



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

العلاقة بين المستويات المصلية لشحوم الدم
وشدة الإصابة الكبدية عند مرضى التشمع

The correlation between serum lipid levels and
Severity of Liver Damage in Cirrhotic Patients

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في الأمراض الداخلية

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

بإشراف
الأستاذ الدكتور
مازن مصري زادة

إعداد

د. عبد الفتاح عبد الحفيظ

الإهداء

إلى روح والديّ..
إلى عائلتي الصغيرة.. زوجتي وابني..
إلى إخوتي..
إلى أصدقائي وزملائي..
إلى كل من عرفني وعرفته.. أحبني وأحبيته..

كنتم وستبقون الكنز الحقيقي في هذه الحياة وسرّ النجاح الدائم.

شكر و عرفان

أتوجه بالشكر الجزيل لأساتذة جامعة دمشق – كلية الطب البشري.

وأخص منهم أساتذة قسم الأمراض الباطنية لما قدموه ويستمررون حالياً في تقديمه رغم كل الظروف للإرتقاء بمستوى التعليم والإنسان والطبيب.

تعلمت منكم كيف أصبح طبيباً وإنساناً.

لن أنسى فضلكم وذكركم.

الفهرس

2	الإهداء
3	شكر و عرفان
6	تشمع الكبد
10	فرط توتر وريد الباب
13	الحن
17	التهاب البريتوان العفوي
22	المتلازمة الكبدية الكلوية
24	الاعتلال الدماغي الكبدي
32	العلاقة بين الكبد والشحوم
33	لمحة عن التكوين الحيوي للشحوم
37	الدراسة العملية
55	المقارنة مع الدراسات العالمية
57	المآخذ والتوصيات
58	المراجع

الدراسة النظرية

أولاً: تشمع الكبد — Cirrhosis

ثانياً: العلاقة بين الكبد والشحوم.

ثالثاً: لمحة عن التكوين الحيوي للشحوم.

تشمع الكبد

Cirrhosis

تشمع الكبد

Cirrhosis

■ لمحة عامة:

- يمثل التشمع المرحلة النسيجية النهائية الأشيع لمجموعة واسعة من الأمراض الكبدية المزمنة. ومصطلح التشمع Cirrhosis قد استخدم لأول مرة من قبل الطبيب الفرنسي Laennec عام 1826م. وهو مشتق من المصطلح اليوناني Scirrhos الذي يشير للون البرتقالي أو الأصفر الأجرى للكبد والمشاهد عيانياً بتشريح الجثة.
- يعرف التشمع نسيجياً: بأنه حدثية كبدية مستمرة توصف بحدوث التليف، إضافة لتحول بنية النسيج الكبدي السليمة إلى عقيدات غير سوية بنوياً تدعى عقيدات التجدد.⁽¹⁾
- وقد يحتاج تطور الإصابة الكبدية لتصل للتشمع عدة أسابيع إلى سنوات. ويذكر أن مرضى التهاب الكبد C يتطور لديهم التهاب كبد مزمن خلال مدة 40 سنة تقريباً قبل التطور للتشمع.
- إن العديد من الأذيات الكبدية توصف بحدوث التليف، والذي يعرف بأنه توضع زائد لمكونات المطرق خارج الخلوي (أي الكولاجين – الغليكوبروتين – بروتيوغليكان) ضمن الكبد. وهذه الاستجابة للأذية الكبدية تعد عكوسة، بينما يعد التشمع في معظم المرضى حدثية غير عكوسة.
- وإضافة للتليف فإن هناك اختلاطات للتشمع تتضمن:
 - فرط توتر وريد الباب - الحبن - المتلازمة الكبدية الكلوية – والاعتلال الدماغي الكبدي.
- وهناك عادة ترابط ضعيف بين الموجودات النسيجية للتشمع والصورة السريرية. فبعض مرضى التشمع غير عرضيين تماماً ولديهم مآمول حياة طبيعي بشكل معقول، بينما هناك مرضى آخرون لديهم العديد من الأعراض الشديدة للداء الكبدي النهائي ولديهم فرصة محدودة من معدل البقاء.

- وتنشأ الأعراض والعلامات الشائعة من سوء وظيفة التصنيع الكبدية (مثلاً: اعتلال التخثر)، ومن تناقص قدرة الكبد على نزع السمية (الإعتلال الدماغي الكبدي)، أو من فرط توتر وريد الباب (نزف دوالي المري).

