مع الدراسات العالمية
113	 الخلاصة
113	 التوصيات
116	 المراجع

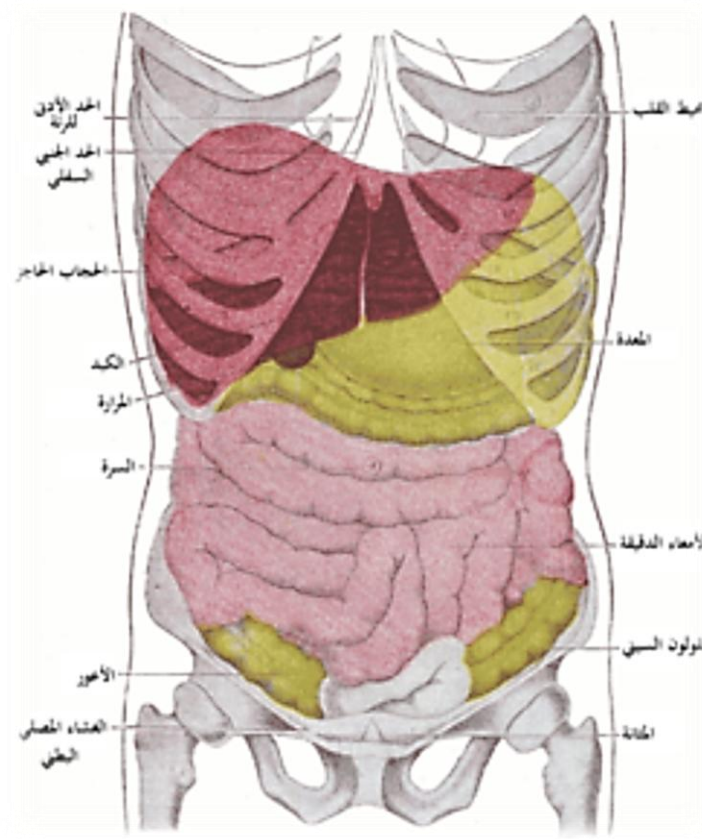
الدراسة النظرية

الفصل الأول

تشرح وفيزيولوجيا الكبد

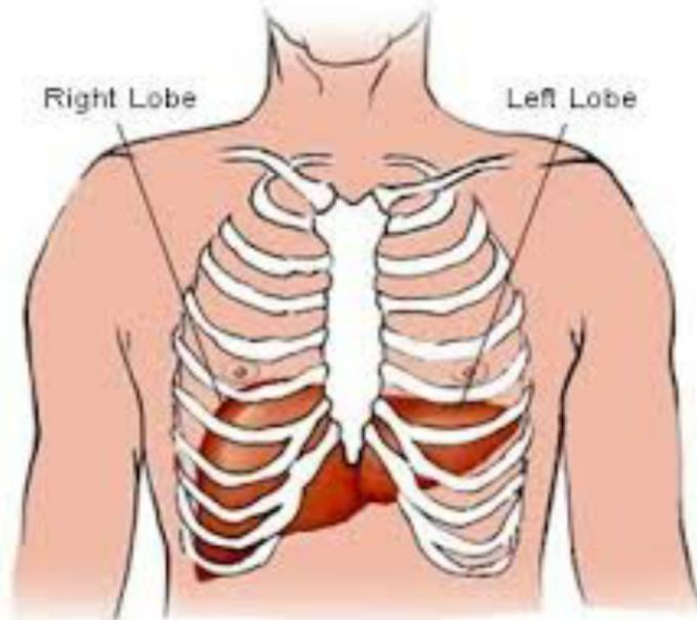
1. مقدمة

يعتبر الكبد أكبر غدة في جسم الإنسان ، وهو يقع في القسم العلوي من تجويف البطن ، من ناحية اليمين ويشغل كل المراق الأيمن وجزء من الشرسوف والمراق الأيسر، يبين الشكل (1) موقع الكبد في الجسم.

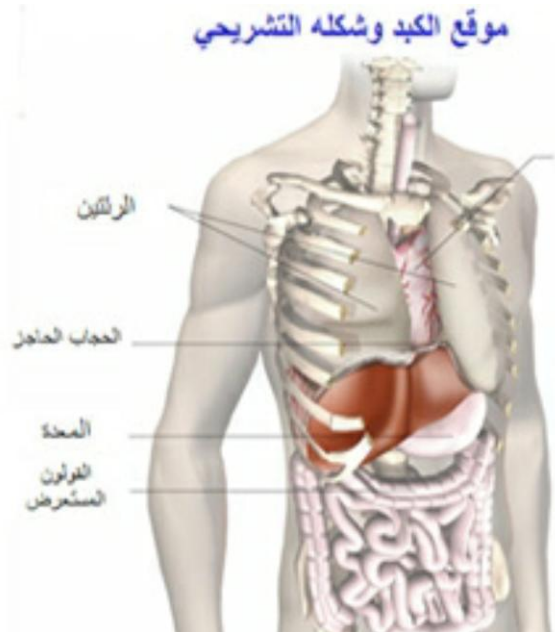


الشكل (1) موقع الكبد في الجسم

تحميه الأضلاع الأخيرة من القفص الصدري من الرضوض، ويتوضع تحت الحجاب الحاجز، الذي يفصله عن الرئة والقلب. فوق المعدة والأمعاء. الشكل (2-3)



الشكل (2) يبين توضع الكبد بالنسبة للاضلاع والقفص الصدري



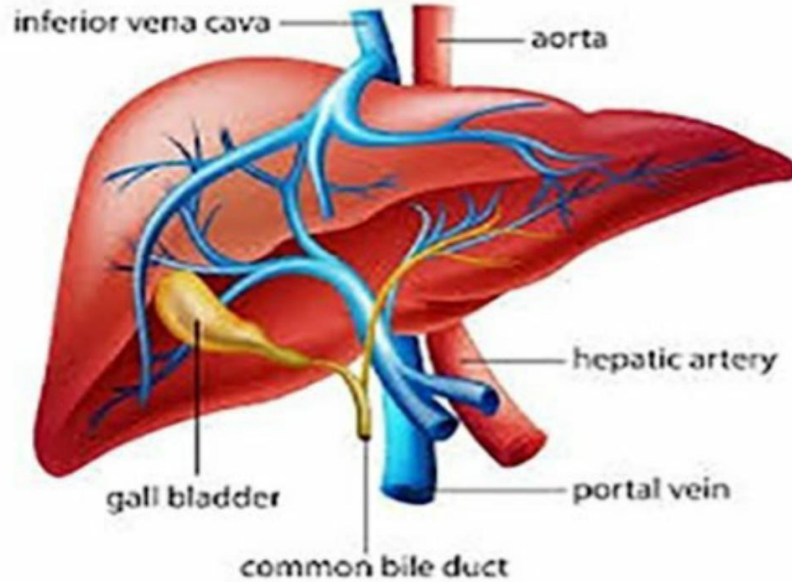
الشكل (3) يبين موقع الكبد وشكله التشريحي

يحافظ الكبد على موقعه من خلال انعكاسات الصفاق البريتواني، ويستند من الخلف على جسم الفقرات الثلاث الصدرية الأخيرة .

يوزن الكبد وسطيا حوالي 1500/غ ويختلف وزنه من شخص لآخر وكذلك حسب الجنس حيث يزن 1400/ غ عند الاناث و 1800/ عند الذكور ، ويشكل تقريبا 2-3% من وزن الجسم

التروية الدموية:

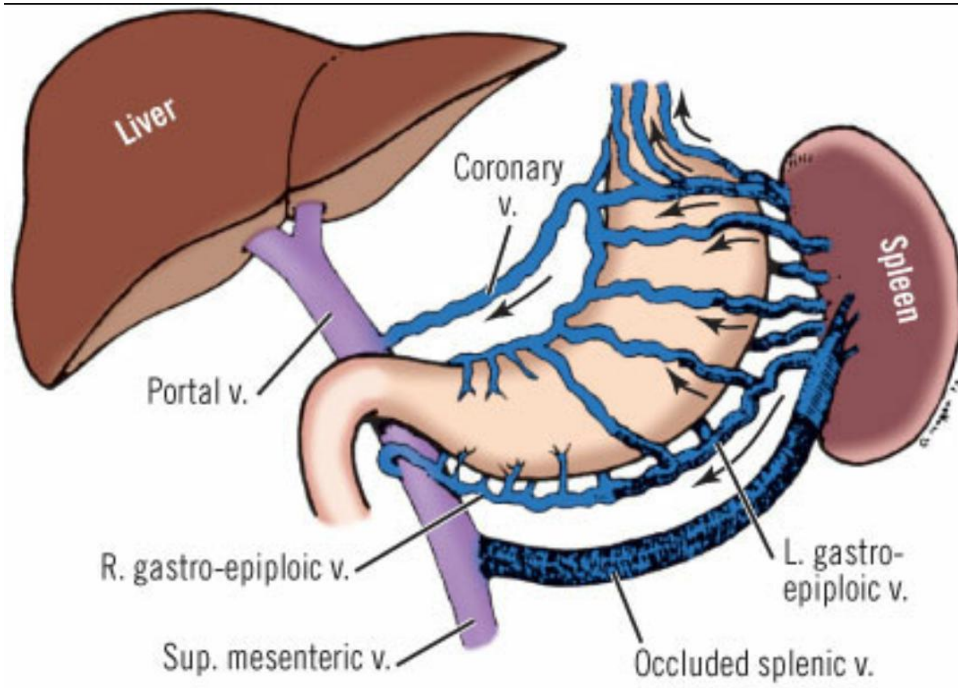
يتروى الكبد من الشريان الكبدي ووريد الباب



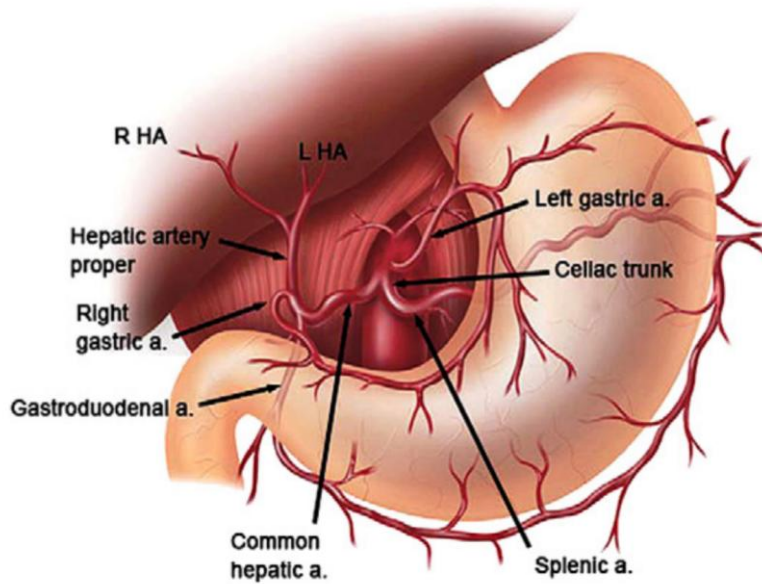
الشكل (4) يبين الشريان الشريان الكبدي ووريد الباب والشريان الابهري والوريد الاجوف العلوي

يتلقى الكبد ترويته من مصدرين هما:

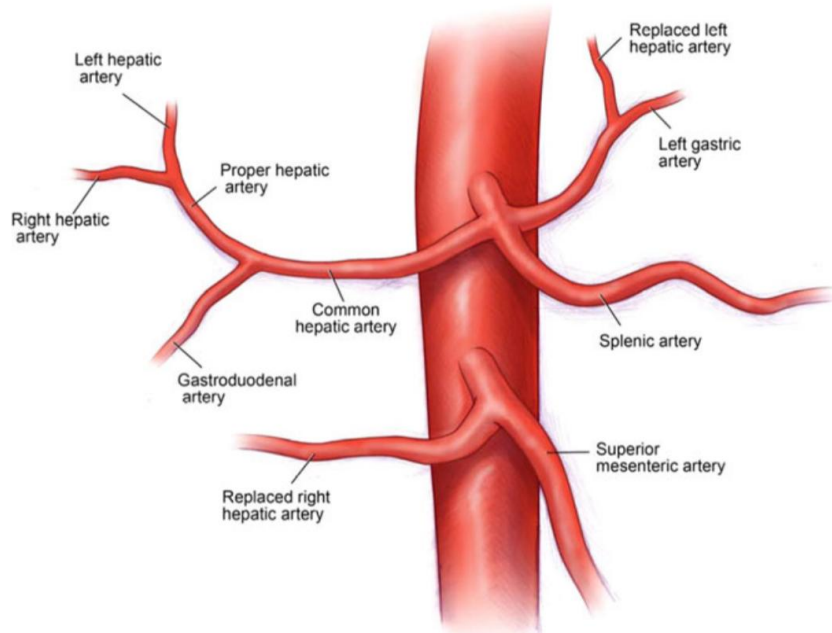
- 80% يصله بواسطة وريد الباب :
يتم تشكيل الوريد البابي من قبل اتحاد الوريد الطحالي مع المساريقي العلوي مع الوريد المساريقي الخلفي الذي ينزحالى الوريد الطحالي .الشكل(5)
- الباقي 20% (الدم المؤكسج) يصله من الشريان الكبدي الذي يعتبر فرع من فروع الشريان الزلاقي جنبا الى جنب مع شرايين المعدة الايسر والشريان الطحالي .
(الشكل 6-7)



الشكل (5) يبين وريد الباب واتصاله مع الوريد الطحالي والمساريقي

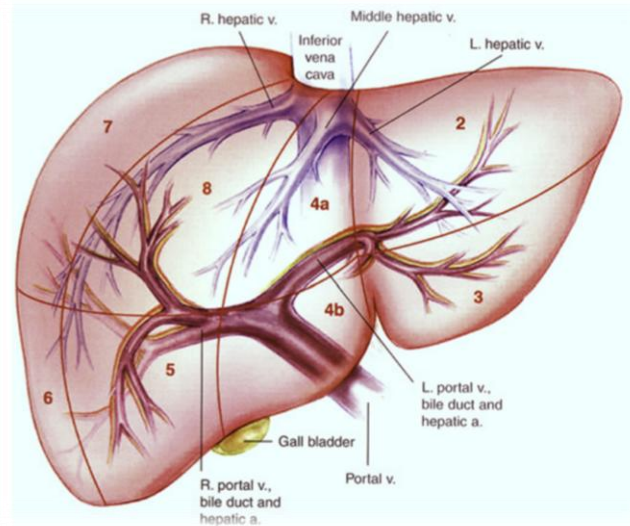


الشكل (6) يبين الشريان الكبدي والشريان الطحالي والشرايين المعدية والشريان الزلاقي



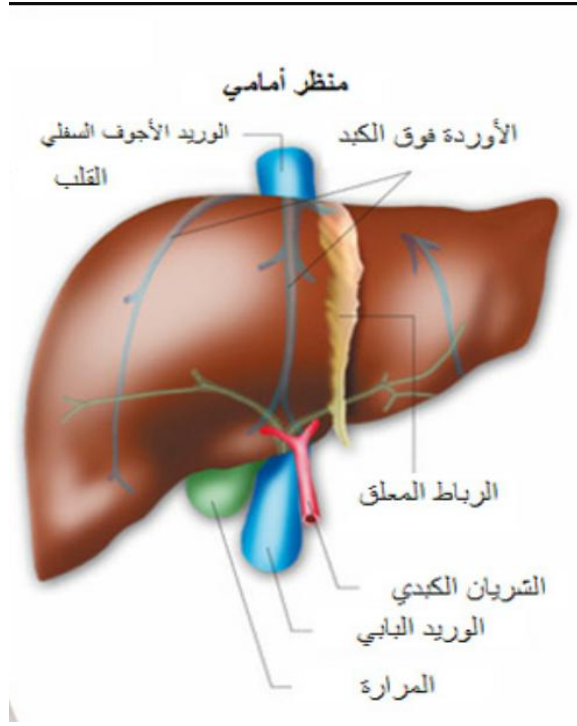
الشكل (7) يبين الشريان الكبدي وفروعه اليمين واليسر والشريان المعدي والطحالي

ينزح الدم الوريدي من الكبد الى الوريد الاجوف السفلي عبر الوريدين الكبديين اليمين واليسر وبواسطة بعض الاوردة الصغيرة.



الشكل (8) يبين وريد الباب الوريدين الكبديين اليمين واليسر

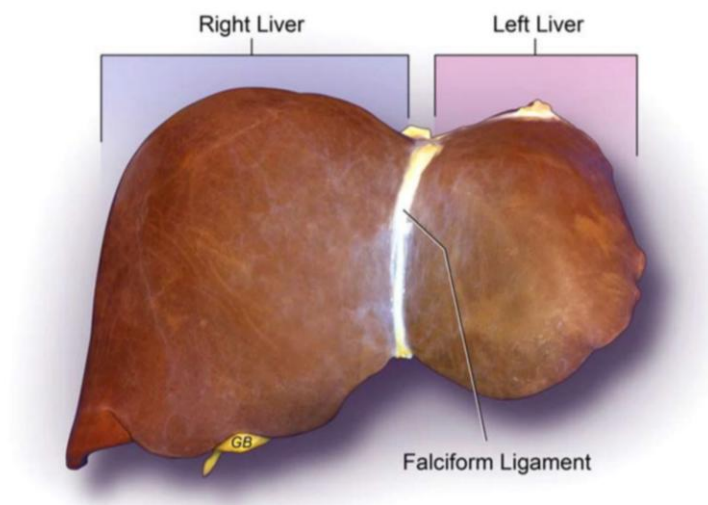
والوريد الاجوف السفلي



الشكل (9) يبين الأوردة فوق الكبد والوريد الأوجوف السفلي والوريد البابي

مورفولوجية الكبد:

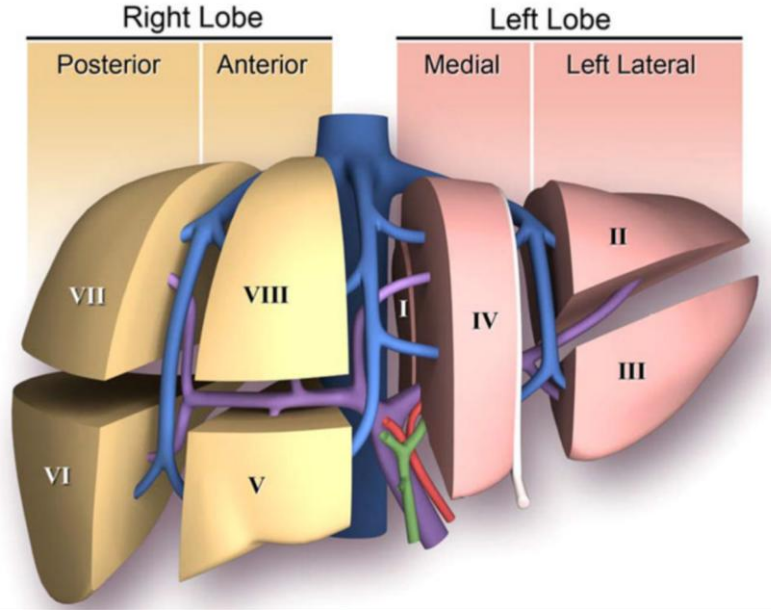
الكبد لديه فصين ، وصف بطريقتين من خلال تشريح مورفولوجي وتشريح وظيفي. خارجيا ينقسم الكبد عن طريق الرباط المنجلي الى الفص الايمن وهو الاكبر، والفص الأيسر وهو الاصغر .الشكل (10)



الشكل (10) يبين الفص الايمن والايسر للكبد والرباط المنجلي

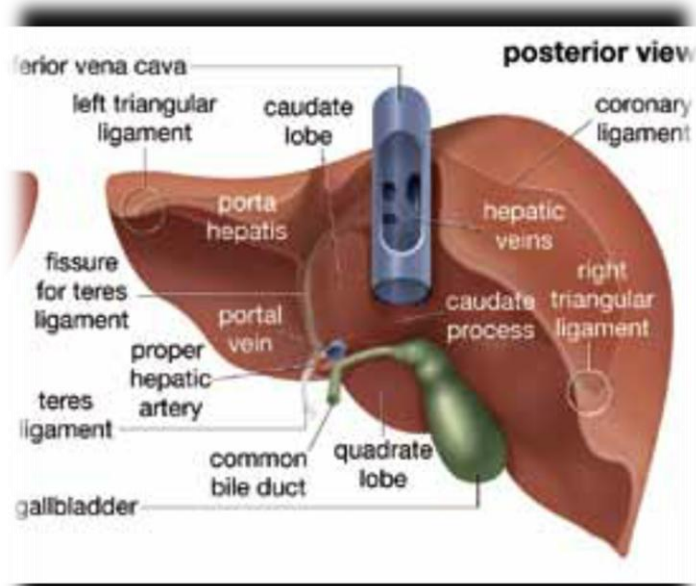
- كما ان له وجهان:

- 1 -الوجه الحجابي : ويمكن تقسيمه الى علوي - امامي - ايمن -خلفي. والتي تشكل مجموعها الوجه المنطبق على الحجاب الشكل (11)

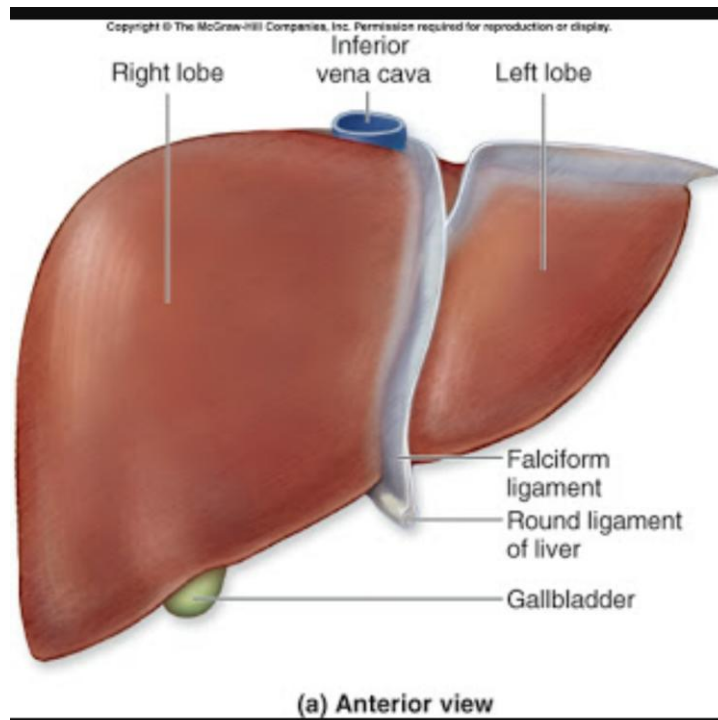


الشكل (11) يبين الفص الايمن والايسر والوجه الامامي والخلفي

- 2 -الوجه الخلفي :السفلي والحشوي , والمفصول بحدود غير واضحة عن الجزء الخلفي للوجه الحجابي.الشكل (12)



الشكل (12) يبين الوجه الخلفي والحشوي للكبد



الشكل (13) يبين الوجه الامامي للكبد والرباط المنجلي والرباط المدور
والفص الايمن والايسر للكبد

أربطة الكبد:

يتثبت الكبد في موضعه بواسطة اربطة هي:

1 الرباط المنجلي:

يعلق الكبد الى الجدار الامامي للبطن , قاعدته تحتوي على الرباط المدور الذي لديه بقايا من الوريد السري. الشكل (9-10-13).

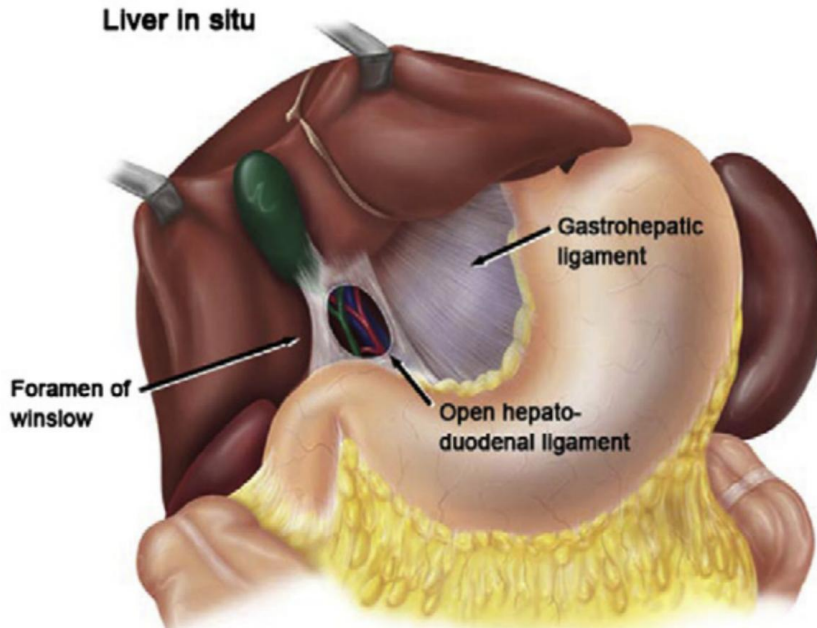
ينشأ بالقرب من السرة ويمتد على الجانب الامامي من الكبد في التماس مع الشق السري ويمتد على طول السطح الامامي للكبد , يمتزج مع الصفاق البريتواني المغطي ليصبح الرباط الأمامي لجزء الرباط الايمن والايسر التاجي, هذا ويعتبر الرباط المنجلي هو الاساس في الجراحة.

2 -الاربطة الكبدية المدورة:

هي التي تمثل تليف الوريد السري الايسر. الشكل (13)

3 الرباط الكبدي المعدي والرباط الكبدي العفجي :

يمثلان جزآن من الثرب الصغير يمتد من الانحناء الصغير للمعدة والعفج القريب الى الكبد, وهما يحتويان على الشريان الكبدى ,والوريد البابى ,والقناة الجامعة .



الشكل (14) يبين توضع الكبد والرباط الكبدى المعدي والرباط الكبدى العفجي

تعصيب الكبد :

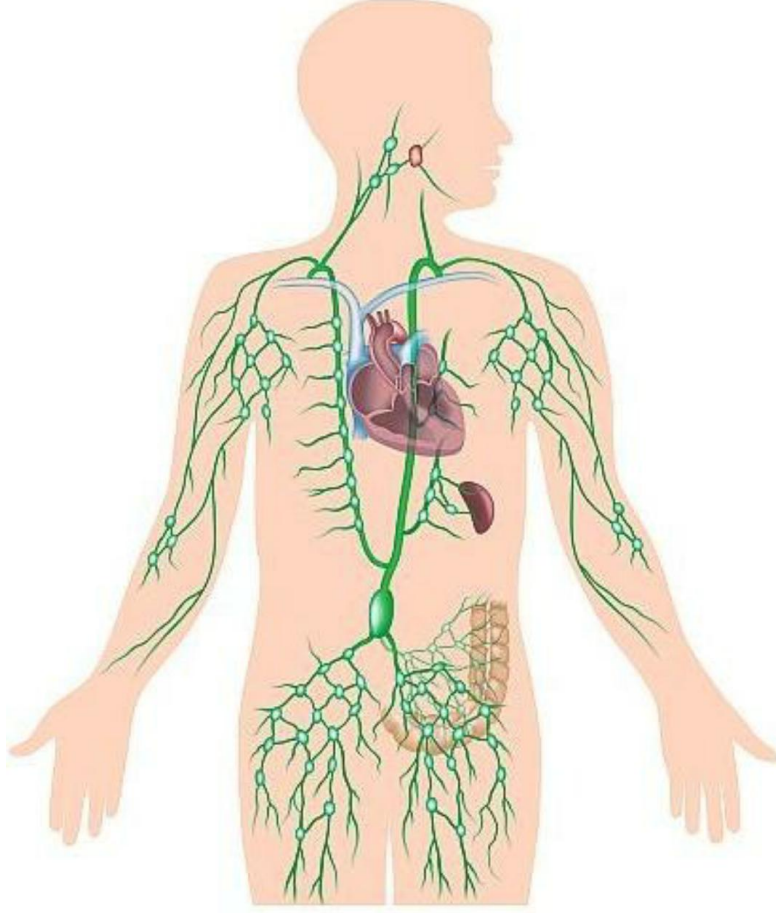
يتم تعصيب الكبد من الضفيرة الزلاقية والفروع المعدية للجذوع المبهمية ،ويبدو أن الالياف الحسية في العصب الحجابي الايمن تصل المرارة وقنواتها الصفراوية. الشكل(17)



الشكل (17) يبين تعصيب الكبد والصفيرة الزلاقية

الاعوية اللمفاوية:

تنشأ : إما عبر السرة الكبدية لتصب في العقد اللمفية ضمن الثرب الصغير, أو تمر من الباحة العارية عبر الحجاب الحاجز الى العقد الصدرية.
ان لمف الكبد يشكل نصف اللف المنقول بواسطة الصدرية.



الشكل (18) تبين الاوعية اللمفاوية للجسم والقناة الصدرية

وظائف الكبد

يلعب الكبد دور اساسي في الاستقلاب وعدد من وظائف الجسم , فهو مسؤول عن تصنيع الكثير من المواد الكيميائية الهامة في الجسم مثل (المادة الصفراء -عصارة المرارة- والتي يفرزها في الامعاء لتقوم بتكسير ما يأكله الإنسان من دهون).

و يعد الكبد مسؤولا عن تصنيع بعض الهرمونات , وفيتامين د, وعن تصنيع الاحماض الامينية ومادة الكوليسترول, بالإضافة الى تصنيعه الكثير من البروتينات المهمة مثل (بروتين الالبومين) الذي يلزم في ضبط توازن الماء في الجسم, وبروتينات اخرى تلك التي تلزم في عمليات التخرثر مثل الفيبرينوجين, وكذلك التي تنقل الحديد في الدم .