■ الوبائيات:

- ينتج عن الداء الكبدي المزمن والتشمع سنوياً حوالي 35000 حالة وفاة في الولايات المتحدة. ويعد التشمع السبب التاسع للوفاة في الولايات المتحدة، وهو مسؤول عن 1.2% من كل الوفيات لديهم. ومعظم المرضى يموتون في العقد الخامس أو السادس من الحياة.
- وتحدث في كل سنة 2000 حالة وفاة إضافية بسبب التهاب الكبد الصاعق، والذي يحدث لأسباب عديدة تتضمن: التهاب الكبد الفيروسي (مثلاً التهاب الكبد A، B)، الأدوية (مثلاً الباراسيتامول)، السموم (فطر الـ Amanita Falloides)، التهاب الكبد المناعي الذاتي، داء ويلسون، والعديد من الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً.
- وتعد الأسباب المجهولة مسؤولة عن ثلث حالات التهاب الكبد الصاعق. حيث أن مرضى التهاب الكبد الصاعق لديهم معدل وفيات يقدر بـ 50-80% ما لم يعالج بزرع كبد إسعافي.

■ الآلية الإمراضية: (1-3)

- يؤدي العامل الممرض المزمن إلى تخرب جزء من الخلايا الكبدية ليحل مكان هذه الخلايا نسيج ضام ليفي، مما يؤدي لحدوث التليف Fibrosis الذي يحصر خلايا بعضها سليم وبعضها الآخر غير متأذ بشدة، قادرة على التكاث والتجديد. مما يؤدي إلى ظهور خلايا لا تتمتع بالاتصالات التشريحية السليمة (الوعائية والصفرواية) التي تتمتع بها الخلايا الكبدية الطبيعية، مشكلة ما يسمى عقيدات التجدد Regenerative Nodules.
- تحوي مسافة ديس إضافة للخلية النجمية نسيجاً ضاماً رخوياً. وهناك صفوف بين المسافة البابية والوريد المركزي central vein، وتجاور الخلايا الكبدية أشباه الجيوب الدموية Sinusoids.
- كما تحوي المسافة البابية على القنية الصفراوية داخل الفصيصية Interlobular bile duct، وبجانبه الشريان الكبدي Portal arteriole، كما تحوي على وريد بابي Portal venule.
- في الحالة الطبيعية يمر الدم عبر شبه الجيب الدموي من المسافة البابية إلى الوريد المركزي. وأثناء مرور الدم تتم المبادلات مع الخلايا الكبدية، حيث تمر المواد مجتازة المسافة بين الخلايا البطانية وبعدها مسافة ديس لتصل إلى الخلايا الكبدية، حيث تجد أمامها سطح امتصاص واسع بفضل وجود الزغيبات المجهرية.

- التبدلات الحاصلة على الخلايا النجمية:

1. يصبح حجم الخلايا أكبر وتفقد استطالاتها.
 2. يزداد عدد هذه الخلايا.
 3. ينقص عدد الحبيبات الحاوية على فيتامين A في كل خلية.
- بالمحصلة تتفعل هذه الخلية النجمية وتتحول من خلية ميزانشيمية متوسطة هاجعة إلى خلية فعالة مولدة للألياف وتسمى ((Myofibroblast-like cells، وذلك بفعل العديد من العوامل منها السيتوكينات.

- مسافة ديس:

يتحول النسيج الضام الرخو إلى نسيج ضام كثيف، وذلك نتيجة تفعيل الخلايا النجمية.

- أشباه الجيوب:

- تزول المسافات Fenestrations بين الخلايا الإندوثيلالية المبطنة لأشباه الجيوب.
- ينقص قطر اللمعة لشبه الجيب الدموي بسبب ازدياد سماكة مسافة ديس، فتتقصر من قطره.
- تصبح أشباه الجيوب شبيهة بالشعيرات الدموية، حيث يصبح لها غشاء قاعدي.

■ أسباب التشمع:

- برز التهاب الكبد C كالسبب الأول عالمياً لالتهاب الكبد المزمن والتشمع. في حين كان يعد الداء الكبدى الكحولي السبب الأبرز للتشمع في الولايات المتحدة ويعتبر التهاب الكبد الفيروسي السبب الأشيع المؤدي للتشمع في سورية.
- إن حالات عديدة من التشمع مجهول السبب يظهر أنه ناتج عن تشحم الكبد غير الكحولي (NAFLD). فعند استعراض حالات التشمع مجهول السبب، يكون هناك العديد من عوامل الخطر المعهودة للـ NAFLD؛ والتي هي: البدانة، الداء السكري، وفرط شحوم الدم (فرط الـ TG). (4)
- ومن المسلم به أن التشمع قد يتراجع عند بعض المرضى عندما يتقدم التليف الكبدي، جاعلاً التشخيص النسيجي للـ NAFLD أصعب.
- أكثر من ثلث الأمريكيين لديهم إصابة بالتشمع الكبدي اللاكحولي (NAFLD)، وحوالي 2-3% من الأمريكيين لديهم التهاب الكبد التشمعي اللاكحولي NASH. حيث أن توزيع الشحم في الخلية الكبدية يختلط بالالتهاب الكبدي والتليف. ويقدر أن 10% من مرضى الـ NASH سيطورون في النهاية تشمعاً.

الأسباب الأشيع للتشمع فى الولايات المتحدة:

- التهاب الكبد C 26%
- الداء الكبدى الكحولى 21%
- التهاب الكبد C + الداء الكبدى الكحولى 15%
- أسباب مجهولة: 18%. وأغلب هذه الحالات فعلياً تعود للـ NAFLD
- التهاب الكبد B: وقد يكون متشاركاً مع التهاب الكبد D 15%

الأسباب الأخرى المتنوعة للداء الكبدى المزمن والتشمع حوالى 5% وتتضمن التالى:

- التهاب الكبد المناعى الذاتى
- التشمع الصفراوى البدئى
- التشمع الصفراوى الثانوى: المتعلق بحدوث انسداد القناة الصفراوية خارج الكبدية المزمن
- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئى
- الهيموكروماتوز
- داء ويلسون
- عوز 1a أنتي تربسين
- الأدوية الحبيومية: مثلاً الساركويد
- أدواء خرن الغليكوجين IV
- الداء الكبدى المحدث بالأدوية: مثلاً الميتوتركسات – a ميتيل دوبا – أميودارون
- انسداد التدفق الوريدي: مثلاً متلازمة بود كيارى – الداء الوريدي الساد VOD.
- قصور القلب الأيمن المزمن
- قصور مثلث الشرف

■ السير السريرى:

- 1- المرحلة الأولى للتشمع: مرحلة المعاوضة
يكون المريض لا عرضياً، تمتد لمدة 10-20 سنة مع معدل بقيا طبيعى للحياة.
نسبة هؤلاء المرضى ضمن هذه المرحلة 40%.
- 2- المرحلة الثانية للتشمع:
مع بدء انكسار المعاوضة لأول مرة. عادةً تظهر الاختلاطات؛ الحبن (الأشيع)، نزوف الدوالي، الاعتلال الدماغى.

■ التظاهرات السريرية:

- تنشأ الأعراض نتيجة أمرين:
- 1- فرط توتر وريد الباب:
بسبب اضطراب حركية الدم الناجم عن التليف واضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد.
 - 2- قصور الخلية الكبدية:
بسبب نقص الكتلة الوظيفية الفعالة للخلايا الكبدية.

فرط توتر وريد الباب (5-6)

Portal Hypertension

- يعرف فرط توتر وريد الباب: بأنه ارتفاع مستمر بالضغط البابي عن الطبيعي، $HVPG \leq 8$ ملم ز، حيث يبدأ تطور الحبن عندها.
تعد قيمة $HVPG = 12$ ملم ز هي القيمة الدنيا للتشكل المهم للدوالي.
- حيث أن: HVPG: Hepatic vein pressure gradient
- القيمة الطبيعية للـ HVPG: 3-6 ملم ز.
- إن الضغط البابي العالي قد يؤهب المرضى لزيادة خطر نزف الدوالي. (7)
- إن الكبد الطبيعي لديه القدرة على التلاؤم مع التغيرات الكبيرة في الجريان الدموي البابي بدون إحداث تغيرات ملحوظة بالضغط البابي.
- ينتج فرط التوتر البابي عن تشارك:
 - ازدياد الجريان الوريدي البابي مع ازدياد مقاومة التدفق الدموي البابي.
 - يبدو لدى مرضى التشمع عند وجود فرط توتر وريد الباب زيادة الجريان الشرياني الحشوي، وبشكل منسجم زيادة الجريان الوريدي الحشوي إلى الكبد. ويُفسّر زيادة الجريان الحشوي الشرياني بتناقص المقاومة الوعائية المحيطية PVR وزيادة النتاج القلبي CO عند مريض التشمع. ويعد أكسيد النتريت NO القوة المحركة الأكبر لهذه الظاهرة.
 - وأبعد من ذلك، فهناك دليل على وجود توسع وعائي حشوي. وتتضمن الموسعات الوعائية المفترضة: الغلوكاغون، VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)، Substance P، البروستاسكولين، الحموض الصفراوية، TNF α ، وحمض النتريت Nitric oxide.
 - إن زيادة المقاومة تجاه السرير الوعائي ما حول الجيب الكبدي تعود إلى عوامل ثابتة وعوامل ديناميكية (متحركة). ويمكن أن تُفسّر ثلثا المقاومة الوعائية داخل الكبدية بتغيرات ثابتة في البنية التركيبية (الهيكالية) للكبد.
- وتتضمن هذه التغيرات: تشكيل عقيدات التجدد، وإنتاج الكولاجين من قبل الخلايا النجمية الفعالة، وترسب الكولاجين ضمن مسافة ديس.
- بينما تشكل التغيرات الديناميكية (المتحركة) ثلث المقاومة الوعائية داخل الكبدية. حيث تستخدم الخلايا النجمية كخلايا مقبضة (قابلة للانقباض) للخلايا البطانية الكبدية المجاورة. ويضبط حمض النتريت NO المنتج من قبل الخلايا البطانية بدوره الدرجة النسبية للتوسع الوعائي أو التقبض الوعائي المحدث من قبل الخلايا النجمية.
- إن تناقص الإنتاج الموضعي للـ NO من قبل الخلايا البطانية في التشمع يسمح للخلايا النجمية بالتقبض، مما ينجم عنه التقبض الوعائي لشبه الجيب الكبدي. وهذا مغاير لما هو عليه في الدوران المحيطي، حيث توجد مستويات دورانية عالية من الـ NO عند مريض التشمع.
- وإن زيادة المستويات الموضعية للمواد المقبضة الوعائية كالإندوتيلين قد يساهم أيضاً في حدوث تقبض وعائي لشبه الجيب.