وهو يصنع البروتينات الشحمية المصنوعة من الكوليسترول وثلاثي الغليسريد والشحميات الفوسفورية والبروتينات.

من ناحية أخرى يعد الكبد مركز التخزين في الجسم , فهو يخزن النشويات لتوفيره في احتياج الجسم له, ولاستيعاب ارتفاع السكر في الدم , لذا فهو مسؤول عن تنظيم مستوى السكر في الدم, إذ ان كل زيادة عن حاجة الجسم يخزنها كنشاء حيواني (غليكوجين) ليحوله لسكر عند الحاجة, ويتم اختزان الدهون فيه , وذلك لتكسيرها وتحويلها إلى كوليسترول. واستعمالها عند حاجة الجسم, بالإضافة إلى البروتينات والكربوهيدرات, والفيتامينات التي تذوب في الدهون فيتامينات (A, D, E, K) والفولات وفيتامين B12 والمعادن كالححاس والحديد .

كما يعمل كمركز تخزين للغليكوجين ومركز تصنيع لبروتينات المصورة (البلازما) الدموية (وان حدوث نقص في مخزون الكبد يشعر الانسان بالضعف وعدم قدرته على اداء وظائفه) كما ان للكبد دور في عمليات الهضم , وتخزين الطاقة في الجسم .

كذلك يعد مسؤولا عن التخلص من الأمونيا عن طريق تحويلها إلى يوريا التي تفرز بالكلى مع البول, وفي حالة مرض الكبد الشديد تتراكم الامونيا في الدم. اضافة الى ذلك فهو يلعب دور كبير في توازن الهرمون الذكري (التستوستيرون), والاثوي (الاستروجين).

وفي حالة تليف الكبد المزمن ثمة خلايا يظهر على المريض فتظهر عليه علامات الانوثة توجد خلايا من نوع ثاني في الكبد غير الخلايا الكبدية, وهي خلايا كوبفر والتي تختص بميللي:

1 عملية التخلص من جميع كريات الدم الحمراء القديمة .

2 كما تقوم هذه الخلايا بعملية التحطيم لجميع النفايات التي تقوم برميها خلايا الجسم مع الميكروبات

• الكبد هو الوحيد في جسم الانسان الذي تنقسم خلاياه وتعاود التكاثر فمثلا لو جرح الكبد او قطع

جزء منها او تلف جزء منها حتى ثلثها فان الخلايا الباقية تنقسم حتى تعوض الجزء المفقود

وعندها تتوقف عن الانقسام . وهذه هو حجر الاساس في عملية زراعة الكبد.

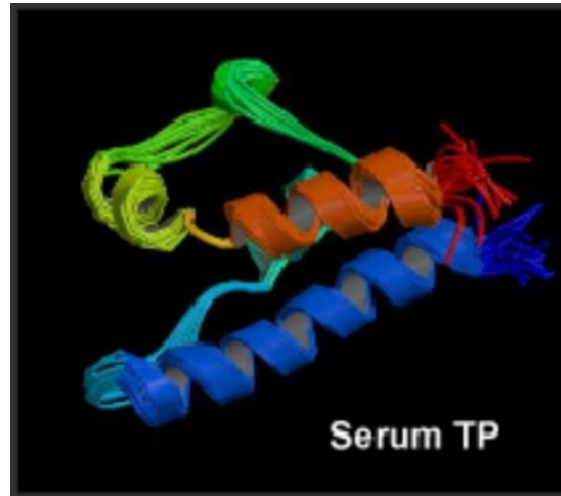
تحليل وظائف الكبد

يتم تقسيم وظائف الكبد الى 3 وظائف رئيسية:

• وظائف تعتمد على قدرة الكبد التصنيعية

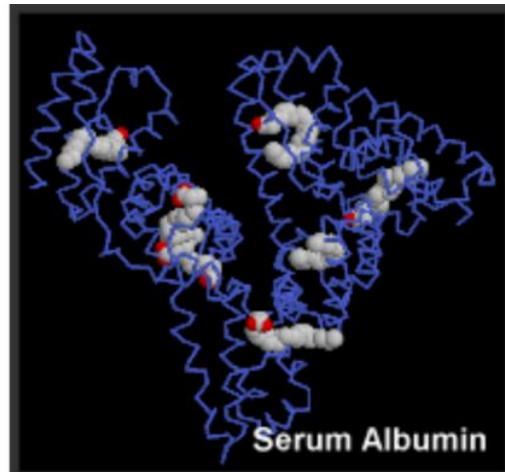
((Synthetic Function)):مثل:

1 البروتين الكلي (TP- Total protein)



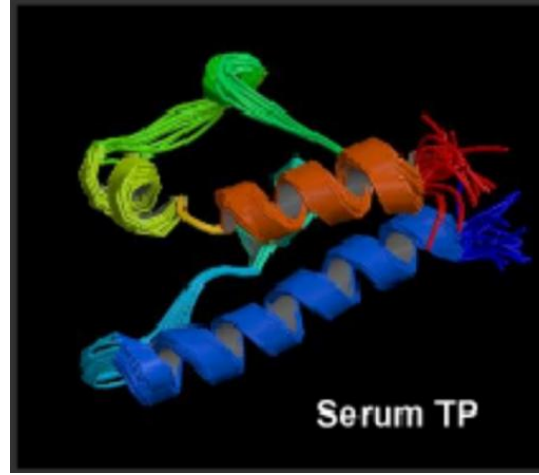
الشكل (19) يبين بنية البروتين الكلي

2 +الالبومين (Alb- Albumin)



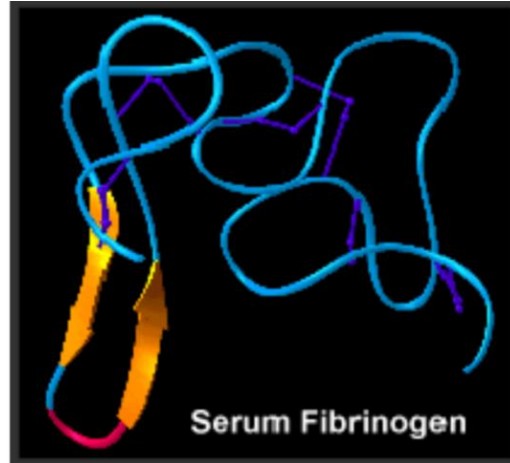
الشكل (20) يبين بنية الالبومين

3 -الغلوبولين (Glob-Globulin)



الشكل (21) يبين بنية الغلوبولين

4 -الفيبرينوجين (Fibrinogen)



الشكل (22) يبين بنية الفيبرينوجين

يتحكم تركيز البروتين في تحديد الضغط الاوزمولي للبلازما, ويتأثر هذا التركيز بالحالة الغذائية ووظيفة الكبد ووظيفة الكلى وحدوث بعض الامراض مثل الخلل في التمثيل الغذائي (الاستقلاب).
ان التغيرات في أجزاء البروتين الكلي يمكن ان تحدد نوع المرض , ويشمل البروتين الكلي في البلازما, الالبومين ,والغلوبولين, والفيبرينوجين الذي يدخل في عملية تخثر الدم.

- وظائف تعتمد على سلامة خلايا الكبد وتسمى أنزيمات الكبد (Liver Enzyme) وهي

الانزيمات الموجودة داخل الخلايا الكبدية مثل :

1 - أنزيم اسبارتات امينو ترانسفيراز

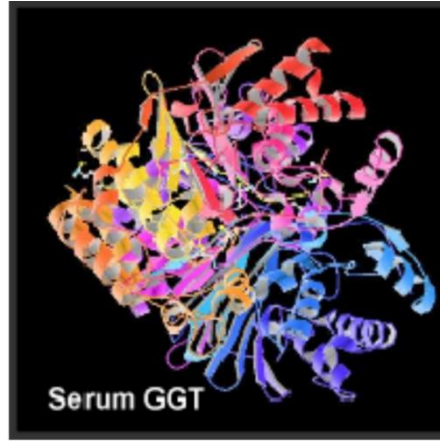
(AST- Aspartate Amino Transferase)

2 - أنزيم الانين امينو ترانسفيراز

(ALT-Alanine Amino Transferase)

3 - أنزيم غاما غلوتاميل ترانسفيراز

(GGT- Gamma Glutamyl Transferyase)



الشكل (23) يبين بنية GGT

4 - أنزيم نازعة الهيدروجين من اللاكتات

(LDH- Lactate Dehydrogenase)

يوجد بداخل خلايا الكبد بعض الانزيمات مثل (AST,ALT), لذلك تسمى هذه الوظائف بانزيمات الكبد

يتراوح المستوى الطبيعي لهما:

ALT يساوي من صفر الى 45 وحدة دولية لكل لتر دم

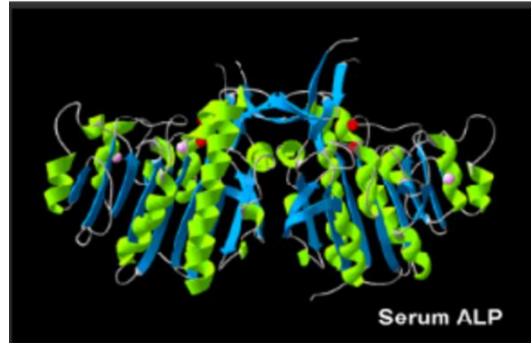
AST يساوي من صفر الى 41 وحدة دولية لكل لتر دم.

ترتفع مستويات **انزيمات الكبد** في الدم في الامراض المصاحبة لتلف وتكسير خلايا الكبد مثل :

- التهابات الكبد بكافة اشكالها

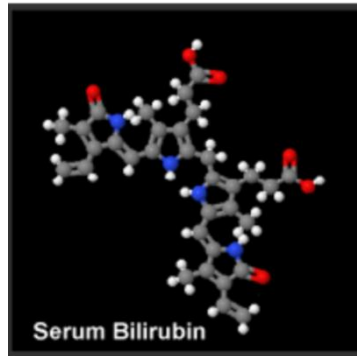
- وتليف الكبد
 - وتشمع الكبد
 - وتشحم الكبد الكحولي واللاكحولي NAFLD
 - والتهاب الكبد الشحمي NASH
- اما بالنسبة لانزيم ال **GGT** فانه يتواجد في الكبد والكلى والبنكرياس وترتفع نسبته في :
- امراض الكبد المختلفة الحادة اوالمزمنة
 - وتليف الكبد
 - وسرطان الكبد
 - وامراض الكبد الناتجة عن الكحول
 - ونادرا التهاب البنكرياس
 - وظائف تعتمد على القدرة الاستخراجية للكبد (Excretory Function) مثل :

1 -الفوسفاتاز القلوية (ALP- Alkaline Phosphatase)



الشكل (24) يبين بنية ALP

2 -البيليروبين (Billirubin)

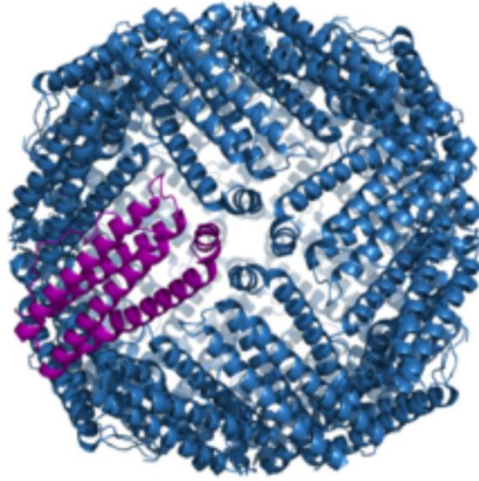


الشكل (25) يبين بنية البيليروبين

كذلك سنتحدث عن الفيريتين Ferritin

الفيريتين ferritin:

عبارة عن بروتين جزيئي عالي (high-molecular-weight protin)



شكل بروتين الفيريتين، الفجوة في المركز هي
مكان تخزين الحديد

الشكل (26) يبين بنية الفيريتين

يحتوي 20% منه على الحديد , يوجد هذا البروتين في كل أنسجة وأعضاء الجسم تقريبا , وبشكل خاص في الخلايا الكبدية (hepatocytes) , والخلايا الشبكية البطانية (reticuloendthelial) حيث تعمل هذه الخلايا كمخازن للحديد .

كذلك يوجد الفيريتين في المصل بكميات قليلة وهو بذلك يعكس حالة مخازن الحديد في الجسم. ويعد الفيريتين من العوامل التفاعلية في الاطوار الحادة من الامراض , لذلك ترتفع مستوياته عند الاصابة بالالتهاب وامراض الكبد المزمنة واضطرابات المناعة الذاتية وبعض اشكال السرطانات .

القيم الطبيعية:

- (12-300) نانوغرام /مل عند الذكور البالغين.
- (12-150) نانوغرام /مل عند الاناث البالغات.

- ويرتفع بشكل طبيعي حتى 600 نانو/مل عند حديثي الولادة في الشهر الاول.

اسباب ارتفاع الفيريتين في المصل:

- فقر الدم (المزمن , الانحلالي , العرطل)
- اورام الكبد
- التهابات الكبد
- التهاب الكبد الشحمي
- التئخر الكبدي
- التشمع الكبدي
- الامراض الكبدية الحادة والمزمنة
- السرطانات
- الهيموكروماتوز
- داء هودجكن
- الالتهابات المزمنة
- زيادة تناول الحديد
- الامراض الكلوية المزمنة
- التلاسيميا

اسباب انخفاض الفيريتين في المصل :

- فقر الدم بنقص الحديد
- التحال الدموي
- الامراض المعوية الالتهابية
- الحمل
- التمارين الرياضية العنيفة

تشحم الكبد .. إمرضيته وأسبابه

ننتقل الان للحديث عن تشحم الكبد وامراضيته واسبابه...

الكبد الدهني:

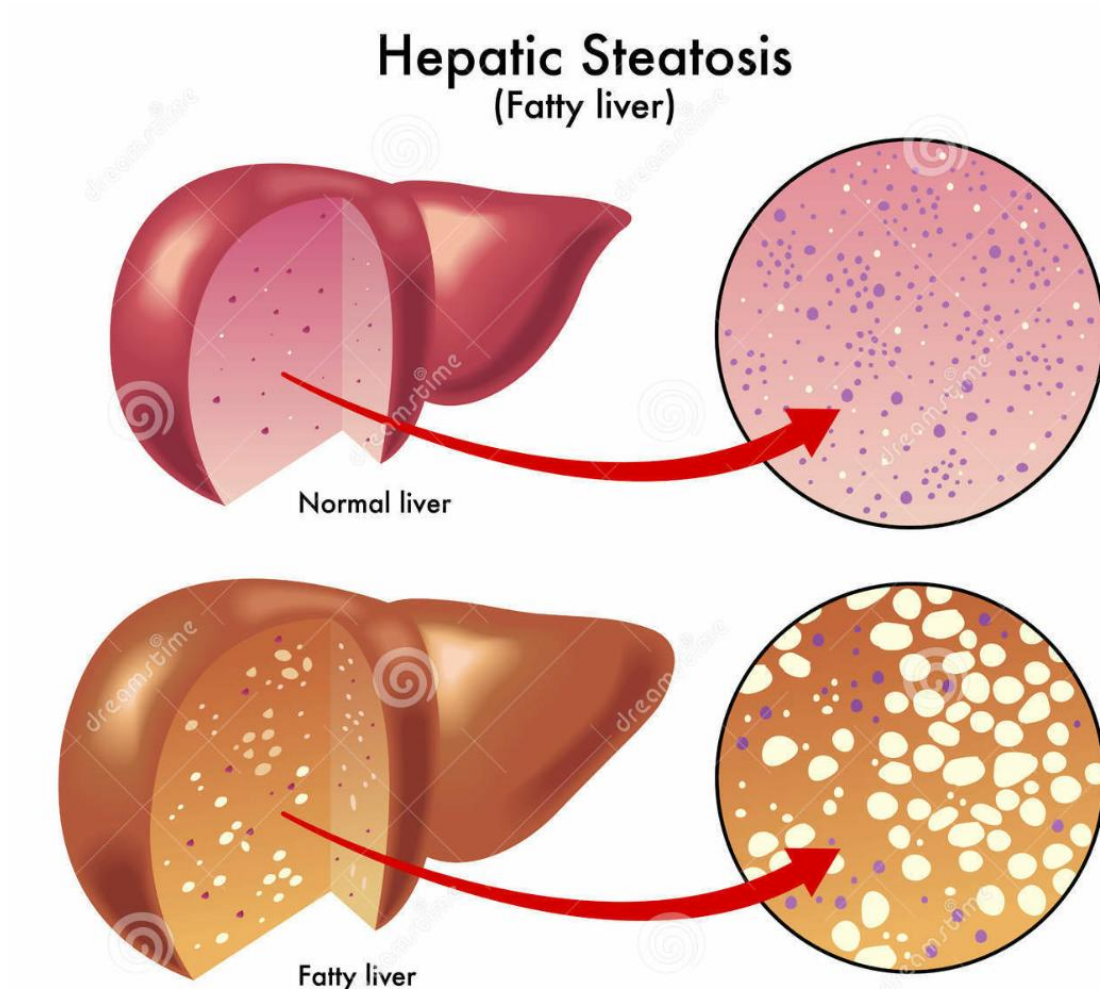
هو احتباس وتراكم الدهون الثلاثية TRI GLYSIRID في خلايا الكبد بشكل تدريجي لفترة طويلة , يبدأ هذا المرض عند حدوث خلل باستقلاب الدهون في الكبد مما يتسبب بتراكمها في أنسجة الكبد. الشكل (27)

وهو مرض شائع عند أغلب الأشخاص , فنسبته تصل إلى 30% بين الاشخاص العاديين, بينما ترتفع هذه النسبة الى 60% بين الاشخاص ذوو الوزن الزائد وهي نسبة مرتفعة.

من الممكن ان يتسبب تراكم الدهون في أنسجة الكبد بحدوث التهابات وندوب فيها وهو ما يسمى التهاب الكبد الدهني والذي قد يتطور الى تليف كبد والذي بدوره قد يؤدي لحدوث فشل كبدي عندما تؤثر على وظائف الكبد , وبالتالي احتياج المريض لزراعة كبد.

ويصنف العلماء الكبد الدهني الى تشحم كبد كحولي وتشحم كبد لا كحولي وذلك تبعا لدخول المشروبات الكحولية ضمن النظام الغذائي اليومي للشخص.

تشير الدراسات بان التعرض المهني للمحلات العضوية يلعب دورا مهما في تطور الداء الكبدي اللاكحولي NAFLD, كذلك عند النساء الواتي يعانون من المبيض المتعدد الكيسات قد يزيد من تطور مرض التشحم الكبدي اللاكحولي لديهم .



الشكل (27) يبين الكبد الطبيعي والكبد الدهني

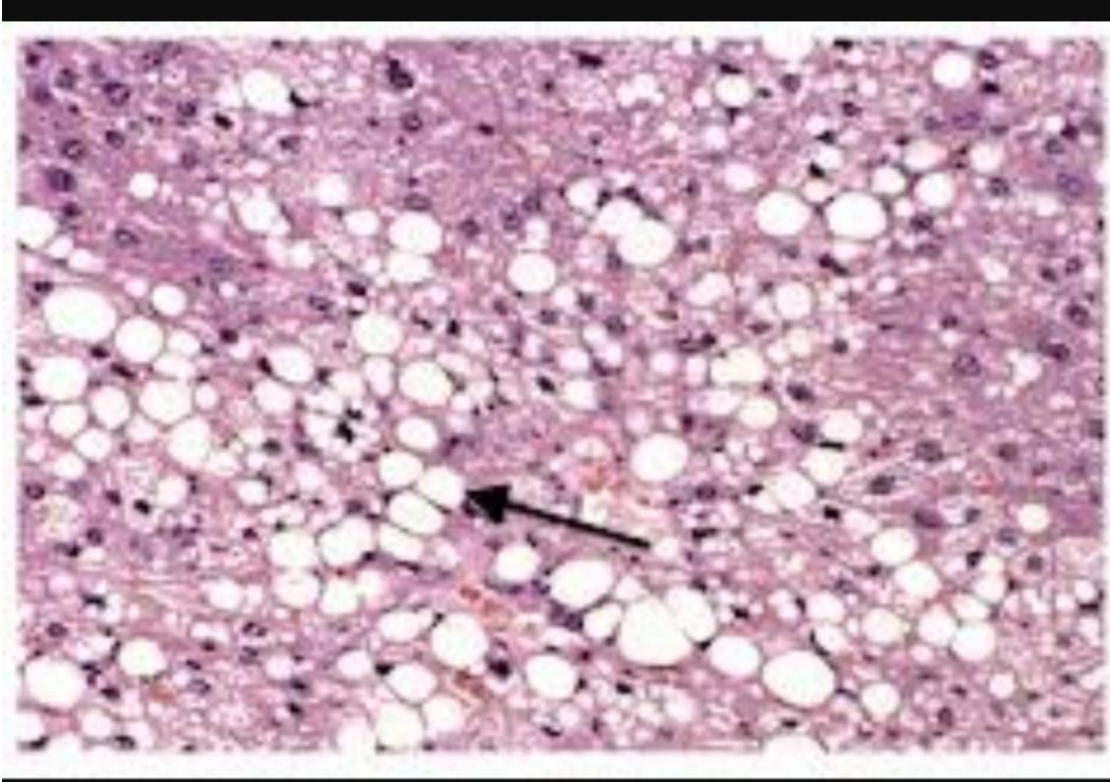
ننتقل الان الى الحديث عن الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي وامراضيته واسبابه ...

داء الكبد الشحمي اللاكحولي

NAFLD (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)

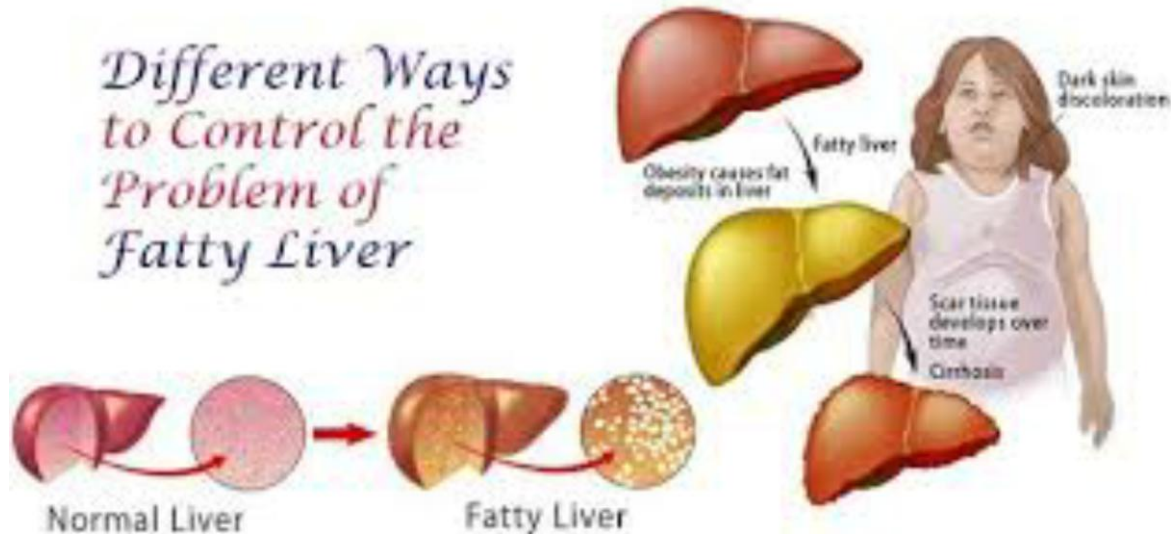
يعتبر الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي (NAFLD) (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) حالة حميدة من تراكم الدهون في الكبد. (الشكل 28) ,

ويعد واحد من ابرز اسباب امراض الكبد في جميع انحاء العالم ,ومن اكثر الاسباب شيوعا لامراض الكبد المزمنة في الولايات المتحدة الامريكية والدول الصناعية الغربية الاخرى ,وكذلك في كوريا.



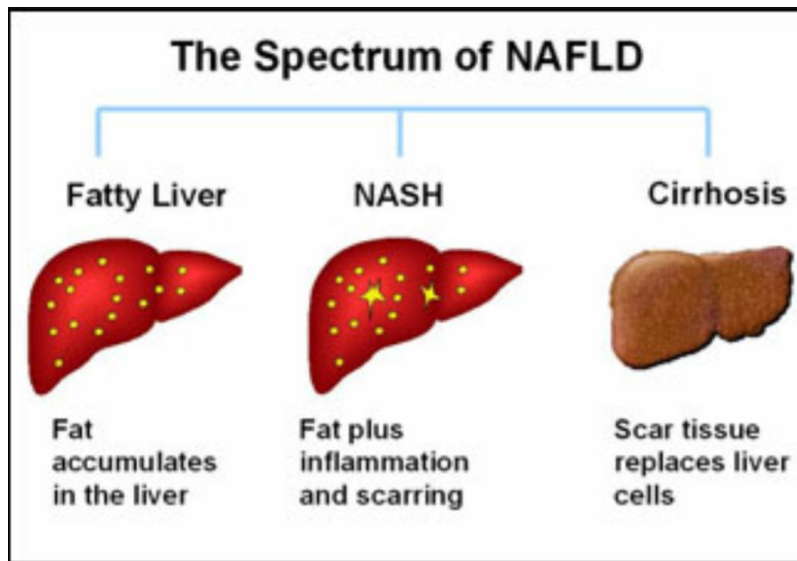
الشكل (28) يوضح تموضع الدهون في الكبد

يعتبر الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD مظهرا من مظاهر مقاومة الانسولين IR وترتبط ارتباطا وثيقا بالسمنة وارتفاع التوتر الشرياني واضطراب الشحوم في الكبد
اذ ترتبط ترايد حالات NAFLD بوباء السمنة كنتيجة لتوضع الشحوم الزائدة حول الكبد .الشكل (29)



الشكل (29) يوضح ارتباط السمنة بتشمع الكبد وتطوره الى التهاب كبد شحمي ثم الى تشمع

ان مجال الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو سلسلة متصلة اذ يمتد النمط الظاهري له بدءا من الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي NAFLD, الى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH, الى التليف Fibrosis, والتشمع Cirrhosis ويزيد من مخاطر سرطانة الكبد ويمكن ان يؤدي الى الوفاة. الشكل (30)



الشكل (30) يبين تطور NAFLD الى NASH ثم Cirrhosis

ان **الداء الكبدى الشحمى NAFLD** ليس مجرد وجود تنكس دهني والتهاب ,انما هو الية امراضية معينة تتضمن (تنكس حويصلات دهني, التهاب وتضخم في الخلايا الكبدية او اجسام مالوري. في كثير من الاحيان يتم الكشف عن تشحم الكبد البسيط اللاكحولي NAFLD عندما يتم الحصول على اختبارات التصوير في البطن لاسباب اخرى (مثل التصوير بالامواج فوق الصوتية التي يجري بها البحث عن حصيات مرارية او ماشابه ذلك) .

تكون اختبارات الدم للكبد إما طبيعية ,أو يكون هناك ارتفاع طفيف في اثنين من الانزيمات التي تصنع في الكبد وهي ALT و / أو AST في مصل الدم .

يمكن تأكيد التشخيص في التصوير بالامواج فوق الصوتية للربع العلوي الايمن للبطن.

لكن إذا كانت اختبارات الدم للكبد مرتفعة جدا او كانت هناك علامات اخرى لامراض كبدية (مثل اصفرار لون الجلد مثلا), عندها ينصح بخزعة الكبد للبحث عن مشاكل اخرى مثل التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (NASH).

على الرغم من أن تشحم الكبد اللاكحولي لا يترقى عادةً إلى مرض كبدى متقدم إلا أنه يمكن أن يصل عند بعض المرضى إلى مرحلة تشحم الكبد وحتى إلى سرطانة الخلية الكبدية، لذلك فإنه من المهم معرفة المرضى المعرضين لخطر حدوث التليف الكبدى.

يعتبر كل من العمر، الداء السكري، البدانة، وفرط شحوم الدم عوامل خطر مستقلة في حدوث التليف الكبدى عند المرضى الذين لديهم ارتفاع مستمر في خمائر الكبد ومظهر تشحم كبد عند التصوير بالأمواج فوق الصوتية

الالية المرضية :

الفيزيولوجيا المرضية للداء الكبدى الشحمى اللاكحولي

ان وجود القليل من الدهون على خلايا الكبد طبيعي, لكن تراكم الدهون في الكبد لاكثر من 33% يؤدي لتشحم الكبد ويتطور حسب المسبب للتشحم.

في حالات قليلة يترافق التنكس الدهني الكبدى مع ارتشاح التهابي , هذا المظهر النسيجي يسمى التهاب الكبد الشحمى الذي قد ينجم عن سوء استخدام الكحول , او عن اسباب اخرى عند من لا يتناولون الكحول وتعرف هذه الحالة عندئذ بالتهاب الكبد الشحمى اللاكحولي (NASH).

في حال تطور الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD إلى التهاب كبد الشحمي اللاكحولي (NASH) يكون ذلك بحدوث التهاب في خلايا الكبد الذي بدوره يتطور بتشكيل نتخثرات في النسيج الكبدي الذي يتطور في النهاية لتتخر وتشمع الكبد، ينتج عنها تلف عميق في الكبد ثم فشل كبدي. الشكل (30-31) ينجم التشحم الكبدي وترقيه نحو التليف والتشمع عن أحداث استقلابية متعددة، ومن المعتقد أن المقاومة للأنسولين هي الآلية الرئيسية المؤدية إلى تشحم الكبد وهناك اضطرابات إضافية تطلق حدوث التهاب الكبد التشحمي والتشمع الكبدي. تقسم المقاومة للأنسولين إلى:

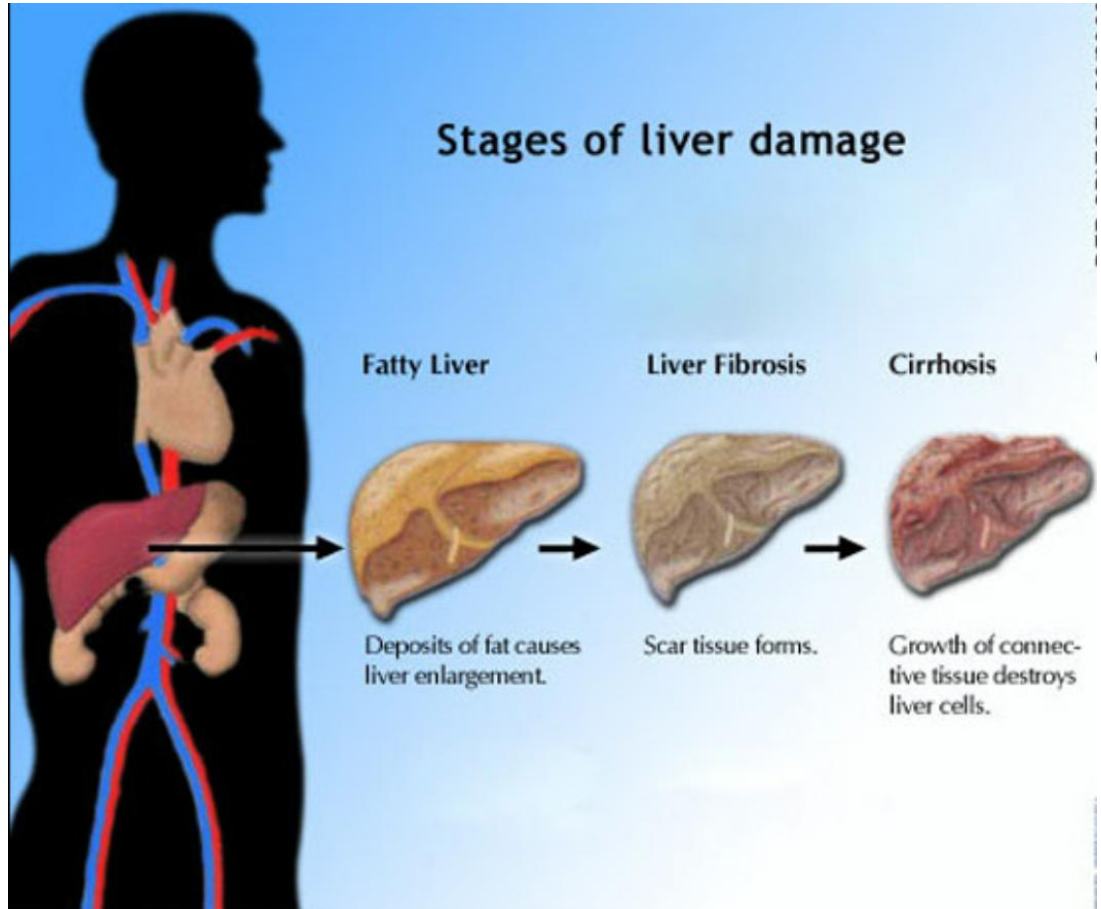
- مقاومة محيطية وهي تشير إلى نقص أخذ السكر بمساعدة الأنسولين من قبل الخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية،
 - والنوع الثاني هو مقاومة الأنسولين الكبدية والتي لايمكن فيها الانسولين من إنقاص انتاج السكر في الكبد.
- يقود زيادة تحرر الحموض الدسمة الحرة في الخلايا العضلية إلى زيادة مستقبلات الحموض الدسمة الحرة داخل الخلايا الذي يقود بدوره إلى عملية فسفرة phosphorylation للتريونين و serine/threonine على ركائز مستقبلات الانسولين (IRS) (insulin receptorsubstrates) ونتيجة لذلك تضعف عملية نقل السكر إلى مستقبلات الأنسولين وبالتالي تحدث مقاومة محيطية للانسولين وتتراكم الدسم.
- وقد اكتشف حديثاً وجود علاقة سببية بين تجمع الشحوم في الكبد وبين المقاومة الكبدية للأنسولين وايضاً عبر إضعاف فعالية الـ IRS-1 و IRS-2 التي تحدثنا عنها.
- كما تقوم بعض السيتوكينات cytokines التي تتحرر من الخلايا الشحمية بتنظيم الحساسية للأنسولين ونذكر من هذه السيتوكينات العامل المنخر للورم (TNF) (tumour necrosis factor) -a .
- في غياب الحالات الالتهابية في الجسم، يرتفع عيار الـ TNF-a في الدم بشكل متناسب مع كتلة الجسم، ويقوم الـ TNF-a بمقاومة عمل الأنسولين عن طريق إنقاص فعالية الـ IRS يوجد ايضاً دلالات على أن الليبتين leptin يعدل من إفراز الأنسولين ومن فعاليته ، ومن جهة أخرى يقوم الانسولين بتنظيم الليبتين leptin .

يقوم كل من الكبد والخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية بإبراز مستقبلات اللبتين، وعلى الرغم من أن اللبتين يزيد من الحساسية تجاه الأنسولين عند الفئران إلا أنه يزيد من المقاومة الكبدية للأنسولين عند الإنسان عن طريق إنقاص عملية فسفسرته IRS .

كما أن هناك عوامل أخرى بالإضافة إلى مقاومة عمل الأنسولين تساعد على تراكم الدهون. يؤدي التشحم عند بعض المرضى إلى أذية خلوية تقود إلى الإلتهاب والتليف .

ومن المحتمل أن عوامل بيئية ووراثية تلعب دوراً في ذلك. وهذا سبب حدوثه عند بعض المرضى دون البعض الآخر.

قاد هذا الأمر إلى فرضية الضربتين two hits حيث أن المقاومة للأنسولين تشكل الضربة الأولى بينما تشكل الشدة التأكسدية وزيادة إنتاج السيتوكينات الضربة الثانية.



الشكل (31) يبين مراحل تأذي الكبد

اسباب وعوامل الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD

1 - السمنة او الوزن الزائد:

نمت مشكلة السمنة بشكل كبير خلال القرن العشرين وفي القرن الحادي والعشرين ، وتحولت ببطء إلى وباء. إذ ان زيادة الوزن تشير الى وزن فوق المعدل الطبيعي .
وتحدد بحساب مشعر كتلة الجسم (BMI) ، والتي تحدد ب وزن الجسم بالكيلو غرام مقسوما على مربع الطول بالمتر المربع (BMI= Kg/m²)

- زيادة الوزن overweight تحدد ب BMI: 25 – 29.9 Kg/m²
- البدانة obesity تحدد ب BMI<: او يساوي 30 Kg/m²
- البدانة الشديدة sever obesity تحدد ب BMI<: او يساوي 40 Kg/m²

2 - السكري نمط 2:

يعرف الداء السكري بمجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تتمثل بفرط سكر الدم مزمن مع اضطراب استقلاب الكربوهيدرات، الدسم والبروتين ناجمة عن خلل بإفراز الأنسولين أو خلل بعمله أو كلاهما .
قد يتظاهر الداء السكري بأعراض وصفية مثل : البوال، السهاف ، تشوش الرؤيا ونقص الوزن .
ويمكن أن يتظاهر في الحالات الشديدة بحماض خلوني أو سبات فرط التناضح والتي قد تتطور إلى سبات وفي حال عدم العلاج يؤدي للوفاة .
عادة تكون الأعراض بسيطة وممكن أن تكون غائبة وقد يؤدي فرط سكر الدم إلى تبدلات وظيفية ومرضيه لفترة طويلة قبل تشخيص المرض ².

يوضع تشخيص الداء السكري حسب معايير ADA (لعام 2010) :

1	سكر دم صيامي ($FPG \geq 126 \text{ mg/dl}$) الصيام يحدد بعدم تناول حريرات لمدة 8 ساعات على الأقل. أو
2	أعراض فرط سكر الدم و قياس سكر دم عشوائي $\leq 200 \text{ مغ/دل}$. العشوائية تحدد بإجراء القياس في أي وقت بغض النظر عن وقت تناول الوجبة الأخيرة. الأعراض الكلاسيكية لفرط سكر الدم تتضمن تعدد بيلات ,سهاق,خسارة وزن غير مفسرة. أو
3	سكر الدم بعد 2 سا $\leq 200 \text{ مغ/دل}$ خلال OGTT الاختبار يجب أن يجرى كما هو موصوف من قبل منظمة الصحة العالمية, باستخدام حمل من الغلوكوز 75 غ محلولة في الماء

حسب ADA يجب تأكيد تشخيص الداء السكري وذلك بإعادة الاختبار المجري لمرة أخرى في يوم آخر أو إجراء اختبار آخر، في حال اخترنا المقاربة الثانية وكان هناك تباين بين الاختبارين يعاد الاختبار الذي تم وضع تشخيص الداء السكري اعتمادا عليه³.

بينما تكون أرقام السكر طبيعية في حال كان : سكر دم صيامي $> 100 \text{ ملغ / دل}$. سكر دم بعد اختبار تحمل السكر بساعتين $> 140 \text{ ملغ / دل}$.

تصنيف الداء السكري : (حسب ADA عام 2008)

1 -الداء السكري من النمط الأول : 1- مناعي ذاتي أو 2- مجهول السبب وهو مسؤول عن 10-15% من حالات الداء السكري .

2 -الداء السكري من النمط الثاني: مسؤول عن 80% من حالات الداء السكري .

3 -الداء السكري الثانوي.

4 -الداء السكري الحولي.

ينجم الداء السكري من النمط الأول عن عوز مطلق بالأنسولين حيث يحدث تخرب بخلايا

β البنكرياسية وهذا يعود إلى التخريب بالمناعية لخلايا β فيجزر لانغرهانس البنكرياسية (النمط 1A)

أما الداء السكري من النمط الثاني وهو ما يهمننا في حديثنا عن الداء الكبدى الشحمى اللاكحولى فيتميز بوجود درجات مختلفة من عوز الأنسولين والمقاومة له ويحدث لدى معظم مرضى الداء السكري من النمط الثاني مع الوقت تخرب بخلايا β البنكرياسية وبالتالى معظمهم سيحتاجون للعلاج بالأنسولين لاحقاً لضبط أرقام سكر الدم ,عند عدم استجابتهم على خافضات السكر الفموية التى سنأتى على ذكرها فى علاج الداء السكري.

3 - ماقبل الإصابة بالسكري او مقاومة الانسولين :

Insulin resistance:

إن الأشخاص الذين لديهم أرقام سكر أعلى من الطبيعى ولكن أقل من الأرقام المشخصة للداء السكري هم على خطورة عالية للإصابة بالداء السكري ويطلق على هذه الحالة اسم ما قبل الداء السكري او مقاومة الانسولين حيث تعرف هذه الحالة بـ :

_ اضطراب سكر صيامي IFG : سكر دم صيامي بين 100 و 126 ملغ / د.ل . أو

_ اضطراب تحمل السكر IGT : سكر دم بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر بين 140 و 200 ملغ/د.ل. أو

_ الخضاب السكري (HbA1C) بين 5.7 % و 6.4 % .

ترتبط مقاومة الانسولين ارتباطاً وثيقاً بالسمنة , وبالنساء المصابات بالمبيض متعدد الكيسات وبارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية والكوليسترول فى الدم

لذلك تعتبر اكثر العلاجات الناجعة لمقاومة الانسولين هي انقاص الوزن والممارسة المنتظمة للتمارين الرياضية , او المشي , ويمكن تناول ادوية مثل metformine الذى يساعد على تنظيم نسبة الانسولين فى الدم , والتيازوليدين.

تتوفر العديد من الادوية حول علاج مقاومة الانسولين

وحتى الآن يوجد زمرتان دوائيتان تزيدان من الحساسية تجاه عمل الأنسولين الاولى هي :

• الميتفورمين Metformine

• الثانية هي التيازوليدين thiazolidine

. تدل إحدى الدراسات على أن الميتفورمين يحسن الوظائف الكيميائية للكبد

4 - ارتفاع الكوليسترول والدهون الثلاثية :

هو اضطراب استقلابي يتمثل في زيادة احد انماط البروتينات الشحمية في بلازما الدم , ترتبط الاصابة بفرط شحوم الدم او كوليسترول الدم بعدد من العوامل المتعلقة بنمط الحياة كالخمول وزيادة الوزن وعدم ممارسة التمارين الرياضية وتناول الاطعمة الغنية بالدهون لكن يمكن ايضا ان ترتفع لاسباب اخرى :

كاستهلاك الكحول والداء السكري او اضطرابات الدرق , (قصور الدرق) , او كتأثير جانبي لبعض الادوية , كمانعات الحمل الفموية او مضادات الاكتئاب , كذلك من الممكن ان يكون اضطراب وراثي عائلي .

تشخص فرط بروتينات الدم الشحمية بالفحص المخبري الصيامي لشحوم الدم الذي يكشف عن تركيز كلا من الشحوم الثلاثية tri glyceride والكوليسترول بنوعيه :

الحميد (الكوليسترول مرتفع الكثافة HDL) , والغير حميد (الكوليسترول منخفض الكثافة LDL)

- المستوى الطبيعي للشحوم الثلاثية tri glyceride : اقل من 150 ملغ/دل

اقرب للحد الاعلى من 150-199 ملغ /دل

المستوى المرتفع من 200-499 ملغ /دل

المرتفع جدا اكثر من 500 ملغ /دل

لا يوجد قيم قطعية لمستويات الكوليسترول اذ انها تتبع الحالة الصحية والامراض المتعلقة بالشخص ذاته لكن بالعموم :

المستوى الطبيعي للكوليسترول الكلي > 200 ملغ /دل حتى 239 ملغ /دل .

ونعتبره مرتفعا عندما يزيد قيمته عن 240 ملغ /دل

> 100 LDL ملغ /دل عند الاصحاء

> 70 ملغ /دل عند الاشخاص الذين يمتلكون عوامل خطورة مثل :امراض القلب التاجية والداء

السكري وأمراض الشرايين المحيطية وأمراض الشريان السباتي أو احتشاء عضلة قلبية خلال 10 سنوات

< HDL 60 ملغ/دل ويعتبر الحد الغير مرغوب به عندما تكون قيمته > 40 ملغ/دل

5 - ومن الاسباب ايضا لتشحم الكبد ضغط الدم المرتفع . عندما يتجاوز 80/130

اعراض الداء الكبدى الشحمى اللاكحولى :

لا يوجد اعراض عامة , ولكن قد يترافق مع الام بطنية متركزة في المنتصف او في القسم الاعلى الايمن من البطن , كذلك قد يترافق مع التعب والارهاق , وفقدان الوزن , وقد يتواجد تضخم الكبد عند بعض الاطفال , قد يحدث تغير لون الجلد الى الداكن عند بعض المرضى في منطقة العنق او تحت الابط يسمى الشواك الاسود

التشخيص :

يشتبه في المرض عند الاشخاص المعانون من السمنة ($BMI > 25$)

- في تحاليل الدم يكون هناك ارتفاع خفيف في خمائر الكبد

<Aspartate transaminase (AST) 41 وحدة دولية /ل

<Alanine transaminase (ALT) 45 وحدة دولية /ل

حيث ترتفع الخمائر الكبدية بشكل معتدل عند مرضى الـ NAFLD وعادة أقل من ضعف ونصف الحد الأعلى للطبيعي وتكون $AST < ALT$ الا عند حدوث تليف متقدم.

مع العلم ان المستوى الطبيعي لهما:

ALT يساوي من صفر الى 45 وحدة دولية لكل لتر دم

AST يساوي من صفر الى 41 وحدة دولية لكل لتر دم.

وقد ترتفع الفوسفاتاز القلوية (ALP) والـ GGT بشكل متفاوت

ومع ذلك قد تكون نتائج اختبارات الدم طبيعية في كثير من الحالات

يستخدم التصوير بالامواج فوق الصوتية (الايكو) , والتصوير الطبقي المحوري (CT) , والرنين

المغناطيسي MRI.

للتحري عن الـ NAFLD وكل هذه الطرق فعالة في إظهار المحتوى الشحمي للكبد عندما تتجاوز نسبة

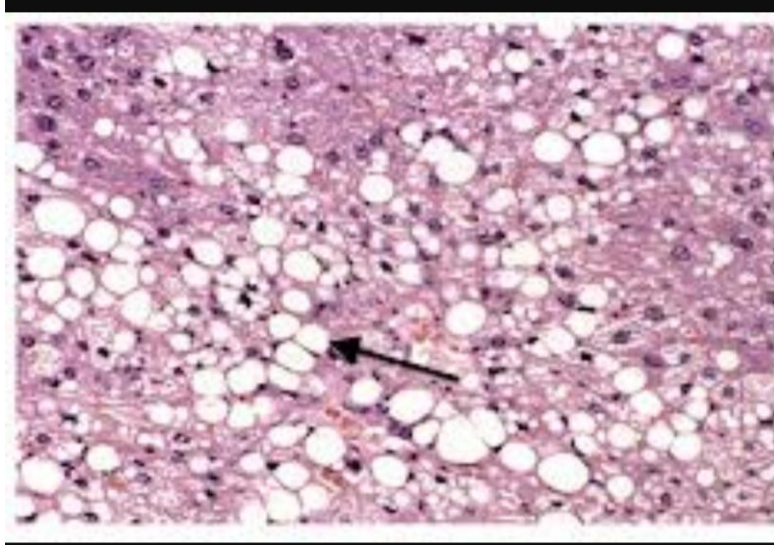
تشحم الكبد 33% , ولكن لا يستطيع أي من هذه الوسائط الشعاعية التفريق بين تشحم الكبد البسيط

والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولى

في تصوير الموجات فوق الصوتية للبطن يوضح تموضع الدهون على الكبد مايعطي الكبد مظهر الكبد

النير او البراق او المشرق .

الاختبار الأكثر تأكيداً هو أخذ عينة من نسيج الكبد المصاب تسمى **(بغزة الكبد)**:
اذ تلون العينة جيداً وترى تحت المجهر الضوئي حيث يرى التوضع اللطبيعي للدهون في خلايا الكبد



الشكل (32) يبين توضع الدهون في الكبد

على الرغم من اعتبار خزعة الكبد المعيار الذهبي لتشخيص وتقدير نشاط الـ NAFLD إلا أنه إجراء غازي وكبير الكلفة.

إضافة إلى الاختلالات التالية للخزعة التي من الممكن أن تحدث كالنزف لذلك يتوجب إجراء:

1- تعداد كامل للدم CBC

2- والصفائح Platelete,

3- إضافة إلى قياس زمن البروترومبين لتجنب الاختلالات النزفية.

كما يتوجب على المرضى المحضرين لإجراء خزعة كبد أن يوقفوا الأدوية المميعة كالاسبرين، وكذلك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وذلك قبل 7-10 أيام قبل الخزعة للحد من خطر النزيف.



الشكل (33) خزعة الكبد

تقييم نشاط الـ NAFLD باستخدام عينة الخزعة فقط قد يؤدي الى تقييم كافي , لذلك فان معظم التقييمات المخبرية الغير غازية التي تتضمن : ALT, AST, TG, HDL , LDL, Cholestrol , Fasting Glucose , Firritine) او الدراسات التصويرية (الامواج فوق الصوتية) لتقييم مدى تراكم الدهون ووجود تنخر التهابي وصولا لمرحلة التليف كانت قد درست لتجنب لا مبرر له لخزعة الكبد. وقد تم التحقيق في العديد من المؤشرات الحيوية سناتي على ذكرها من اجل التمييز بين التهاب الكبد الشحمي NASH من الداء الشحمي الكبدي البسيط NAFLD لكن لا يوجد علامات بيولوجية فريدة من نوعها لتلبية الاحتياجات بما فيه الكفاية.

علاج الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD

تتضمن النصائح التي نقدمها لمريض الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي :

- الحماية
- التمارين الرياضية
- وتخفيض الوزن

يمكن ان يساعد تخفيض الوزن وكذلك التمارين الرياضية والمشي في خفض مستويات انزيمات الكبد , ويمكن ان تحسن نوعية الحياة.

وكذلك تصحيح الاضطرابات الاستقلابية , وخفض الشحوم

1 - تخفيض الوزن :

يمكن ان يساعد تخفيض الوزن وكذلك التمارين الرياضية والمشي في خفض مستويات انزيمات الكبد , ويمكن ان تحسن نوعية الحياة.

وينبغي ان يكون خفض الوزن تدريجي (اي ليس اكثر من 3.5 رطل او 1.6 كيلو غرام في الاسبوع) حيث ان فقدان الوزن السريع يرتبط مع تفاقم مرض الكبد .

يمكن لخبير التغذية او الرعاية الصحية ان يزود الاشخاص بخطة صحيحة لفقدان الوزن. حتى نصل الى ما يقارب الوزن المثالي BMI = 25.

2 - ومقاومة الانسولين:

تتوفر العديد من الادوية حول علاج مقاومة الانسولين

وحتى الآن يوجد زمرتان دوائيتان تزيدان من الحساسية تجاه عمل الأنسولين الاولى هي :

- الميتفورمين Metformine و

- الثانية هي التيازوليدين thiazolidine

تدل إحدى الدراسات على أن الميتفورمين يحسن الوظائف الكيميائية للكبد إلا أنه لا يحدث تحسناً في التليف الكبدي عند مرضى الـ NASH.

تعرف مركبات التيازوليدين أيضاً بمركبات الغليتازون glitazones وهي تمثل جيلاً جديداً من الأدوية الخافضة لسكر الدم وتقوم بتحسين الحساسية تجاه الأنسولين عن طريق قيامها بتقوية مستقبلات تدعى

(nuclear peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR

تم تحديد ثلاثة انواع من هذه المستقبلات حتى الآن هي (PPARs(a,b and y .

توجد المستقبلات a بشكل رئيس في العضلات والخلايا الكبدية وجدران الأوعية والقلب،

وتوجد المستقبلات b في النسيج الشحمي والجلد والدماغ والخلايا النجمية الكبدية hepatic stellate cells ،

بينما توجد المستقبلات y في النسيج الشحمي وخلايا بيتا البانكرياسية وبطانة الأوعية والبالعات والخلايا النجمية الكبدية.

عند تفعيل هذه المستقبلات، تحدث عملية heterodimerization مع مستقبلات الـ retinoid X . يرتبط

هذا المركب المفعل مع الدنا DNA لينسخ عناصر تستجيب إلى PPAR .

تقوم الغليتاوزنات بزيادة الحساسية تجاه الأنسولين مباشرةً في الخلايا الشحمية عبر تغيير تحرر الأديبوكين.

تقوم مستقبلات الـ PPAR-y :

- بزيادة عدد الخلايا الشحمية
- وبزيادة تمايز الخلايا الشحمية
- وتحرض على أخذ وتخزين الحموض الدسمة الحرة في الخلايا الشحمية
- وتقوم بإعادة توزيع الشحوم من الكبد والخلايا العضلية إلى الخلايا الشحمية الأمر الذي يعيد الحساسية تجاه عمل الأنسولين.

تؤدي الغليتاوزنات أيضاً إلى زيادة ظهور الأديبونكتين في الخلايا الشحمية وإلى زيادة تركيز الأديبونكتين في المصل. تؤدي معالجة الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين بالبيوغليتاوزن pioglitazone إلى زيادة التركيز المصلي للأديبونكتين الأمر الذي يرافقه تراجع المقاومة لعمل الأنسولين وإلى نقص محتوى الكبد من الشحوم.

تقوم مستقبلات الـ PPAR-y بإنقاص مستوى الشحوم الثلاثية في المصل وأيضاً إنقاص مستوى الـ

TNF - a في المصل عند البدنيين.

يضعف كل من الـ pioglitazone والـ rosiglitazone من تفعيل الـ TNF - a مما يقلل من مقاومة عمل الأنسولين.

كما تنقص المستويات المصلية للريسيتين عند المعالجين بمركب الـ rosiglitazone وكذلك عند المرضى المصابين بالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين. ويذكر ايضا ان العلاج بمركب الـ troglitazone ينقص بشكل واضح من مستوى اللبتين في المصل عند مرضى الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين. أظهرت الدراسات المجراة حديثاً على فئران التجربة أن إعطاء كل من الـ pioglitazone والـ rosiglitazone سيؤدي إلى تراجع التليف الكبدي عند الفئران عبر إنقاص تفعيل انتاج تركيب الكولاجين من قبل الخلايا الكبدية النجمية وذلك بتفعيلها لمستقبلات الـ PPAR- γ . مما سبق نجد أن PPAR- γ تقلل من مقاومة عمل الانسولين عبر آليات متعددة وبذلك تقدم الفائدة لمرضى تشحم الكبد اللاكحولي.

3 - علاج الداء السكري:

ينبغي العمل على ضبط ارقام السكر لنصل الى الرقم الهدف
سكر دم صيامي : 70-130 ملغ / د.ل .
سكر دم بعد الطعام بساعتين > 180 ملغ / د.ل .
 $HbA1c \geq 7\%$

علاج الداء السكري يتم بمتابعة طبيب اخصائي غدد صم , فاذا لم نستطع ضبط ارقام السكر بالحمية عن السكريات والنشويات , وممارسة التمارين الرياضية , نبدأ بالعلاج بخافضات السكر الفموية حيث نبدأ بنوع واحد من خافضات السكر حسب القصة السريرية للمريض وسوابقه المرضية ونراقب ارقام السكر , فاذا لم نستطع ضبط ارقام السكر نقوم بالمشاركات الدوائية بين صنفين او اكثر من خافضات السكر . وحين لا تبد خافضات السكر الفموية نفعا في ضبط ارقام السكر نلجأ عندها للانسولين حقنا تحت الجلد بانواعه السريع والبطيء والمختلط حسبما تقتضي حالة المريض. وفيما يلي جدول موجز بانواع خافضات السكر الفموية والانسولين وتأثير كل منها وايجابياتها وسلبياتها

الدواء	الانخفاض في HbA1c	الإيجابيات	السلبيات
الميتفورمين	1-2%	المحافظة على الوزن	تأثيرات هضمية مزعجة
السلفونيل يوريا	1-2%	تأثير سريع	زيادة الوزن, نقص السكر
التيازوليددين ديون	0.5-1.4%	تحسين الشحوم (البيو غليتا زون)	حبس سوائل, زيادة وزن, زيادة الكسور
مشابهات GLP1	0.5-1%	نقص الوزن	حقنات يومية, تأثيرات هضمية , غالية الثمن
مثبطات α غليكوزيداز	0.5-0.8%	المحافظة على الوزن	تأثيرات هضمية مزعجة
الغليناييد	0.5-1.5%	تأثير سريع	زيادة الوزن, نقص السكر, غالية الثمن
البراملينتايد	0.5-1%	نقص وزن	3 حقن يومية, تأثيرات هضمية , غالية الثمن
مثبطات DPP4	0.5-0.8%	المحافظة على الوزن	غالية الثمن, السلامة على المدى البعيد غير مدروسة
الأنسولين	1.5-3.5%	لا توجد جرعة محددة , تأثير سريع	مراقبة مستمرة, زيادة الوزن, نقص السكر , مشابهات الأنسولين غالية الثمن

أشكال الأنسولين:

الأنسولين	البداء	الذروة	مدة التأثير
فائق السرعة (ليسبرو. أسبارت, غليلوزين)	5-15 دقيقة	45-75 دقيقة	2-4 ساعة
النظامي	30 دقيقة	2-4 ساعة	5-8 ساعة
NPH	2 ساعة	4-12 ساعة	18-28 ساعة
غلارجين	2 ساعة	لا ذروة	20-24 ساعة

4 - علاج فرط شحوم الدم :

يمكن تقسيم المعالجة الى :

معالجة غير دوائية (حمية , تمارين رياضية , إيقاف التدخين) والى معالجة دوائية.

ان انقاص الوزن وإيقاف التدخين والتمارين الرياضية تعتبر من الامور المهمة التي تساعد على رفع ال HDL

وتكون المعالجة مشددة في المرضى الذين لديهم امراض قلبية اكليلية معروفة إذ تهدف المعالجة الى جعل قيم ال LDL اقل من 70 ملغ /دل وهذا يتطلب غالبا ادوية مخفضة لمستويات الكوليسترول.

العلاج بالحمية يتطلب الحد من تناول الكوليسترول والدهن المشبعة , وينصح بداية بحمية من الدرجة الاولى والتي تتضمن تناول اقل من 300 ملغ من الكوليسترول واقل من 30% من الحريات من الدهن ,ومن 8-10% من الحريات من الدهن المشبعة.

مع العلم ان جميع المنتجات الحيوانية تحتوي على الكوليسترول , ويجب على المرضى ان يستبدلوا اللحوم ومشتقات الالبان بالخضراوات والفواكه والحبوب.

اذا لم تنجح الحمية من الدرجة الاولى فيمكن ان ينصح بحمية من الدرجة الثانية حيث يتم تحديد الكوليسترول باقل من 200 ملغ يوميا ونسبة اقل من 7% من الحريات الواردة من الدهن المشبعة. تختلف ردود افعال المرضى تجاه الحمية , فالذين كانوا يتبعون نظاما غذائيا متوازنا اصلا لن تتغير قيم الكوليسترول لديهم.

وسطيا تتخفض مقادير الكوليسترول حوالي 5-10 % بالحمية من الدرجة الاولى , واقصى انخفاض يتوقع الحصول عليه بالحمية 20-25 % , لهذا فان العلاج الدوائي باكرا ضروري ان كان الهدف من المعالجة تخفيض قيم الكوليسترول بشكل اكبر .
تتكون المعالجة الدوائية في فرط شحوم الدم من خمس اصناف من الادوية , وتختلف بتأثيراتها الجانبية وبتحملها , وفي خواصها الخافضة لشحوم الدم:

- 1 - النياسين : يعتبر الخط الاول لخفض ال LDL
- 2 - مثبطات مرجعة ال HMG-CoA وتتضمن جميع الستاتينات Statins:
(lovastatin, fluvastatin, pravastatin ,simvastatin)
تثبط تركيب الكوليسترول وتخفض قيم ال LDL
- 3 - مانعات امتصاص الحموض الصفراوية (Cholestyramine ,colestipol) ادوية غير قابلة للامتصاص ترتبط بالحموض الصفراوية مانعة للدوران المعوي الكبدي للكوليسترول.

- 4 - مشتقات ال fibric acid (gemfibrozil) لخفض الشحوم الثلاثية يزيادة استقلال ال VLDL ويمكن ان تزداد ال HDL عندما تنخفض الشحوم الثلاثية .
اضافة الى ذلك لا بد من معالجة الاسباب الثانوية لفرط شحوم الدم كالنفروز والسكري وامراض الدرق نستمر بالمعالجة لنصل الى الهدف بقيمة :

T.G>200 ملغ/دل

الكوليسترول > 200 ملغ/دل

HDL<35 ملغ/دل

LDL> 100 ملغ /دل او

>70 ملغ/دل عند مرضى الشرايين الاكليلية.

بشكل عام يمكن الوقاية من فرط شحوم الدم عن طريق تقليل الوارد الغذائي من الدهون المشبعة والكوليسترول وتناول الالياف الغذائية , وممارسة الرياضة بانتظام والاقلاع عن التدخين والكحول . وفي حال استطعنا التقليل من العوامل المسببة للداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD التي ذكرناها , تقل امكانية تطوره الى التهاب كبد شحمي لا كحولي وما يليه من التليف او التشمع.
ننتقل الان للحديث عن التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH وامراضيته واسبابه وعلاجه

NASH(NonAlcoholic SteatoHepatitis) التهاب الكبد الشحمي

التهاب الكبد الدهني اللاكحولي NASH يعتبر حالة تسبب التهاب وتراكم دهني وليف في نسيج الكبد. ويعتبر مرحلة لاحقة متطورة من الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD. مستويات انزيمات الكبد في الدم قد تكون مرتفعة أكثر من الارتفاعات الطفيفة التي نشاهدها في تشحم الكبد البسيط اللاكحولي NAFLD .

على الرغم من امكانية حدوث حالة مماثلة عند الاشخاص الذين يتعاطون الكحول , إلا اننا نشاهد التهاب كبد شحمي لاكحولي NASH في الاشخاص الذين يشربون القليل من الكحول او الذين لا يشربون إطلاقاً.

ينظر الى هذا المرض انه اكثر تواترا في الاشخاص الذين يعانون من حالات طبية معينة مثل

- الداء السكري

- السمنة

- مقاومة الانسولين

هذا المزيج من الاضطرابات غالبا مايدعى بالمتلازمة الاستقلابية أو متلازمة التمثيل الغذائي.

وكان قد جرى تشخيص **المتلازمة الاستقلابية** وفق البيان المشترك للاتحاد الدولي للداء السكري وجمعية القلب الامريكية والجمعية لدراسة البدانة وجمعية تصلب الشرايين الدولية ,على اساس وجود ثلاثة او اكثر من المعايير التالية:

1 -السمنة المركزية

(محيط الخصر ≤ 90 ملغ/دل للرجال

≤ 80 ملغ/دل للنساء

2 $\leq T.G 150$ ملغ/دل

3 -انخفاض $HDL > 40$ ملغ/دل للرجال

> 50 ملغ/دل للنساء

4 ضغط الدم $<$ او يساوي 80/130 ملم ز

5 سكر الدم الصيامي ≤ 100 ملغ/دل

او العلاج بالعقارات العلاجية للمتلازمات الاستقلابية اعلاه

انه من غير الواضح عدد الاشخاص المصابين بالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH ذلك انه لا يسبب اعراض , الا ان الـ NASH كان قد شخص في 3-5 % من المرضى في الولايات المتحدة الامريكية المجرى لهم خزعة كبد.

معظم الاشخاص تتراوح اعمارهم بين **40-60** من العمر , على الرغم من وجود حالات حدثت في الاطفال فوق العاشرة من العمر.

يشاهد التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH في **النساء** اكثر من الرجال.

ان سبب التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH ليس واضحا , على الرغم من الابحاث الجارية لاجاد علاجات فعالة.

في الوقت الحاضر , يتركز علاج الـ NASH على الحالات المرضية المرتبطة به (مثل مرض السكري والسمنة) ورصد التقدم بالحالة.

تشير بعض الدراسات ان الاشخاص الذين يشربون القهوة لديهم انخفاض خطر الإصابة بتهاب الكبد.

وقد اقترح بعض الباحثين ان تناول القهوة بشكل معتدل قد يكون مفيد.

كما ان الاشخاص الذين لديهم التهاب كبد شحمي لا كحولي NASH ينبغي ان ياتخذوا لقاح ضد التهاب كبد A, B اذا لم يكونوا ممنوعين سابقا.

اسباب التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH

على الرغم من ان سبب التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH غير معروف , الا اننا اكثر ما نراه في الاشخاص الذين لديهم واحد او اكثر من الحالات التالية:

1 - البدانة:

اكثر من 70% من الاشخاص الذين لديهم التهاب كبد شحمي لا كحولي يعانون من السمنة المفرطة , وكان من 10-40% منهم اعلى من معدل الوزن المثالي للجسم. حيث ذكرنا كيفية حساب الوزن المثالي تبعا للوزن والطول.

إذ تصنف معدل زيادة الوزن والبدانة وفقا للمعادلة التي ذكرت سابقا :

والتي تحدد بحساب مشعر كتلة الجسم (BMI) , والتي تحدد بوزن الجسم بالكيلو غرام مقسوما على مربع الطول بالمتر المربع (BMI= Kg/m²)

زيادة الوزن overweight تحدد ب : BMI = 25 - 29.9 Kg/m²

البدانة obesity تحدد ب : BMI ≤ 30 Kg/m²

البدانة الشديدة sever obesity تحدد ب : BMI ≤ 40 Kg/m²

2 - الداء السكري: نمط 2

أكثر من 70% من الأشخاص الذين لديهم التهاب كبد شحمي لا كحولي NASH لديهم داء سكري نمط ثاني .

وقد مررنا على ذكره مفصلاً في حديثنا عن أسباب الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي .
صفحة (34-35)

3 - فرط الشحوم:

1 حوالي 20-80% من الأشخاص الذين لديهم التهاب كبدي شحمي لاكحولي , لديهم فرط شحوم (مستويات عالية في الدم من الشحوم الثلاثية والكوليسترول).

كذلك تم الحديث عنه أيضاً في أسباب الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD.
صفحة (36-37)

4 - مقاومة الانسولين :

تشير مقاومة الانسولين الى حالة في الجسم إذ لا يستجيب بشكل كاف للانسولين.
غالبا ماتحدث مقاومة الانسولين في الأشخاص الذين لديهم فرط شحوم مع سمنة مفرطة.

2 تم التعرّيج عليه بالداء الكبدي اللاكحولي NAFLD.
صفحة (35-36)

5 - بالادوية والسموم :

العديد من الادوية المستخدمة للعلاج تم ربطها مع التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH , تتضمن:

- الاميودارون
- تاموكسيفين

- الستيروئيدات مثل (البريدلون ، والهيدروكورتيزون)
- الاستروجينات الصناعية
- الميتوتركسات
- كما تم ربط الادوية السامة للخلايا بالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي.

اعراض التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH

معظم الاشخاص الذين لديهم التهاب كبد شحمي لا كحولي لا عرضيين.

نادرا ما يتم تشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH في الاشخاص الذين يعانون من:

- تعب ,
- وشعور عام بالاعياء
- وعدم راحة مبهمة في الربع العلوي الايمن من البطن,
- وفقدان وزن
- ومن الممكن ان يحدث تغير لون الجلد الى الداكن عند بعض المرضى في منطقة العنق او تحت الابط يسمى الشواك الاسود.

على الرغم من انه ليس من الواضح ما إذا كانت هذه الاعراض ترتبط بالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي

NASH

تشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH

غالبا ما يتم اكتشاف التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي خلال الفحوصات المخبرية الروتينية. , بما فيها

اختبارات وظائف الكبد والفحوص الاخرى

(ALT, AST, TG, HDL , LDL, Cholestrol , Fasting Glucose , Firritine)

هناك اختبارات اضافية تساعد في تأكيد وجود ال NASH وتستبعد انواع اخرى من امراض الكبد .

فمثلا اختبارات التصوير (مثل الامواج فوق الصوتية , والطبقي المحوري , والرنين المغناطيسي) قد

تكشف عن تراكم الدهون في الكبد , ولكن من خلالها لا يمكن تفريق التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي

NASH من الاسباب الاخرى لامراض الكبد التي لها مظهر مماثل.

قد تكون هناك حاجة لخزعة الكبد لتأكيد التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي إذا كان لا يمكن استبعاد الاسباب الاخرى لمرض الكبد .

• اختبارات وظائف الكبد:

ترتفع مستويات انزيمي الكبد ALT والالانين الانين , و IASTالانين اسبارتات في حوالي 90% من الاشخاص الذين لديهم التهاب كبد شحمي لاكحولي NASH. علما ان اختبارات الدم لقياس مستويات وظائف الكبد (ALT, AST) من المواد المنتجة او الاستقلاب في الكبد , يمكن لها ان تساعد في تشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي وتفرقه عن التهاب الكبد الكحولي.

اذ انه في التهاب الكبد الشحمي الكحولي تكون نسبة الانزيم AST/إلى الانزيم ALT اعلى من الضعف , وهذا موجه قوي لالتهاب الكبد الشحمي الكحولي. وعلى العكس من ذلك في النوع الغير كحولي تكون مستوى الانزيم ALT أعلى من مستوى الانزيم AST.

• التصوير بالامواج فوق الصوتية:

يعتبر التصوير بالامواج فوق الصوتية فحص موجه لالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي لكنه غير مشخص , اذ نشاهد فيه زيادة في صدى الامواج فوق الصوتية , تكشف عن مايسمى كبد مشرق (درجة لونه افتح) لكنه موجه وليس مؤكد للتشخيص في معظم الحالات.

تليف الكبد لديه ايضا مظهر مماثل على الموجات فوق الصوتية .

التصوير بالموجات فوق الصوتية لديها :

حساسية sensitivity حوالي 89 %

ونوعية specificity حوالي 93% في الكشف عن التهاب الكبد الشحمي .

وكذلك لديها حساسية sensitivity 77%

ونوعية specificity 89% في الكشف عن زيادة التليف .

• خزعة الكبد:

على الرغم من ان اختبارات اخرى قد توحى بتشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH وهي مجال دراستنا كالتحاليل المخبرية الاتية:

(ALT, AST, TG, HDL , LDL, Cholestrol , Fasting Glucose, Firritine)

الا انه في بعض الاحيان لا بد من خزعة الكبد للتأكد من ذلك .
حيث اننا في بعض الاحيان نضطر الى خزعة الكبد عندما لا نستطيع تشخيص امراض الكبد الاخرى بالتحاليل المخبرية والاجراءات الشعاعية والايكو .

وقد ذكرنا سابقا انه اجراء باضع, وكبير الكلفة, اضافة الى احتمال اختلاط النزف التالي للخزعة لذلك فان معظم التقييمات المخبرية الغير غازية التي تتضمن : ALT, AST, TG, HDL , LDL, Cholestrol , Fasting Glucose , Firritine)

او الدراسات التصويرية (الامواج فوق الصوتية) لتقييم مدى تراكم الدهون ووجود تنخر التهابي وصولا لمرحلة التليف كانت قد درست لتجنب لا مبرر له لخزعة الكبد.

خزعة الكبد يمكن ان تساعد ايضا في تحديد شدة الالتهاب , كشف تنخر الكبد (تليف fibrosis او تشمع cirrhosis)

يمكن ان توفر ادلة حول المسار المستقبلي لهذه الحالة.

الاجراء يتضمن اخذ عينة صغيرة من نسيج الكبد , ويتم ارسالها الى المختبر للفحص المجهرى والاختبارات الحيوية الكيميائية biochemical testing .

ولا يختلف التشريح المرضي لالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي عنه في التهاب الكبد الشحمي الكحولي حيث نشاهد فيها : تشحم كبير الحويصلات...

وتنكس دهني ارتشاح خلوي التهابي, مع تضخم خلايا كبدية (استحالة بالونية) , او اجسام مالوري, او تليف (

(steatosis with hepatocellular ballooning and/or Mallory –Denk bodies or fibrosis)

وذلك حسب درجة التشحم الكبدي او شدة التهاب الكبد الشحمي .

يصنف ال NAFLD نسيجيا الى اربع انماط:

1 تشحم دهني وحده Steatosis (NAFLD type 1)

2 تشحم مع التهاب مفصص فقط (NAFLD type 2)

Steatosis and lobular inflammation

3 تشحم مع تضخم خلايا كبدية (NAFLD type 3)

Steatosis with hepatocellular ballooning

4 تشحم مع اجسام مالوري او تليف (NAFLD type 4)

Steatosis with Mallory–Denk bodies or fibrosis

• ان النمط الرابع من ال NAFLD اعتبرت فرعته لتمثيل ال NASH.

السير المرضي لالتهاب الكبد التشحمي اللاكحولي:

يعتقد أن تشحم الكبد يترقى إلى تشمع كبد عبر مروره بالتهاب كبد تشحمي، وعندما يصل الأمر إلى مرحلة تشمع الكبد فإن محتوى الكبد من الشحم يتناقص وقد يختفي أحياناً.

نادراً ما يترقى تشحم الكبد الصرف ،ولكن حالما يحدث التهاب كبد تشحمي فإن ترقى التليف هو الغالب. إذاً حيث أن معظم مرضى الـ NAFLD لايترقى الأمر لديهم إلى مرض كبدي شديد وأن بعض مرضى الـ NASH سيحدث عندهم تشمع كبدي، فإنه من الأهمية بمكان معرفة المرضى المعرضين لهذا الخطر. كما ذكرنا سابقاً، فإن تشحم الكبد اللاكحولي NAFLD هو التظاهرة الكبدية للمقاومة تجاه الانسولين، لذلك فإن مرضى البدانة المركزية، فرط التوتر الشرياني، ارتفاع شحوم الدم، نقص مستوى الكوليسترول عالي الكثافة HDL وفرط سكر الدم هم أكثر عرضة لخطر حدوث التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي NASH .

أظهرت بعض الدراسات أن المرضى الذين لديهم:

• ارتفاع خمائر الكبد لأكثر من ثلاثة أشهر

• مع تشحم كبدي بالأمواج فوق الصوتية

- العمر أكثر من 45 سنة،
- مشعر كتلة الجسم أكثر من 30 ($BMI < 30$)
- وداء سكري نمط 2
- مرشحين لأن يتطور لديهم تليف كبدي شديد.

في دراسة اخرى وجد أن الاشخاص الذين :

- عمرهم أكثر من 50 سنة
- مع خمائر الكبد أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي،
- ومشعر كتلة الجسم أكثر من 28 ($BMI < 28$)
- وشحوم الدم أكثر من 1.7ممول/ليتر
- يكونون معرضين أيضاً لهذا الخطر.

علاج التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي

لا يوجد علاج لالتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي يهدف العلاج الى السيطرة على الظروف التي ترتبط مع التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH مثل السمنة، والسكري ، وفرط شحوم الدم. ويجري حالياً دراسة العديد من العلاجات التجريبية مع العقاقير التي تعالج مقاومة الانسولين:

تخفيض الوزن :

يمكن ان يساعد تخفيض الوزن وكذلك التمارين الرياضية والمشي في خفض مستويات انزيمات الكبد , ويمكن ان تحسن نوعية الحياة.

وينبغي ان يكون خفض الوزن تدريجي (اي ليس اكثر من 3.5 رطل او 1.6 كيلو غرام في الاسبوع) حيث ان فقدان الوزن السريع يرتبط مع تفاقم مرض الكبد .

يمكن لخبير التغذية او الرعاية الصحية ان يزود الاشخاص بخطة صحيحة لفقدان الوزن. حتى نصل الى

ما يقارب الوزن المثالي $BMI = 25$

علاج مقاومة الانسولين:

تتوفر العديد من الادوية حول علاج مقاومة الانسولين

وحتى الآن يوجد زمرتان دوائيتان تزيدان من الحساسية تجاه عمل الأنسولين الاولى هي :

• الميتفورمين Metformine و

• الثانية هي التيازوليدين thiazolidine

. تدل إحدى الدراسات على أن الميتفورمين يحسن الوظائف الكيميائية للكبد إلا أنه لا يحدث تحسناً في

التليف الكبدي عند مرضى الـ NASH.

وقد فصلنا في علاجه في الحديث عن الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD .

صفحة (44-43-42-41)

علاج الداء السكري نمط 2:

كذلك تحدثنا عنه مفصلاً في الحديث عن الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي .

صفحة (46-45-44)

علاج فرط شحوم الدم :

يمكن تقسيم المعالجة الى :

معالجة غير دوائية (حمية , تمارين رياضية , ايقاف التدخين) والى معالجة دوائية.

ان انقاص الوزن وايقاف التدخين والتمارين الرياضية تعتبر من الامور المهمة التي تساعد على رفع الـ

HDL وخفض LDL خصوصاً عند المرضى الذين لديهم عوامل خطورة قلبية

وهذا يتطلب غالباً ادوية مخفضة لمستويات الكوليسترول.

تم الحديث عنه مفصلاً في الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي . صفحة (48-47-46).

بشكل عام يمكن الوقاية من فرط شحوم الدم عن طريق تقليل الوارد الغذائي من الدهون المشبعة

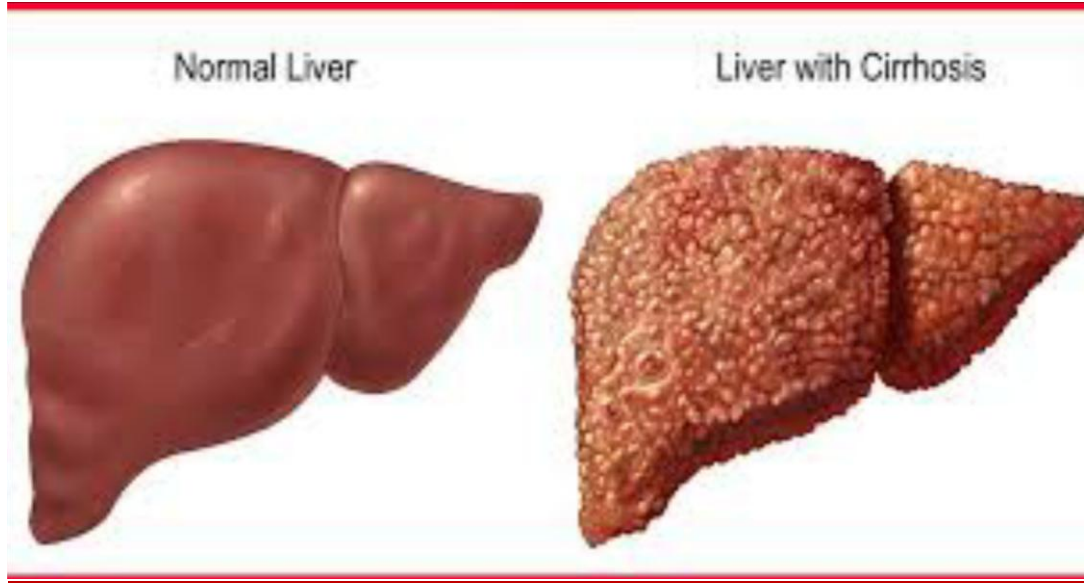
والكوليسترول وتناول الالياف الغذائية , وممارسة الرياضة بانتظام والاقلاع عن التدخين والكحول.

كما ذكر دور فيتامين E والمكملات الغذائية الحاوية على فيتامين E في علاج التهاب الكبد الشحمي

اللاكحولي اذ يقلل من اذية الخلايا الكبدية لكن الادلة ضعيفة على ذلك.

ننتقل للحديث بلمحة موجزة عن مضاعفات التهاب الكبد الشحمي التي تتضمن تليف الكبد fibrosis و تشمع الكبد cirrhosis والسرطانة الكبدية .

تشمع الكبد Cirrhosis



الشكل (34) يوضح الكبد الطبيعي والكبد المتشمع

يحدث التشمع نتيجة الاصابة بمرض كبدي مزمن , حيث يتم استبدال نسيج الكبد السليم بنسيج ندبي ليفي وعقيدات متجددة الشكل (34)

إذ يعتبر التشمع مرحلة متقدمة لازية الخلايا الكبدية اذ يتميز بثلاث صفات تشريحية مرضية:

- 1 - تأذي الخلية الكبدية
 - 2 - التليف الكبدي fibrosis
 - 3 - ضياع البنيان الكبدي بسبب تشكل عقيدات تجددية يشتق لونها البني المصفر اسم المرض.
- لفهم ماهية المرض لا بد من الرجوع الى البنية النسيجية للكبد : فخلايا الكبد تنظم بشكل مجموعات تدعى كل مجموعة منها باسم الفصيص الكبدي , هذا الفصيص له شكل مضلع سداسي , في منتصفه وريد مركزي , وبين الفصيصات مسافة بابية , تحوي هذه المسافة فرعاً من وريد الباب , وفرعاً من الشريان الكبدي , وفروعاً من القناة الصفراوية.

هذه البنية الهندسية لا يحافظ عليها الكبد عند بناء خلايا كبدية جديدة لتعويض الخلايا الكبدية التالفة بل تجتمع الخلايا بشكل كتل من دون نظام معين تدعى هذه الكتل بالـ **العقيدات التجديدية** .

ويصنف تشمع الكبد بحسب العقيدات التجديدية الى:

- **تشمع كبير العقيدات :**

يتراوح قطر العقيدات في هذا الشكل بين 3 مم وعدة سنتيمترات , وتكون الكبد عادة صغيرة الحجم , يشاهد لهذا الشكل بعد التهابات الكبد بما فيها التهابات الكبد الفيروسية , والتهاب الكبد الشحمي الكحولي واللاكحولي .

- **تشمع صغير العقيدات :**

تكون فيه العقيدات بقطر دون 3 مم ويترافق هذا التشمع بضخامة كبدية , يشاهد هذا الشكل لدى مدمني الكحول وفي انسداد الطرق الصفراوية.

- **التشمع المختلط :**

وتكون العقيدات فيه مختلفة الحجم.

وهناك عدة اسباب تؤدي الى التشمع , يعتبر الكحول السبب الاول في اوربا والولايات المتحدة الامريكية , اما في بلادنا فتعتبر التهابات الكبد الفيروسية السبب الاول للتشمع .

وكذلك التشمع الصفراوي البدئي والتشمع بسبب قصور القلب الايمن , اضافة الى داء ويلسون (ترسب النحاس في الانسجة والكبد)

وكذلك نذكر التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي كسبب من اسباب التليف الكبدية والتشمع الكبدية وهو ما نتكلم عنه في بحثنا.

الاعراض والعلامات

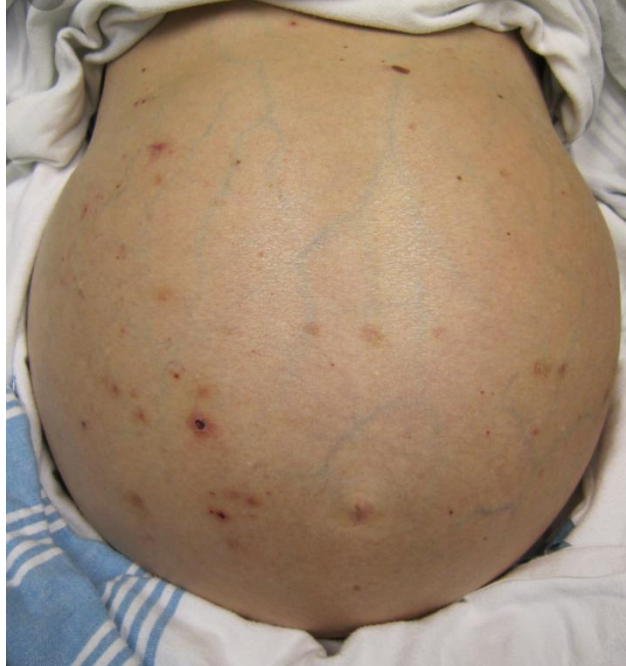
اعراض تشمع الكبد :

تصنف الى مجموعتين من الاعراض

- 1 - اعراض قصور الخلية الكبدية
- 2 - اعراض فرط توتر وريد الباب

اولا- اعراض قصور الخلية الكبدية:

- 1 - اليرقان :
اصفرار الجلد والعين والاعشية المخاطية بسبب زيادة نسبة البيليروبين بالدم
- 2 - انخفاض الوزن والتعب
- 3 - بول غامق اللون
- 4 - حكة في الجلد:
نتيجة تراكم السموم في الجسم التي لا يستطيع الكبد بازالتها من الجسم في الجلد
- 5 - وذمات الطرفين السفليين
- 6 - الحبن:
وهو عبارة عن تراكم السوائل في جوف الصفاق (الغشاء الذي يغلف اعضاء البطن) الشكل (35)



الشكل (35) يوضح الحبن في مريض تشمع كبد

7 - اعتلال الدماغ الكبدي :

يحدث نتيجة تسمم الخلايا الدماغية بالمركبات الناجمة عن استقلاب البروتينات في الأمعاء (ومنها الأمونيا) والتي لا يستطيع الكبد بتنقية الدم منها ,اذ لا تدخل الدوران العام في الأحوال الطبيعية. , لكن بسبب قصور الكبد وبسبب الدوران الجانبي فان هذه المواد ذات السمية الشديدة فانها تصل للدوران العام ثم الدماغ.وتؤثر على وظائف الدماغ للمريض : اهمال المظهر الشخصي او عدم الاستجابة للمؤثرات او النسيان او صعوبة التركيز او تغير عادات النوم , وصولا الى التخليط الذهني والسبات.

8 - سرطان خلايا الكبد:

وهو سرطان الكبد البدئي ويعتبر من المضاعفات الشائعة لتشمع الكبد , ويتسم بارتفاع معدلات الوفيات

ثانيا -اعراض فرط توتر وريد الباب:

عادة مايتدفق الدم المنقول من الأمعاء والطحال ببطء عبر الوريد البابي الكبدي (الوريد الرئيسي للكبد) , ويزيد معدل ضغط الدم في فرط توتر وريد البابضمن وريد الباب عن الضغط السوي مما يؤدي بدوره الى المضاعفات التالية :

- الدوران الجانبي فينتج عنه
- تشكل دوالي مري
- وبواسير

علامات تشمع الكبد:

1 - العنكبوت الوعائي : (Spider angiomata)

عبارة عن افات وعائية تتكون من شرايين مركزية صغيرة محاطة بالعديد من الاوعية الدموية الاصغر منها وذلك بسبب زيادة هرمون الاستراديول في الجسم ,وتظهر في حوالي ثلث حالات الاصابة بتشمع الكبد

- 2 - الراحة الحمراء : (palmar erythema)
زيادة في النقاط الحمراء الموجودة في راحة اليد بشكل طبيعي وذلك نتيجة تغيرات في عملية الاستقلاب للهرمونات الجنسية في الجسم
- 3 - تقيرط الاصابع clubbing
وهو حالة مرضية تكون فيه الزاوية بين صفيحة الظفر والطية الظفرية الدانية اكبر من 180 درجة.
- 4 - الاعتلال العظمي المفصلي hypertrophic osteoarthropathy
عبارة عن التهاب سمحاقى مزمن في العظام الطويلة يمكن ان يسبب الما شديدا
- 5 - تثدي الرجال :
وهو عبارة عن تضخم حميد في الانسجة الغدية للتثدي عند الذكور وسببه زيادة هرمون الاستراديول ويمكن ان يصيب 66 % من مرضى التشمع.
- 6 - قصور الغدد التناسلية عند الرجال hypogonadism
يظهر بشكل عجز جنسي وعقم وفقد الرغبة الجنسية وضمور الخصية بسبب تأثر الهرمون التناسلي بالدرجة الاولى او تثبيط عمل الغدد الوطائية او النخامية
- 7 - ضخامة الطحال :
يحدث نتيجة احتقان اللب الاحمر في الطحال نتيجة ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي
- 8 - رأس الميدوسة Caput medusa:
عند ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي , يمكن ان يتمدد الوريد السري , ويمكن ان يتحول الدم من الجهاز الوريدي البابي من خلال الاوردة حول السرة الى الوريد السري واخيرا الى اوردة جدار البطن وتعرف هذه الحالة باسم رأس الميدوسة .
- 9 - النتن الكبدى Fetor hepaticus:
رائحة النفس تكون عفنة بسبب زيادة مادة ثنائي ميثيل الكبريتيد

10 - الرعاش الخافق Asterixis :

حركات لا ارادية غير متزامنة في اليدين وذلك عند بسطها , وذلك في المرضى الذين يعانون من الاعتلال الدماغي الكبدي

11 - تبدلات جلدية

12 - اضطرابات غدية :

يحدث اضطراب الهرمونات المذكورة والمؤنثة واضطرابات طمثية وضمور رحم ونديين لدى النساء وتساقط اشعار .

13 - كدمات ونزيف :

نتيجة انخفاض انتاج عوامل تجلط الدم

14 - حساسية دوائية :

بسبب انخفاض معدل الاستقلاب

15 - التهاب البريتوان العفوي

16 - Hepatorenal syndrome المتلازمة الكبدية الكلوية

يحدث نقص امداد الدم للكلى ممايتسبب في حدوث فشل كلوي حاد وترتفع معدلات الوفيات بشكل كبير جراء الاصابة بهذا المرض (اكثر من 50% من المرضى)

17 - ارتفاع الضغط الرئوي البابي Portopulmonary hypertension:

ارتفاع ضغط الدم في الرئتين بسبب ارتفاع ضغط وريد الباب

18 - portal hypertensive gastropathy: اعتلال المعدة بفرط توتر وريد الباب

يحدث تغيرات في الغشاء المخاطي للمعدة لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي , ويرتبط هذا المرض بشدة التشمع.

الفيزيولوجيا المرضية لتشمع الكبد

يلعب الكبد دوراً حيوياً في تصنيع البروتينات (مثل، الالبومين وعوامل تخثر الدم والبروتينات المكملية) وإزالة السموم وتخزين الفيتامينات (مثلفيتامين A). بالإضافة إلى ذلك، فإنه يساهم في أستقلاب الدهون (الليبيدات) , والكربوهيدرات.

كثيراً ما يسبق تشمع الكبد الإصابة بالالتهاب الكبدي والكبد الدهني، وذلك بغض النظر عن سبب المرض. وحتى إذا تم التخلص من سبب الإصابة في هذه المرحلة، فإن الضرر الذي لحق بالكبد لا يمكن إصلاحه. إن السمة المرضية المميزة لمرض تشمع الكبد هي تكون نسيج ندبي يحل محل الأنسجة البرانشيمية السليمة، مما يتسبب في إعاقة تدفق الدم من خلال الوريد البابي ويؤثر على الأداء الطبيعي للكبد. وقد أظهرت الأبحاث الحديثة الدور المحوري الذي تلعبه الخلية النجمية، (وهو نوع من الخلايا عادةً ما تقوم بتخزين فيتامين A، في حدوث تشمع الكبد.

جدير بالذكر أن الأضرار التي تلحق بالأنسجة البرنشيمية الكبدية تؤدي إلى تنشيط الخلية النجمية التي تصبح قابلة للانقباض (وتسمى خلايا أرومية ليفية عضلية) وتعوق تدفق الدم في دورته الدموية الطبيعية. وبالإضافة إلى ذلك، فإن هذه الخلية تفرز مادة تعرف باسم عامل النمو التحويلي بيتا 1 $TGF-\beta_1$ وهي مادة تؤدي إلى استجابة تشمعية وتكاثر في النسيج الضام.

علاوة على ذلك، فإنها تخل بالتوازن بين مركب الإنزيم المعدني الهادم للبروتينات والأنسجة المثبطة بصورة طبيعية (TIMP 1 و TIMP 2)، وهو ما يتسبب في تحلل مادة النسيج بين الخلوية واستبدالها بمادة يفرزها النسيج الضام.¹

تقوم حزم النسيج الليفى (حواجز) بفصل عقيدات خلايا الكبد، والتي تحل في نهاية المطاف محل التركيب النسيجي الكامل للكبد؛ مما يؤدي إلى انخفاض معدل تدفق الدم في جميع أعضاء الجسم. ويصبح الطحال محتقناً؛ مما يؤدي إلى فرط نشاط الطحال وزيادة تشظي الصفائح الدموية؛ أي نقص عددها نتيجة لتضخم الطحال. جدير بالذكر أن ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي هو السبب وراء أكثر المضاعفات حدة للتشمع

عند الفحص بالميكروسكوب، يبدو في البداية أن الكبد متضخم، ولكن مع تقدم المرض يصبح الكبد أصغر من حيث الحجم. ويكون سطحه متعرجاً وقوامه متماسك وغالباً ما يكون لونه أصفر (إذا كان مصاحباً لحالات التكتس الدهني الكبدي).

ويتم التقسيم الباثولوجي للمرض بناءً على حجم العقيدات الموجودة على سطح الكبد إلى ثلاثة أنواع: تشمع العقيدات الصغيرة وتشمع العقيدات الكبيرة وتشمع الكبد المختلط.

- في تشمع العقيدات الصغيرة (تشمع لاينيك أو تشمع الكبد نتيجة ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي)، يكون حجم العقيدات المتجددة أقل من 3 ملليمتر.
- أما في تشمع العقيدات الكبيرة (تشمع الكبد بعد النخر post-necrotic cirrhosis) يكون حجم العقيدات أكبر من 3 ملليمتر.
- في حين يشتمل تشمع الكبد المختلط على مجموعة متنوعة من العقيدات ذات أحجام مختلفة.

ومع ذلك، فإنه يتم تعريف تشمع الكبد بناءً على خصائصه المرضية وذلك بـ:

1 وجود عقيدات خلايا الكبد المتجددة و

2 -وجود تشمع أو ترسب في النسيج الضام بين هذه العقيدات.

ويمكن أن يعتمد شكل التشمع على حجم الضرر الذي أصاب الكبد؛ ويمكن أن ينتشر التشمع حتى بعد القضاء على السبب الأساسي الذي تسبب في هذا التشمع.

من الممكن أن يؤدي التشمع إلى تدمير الأنسجة السليمة الأخرى في الكبد، بما في ذلك الجيوب الدموية الكبدية ومسافة ديس والبنيات الوعائية الأخرى؛ وهو ما يؤدي إلى تغير مقاومة تدفق الدم في الكبد وارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي.، حيث إنه يمكن الإصابة بتشمع الكبد نتيجة العديد من الأسباب التي تضر الكبد بطرق مختلفة،

من الممكن رؤية أنماط مختلفة ومحددة السبب من تشمع الكبد وغيرها من التشوهات محددة السبب أيضاً. على سبيل المثال:

في التهاب الكبد الوبائي المزمن B، يحدث ارتشاح للأنسجة البرنشيمية للكبد مع الخلايا اللمفية الكبدية. بينما في التشمع الناتج عن قصور قلبي، فإنه توجد خلايا دم حمراء وكمية التشمع تكون أكبر في الأنسجة المحيطة بما تسمى الأوردة الكبدية.

أما في التشمع الصفراوي البدئي، فيوجد تشمع حول القناة المرارية، هذا بالإضافة إلى وجود أورام حبيبية وتجميع الصفراء.

وفي التشمع الكبد الكحولي يكون هناك ارتشاح في الكبد في خلايا النيتروفيل (خلايا الدم البيضاء) مع ملاحظة انه في التشريح المرضي ليس هناك فرق بين تشمع الكبد الكحولي واللاكحولي.

درجات تشمع الكبد:

عادةً ما يتم تصنيف شدة تشمع الكبد من خلال مقياس Child-Pugh. يستخدم هذا المقياس مادة البيليروبين والألبومين وفحص نسبة تخثر الدم (INR) والإصابة بالحبس ودرجته والاعتلال الدماغي، لتصنيف المرضى إلى الفئة A أو B أو C؛ جدير بالذكر أن الفئة A يكون التكهن بالمردود العلاجي فيها جيدًا، في حين أن المرضى الذين يندرجون تحت الفئة C تزداد احتمالات الوفاة لديهم. وقد وضع هذا المقياس العالمان "تشايلد" و"توركوت" في عام 1964 وقام العالم "بوج" وآخرون بتعديله عام 1973.

تجدر الإشارة إلى أن هناك مقاييس حديثة تستخدم في تحديد المرضى الذين يحتاجون لعمليات زرع الكبد حسب الأولوية، ولكنها تستخدم في أغراض أخرى أيضًا، ومن أمثلة هذه المقاييس مقياس تحديد المراحل النهائية لمرض الكبد واختصاره (MELD) ونظيره في الأطفال Pediatric End-Stage Liver Disease واختصاره (PELD).

هذا بالإضافة إلى أن الضغط الوريدي الكبدي المتدرج، أي الاختلاف في الضغط الوريدي بين الدم الوارد إلى الكبد والصادر منه، يساعد أيضًا في تحديد درجة تشمع الكبد، ذلك على الرغم من صعوبة قياسه. وتشير قيمة 16 ملليمتر أو أكثر في الضغط الوريدي إلى زيادة احتمالات الوفاة بدرجة كبيرة.

تشخيص التشمع

يعتمد التشخيص على التحري في سوابق المريض عن اسباب التشمع كما يعتمد على فحص المريض والتحري عن الاعراض والعلامات التي تم ذكرها اضافة لبعض الاستقصاءات :

1 - المعايير المخبرية:

ALT-AST-GGT-Ferritin -CRP- plt - prothrombin- Alb -Alp

- الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين - ترتفع نسبة إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز (AST) وإنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT) بشكل طفيف، وتكون نسبة إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز أكبر

من إنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز (AST<ALT) مع ذلك، فإن النسب الطبيعية للإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين لا تمنع الإصابة بتشمع الكبد.

- إنزيم الفوسفاتاز القلوية Alp - عادةً ما تكون نسبته مرتفعة قليلاً.
- إنزيم جاما جلوتاميل ترانسفيراز GGT - يرتبط بمستويات إنزيم الفوسفاتاز القلوي (AIP) في الدم. وعادةً ما تكون نسبته أعلى في أمراض الكبد المزمنة الناتجة عن تعاطي الكحول.
- البيليروبين يمكن أن ترتفع نسبته كلما زاد تشمع الكبد.
- الألبومين Alb - تنخفض مستويات هذا البروتين نظراً لأن قدرة الكبد على تصنيعه تنخفض مع زيادة تشمعه؛ حيث إن بروتين الألبومين لا يتم تصنيعه إلا في الكبد.
- زمن البروثرومبين (زمن تخثر بلازما الدم) - يطول هذا الزمن وذلك لأن الكبد يقوم بتصنيع عوامل التخثر.
- الغلوبولين - تزداد النسبة بسبب نقل المستضدات الجرثومية من الكبد إلى النسيج الليمفاوي.
- نسبة الصوديوم في الدم: - تنقص نسبة الصوديوم في الدم بسبب عدم القدرة على إخراج الماء نتيجة لارتفاع مستويات الهرمون المضاد للإدرار ADH وهرمون الألدوستيرون.
- نقص الصفائح الدموية - بسبب تضخم الطحال الاحتقاني ونقص هرمون الثرومبوبويتين من الكبد. ومع ذلك، فإن ذلك نادراً ما يؤدي إلى انخفاض عدد الصفائح الدموية لأقل من 50.000 صفيحة دموية/مليلتر.
- نقص كرات الدم البيضاء - بسبب تضخم الطحال.
- اضطرابات تخثر الدم - يقوم الكبد بإنتاج معظم عوامل تخثر الدم، ومن ثم يتلازم مرض عدم القدرة على تجلط الدم مع تفاقم مرض الكبد.
- يمكن أن تتضمن الدراسات الأخرى التي تجرى عن تشمع الكبد الشخص حديثاً ما يلي:
- تحليل الأمصال لفيروسات التهاب الكبد والأجسام المضادة الذاتية (الأجسام المضادة لنواة الخلية والأجسام المضادة للعضلات الملساء والأجسام المضادة للميتوكوندريا والأجسام المضادة للميكروومات)

- قياس نسبة اشباع الفيريتين واشباع الترانسفيرين (مؤشرات على زيادة نسبة الحديد)، هذا بالإضافة إلى قياس نسبة النحاس وإنزيم السيرولوبلازمين

2 - التصوير بالأمواج فوق الصوتية :

تستخدم أشعة الموجات فوق الصوتية بشكل روتيني في تقييم مدى تشمع الكبد، حيث إنها قد تظهر الكبد المتشمع في مراحله المتقدمة على شكل كبد صغير وعقدي الشكل، متعرج الحواف. بالإضافة إلى زيادة ارتجاع الصدى في الأشعة وظهور أجزاء غير منتظمة الشكل. كذلك من الممكن أن تظهر أشعة الموجات فوق الصوتية وجود سرطان بخلايا الكبد وارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي ومتلازمة بود-كياري (من خلال تقييم معدل تدفق الدم في الوريد الكبدي).

3 - التنظير الهضمي للمري والمعدة:

يتم عمل تنظير هضمي للمعدة (الفحص بالمنظار للمريء والمعدة والاثني عشر) للمرضى الذين يعانون من تشمع الكبد لاستبعاد احتمالات الإصابة بدوالي المريء. أما إذا حدثت الإصابة بدوالي المريء، فإنه يمكن تطبيق العلاج الوقائي الموضعي (المعالجة التصليبية أو باستخدام الرباطات) ويمكن بدء العلاج باستخدام حاصرات بيتا.

قد تكون الأمراض النادرة التي تصيب القنوات المرارية، مثل التهاب القنوات الصفراوية المصلب البدئي، من أسباب الإصابة بتشمع الكبد. هذا، ويساعد تصوير القنوات المرارية، مثل التصوير الراجع بالتنظير الداخلي للاوعية الصفراوية (ERCP) أو تصوير البنكرياس والقنوات المرارية بالرنين المغناطيسي (MRCP)، في توضيح المشكلات التي يعاني منها هؤلاء المرضى، كما يمكن أن يساعد في التشخيص للكشف عن دوالي مري

4 - خزعة الكبد :

إن المعيار الذهبي لتشخيص تشمع الكبد هو أخذ عينة من الكبد وذلك عن طريق تنظير البطن عبر الجلد باستخدام إبرة رفيعة.

من منظور علم الأنسجة، يمكن تصنيف تشمع الكبد على أنه تشمع صغير العقيدات أو كبير العقيدات أو مختلط،

مع العلم انه في التهاب الكبد الشحمي والداء الكبدي الشحمي يكون من نمط كبير العقيدات. ولكن تم التغاضي عن هذا التصنيف نظرًا لأنه غير محدد لأسباب المرض، وقد تتغير الأسباب مع تقدم المرض، ومن ثم فإن الفحوص المصلية أكثر تحديدًا للأسباب ومع ذلك، فإن عينة الكبد تصبح غير ضرورية إذا كانت نتائج الأشعة والمخبريات والسريريات تشير إلى وجود تشمع بالكبد. علاوةً على ذلك، فإن هناك مخاطر بسيطة ولكنها حقيقية عند أخذ عينة من الكبد، وتشمع الكبد نفسه قد يجعل المريض عرضة للإصابة بمضاعفات ناتجة عن أخذ عينة من الكبد

المعالجة

يتم علاج تشمع الكبد حسب سببه اولا فمثلا في تشمع الكبد الكحولي الناجم عن تعاطي الكحول يكون ذلك من خلال امتناع المريض عن تناول الكحوليات.

بينما يتضمن علاج تشمع الكبد الناتج عن التهاب الكبد الوبائي إعطاء المريض أدوية تستخدم في علاج أنواع مختلفة من التهاب الكبد، مثل دواء إنترفيرون لعلاج التهاب الكبد الفيروسي والأدوية الكورتيكوستيرويدية لعلاج التهاب الكبد المناعي الذاتي.

في حين أنه يتم علاج تشمع الكبد الناتج عن داء ويلسون؛ حيث يترسب النحاس في أعضاء الجسم، عن طريق المعالجة بالاستخلاب (مثلاً، دواء البنسيلامين) لإزالة النحاس من الجسم.

كذلك تعتمد المعالجة على معالجة الاعراض والوقاية من حدوث الاختلاطات ومعالجتها ان حدثت :

• ففي الحين مثلا:

من الضروري التقليل من تناول الأملاح؛ حيث إن تشمع الكبد يؤدي إلى تراكم الأملاح في الجسم (اختزان الصوديوم). ويمكن أن يكون من الضروري استخدام مدرات البول للتخلص من الحبن , او بزل الحبن اذا احتاج الامر , كذلك الوقاية من حدوث التهاب البريتوان العفوي ومعالجته في حال حدوثه.

• وفي دوالي المري:

عند ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي، يشيع استخدام دواء البروبرانولول (حاصر بيتا) لخفض ضغط الدم على الجهاز البابي.

وفي حال حدوث مضاعفات خطيرة من جراء ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي، يتم أحياناً التدخل الجراحي وذلك من خلال إجراء التحويل البابية المجموعية داخل الكبد عبر الوريد الوداجي

transjugular intrahepatic portosystemic shunting

لتخفيف الضغط على الوريد البابي.

• وفي الاعتلال الدماغي الكبدي :

تجنب الامساك واعطاء اللاكتولوز

• وكذلك تجنب التطور الى سرطانة كبدية .

الحل الجذري في معالجة التشمع فهو زراعة الكبد.

اما الوقاية فنتم بالابتعاد عن المسببات منها تجنب الكحول و تخفيض الوزن لتجنب تشحم الكبد , وحماية الاشخاص المعرضين لالتهاب الكبد الفيروسي كالكادر الطبي والتمريضي واطباء الاسنان وذلك عن طريق اللقاح .

الدراسة العملية

الدراسة العملية

هدف البحث:

- 1 تحديد معايير سريرية مفيدة لنهج موسع للتمييز بين ال NAFLD و ال NASH.
- 2 لتحديد ما إذا كانت هذه المستويات سوف تكون ذات صلة بشدة اصابة الكبد في المرضى الذين يعانون من ال NASH.

مواد وطرائق الدراسة :

تصميم الدراسة:

نمط الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية

مكان الدراسة:

مشفي المواساة والاسد الجامعي

زمن الدراسة: سنتين بدءا من كانون اول 2013

• المرضى:

جميع المرضى الذين خضعوا للدراسة لخزعة الكبد للاشتباه لديهم ب NAFLD بين عام 2013-2016 في مشفي المواساة والاسد الجامعي ..
كان ارتفاع مستويات الالانين ALT لديهم ,أو الكبد الدهني (Fatty Liver) الذي تم الكشف عنه بواسطة الامواج فوق الصوتية هي الاسباب الرئيسية لخزعة الكبد.

معايير الاستبعاد:

تم **استبعاد** المرضى الذين يعانون من تاريخ الشرب الكبير للكحول ل <20 غ /يوم ,

• او يستخدمون ادوية للكبد او تؤثر على الكبد مثل

• (الستيرويديات الجهازية,

• الاميودارون,

- تاموكسيفين ,
- الايستروجين الصناعي ,
- ديلتيازم , اسبيرين ,
- ميتوتريكسات ,
- المعالجة بمضادات الفيروسات القهقرية الشديدة الفعالية)

كذلك الاسباب الفيروسية بما فيها التهاب الكبد A , B , C.

وكذلك الامراض الصفراوية ,

والمناعية الذاتية بما فيها ال (HIV)

والامراض الاستقلابية ,

وكذلك الاضطرابات الوراثية .

كما تم استبعاد المرضى الذين خضعوا لجراحة لعلاج البدانة خلال خمس سنوات الماضية.

- المختبرات والبيانات السريرية تم جمعها من جميع المرضى في نفس اليوم من اخذ عينة خزعة الكبد .
- تم قياس مؤشر كتلة الجسم (BMI) لوزن الجسم مقسوما على طول الجسم بالمتر المربع. Kg/m²
- تم اخذ عينات الدم الوريدي في الصباح بعد صيام 12 ساعة في نفس يوم خزعة الكبد.

تشمل التقييمات المخبرية في المرضى:

- 1 - تعداد الدم الكامل
- 2 - قياس ALT, AST
- 3 - GGT ناقله الببتيد غاما غلوتاميل
- 4 - الكوليسترول
- 5 - الشحوم الثلاثية T.G
- 6 - البروتين الدهني عالي الكثافة HDL

7 - البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL

8 - سكر الدم الصيامي Glucose

9 - حديد المصل

10 - الفيريتين

التقييم النسيجي: Histologic evalanation

خضع جميع المرضى لخزعات كبد موجهة بالامواج فوق الصوتية عن طريق الجلد باستخدام ابرة قياس 16 تحت التخدير الموضعي.

وذلك في صباح اليوم الذي تم فيه اخذ عينات الدم الوريدية للتحاليل المخبرية السابقة اضافة الى اجراء زمن البروترومبين مع تعداد الدم والصفائح قبل اجراء الخزعة خوفا من اضطرابات تخثر تؤدي للنزف.

وكذلك التاكيد على إيقاف الاسبرين ان كان المريض يتناوله او مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قبل 7-10 ايام من صباح اجراء الخزعة.

بعد اجراء الخزعة ترسل العينة للتشريح المرضي وتحلل النتائج.

سجلت الدرجات النسيجية بعد تحليل خزعات الكبد بالتشريح المرضي وتحديد مراحل ال NAFLD وفقا للتصنيف الرئيسي لانماط ال NAFLD ودرجة النشاط النسيجي.

صنف ال NAFLD نسيجيا الى اربع انماط:

1 - تنكس دهني وحده Steatosis (NAFLD type 1)

2 - تشحم مع التهاب مفصص فقط (NAFLD type 2)

Steatosis and lobular inflammation

3 - تشحم مع تضخم خلايا كبدية (NAFLD type 3)

Steatosis with hepatocellular ballooning

4 - تشحم مع اجسام مالوري او تليف (NAFLD type 4)

Steatosis with Mallory–Denk bodies or fibrosis

- إن النمط الرابع من ال NAFLD اعتبرت فرعته لتمثيل ال NASH.

سجل مرحلة التليف على المقياس من خمس نقاط كما يلي:

- **المرحلة 0:** لا يوجد تليف No Fibrosis
- **المرحلة 1:** التليف حول البابي او حول الخلايا الجيبية
Preisinin susoidal or periportal fibrosis
- **المرحلة 2:** التليف حول الاوعية او حول الخلايا البوابة والخلايا الجيبية
Preisinin susoidal or portal/periportal fibrosis
- **المرحلة 3:** جسور تليفية
Bridging fibrosis
- **المرحلة 4:** تشمع cirrhosis

الدراسة الاحصائية

اولا : وصف العينة:

تم اخذ عينات من 54 مرضى تراوحت اعمارهم بين 15 و 70 عاما, وزعوا على مجموعتين تبعا لنمط تشحم الكبد NAFLD او NASH وكان من بينهم 20 مريض لديه داء كبدي شحمي لا كحولي NAFLD , و 34 مريض لديه التهاب كبد شحمي لاكحولي NASH . كما وزعت عينة البحث وفقا لجنس المريض وعمره والتحاليل المخبرية والنمط التشريحي النسيجي لخزعة الكبد.

1 - توزيع عينة البحث وفقا لنمط التشحم :

جدول يوضح توزيع عينة المرضى بين الداء الكبدي الكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH وتبين فيه انه من اصل 54 مريض فان 20 مريض لديهم داء كبدي شحمي لا كحولي NAFLD اي بنسبة (37%) , بينما مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH كانوا 34 مريض اي بنسبة (63%) .

(الجدول رقم 1 والمخطط رقم 1)

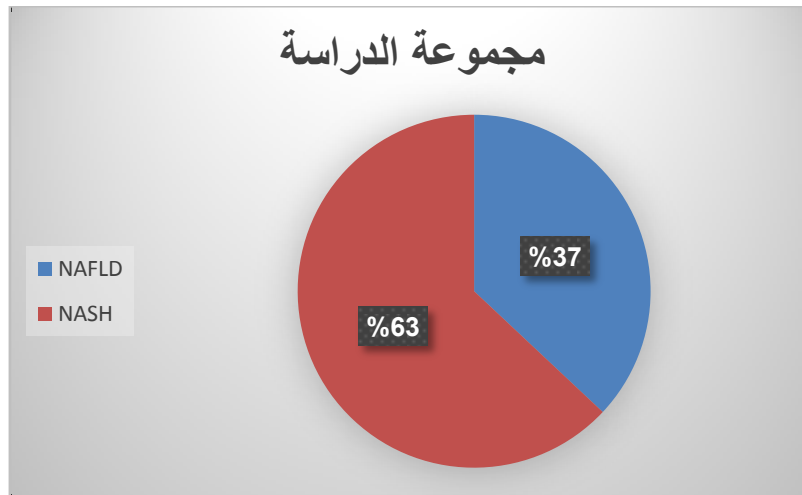
الجدول رقم (1) يوضح توزيع العينة وفقا للتصنيف السريري
جدول (1).

مجموعة الدراسة			
NASH		NAFLD	
%63	34	%37	20

المخطط رقم (1) يوضح النسبة المئوية وفقا لتوزيع NAFLD و NASH

مخطط يوضح توزيع النسبة المئوية في عينة المرضى , اذ ان مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD كانوا بنسبة 37 % بينما مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH كانوا بنسبة 63% من اجمالي عينة المرضى

مخطط (1).



2 - توزيع عينة المرضى وفقا لنمط التشحم النسيجي :

الجدول (2) يوضح توزيع المرضى في عينة الدراسة وفقا للنمط النسيجي للتشحم , حيث تبين وجود مريض واحد لديه النمط الاول من التشحم 1 NAFLD اي بنسبة (1.8%) , و 19 مريض لديهم تشحم نمط ثاني NAFLD type 2 اي بنسبة (35%) من اجمالي العينة

جدول (2).

NAFLD			
2		1	
%35.2	19	%1.8	1

3 - الجدول (3) يوضح توزيع المرضى في عينة الدراسة وفقا للنمط النسيجي للتشحم بين النمط الثالث والرابع بما يوافق التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH , اذ تبين وجود 20 مريض لديهم تشحم من النمط 3 NAFLD

(type 3) اي بنسبة 37% من اجمالي العينة , ووجود 14 مريض لديهم تشحم نمط 4 (NAFLD type 4)
اي بنسبة 26% من اجمالي عينة المرضى

جدول (3).

NASH			
4		3	
%26	14	%37	20

المخطط رقم (2) يوضح النسبة المئوية لتوزيع عينة المرضى وفقا للنمط النسيجي للتشحم

اذ يبين وجود NAFLD type 1 بنسبة 1.8%

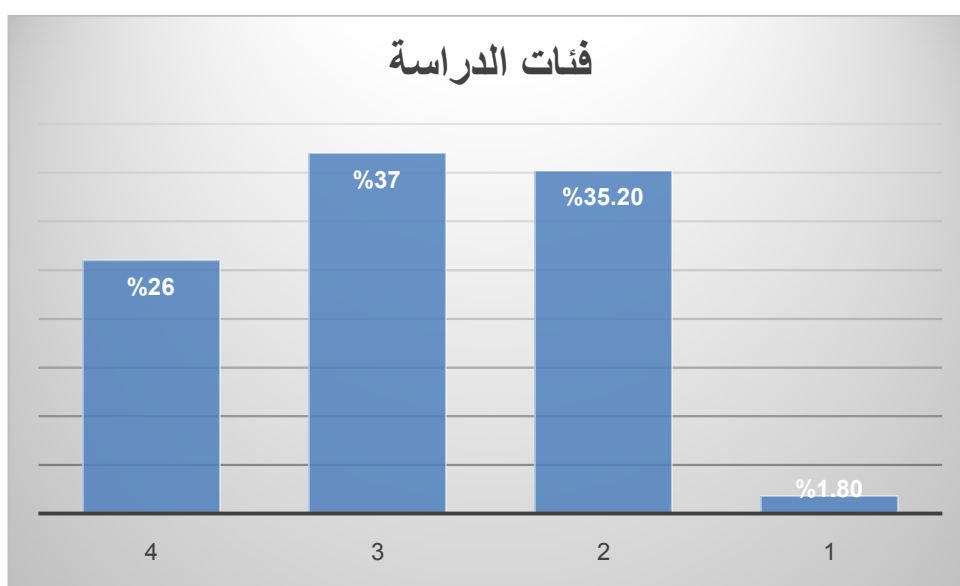
بنسبة 35.2% NAFLD type 2

بنسبة 37% NAFLD type 3

بنسبة 26% NAFLD type 4

مع اعتبار ان النمط الثالث والرابع تم تصنيفهم كالتهاب كبد شحمي لا كحولي NASH

مخطط (2).



4 - توزيع عينة البحث وفقا لمتغير الجنس :

جدول يوضح توزيع عينة البحث بالمجمل بين الذكور والاناث , اذ تبين وجود 17 مريض ذكر من اجمالي العينة اي بنسبة (31.5%) , ووجود 37 مريض من جنس الاناث من اجمالي العينة اي بنسبة (68.5 %)

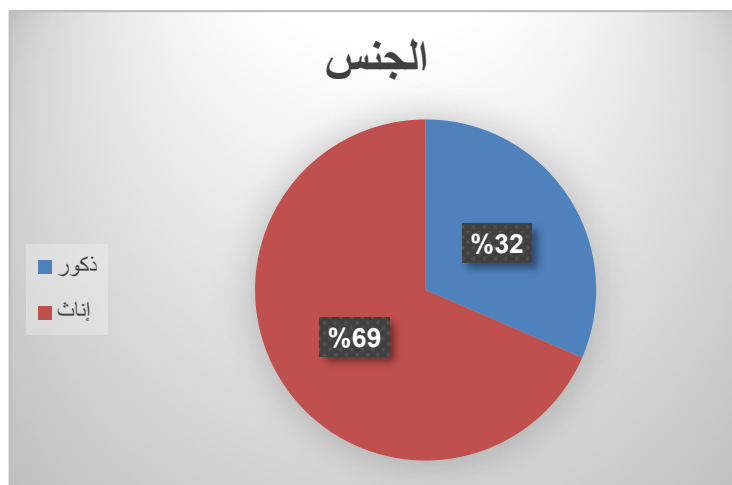
جدول (4).

الجنس			
إناث		ذكور	
37	%68.5	17	%31.5

مخطط (3) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير الجنس بين الذكور والاناث:

يوضح المخطط 3 النسبة المئوية لتوزيع متغير الجنس بين الذكور والاناث في اجمالي عينة الدراسة حيث وجد لدينا ذكور بنسبة 31% بينما نسبة الاناث كانت 69% من اجمالي العينة .

مخطط (3).



5 - جدول (5) يوضح توزيع متغير الجنس وفقا لنمط التشحم النسيجي بين NAFLD و NASH :

جدول (5) يوضح متغير الجنس وفقا لنط التشحم النسيجي في العينة , اذ تبين عدد المرضى الذكور في الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD يساوي 5 ذكور اي بنسبة (9.3 %) وعدد الاناث يبلغ 15 مريض من مرضى NAFLD اي بنسبة (27%) من اجمالي عينة المرضى الكلي , بينما يبلغ عدد المرضى الذكور في التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH 12 مريض ذكر اي بنسبة (22.2 %) من مجمل العينة , وعدد المرضى الاناث 22 مريض من الاناث أي بنسبة (40.7 %) من اجمالي عينة الدراسة .

جدول (5).

الجنس							
NASH				NAFLD			
إناث		ذكور		إناث		ذكور	
%40.7	22	%22.2	12	%27.8	15	%9.3	5

مخطط (4) يوضح النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب متغير الجنس بين الذكور والاناث:

مخطط يوضح النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب متغير الجنس بين الذكور والاناث وفقا لنمط النسيجي

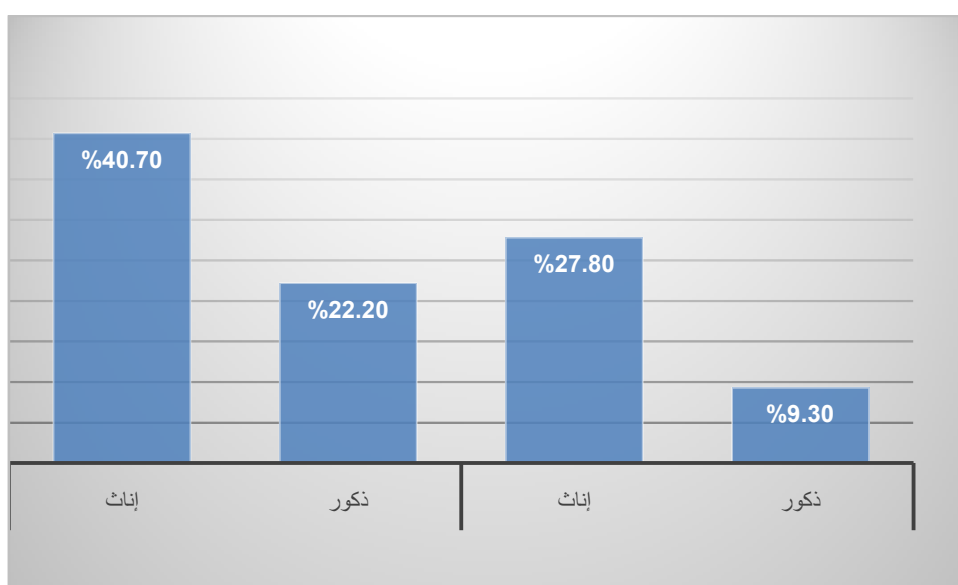
NASH : ذكور = 22.20%

NAFLD : ذكور = 9.30%

اناث = 40.70%

اناث = 27.80%

مخطط (4)



6 - جدول يوضح المتوسط الحسابي لأعمار المرضى بالسنة بين مرضى NASH و NAFLD:

جدول (6) يوضح توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتغير العمر كمتوسط حسابي، إذ تبين أن المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو (47 سنة)، بينما المتوسط الحسابي لمرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH هو (49.5 سنة).

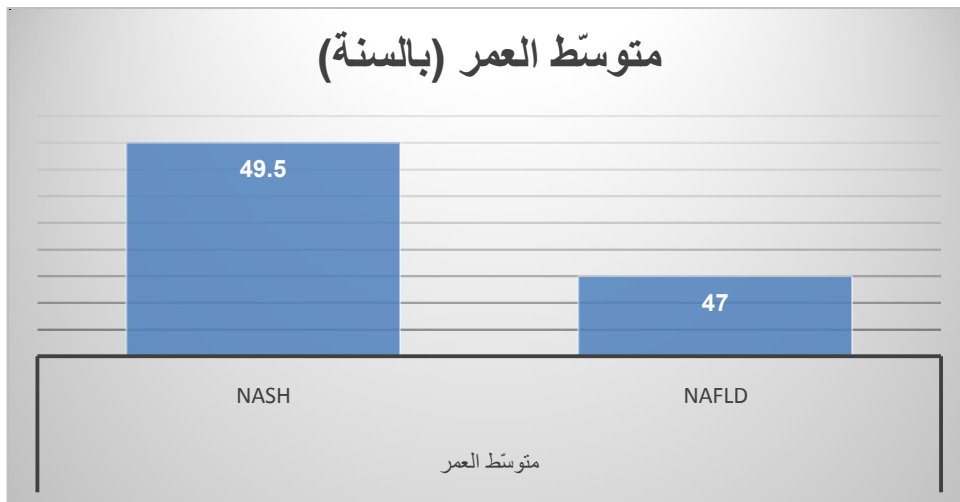
جدول (6).

متوسط العمر	
NASH	NAFLD
49.5 سنة	47 سنة

5 - مخطط (5) يوضح المتوسط الحسابي لأعمار المرضى بين NASH و NAFLD:

إذ يبين أن المتوسط الحسابي لأعمار مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي هو (47 سنة)، بينما المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي هو (49.5 سنة).

مخطط (5)



7 - توزيع متغير العمر حسب النمط النسيجي لنمط تشحم الكبد بالمتوسط العمري للعينة :

جدول يوضح توزيع متغير العمر حسب النمط النسيجي لتشحم الكبد , حيث يبين ان مرضى ال NAFLD كان متوسط اعمار الذكور هو 45 سنة بينما متوسط اعمار الاناث في هو 47 سنة ,

وفي مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكولي NASH كان متوسط اعمار الذكور مساويا 43.4 سنة , ومتوسط اعمار الاناث مساويا 52.8 سنة .

جدول (7).

متوسط العمر			
NASH		NAFLD	
إناث	ذكور	إناث	ذكور
52.8 سنة	43.4 سنة	47 سنة	45 سنة

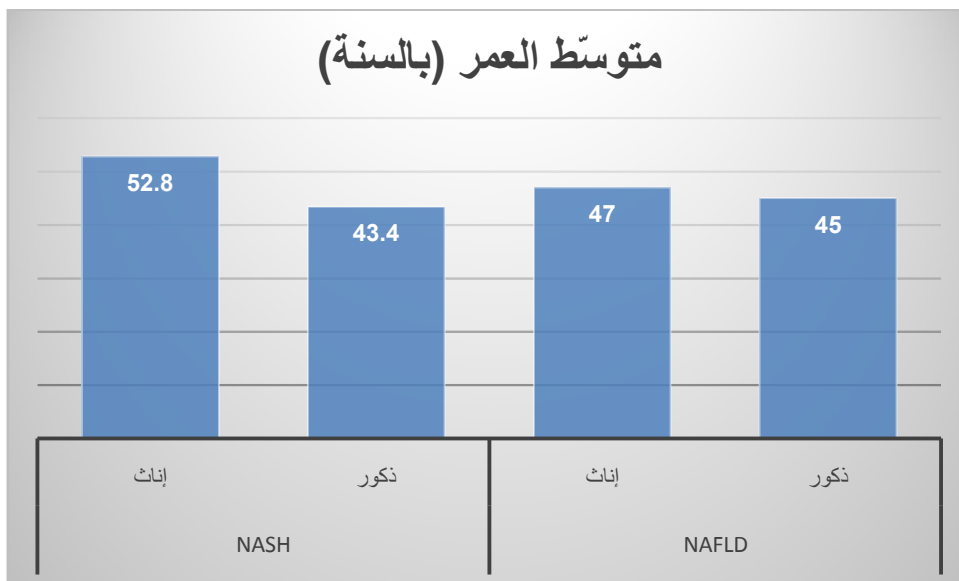
مخطط (6) يوضح متوسط العمر لعينة المرضى بين الذكور والاناث:

يوضح المخطط المتوسط العمري للذكور والاناث في كل من الداء الكبدي الشحمي اللاكولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكولي NASH اذ يوضح مايلي :

متوسط اعمار الذكور في NAFLD هو 45 سنة متوسط اعمار الاناث في NAFLD هو 47 سنة

NASH هو 43.4 سنة NASH هو 52.8 سنة

مخطط (6).



8 - جدول يوضح توزيع متغير AST في مجمل العينة :

جدول 8 يوضح توزيع متغير خمائر الكبد AST في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية بين 0-45 ملغ /دل ويوضح الجدول ان :

عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 14 مريض ذكورا واناثا اي بنسبة 25.9% , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ال AST غير طبيعية مساويا 40 مريض اي بنسبة 74.1%.

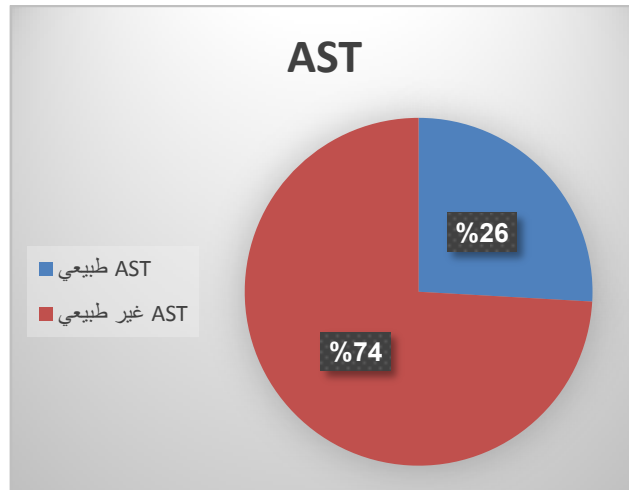
جدول (8).

AST			
طبيعي		غير طبيعي	
14	25.9%	40	74.1%

مخطط (7) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير خمائر الكبد AST في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزيع متغير خمائر الكبد AST في عينة المرضى مساويا ل 26% ممن لديهم قيم طبيعية , و 74% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.

مخطط (7).



9 - جدول (9) يوضح توزيع متغير قيمة خمائر الكبد AST بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH:

اذ يوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة AST طبيعية في NAFLD هي 12 مريض اي بنسبة 22.2%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة AST طبيعية في NASH هي 2 مريض اي بنسبة 3.7%

اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة AST مرتفعة في NAFLD هي 8 مريض اي بنسبة 14.8%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة AST طبيعية في NASH هي 32 مريض اي بنسبة 59.3 %

جدول (9).

AST			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
32	2	8	12
%59.3	%3.7	%14.8	%22.2

مخطط (8) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير خماثر الكبد AST بين الطبيعي والمرتفع في مرضى NAFLD و NASH :

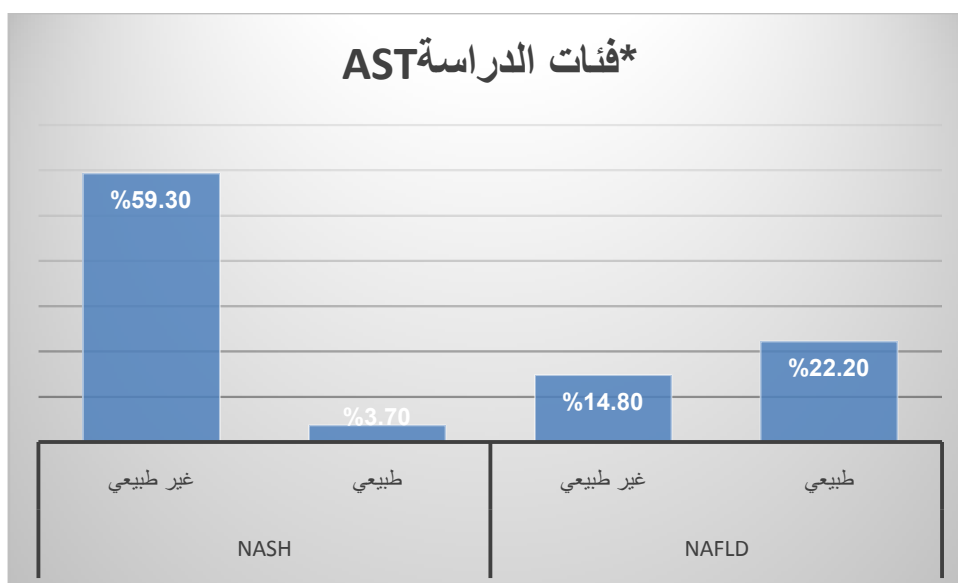
اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل AST في مرضى NAFLD هي 22.2%

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل AST في مرضى NASH هي 3.70%

اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل AST في مرضى NAFLD هي 14.80 %

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل AST في مرضى NASH هي 59.30 %

مخطط (8).



10 - جدول (10) يوضح توزيع متغير ALT في مجمل العينة :

جدول 8 يوضح توزيع متغير خمائر الكبد ALT في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية بين 0-45 ملغ /دل ويوضح الجدول ان :

عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 15 مريض ذكورا واثنا اي بنسبة 27.8% , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ال ALT غير طبيعية مساويا 39 مريض اي بنسبة 72.2%.

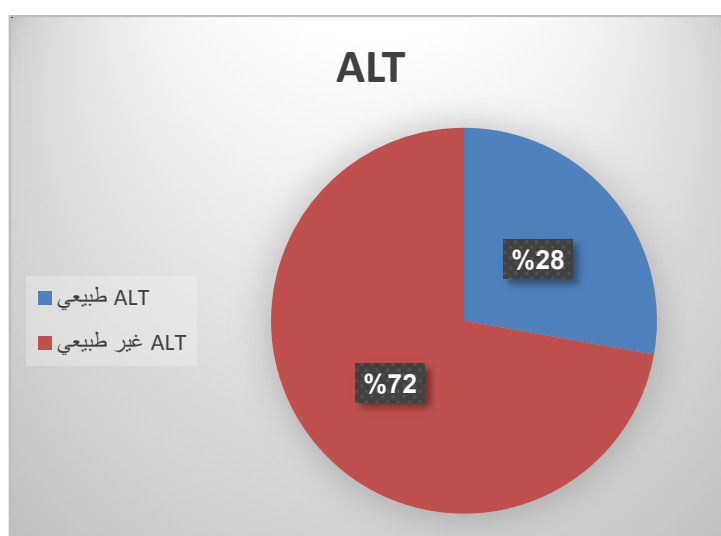
جدول (10).

ALT			
طبيعي		غير طبيعي	
15	27.8%	39	72.2%

مخطط (9) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير خمائر الكبد ALT في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزيع متغير خمائر الكبد ALT في عينة المرضى مساويا ل 28% ممن لديهم قيم طبيعية , و 72% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.

مخطط (9).



11 - جدول (11) يوضح توزع متغير قيمة خمائر الكبد ALT بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH:

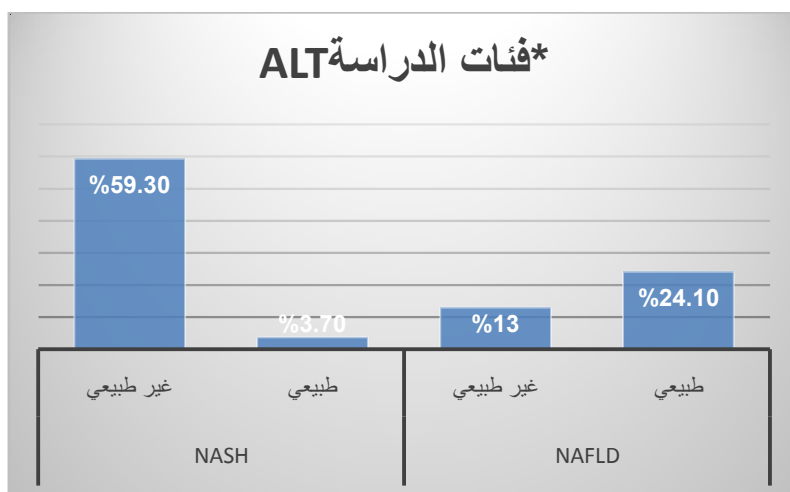
اذ يوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT طبيعية في NAFLD هي 13 مريض اي بنسبة 24.1% بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT طبيعية في NASH هي 2 مريض اي بنسبة 3.7% اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT مرتفعة في NAFLD هي 7 مريض اي بنسبة 13% بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT طبيعية في NASH هي 32 مريض اي بنسبة 59.3%

جدول (11).

ALT			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
32	2	7	13
%59.3	%3.7	%13	%24.1

مخطط (10) يوضح النسبة المئوية لتوزع متغير خمائر الكبد ALT بين الطبيعي والمرتفع في مرضى NAFLD و NASH :

اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل ALT في مرضى NAFLD هي 24.2% بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل ALT في مرضى NASH هي 3.70% اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل ALT في مرضى NAFLD هي 13% بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل ALT في مرضى NASH هي 59.30%



12 - جدول (12) يوضح توزيع متغير T.G في مجمل العينة :

جدول 8 يوضح توزيع متغير الشحوم الثلاثية T.G في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية بين > 150 ملغ /دل ويوضح الجدول ان :

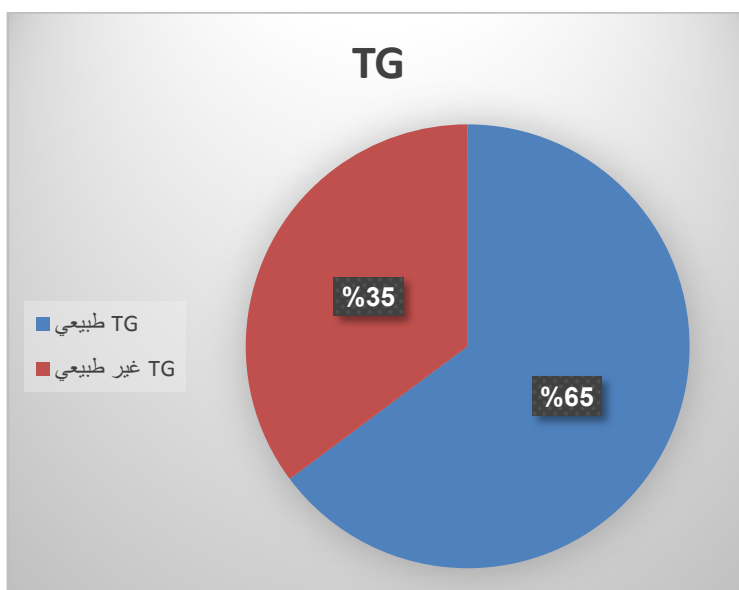
عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 35 مريض ذكورا واناثا اي بنسبة 64.8% , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ال ALT غير طبيعية مساويا 19 مريض اي بنسبة 35.2%.

جدول (12).

TG			
غير طبيعي		طبيعي	
35.2%	19	64.8%	35

مخطط (11) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير الشحوم الثلاثية T.G في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزيع متغير الشحوم الثلاثية T.G في عينة المرضى مساويا ل 65% ممن لديهم قيم طبيعية , و 35% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.



13 - جدول (13) يوضح توزيع متغير قيمة T.G بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي الالتهابي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي الالتهابي NASH:

اذ يوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة T.G طبيعية في NAFLD هي 13 مريض اي بنسبة 24.1%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة T.G طبيعية في NASH هي 22 مريض اي بنسبة 12%

اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT مرتفعة في NAFLD هي 7 مريض اي بنسبة 13%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة ALT طبيعية في NASH هي 12 مريض اي بنسبة 22.2%

جدول (13).

TG			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
12	22	7	13
%22.2	%40.7	%13	%24.1

مخطط (12) يوضح النسبة المئوية لتوزع متغير T.G بين الطبيعي والمرتفع في مرضى NAFLD و NASH :

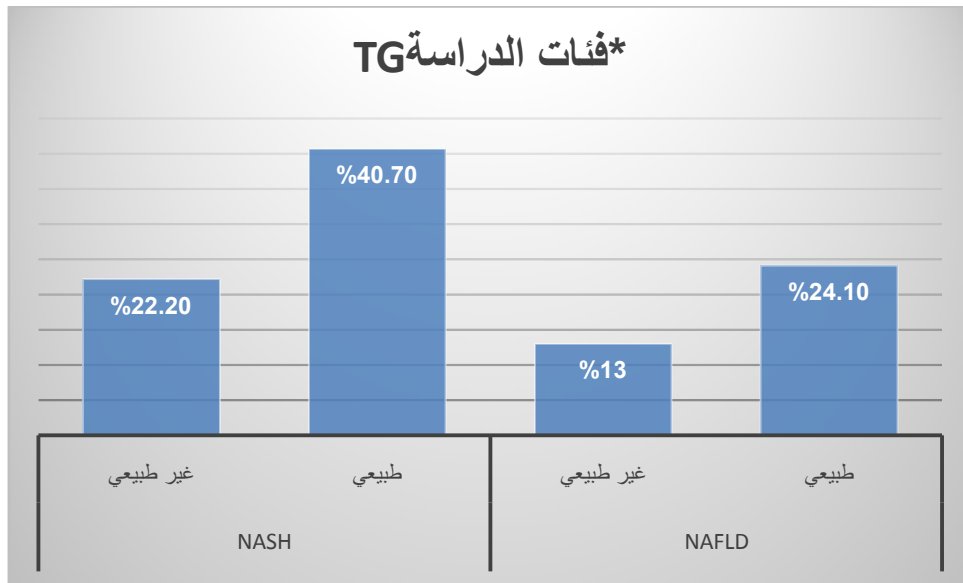
اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية للT.G في مرضى NAFLD هي 24.10%

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية للT.G في مرضى NASH هي 40.70%

اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة للT.G في مرضى NAFLD هي 13%

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة للT.G في مرضى NASH هي 22.20%

مخطط (12).



14 - جدول (14) يوضح توزع متغير الكوليسترول الكلي في مجمل العينة :

جدول 14 يوضح توزع متغير الكوليسترول الكلي في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية > 240 ملغ /دل ويوضح الجدول ان :

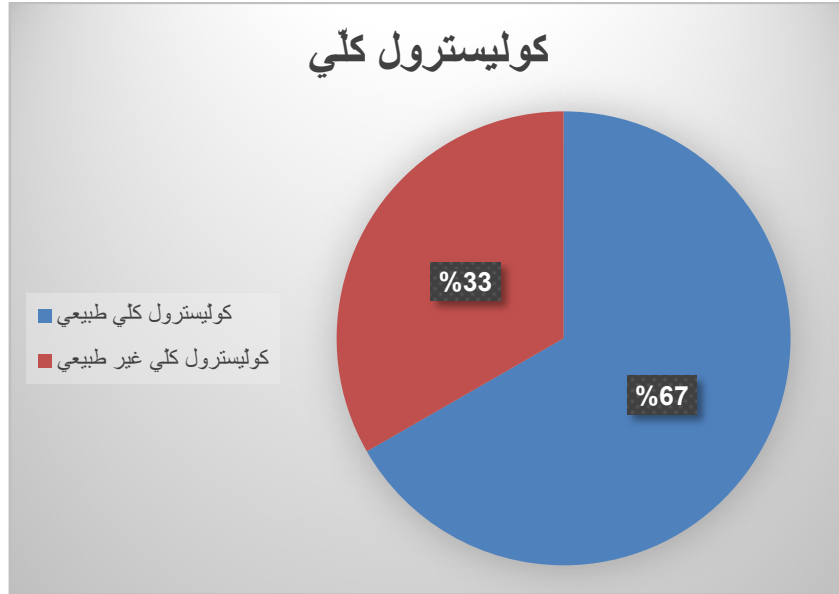
عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 36 مريض ذكورا واناثا اي بنسبة 66.7% , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة الكوليسترول الكلي غير طبيعية مساويا 18 مريض اي بنسبة 33.2%.

جدول (14).

كوليسترول كلي			
غير طبيعي		طبيعي	
33.3%	18	66.7%	36

مخطط (13) يوضح النسبة المئوية لتوزع متغير الكوليسترول الكلي في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزع الكوليسترول الكلي في عينة المرضى مساويا ل 67% ممن لديهم قيم طبيعية , و 33% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.



مخطط (13).

15 - جدول (15) يوضح توزع متغير قيمة كوليسترول كلي بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH:

اذ يوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة كوليسترول طبيعية في NAFLD هي 13 مريض اي بنسبة 25.9%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة كوليسترول طبيعية في NASH هي 22 مريض اي بنسبة 40.7%

اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة كوليسترول مرتفعة في NAFLD هي 7 مريض اي بنسبة 11.1%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة كوليسترول طبيعية في NASH هي 12 مريض اي بنسبة 22.2%

جدول (15).

كوليسترول كلي			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
12	22	6	14
%22.2	%40.7	%11.1	%25.9

مخطط (8) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير الكوليسترول بين الطبيعي والمرفع في مرضى NASH و NAFLD :

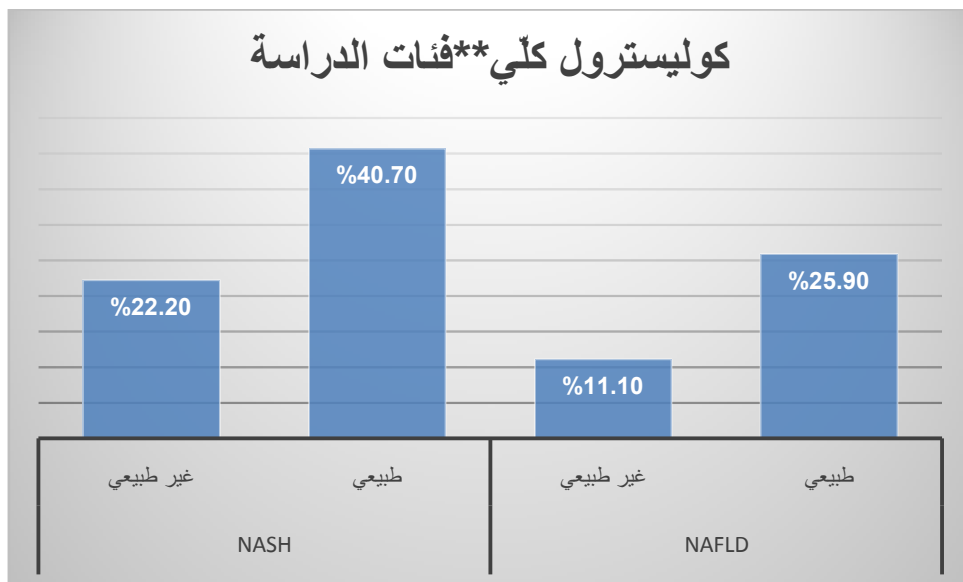
اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية للكوليسترول في مرضى NAFLD هي %25.9

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية للكوليسترول في مرضى NASH هي %40.70

اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة للكوليسترول في مرضى NAFLD هي %11.10

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة للكوليسترول في مرضى NASH هي %22.2

مخطط (14).



16 - جدول (16) يبين توزع متغير سكر الدم الصيامي في اجمالي العينة :

جدول 16 يوضح قيمة سكر الدم الصيامي في قيمة اجمالي العينة حسب تعريف الداء السكري الذي ذكر في القسم النظري , اذ يوضح ان عدد المرضى الذين لديهم قيم ارقام السكر طبيعية هو 12 مريض اي بنسبة 22.2% , وعدد المرضى الذين لديهم متلازمة المقاومة للانسولين هو 16 مريض اي بنسبة 29.6% , بينما عدد المرضى الذين لديهم داء سكري في اجمالي العينة هو 26 مريض اي بنسبة 48.1%

جدول (16).

سكر الدم الصيامي					
طبيعي		مقاومة انسولين		داء سكري	
12	22.2%	16	29.6%	26	48.1%

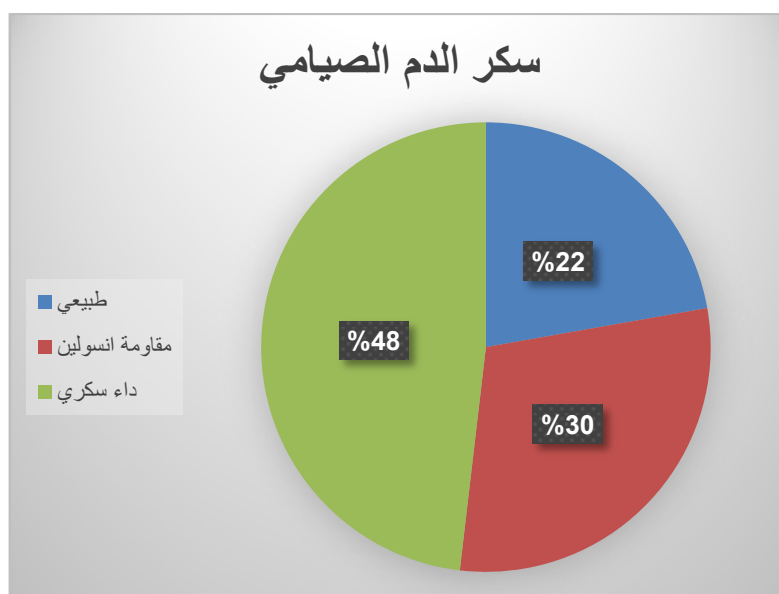
-مخطط 15 يوضح النسبة المئوية لتوزع متغير سكر الدم في اجمالي العينة :

اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم السكر طبيعية في اجمالي العينة هي 22%

النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم مقاومة للانسولين في اجمالي العينة هي 30%

اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم داء سكري في اجمالي العينة هو 48%

مخطط (15).



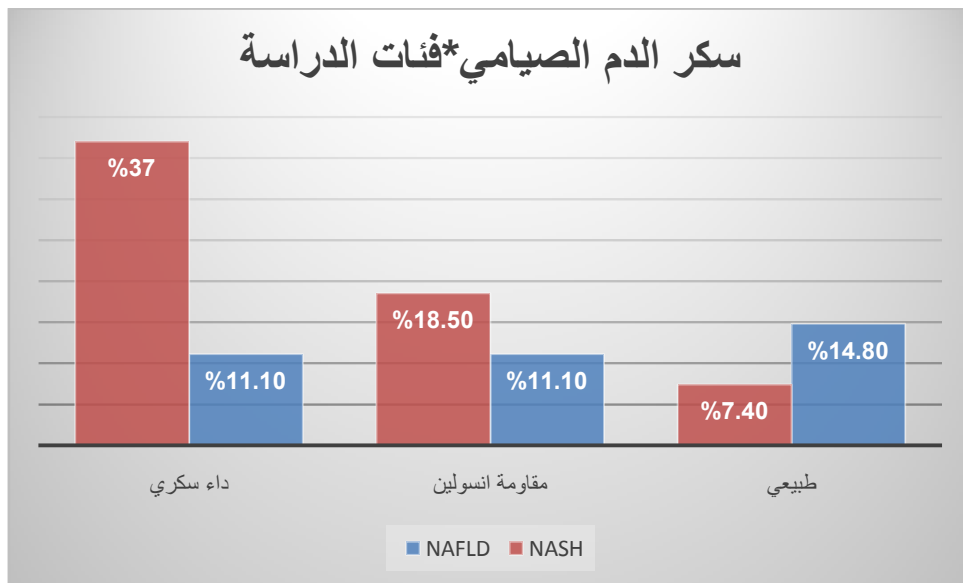
17 - جدول (17) يوضح متغير سكر الدم الصيامي وفقا لنمط التشحم النسيجي :

اذ يوضح ان عدد المرضى الذين لديهم سكر الدم الصيامي طبيعي في مرضى الداء الكبدى الشحمي اللاكحولي NAFLD هو 8 اي بنسبة 14.8% , بينما عدد المرضى الذين لديهم مقاومة للانسولين في NAFLD هو 6 مرضى اي بنسبة 11.1% , اما المرضى الذين لديهم داء سكري في NAFLD هو 6 مرضى اي بنسبة 11.1% .

ان عدد المرضى الذين لديهم سكر الدم الصيامي طبيعي في الداء الكبدى الشحمي اللاكحولي NASH هو 4 اي بنسبة 7.4% , بينما عدد المرضى الذين لديهم مقاومة للانسولين في NASH هو 10 مرضى اي بنسبة 18.5% , اما المرضى الذين لديهم داء سكري في NASH هو 20 مرضى اي بنسبة 37% .

جدول (17).

سكر الدم الصيامي					
NASH			NAFLD		
طبيعي	4	7.4%	طبيعي	8	14.8%
مقاومة انسولين	10	18.5%	مقاومة انسولين	6	11.1%
داء سكري	20	37%	داء سكري	6	11.1%



مخطط (16).

18 - جدول يوضح توزيع متغير HDL في مجمل العينة :

جدول 18 يوضح توزيع متغير HDL في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية عند الرجال اكبر من 40 ملغ /دل .. وعند النساء اكبر من 50 ملغ /دل ويوضح الجدول ان :
عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 22 مريض ذكورا واناثا اي بنسبة 40.7 % , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ال HDL غير طبيعية مساويا 32 مريض اي بنسبة 59.3 %.

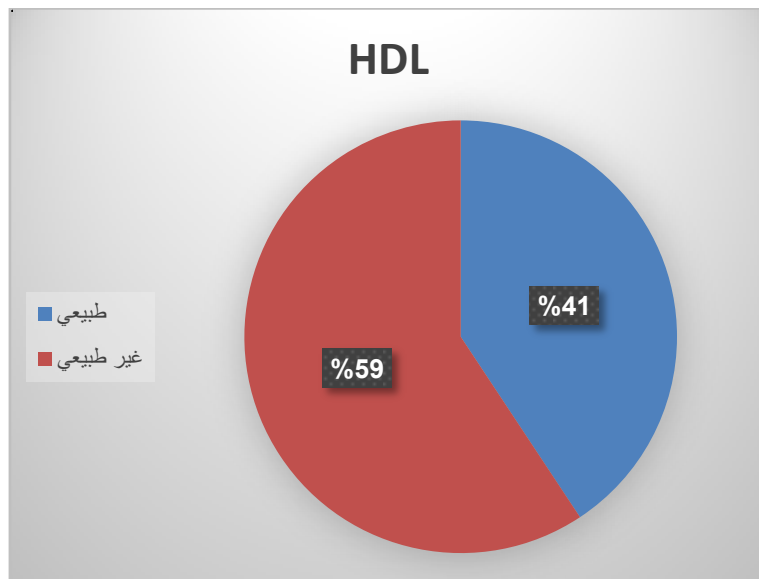
جدول (18).

HDL			
طبيعي		غير طبيعي	
22	40.7%	32	59.3%

مخطط (18) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير HDL في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزيع متغير HDL في عينة المرضى مساويا ل 41% ممن لديهم قيم طبيعية , و59% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.

مخطط (17).



19 - جدول (9) يوضح توزيع متغير HDL بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH:

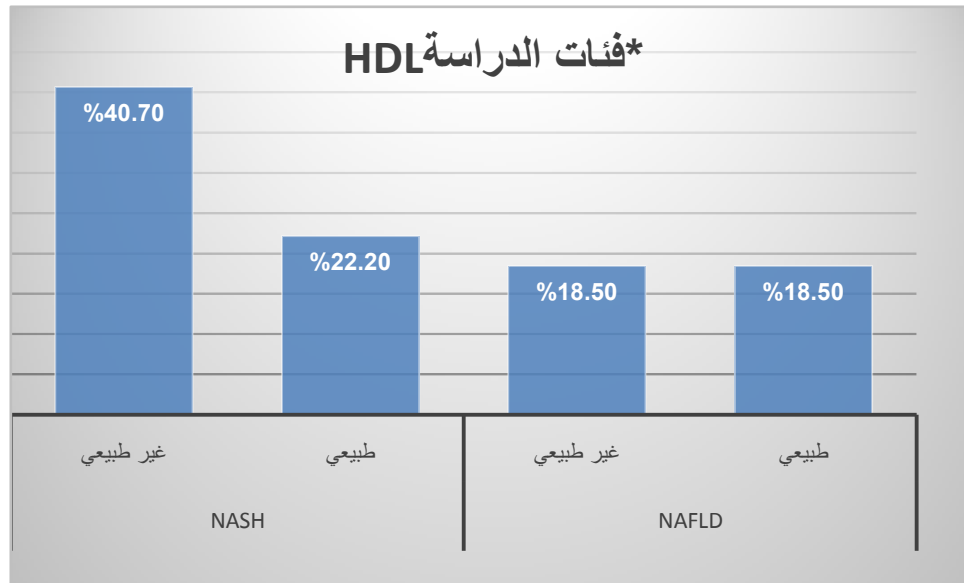
اذ يوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NAFLD هي 10 مريض اي بنسبة 18.5% بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NASH هي 12 مريض اي بنسبة 22.2% اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL مرتفعة في NAFLD هي 10 مريض اي بنسبة 18.5% بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NASH هي 22 مريض اي بنسبة 40.7 %

جدول (19).

HDL			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
22	12	10	10
%40.7	%22.2	%18.5	%18.5

مخطط (18) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير HDL بين الطبيعي والمرتفع في مرضى NAFLD و NASH :

اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لـ HDL في مرضى NAFLD هي 18.5% بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لـ HDL في مرضى NASH هي 22.2 % اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لـ HDL في مرضى NAFLD هي 18.5% بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لـ HDL في مرضى NASH هي 40.7%



مخطط (18)

20 - جدول يوضح توزيع متغير LDL في مجمل العينة :

جدول 20 يوضح توزيع متغير LDL في مجمل العينة بين الطبيعي والغير طبيعي إذ اعتبرنا ان القيمة الطبيعية عند الرجال اقل من 100 ملغ/دل وعند ويوضح الجدول ان :

عدد مرضى العينة الذين لديهم قيم طبيعية من مجمل العينة هو 14 مريض ذكورا واناثا اي بنسبة 25.9% , بينما كان عدد المرضى الذين لديهم قيمة ال LDL غير طبيعية مساويا 40 مريض اي بنسبة 74.1% .

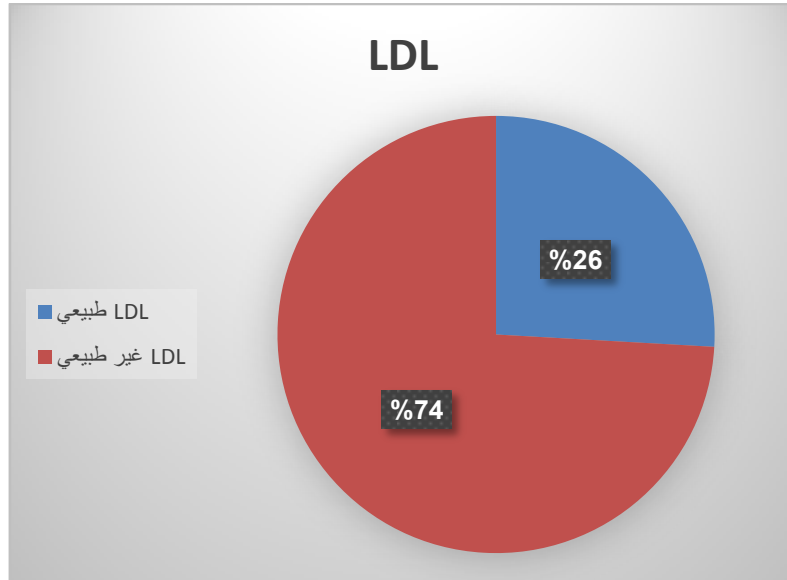
جدول (20).

LDL			
غير طبيعي		طبيعي	
74.1%	40	25.9%	14

مخطط (19) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير LDL في عينة المرضى الاجمالية بين الطبيعي والمرضى:

اذ يوضح ان النسبة المئوية لتوزيع متغير LDL في عينة المرضى مساويا ل 26% ممن لديهم قيم طبيعية , و 74% ممن لديهم قيم اعلى من الطبيعي في اجمالي العينة.

مخطط (19).



21 - جدول (9) يوضح توزيع متغير LDL بين الطبيعي والمرتفع في كلا الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH:

ويوضح الجدول ان عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NAFLD هي 5 مريض اي بنسبة 9.3%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NASH هي 9 مرضى بنسبة 16.7%

اما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL مرتفعة في NAFLD هي 15 مريض اي بنسبة 27.8%

بينما عدد المرضى الذين لديهم قيمة HDL طبيعية في NASH هي 22 مريض اي بنسبة 46.3%

جدول (21).

LDL			
NASH		NAFLD	
غير طبيعي	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
25	9	15	5
%46.3	%16.7	%27.8	%9.3

مخطط (18) يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير LDL بين الطبيعي والمرتفع في مرضى NASH و NAFLD :

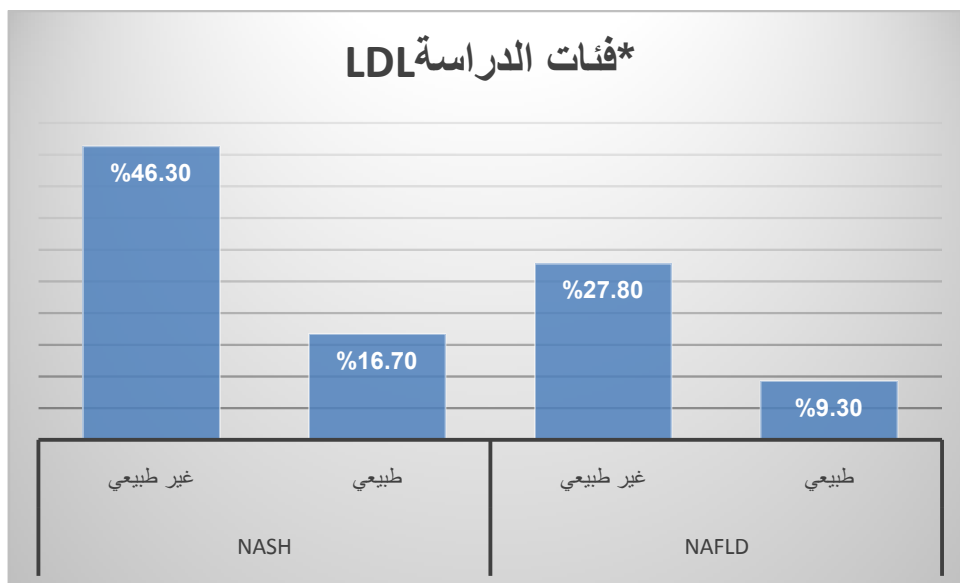
اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل HDL في مرضى NAFLD هي %9.3

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم طبيعية لل HDL في مرضى NASH هي % 16.7

اما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل HDL في مرضى NAFLD هي %27.8

بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم مرتفعة لل HDL في مرضى NASH هي %46.3

مخطط (20).



22 - جدول (22) يوضح توزع متغير BMI في مجمل العينة :

جدول 22 يوضح توزع متغير BMI في مجمل العينة , باعتبار ان قيمة BMI الطبيعي حتى 25 , والبدانة من 25-30 , والبدانة الشديدة اكبر من 30 .

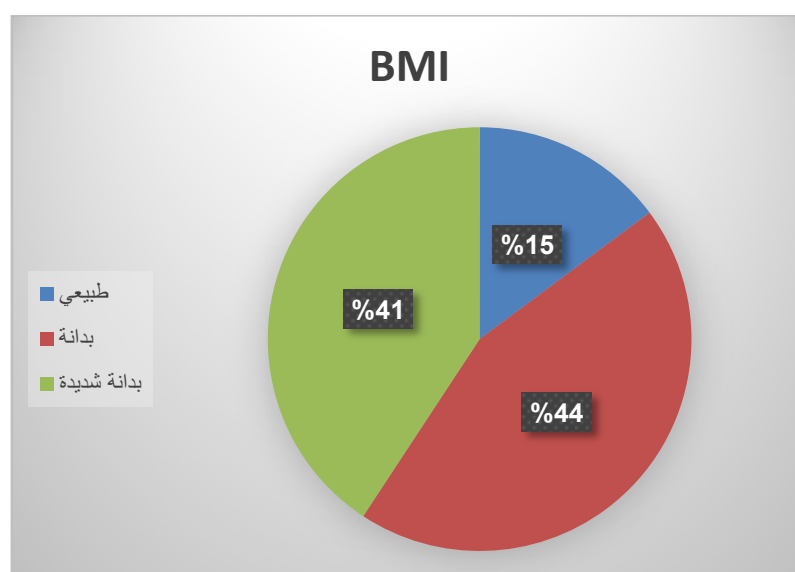
ويوضح الجدول ان 8 مرضى من مجمل العينة لديهم BMI طبيعي اي بنسبة 14.8 % , وان 24 مريض لديهم بدانة وفقا لقيمة BMI من مجمل العينة اي بنسبة 44.5 % , وان 22 مريض لديهم بدانة شديدة من مجمل العينة وفقا ل BMI اي بنسبة 40.7 % .

جدول (22).

BMI					
طبيعي		بدانة		بدانة شديدة	
8	14.8%	24	44.5%	22	40.7%

- مخطط 21 يوضح النسبة المئوية لتوزع متغير BMI في مجمل العينة اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قيم BMI طبيعية في مجمل العينة هي 14.8 % , وان عدد المرضى الذين لديهم بدانة وفقا لقيم BMI هي 44.5 % , وان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم بدانة شديدة وفقا لقيم BMI هي 40.7 %

مخطط (21).



23 - جدول 23 يوضح توزع BMI بين ال NAFLD و NASH ذكورا واناثا :

اذ يوضح ان عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيمة BMI طبيعي في مرضى ال NAFLD هو 2 مرضى اي بنسبة 3.8% وعدد مرضى الاناث الذين لديهم قيم BMI طبيعية في مرضى ال NAFLD هي مريض واحد اي بنسبة 1.8% , اما عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيم BMI طبيعية في مرضى ال NASH هو 3 ذكور اي بنسبة 5.5% وعدد المرضى الاناث الذين لديهم BMI طبيعي 2 مرضى اي بنسبة 3.8% , ويبين ان عدد المرضى الذكور الذين لديهم بدانة وفقا لقيم ال BMI هو مريض واحد في مرضى ال NAFLD اي بنسبة 1.8% , والمرضى الاناث هم 8 مرضى من مرضى ال NAFLD اي بنسبة 14.8% , وان عدد المرضى الذكور من مرضى ال NASH هو 5 مرضى اي بنسبة 9.2% وعدد المرضى الاناث الذين لديهم بدانة وفقا لقيم BMI هو 10 مرضى اي بنسبة 18.5% , اما بالنسبة للمرضى الذين لديهم بدانة شديدة حسب قيم BMI هم 2 مرضى من الذكور الذين لديهم NAFLD اي بنسبة 3.8% و 6 مرضى من الاناث من مرضى ال NAFLD اي بنسبة 11.1% , ومرضى ال NASH الذين لديهم بدانة شديدة عددهم 4 اي بنسبة 7.4% , والمرضى الذين لديهم بدانة شديدة من الاناث من مرضى ال NASH يبلغ عددهم 10 اي بنسبة 18.5% .

BMI					
NASH			NAFLD		
إناث	ذكور	BMI	إناث	ذكور	BMI
2	3	طبيعي	1	2	طبيعي
%3.8	%5.5		%1.8	%3.8	
10	5	بدانة	8	1	بدانة
%18.5	%9.2		%14.8	%1.8	
10	4	بدانة شديدة	6	2	بدانة شديدة
%18.5	%7.4		%11.1	%3.8	

مخطط 22 يوضح النسبة المئوية لقيمة ال BMI في مرضى ال NAFLD ذكورا واناثا :

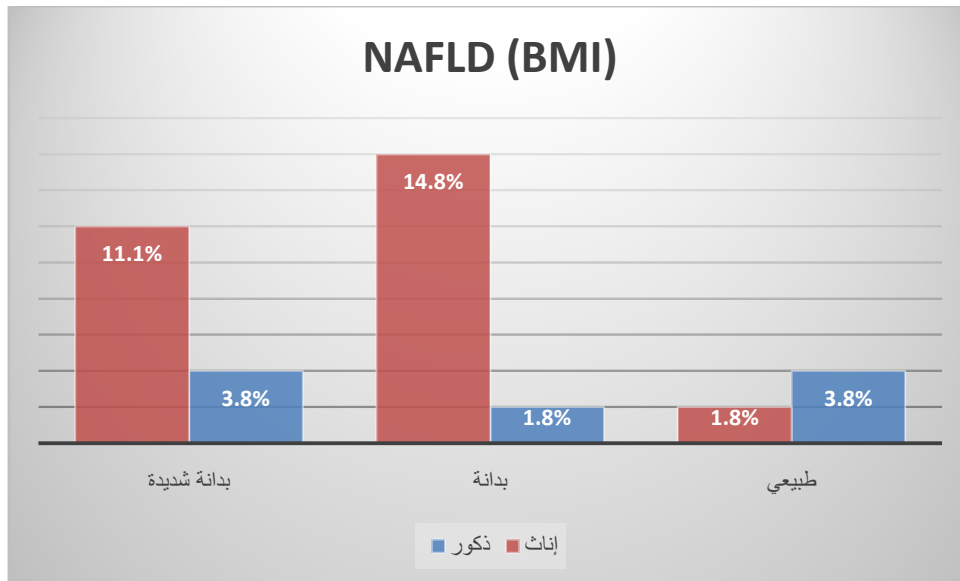
النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم BMI طبيعي في مرضى ال NAFLD هي 3.8%

النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم بدانة في مرضى ال NAFLD هي 1.8%

النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم بدانة شديدة في مرضى ال NAFLD هي 3.8%

اما النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم BMI طبيعي في مرضى ال NAFLD هي 1.8%

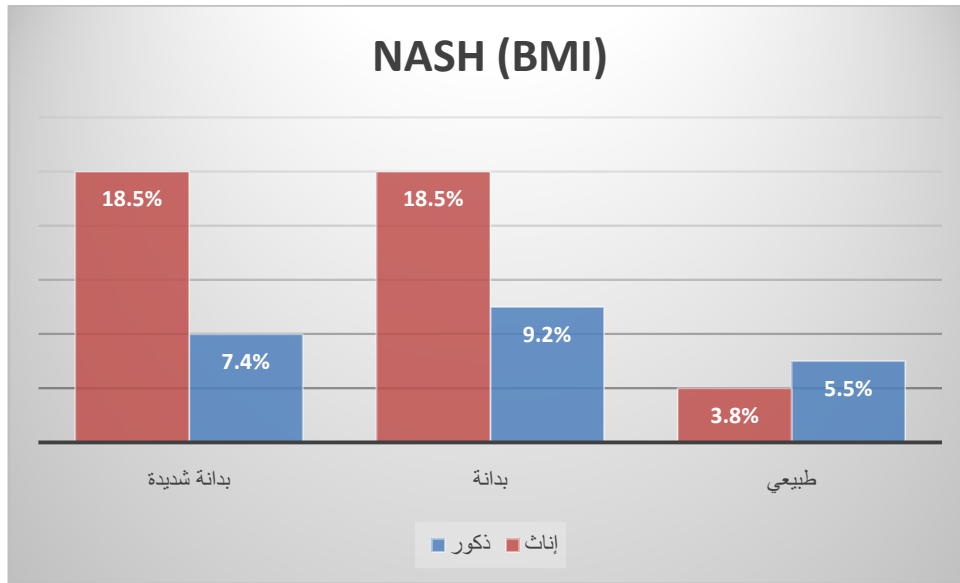
النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم بدانة في مرضى ال NAFLD هي 14.8%
النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم بدانة شديدة في مرضى ال NAFLD هي 11.1%



مخطط (22).

مخطط 23 يوضح النسبة المئوية لقيمة ال BMI في مرضى ال NASH ذكورا واناثا :
النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم BMI طبيعي في مرضى ال NASH هي 5.5%
النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم بدانة في مرضى ال NASH هي 9.2%
النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم بدانة شديدة في مرضى ال NASH هي 7.4%
اما النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم BMI طبيعي في مرضى ال NASH هي 3.8%
النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم بدانة في مرضى ال NASH هي 18.5%
النسبة المئوية للمرضى الاناث الذين لديهم بدانة شديدة في مرضى ال NASH هي 18.5%

مخطط (23).



24 - جدول (24) يوضح متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع في مجمل العينة عند الذكور :

اذ يوضح ان عدد المرضى الذين لديهم قيم الفيريتين طبيعي في مجمل العينة هو 9 مرضى اي بنسبة 52.9 %
عدد المرضى الذين لديهم قيم الفيريتين مرتفع في مجمل العينة هو 8 مرضى اي بنسبة 47.1 %

جدول (24).

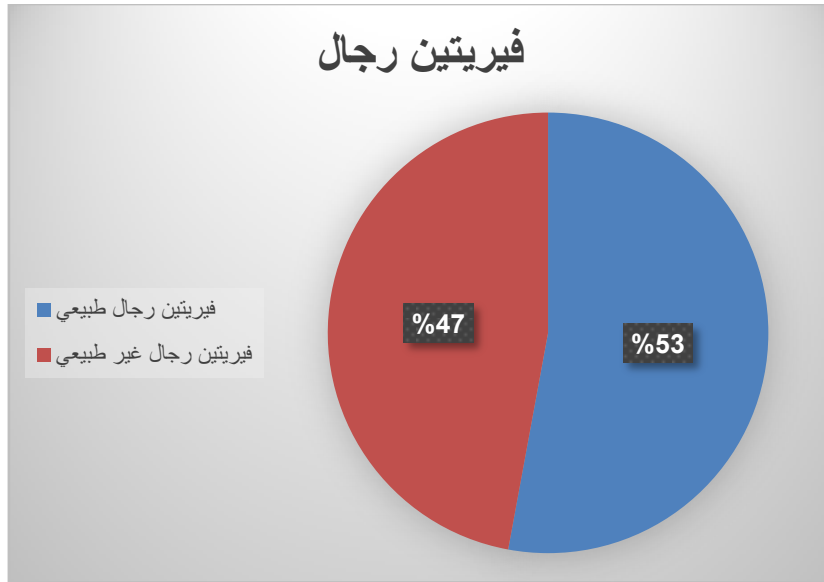
فيريتين رجال			
غير طبيعي		طبيعي	
47.1%	8	52.9%	9

مخطط 24 يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع عند المرضى الذكور باجمالي العينة:

يوضح ان نسبة المرضى الذكور الذين لديهم قيمة الفيريتين طبيعية في اجمالي العينة هي 53%

وان نسبة المرضى الذكور الذين لديهم قيمة الفيريتين مرتفعة في اجمالي العينة هو 47%

مخطط (24).



25 - جدول (25) يوضح متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع عند المرضى الذكور بين NAFLD و NASH :

يوضح ان عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين طبيعية عند مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو (4) مرضى اي بنسبة 23.5 % باعتبار ان قيمة الفيريتين الطبيعي عند الذكور هي بين 12 – 300 ملغ / دل

اما عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين مرتفعة عند مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو (1) مريض واحد مرضى اي بنسبة 5.9 %

وان عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين طبيعية عند مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH هو (5) مرضى اي بنسبة 29.4 %

بينما عدد المرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين مرتفعة عند مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH هو (7) مرضى اي بنسبة 41.2 %.

جدول (25).

فيريتين رجال					
NASH			NAFLD		
غير طبيعي	طبيعي	ذكور	غير طبيعي	طبيعي	ذكور
7	5		1	4	
%41.2	%29.4		%5.9	%23.5	

مخطط 25 يوضح النسبة المئوية لمتغير الفيريتين عند المرضى الذكور بين NAFLD و NASH :

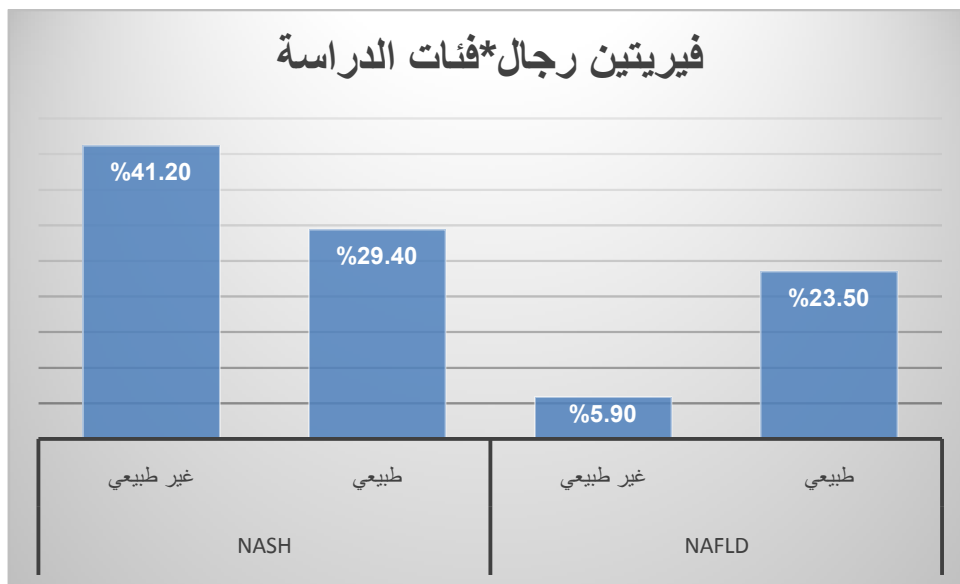
النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين طبيعي عند مرضى NAFLD هي 23.5 %

النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين طبيعي عند مرضى NASH هي 29.4 %

بينما النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين مرتفع عند مرضى NAFLD هي 5.9 %

النسبة المئوية للمرضى الذكور الذين لديهم قيم فيريتين مرتفع عند مرضى NASH هي 41.2 %

مخطط (25).



26 - جدول (26) يوضح متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع في مجمل العينة عند الاناث:

اذ يوضح ان عدد المريضات اللواتي لديهن قيم الفيريتين طبيعية في مجمل العينة هو 14 مرضى اي بنسبة 37.8 %
وان عدد المريضات اللواتي لديهن قيم الفيريتين مرتفعة في مجمل العينة هو 23 مرضى اي بنسبة 62.2 %

جدول (26).

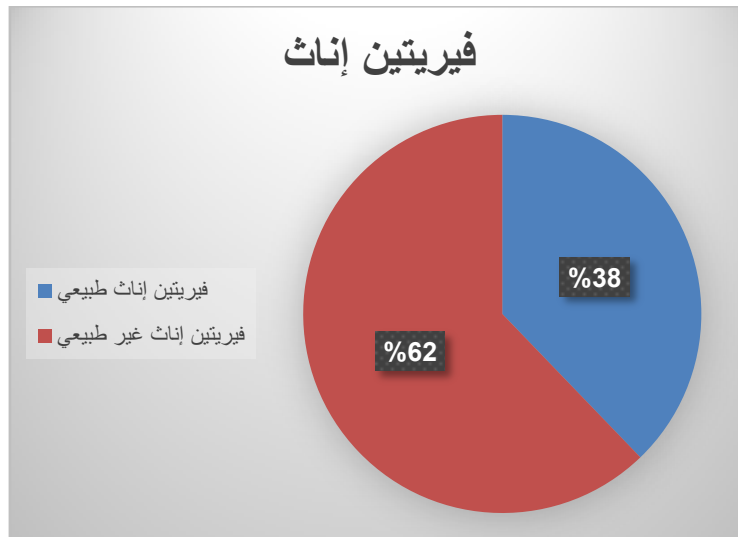
فيريتين إناث			
طبيعي		غير طبيعي	
14	37.8%	23	62.2%

مخطط 26 يوضح النسبة المئوية لتوزيع متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع عند المرضى الاناث باجمالي العينة:

يوضح ان نسبة المريضات الاناث اللواتي لديهن قيمة الفيريتين طبيعية في اجمالي العينة هي 38%

وان نسبة المريضات الاناث اللواتي لديهن قيمة الفيريتين مرتفعة في اجمالي العينة هو 62%

مخطط (26).



27 - جدول (27) يوضح متغير الفيريتين بين الطبيعي والمرتفع عند المرضى الاناث بين NAFLD و NASH :

يوضح ان عدد المرضى الاناث الذين لديهم قيم فيريتين طبيعية عند مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو (11) مريضة اي بنسبة 29.7% باعتبار ان قيمة الفيريتين الطبيعي عند الاناث هي بين 12 – 150 ملغ / دل

اما عدد المريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين مرتفعة عند مرضى الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD هو (4) مريضات اي بنسبة 10.8 %

وان عدد المريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين طبيعية عند مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH هو (3) مرضى اي بنسبة 8.1 %

بينما عدد المريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين مرتفعة عند مرضى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH هو (19) مرضى اي بنسبة 51.4%.

جدول (27).

فيريتين إناث					
NASH			NAFLD		
غير طبيعي	طبيعي	إناث	غير طبيعي	طبيعي	إناث
19	3		4	11	
%51.4	%8.1		%10.8	%29.7	

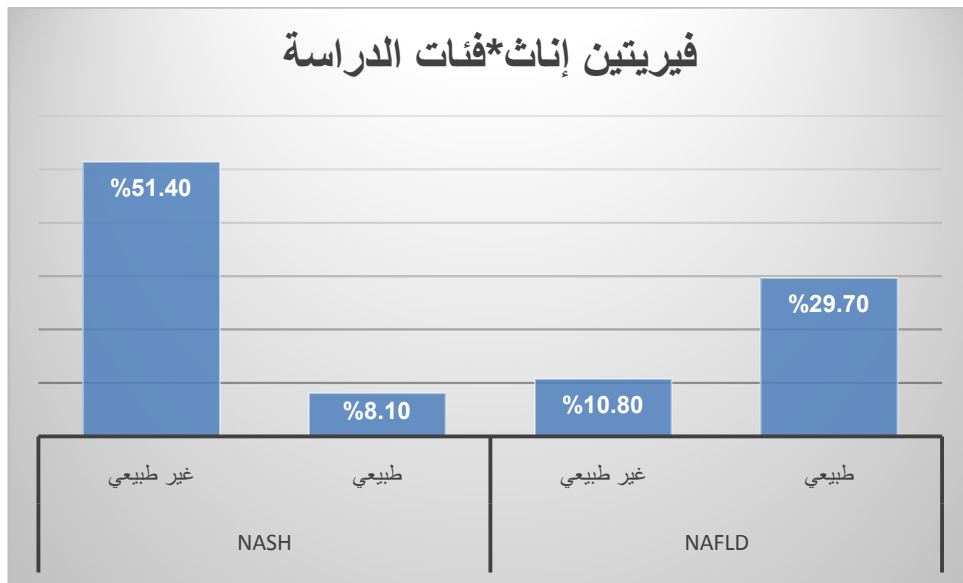
مخطط 27 يوضح النسبة المئوية لمتغير الفيريتين عند المريضات الاناث بين NAFLD و NASH :

النسبة المئوية للمريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين طبيعي عند مرضى NAFLD هي 26.7 %

النسبة المئوية للمريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين طبيعي عند مرضى NASH هي 8.1 %

بينما النسبة المئوية للمريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين مرتفع عند مرضى NAFLD هي 10.8%

النسبة المئوية للمريضات الاناث اللواتي لديهن قيم فيريتين مرتفع عند مرضى NASH هي 51.4 %



28 - جدول (28) يوضح درجات متغير التليف حسب خزعة الكبد ووفقا لنمط التشحم النسيجي :

اذ يوضح ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (0) عند مرضى NAFLD هو 8 بنسبة (15%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (0) عند مرضى NASH هو (0) بنسبة (0%)

و ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (1) عند مرضى NAFLD هو (12) بنسبة (22%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (1) عند مرضى NASH هو (16) بنسبة (29.6%)

و ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NAFLD هو (0) بنسبة (0%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NASH هو (12) بنسبة (22.2%)

و ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NAFLD هو (0) بنسبة (0%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NASH هو (5) بنسبة (9.2%)

و ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NAFLD هو (0) بنسبة (0%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NASH هو (5) بنسبة (9.2%)

و ان عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (4) عند مرضى NAFLD هو (0) بنسبة (0%)

بينما عدد المرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (4) عند مرضى NASH هو (1) بنسبة (1.8%)

وبالتالي يصبح عدد النقاط لمرضى ال NAFLD الذين لديهم Fibrosi هو 20 اي بنسبة 37.2 % , بينما مجموع النقاط لمرضى ال NASH الذين لديهم Fibrosis هو 34 اي بنسبة 62.8 %

(28).

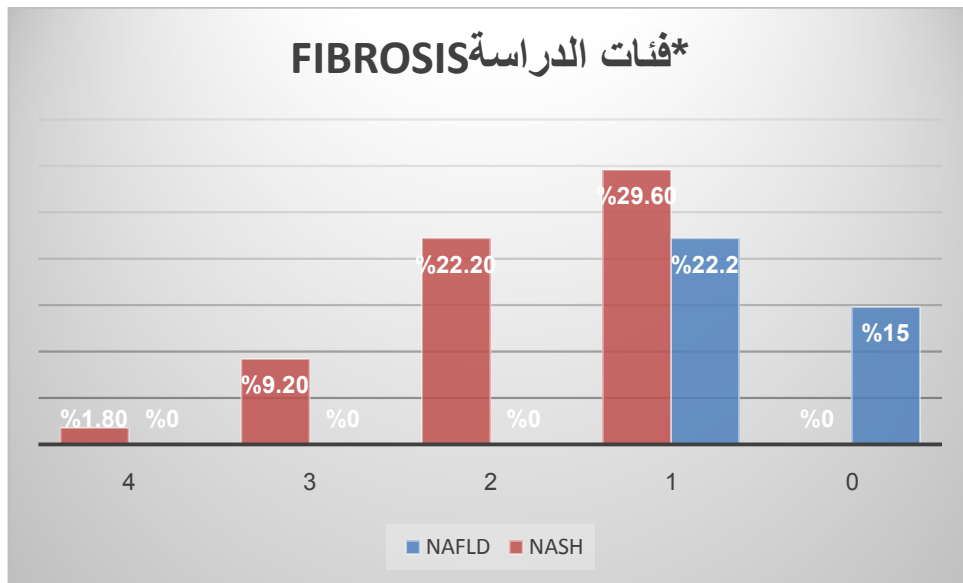
جدول)

NASH		NAFLD		
%0	0	%15	8	0
%29.6	16	%22.2	12	1
%22.2	12	%0	0	2
%9.2	5	%0	0	3
%1.8	1	%0	0	4
%62.8	34	%37.2	20	المجموع

مخطط (28) يوضح النسبة المئوية لدرجات متغير التليف حسب خزعة الكبد ووفقا لنمط التشحم النسيجي :

- اذ يوضح ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (0) عند مرضى NAFLD (15%)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (0) عند مرضى NASH هو (0 %)
- و ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (1) عند مرضى NAFLD هو (22%)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (1) عند مرضى NASH هو (29.6 %)
- و ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NAFLD هو (0 %)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NASH هو (22.2 %)
- و ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NAFLD هو (0 %)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (2) عند مرضى NASH هو (9.2 %)
- و ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NAFLD هو (0 %)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (3) عند مرضى NASH هو (9.2 %)
- و ان النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (4) عند مرضى NAFLD هو (0 %)
- بينما النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم Fibrosis درجة (4) عند مرضى NASH هو (1.8 %)

مخطط (28).



نتائج إحصائية:

A. في سبيل المقارنة بين الفئتين (NAFLD و NASH)، تم استخدام الاختبارات المناسبة للمقارنة بين التحاليل لدى كل من مرضى الفئتين وكانت النتائج كالتالي:

(1) تبين وجود فروق معنوية إحصائية بالنسبة لـ ALT وذلك بقيمة إحصائية قدرها (P=0.0003) (Value= (5).

(2) تبين وجود فروق هامة إحصائية بين ال (NAFLD) و (NASH) بالنسبة لـ AST وذلك بقيمة إحصائية بلغت (P-Value=0.005) (5).

(3) تبين أيضا اختلاف معدلات السكر فيما بين ال (NAFLD) و (NASH) وذلك له أهمية إحصائية اتضحت بقيمة قدرها (P-Value=0.033) (5).

(4) فيما كان معدل الفيريتين واضح جداً بالاختلاف بين الفئتين وذلك نتيجة قيمة إحصائية قدرها (P-Value=0.0004) (5).

كانت النتائج السابقة قد وجدت فروق معنوية بين ال (NAFLD) و (NASH)، والنتائج التالية لم يتبين فيها الفروق الهامة بين الفئتين

5) بالنسبة لـ **TG** لم يوجد فروق هامة إحصائية وذلك بقيمة إحصائية (P-Value=0.150).

6) بالنسبة لـ **BMI** لم يوجد فروق هامة إحصائية وذلك بقيمة إحصائية (P-Value=0.517) ⁽⁵⁾.

7) بالنسبة لـ **HDL** لم يوجد فروق هامة إحصائية وذلك بقيمة إحصائية (P-Value=0.706) ⁽⁵⁾.

8) بالنسبة لـ **LDL** لم يوجد فروق هامة إحصائية وذلك بقيمة إحصائية (P-Value=0.971) ⁽⁵⁾.

9) بالنسبة لـ **كوليسترول** لم يوجد فروق هامة إحصائية وذلك بقيمة إحصائية (P-Value=0.957) ⁽⁵⁾.

B. طالما تعلقت شدة إصابة الكبد بارتفاع مقياس Fibrosis كان لذلك أهمية إحصائية

وذلك تبين من خلال علاقة وثيقة بينما، أي بارتفاع شدة الإصابة يزداد معيار

Fibrosis والعكس صحيح، وذلك نتيجة قيمة إحصائية قدرها (P-Value=0.000061) ⁽¹⁾.

تم تحليل بيانات العينة باستخدام برنامج SPSS.V22 واستخدمنا ضمنه الاختبارات التالية:

1. Chi-Square Test

2. Pearson Correlation

3. Normality Tests

4. Frequencies

5. Independent Samples T Test

الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الإحصائية) تقارن بالقيمة المعنوية (0.05) حتى نستنتج وجود
العلاقة أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الإحصائية أكبر من 0.05 فلا يوجد
علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، أما في حال كانت أصغر عندها تكون
العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة ومعنوية.

المناقشة

- من اصل 54 مريض معينين في هذه الدراسة:

- تبين ان 17 مريض (31.5%) كانوا من الذكور منهم 5 مريض (9.3%) لديهم داء كبدي شحمي لاكحولي NAFLD، و 12 مريض (22.2%) كان لديهم التهاب كبد شحمي لا كحولي NASH، بينما 37 مريضة (68.5%) كانوا من الاناث، منهم 15 مريضة (27.8%) لديهم داء كبدي شحمي لا كحولي NAFLD و 22 مريضة (40.7%) كان لديهم التهاب كبد شحمي لاكحولي NASH
جدول (4-5)

- ومتوسط أعمارهم 47 سنة في مرضى ال NAFLD بالمجمل، حيث المتوسط العمري للذكور في مرضى ال NAFLD هو 45 سنة وللانات هو 47 سنة، بينما المتوسط العمري لمرضى ال NASH كان 49.5 سنة، حيث المتوسط العمري للذكور في مرضى ال NASH هو 43.4 سنة، وللانات هو 52.8 سنة. جدول (6-7)

- وكان مؤشر كتلة الجسم $BMI = kg/m^2$ 46 مريض (85.1%) من المرضى يعانون من زيادة الوزن مع زيادة مؤشر كتلة الجسم ل 25 كغ/م² أو أكثر وفقا لمشعر كتلة الجسم. جدول رقم (23)

• مستويات سكر الدم الصيامي و AST و ALT كانت اعلى في الانماط 3-4 من ال NAFLD مقارنة مع الانماط 1-2. جدول (8-9-10-11-16-17) $(P < 0.05)$.

• BMI- مستويات من الكوليسترول الكلي و LDH و LDL والشحوم الثلاثية لم تختلف بشكل كبير بين المجموعتين اعلاه
(جدول (12-13-14-15-19-20-21-22-23))

• مقارنة بين انماط ال NAFLD ومرضى ال NASH وفقا للمعايير الاصلية لانماط ال NAFLD:

تم تصنيف المرضى الى :

- مريض واحد (1.8%) من ال NAFLD type 1
 - 19 مريض (35.2%) من ال NAFLD type 2
 - 20 مريض (37%) من ال NAFLD type 3
 - 14 مريض (26%) من ال NAFLD type 4
- جدول (3-4)

- لذلك مع المعايير الاصلية لانماط ال NAFLD : فإن 34 مريض (63%) كان لديهم NASH (تنكس دهني مع تضخم خلايا كبدية او اجسام مالوري او تليف)
(steatosis with hepatocellular ballooning and/or Mallory –Denk bodies or fibrosis)
- اعداد المرضى الذين يعانون من التليف 0 او 1 كانوا 36 مريض
- 20 مريض (37.2 %) من هذه المجموعة هم من نمط 1 او 2 من ال NAFLD الجدول رقم (28) بينما 16 مريض كانوا من ال NASH (النمط الفرعي 3-4 من ال NAFLD)
- بينما كانت اعداد المرضى الذين يعانون من التليف 2-3-4 هي 18 مريض جميعهم من مرضى ال NASH (النمط الفرعي 3-4 من مرضى ال NAFLD) 12 منهم لديهم تليف 2 , و 5 لديهم تليف درجة 3 ومريض واحد من مرضى ال NASH لديه تليف درجة 4 , بينما عدد المرضى الذين لديهم تليف درجة 2-3-4 من مرضى ال NAFLD نمط 1-2 هو 0 مريض من مجمل العينة .
- وعليه فان درجة التليف تعتبر مؤشر لنمط التشحم الكبدي لدى المريض .جدول (28)
- كما تبين ارتباط AST –ALT – HDL مع نشاط الداء الكبدي الشحمي NAFLD
- تبين ارتباط لمستويات الفيريتين -AST-ALT – HDL مع ال NAFLD .
- استخدام مستويات فيريتين المصل لتشخيص تليف كبير والتهاب كبد شحمي غير كحولي NASH في المرضى الذين يعانون من تشحم الكبد البسيط NAFLD
- * يعتبر الفيريتين عامل مستقل مترافق مع ال NASH في مرضى ال NAFLD المثبت نسيجيا .
- علاوة على ذلك يعتبر الفيريتين مفيد في تحديد المرضى الذين ينبغي ان يخضعوا لاجراء خزعة الكبد بي المرضى الذين لديهم داء كبد شحمي بسيط NAFLD
- في هذه الدراسة الحشدية المستقبلية , ساعد قياس مستويات الفيريتين لتمييز التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH من الداء الكبدي الشحمي اللاكحولي NAFLD , وتقييم التليف في المرضى مع خزعة تثبت ال NAFLD .
- نحن بحاجة الى مزيد من التقييم فيما اذا كان قياس مستويات الفيريتين يحسن من اداء التشخيص في ال NASH
- لتأكيد هذه النتائج فاننا بحاجة الى تحليلات احصائية اكبر , ودراسات مستقبلية مطولة.

المقارنة مع الدراسات العالمية :

الدراسة	حجم العينة	العمر	الجنس الغالب	نمط التشحم	خمائر الكبد	كوليسترول	شحوم ثلاثية	سكر الدم	BMI	فيريتين	درجة التليف
Clinical and Molecular Hepatology (71)	108	39	ذكور	2-1	اقل	لا يوجد اختلاف	لا يوجد اختلاف	اقل	لا يوجد اختلاف	اقل	1-0
				4-3	اعلى	لا يوجد اختلاف	لا يوجد اختلاف	اعلى	لا يوجد اختلاف	اعلى	2-1-4-3
الدراسة الحالية	54	52	الاناث	2-1	اقل	لا يوجد اختلاف	لا يوجد اختلاف	اقل	لا يوجد اختلاف	اقل	1-0
				4-3	اعلى	لا يوجد اختلاف	لا يوجد اختلاف	اعلى	لا يوجد اختلاف	اعلى	2-1-4-3

نستخلص من الجدول ان:

الجنس الغالب لمرضى التهاب الكبد الشحمي في الدراسة الحالية هو الاناث بينما هم من الذكور في الدراسات العالمية والغالب ان السبب ان معظم الذين لديهم قيمة BMI عالية اكثر من 25 في دراستنا كانوا من الاناث , ولذلك دور هام في تشحم الكبد , كما ان العمر الوسطي في الدراسة العالمية كان حوالي 39 سنة بينما في دراستنا الحالية هو 52 سنة ولا يعزى ذلك الا شئ محدد الا وفق العينة التي تم جمعها في دراستنا ولا يؤثر سلبا او ايجابا على نتائج الدراسة .

- في الدراسة العالمية والدراسة الحالية كانت النتائج مقارنة حسب التحليل الاحصائي بما يتعلق بمتغيرات التتحاليل والاستقصاءات , اذ انه في كلا الدراستين كانت مستويات سكر الدم الصيامي و AST و ALT كانت اعلى في الانماط 4-3 من ال NAFLD مقارنة مع الانماط 2-1 ($P < 0.05$) بينما تبين لدينا في كلا الدراستين العالمية والحالية نتائج مشابهة فيما يتعلق بان BMI- مستويات من الكوليسترول والشحوم الثلاثية لم تختلف بشكل كبير بين المجموعتين اعلاه.
- اما فيما يتعلق بالفيريتين فكانت نتائج الدراسة تقريبا مشابهة حسب النسب الاحصائية بان للفيريتين دور في تحديد التهاب الكبد الشحمي عن الداء الكبد الشحمي NAFLD وكذلك درجة التليف فيما يتعلق بتشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي وفقا للنمط النسيجي . وقد اكرنا كل بند على حدة بالتفصيل في الدراسة العملية .

الخلاصة:

بإمكاننا تشخيص التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي NASH باستخدام المؤشرات الحيوية في المرضى الذين يعانون من ال NAFLD من خلال تقييم النشاط النسيجي .

- ارتفاع مستويات الالانين يمكن ان تكون فكرة عن تشخيص ال NAFLD ومع ذلك فان لديه بعض نقاط الضعف الخاصة بها في تشخيص ال NAFLD:
 - 1 - اذ انه لا يقيم درجة تراكم الدهون.
 - 2 - ولا يزودنا بسبب امراضية الكبد .
 - 3 - كما انه لا يميز بين ال NAFLD و ال NASH.
- ارتفاع تركيز فيرتين المصل في حالة عدم وجود الحديد الزائد, ممكن ان تكون نتيجة التهاب او تنخر الكبد او تناول الكحول
- اما بالنسبة لل NAFLD لوحظت زيادة مستويات فيرتين المصل في مرضى الداء السكري و ال NASH.
- تمثل المستويات العالية من الفيريتين المتلازمة الاستقلابية واذية الكبد بسبب نشاط سيتوكينات التهابي (inflammation cytokine activation).
- مستوى فيرتين المصل يعتبر علامة واسمة لكلا التليف والالتهاب وعامل مستقل يرتبط مع ال NASH بالتشريح النسيجي .
- اظهرت مستويات الفيريتين في المصل علاقة ايجابية مع ALT و AST و التليف وال NASH.
- كما اظهرت مستويات فيرتين المصل علاقة ايجابية مع الخصائص النسيجية بما في ذلك NASH ومرحلة التليف.

التوصيات :

نظرا لشيوع المتلازمة الاستقلابية والبدانة والداء السكري ومتلازمة مقاومة الانسولين بكثرة وارتباطها بتشحم الكبد الذي يؤدي الى التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي , عليه فان من الهمية بمكان المحافظة على BMI اقل من 25 , وضبط الداء السكري والخضاب الغلوكوزي والكوليسترول والشحوم الثلاثية وكذلك اجراء ايكو كبد وخمائر كبد وسكر دم وفيريتين عند المرضى المؤهين لتشحم كبد وفقا للمعايير السابقة من بدانة وداء سكري او متلازمة استقلابية وضبط العوامل المؤهبة مع ضرورة تجنب الكحول والادوية المسببة لاي اذية كبدية . وتشجيع المرضى الذين اكتشف لديهم داء كبد شحمي لاكحولي على اجراء ايكو بطن وفحوصات دورية وعلى راسها خمائر الكبد والفيريتين لمراقبة تطور تشحم الكبد , وكذلك الالتزام الشديد بضبط الوزن وتعديل نمط الحياة والنظام الغذائي وضبط السكري والشحوم الثلاثية والكوليسترول وعوامل الخطورة المؤهبة للمتلازمة الاستقلابية .

Abbreviations

ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUROC	area under receiver operating characteristics
BMI	body mass index
BP	blood pressure
CK-18	cytokeratin-18
CRP	C-reactive protein
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase
HDL	high-density lipoprotein
HOMA-IR	homeostatic model assessment-insulin resistance
IR	insulin resistance
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LDL	low-density lipoprotein
NAFL	nonalcoholic fatty liver
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD histologic activity score
NASH	nonalcoholic steatohepatitis
NASH CRN	NASH Clinical Research Network

NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value
TG	triglyceride

- 1- Abdel – Misish – S, Bloomston M (2010) , Liver Anatomy , Surg clin N.A m, go ,P.P. 643 -653 .
- 2- Surg clin N. A m , go , P.P 643 – 653
- 3- Sibulesky L (2013) Normal Liver anatomy clinical Liver deas – Vol.2 No. S1
- 4- . Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008;28:339–350. [[PubMed](#)]
- 5- . Park YJ, Lim JH, Kwon ER, Kim HK, Jung MC, Seol KH, et al. Development and validation of a simple index system to predict nonalcoholic fatty liver disease. Korean J Hepatol. 2011;17:19–26. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
- 6- Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:138–143. [[PubMed](#)]
- 7- . Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37:917–923. [[PubMed](#)]
- 8- . Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes. 2001;50:1844–1850. [[PubMed](#)]
- 9- Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;123:1705–1725. [[PubMed](#)]
- 10- . **Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999;94:2467–2474. [[PubMed](#)]**

- 11- . Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865–873. [[PubMed](#)]
- 12- . Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–1419. [[PubMed](#)]
- 13- . Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–121. [[PubMed](#)]
- 14- . Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59:969–974. [[PubMed](#)]
- 15- . Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820–1832. [[PubMed](#)]
15. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898–1906. [[PubMed](#)]
16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–1321. [[PubMed](#)]
17. Kim CW, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2012;61:1182–1188. [[PubMed](#)]
18. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55:77–85. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
19. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic

steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50:1072–1078. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

20. Milner KL, van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, Kench JG, Lam KS, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1926–1934. [[PubMed](#)]

21. Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol*. 2012;56:1363–1370. [[PubMed](#)]

22. Li X, Zhang Y, Wu K, Fan D. Serum cytokeratin-18 fragment level: a noninvasive biomarker for not only nonalcoholic steatohepatitis, but also alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1865–1866. [[PubMed](#)]

23. Li H, Fang Q, Gao F, Fan J, Zhou J, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol*. 2010;53:934–940. [[PubMed](#)]

24. Assy N, Schlesinger S, Hussein O. Elevated plasma protein C levels correlate with the presence of fatty liver (NASH and NAFLD) *Gut*. 2005;54:729. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

25. Bonnefont-Rousselot D, Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, Beucier I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:91–98. [[PubMed](#)]

26. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1931–1938. [[PubMed](#)]

27. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46:257–268. [[PubMed](#)]

28. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tanai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003;125:437–443. [[PubMed](#)]
29. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116:205–219. [[PubMed](#)]
30. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:27–33. [[PubMed](#)]
31. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997;20:1087–1092. [[PubMed](#)]
32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1645. [[PubMed](#)]
33. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53:1874–1882. [[PubMed](#)]
34. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234–238. [[PubMed](#)]
35. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54:344–353. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
36. Tsutsui M, Tanaka N, Kawakubo M, Sheena Y, Horiuchi A, Komatsu M, et al. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:440–447. [[PubMed](#)]

37. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:913–924. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
38. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, Strnad P, Harada M, Toivola DM, et al. From Mallory to Mallory-Denk bodies: what, how and why? *Exp Cell Res*. 2007;313:2033–2049. [[PubMed](#)]
39. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*. 2004;40:185–194. [[PubMed](#)]
40. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–649. [[PubMed](#)]
41. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007;46:582–589. [[PubMed](#)]
42. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592–1609. [[PubMed](#)]
43. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med*. 1994;236:315–322. [[PubMed](#)]
44. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:263–270. [[PubMed](#)]
45. Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, Watkins J, Xirouchakis E, Pleguezuelo M, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in

histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int.* 2011;31:730–739. [[PubMed](#)]

46. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. *J Hepatol.* 2007;46:700–707. [[PubMed](#)]

47. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008;48:792–798. [[PubMed](#)]

49- . Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972–1978. [[PubMed](#)]

50-. Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, et al. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010;138:2321–2331. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

51– –."Pathology Education: Gastrointestinal" ^

[52–Rene Theophile Hyacinthe Laënnec \(1781–1826\): the "](#) .(2006) Roguin A ^

.50–230 : (3) *4research&Clinical medicine* ."manbehind the stethoscope

.[17048358](#) [PMID](#) .[1570491](#) [PMC](#) .[cmr.4.3.230/10.3121:doi](#)

Spider angiomas in patients with " .(1999) .*et al* ,Li CP, Lee FY, Hwang SJ ^

.*Scand. J* ."liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function

.[003655299750026272/10.1080:doi](#) .3–520 : (5) **34**. *Gastroenterol*

;Alcohol-Induced Liver Disease ^.[10423070](#) [PMID](#)

–/<http://www.liverfoundation.org/education/info/alcohol>

53- Cirrhosis: new research provides a basis for " .(IredaleJP (2003[^]

.7-143 :(7407) 327 *BMJ* .["rationaltargeted treatments](#)

.12869458 [PMID](#) .1126509 [PMC](#) .[bmj.327.7407.143/10.1136:doi](#)

54- Guidelines on the use of liver biopsy in " .(Neuberger J (1999 ؛A ،Grant[^]

.[gut.45.2008.iv1/10.1136:doi](#) .Suppl 4): 1-11) 45 *Gut* .["clinicalpractice](#)

The main cause of mortality afterpercutaneous " .[10485854 PMID](#) .[1766696 PMC](#)

liver biopsy is intraperitoneal haemorrhage as shown in aretrospective Italian study of 68,000 percutaneous liver biopsies in which allsix patients who died did so from intraperitoneal haemorrhage. Three of thesepatients had had a laparotomy, and all had either cirrhosis or malignantdisease, both of which are ".risk factors for bleeding

55- Halfon P, Munteanu M, Poynard T (2008).[^]

GastroenterolClin . "FibroTest-ActiTestas a non-invasive marker of liver fībrosis

.[18973844 PMID](#) .[S0399-8320\(08\)73991-5/10.1016:doi](#) .39-22 :(6) 32 *Biol*

56- (2006) .*et al* ,FoucherJ, Chanteloup E, Vergniol J[^]

.["Diagnosis of cirrhosis by transientelastography \(FibroScan\): a prospective study"](#)

.[1856085 PMC](#) .[gut.2005.069153/10.1136:doi](#) .8-403 :(3) 55 *Gut*

.[16020491 PMID](#)

57- ^{أيت}، Brenner ،David ؛Tadataka Yamada (2003). Richard A. Rippe ، الناشر .

-978 [ISBN](#) .Wilkins&th). LippincottWilliams4 (الطبعة *Textbook of Gastroenterology*

.[0781728614](#)

58-The " .(Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS (November 2002[^] .1

[S1089-/10.1016:doi](#) .viii-ix ,67-947 :(4) 6 *Clin Liver Dis* ."liver in heart failure

.[12516201 PMID](#) .[3261\(02\)00056-9](#)

- 59– historical :Heathcote EJ (November 2003). "Primary biliary cirrhosis[^]
[S1089–3261\(03\)00098–/10.1016:doi](#) .40–735 :(4) 7 *Clin Liver Dis* ."perspective
[.14594128 PMID](#) .9
- 60– Murray–Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973). ,Pugh RN[^]
Br J Surg ."Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices
[.4541913 PMID](#) .[bjs.1800600817/10.1002:doi](#) .9–646 :(8)
- 62– .(1999) .*et al* ,Armonis A, Sabin C ,Patch D[^]
[Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with "](#)
[.1727391 PMC](#) .[gut.44.2.264/10.1136:doi](#) .9–264 :(2) 44 *Gut* ."[recent bleeding](#)
[.9895388 PMID](#)
- 63– :Sundaram V, Shaikh OS (July 2009). "Hepatic encephalopathy
,36–819 :(4) 93 *Med. Clin. North Am* ."pathophysiology and emerging therapies
[.19577116 PMID](#) .[j.mcna.2009.03.009/10.1016:doi](#) .vii
- 64– .(1987) .*etal* ,Ginés P, Arroyo V, Quintero E
Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense "
.41–234 :(2) 93 *Gastroenterology* ."ascites. Results of a randomized study
[.3297907 PMID](#)
- 65– Emedicinehealth.com. ."[E–medicine liver transplant outlook and survival rates](#)"
.06–09–2009 اطلع عليه بتاريخ 2009–06–09
- Kamath PS, Kim WR (March 2007) "The model for end–stage
66– liver disease
[.hep.21563/10.1002:doi](#) .805–797 :(3) 45 *Hepatology* ."((MELD
[.17326206 PMID](#)
- 67– *National* .Anderson RN, Smith BL (2003). "Deaths: leading causes for 2001
vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention,

.68–National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System

[.14626726 PMID](#)

69– Long-term survival " .(2003) .*et al*, Sørensen HT, Thulstrup AM, Møllekjaer L
and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide
.93–88 : (1) **56** *Journal of clinical epidemiology* . "cohort study in Denmark

[.12589875 PMID](#) .[S0895-4356\(02\)00531-0/10.1016:doi](#)

70– Coffee, " .(Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD (2006[^] .2
:(11) **166** *Archives of Internal Medicine* . "cirrhosis, and transaminase enzymes

[16772246 PMID](#) .[archinte.166.11.1190/10.1001:doi](#) .5–1190

71–48-Articles from Clinical and Molecular Hepatology are provided here
courtesy of