- ينتج فرط توتر وريد الباب في التشمع عن تخرب أشباه الجيوب الكبدية. بالمقابل فإن فرط التوتر البابي قد يلاحظ في العديد من الحالات غير التشمعية.

■ الأسباب قبل الكبدية:

وتتضمن: خثار الوريد الطحالي، وخثار الوريد البابي. وهذه الحالات تتعلق بشكل شائع بحالات فرط الخثارية والخبثات (مثل الورم البنكرياسي).

■ الأسباب داخل الكبدية:

وتقسم إلى حالات:

- ما قبل أشباه الجيوب Presinusoidal
- متعلقة بأشباه الجيوب Sinusoidal
- ما بعد أشباه الجيوب Postsinusoidal

- والسبب الأساسي (الكلاسيكي) لفرط التوتر البابي الناجم عن أشباه الجيوب sinusoidal cause هو التشمع. وينتج الشكل الأهم لفرط التوتر البابي ما قبل أشباه الجيوب presinusoidal عن توضع بيوض البلهارسيا في الوريدات البابية ما قبل أشباه الجيوب، مع ما يتبعه من تطور النسيج الحبيبي والتليف البابي. ويعد داء البلهارسيات Schistosomiasis السبب غير التشمعي الأشيع لنزف دوالي المري عالمياً. إن الحالة الوصفية لفرط التوتر البابي ما بعد أشباه الجيوب postsinusoidal هو الداء الوريدي الساد VOD.

■ الأسباب بعد الكبدية:

وتتضمن: قصور القلب الأيمن - قصور مثلث الشرف - الآفات السادة للأوردة الكبدية والوريد الأجوف السفلي. وهذه الحالات الأخيرة (الآفات السادة) والأعراض التي تنتجها تسمى متلازمة بوركياري.

وتتضمن العوامل المؤهبة لحصولها:

- 1- حالات فرط الخثارية
 - 2- ورم غازٍ للوريد الكبدى أو الوريد الأجوف السفلي
 - 3- انسداد غشائي للوريد الأجوف السفلي
- وأكثر ما تلاحظ تشابكات webs الأجوف السفلي في جنوب وشرق آسيا، ويفترض أنها تعود لأسباب تغذوية.

■ متلازمة بودكياري:

- تعد أعراض متلازمة بودكياري عائدةً لتناقص الجريان الدموي ضمن الكبد، مما ينتج عن ذلك حصول احتقان كبدي وفرط توتر وريد الباب.
- وتتضمن هذه الأعراض والعلامات:
ضخامة كبدية، ألم بطني، حبن، ويأتي التشمع فقط كنتيجة لاحقاً مع تطور سير المرض.
- وقد يكون تفريق متلازمة بودكياري عن التشمع من القصة والفحص السريري صعباً. وهكذا يجب وضع متلازمة بودكياري في التشخيص التفريقي للحالات المؤدية لحبن ودوالي.
- ويتم التحري عن سلوكية الوريد الكبدي بسهولة بواسطة إيكو البطن مع الدوبلر للأوعية الكبدية.
- ويمكن للطبقي المحوري CT مع الحقن وللـ MRI للبطن ولتصوير الأوعية الحشوية أن تقدم معلومات فيما يخص سلوكية الأوعية الكبدية.

■ العلاج:

- إن الاستخدام الواسع للمفاغرة الجهازية البابية داخل الكبدية عبر الوداجي (TIPS) في تسعينيات القرن العشرين لعلاج نزوف الدوالي قاد الأطباء لإعادة الاهتمام بقياس الضغط البابي.
- حيث أنه خلال تصوير الأوعية، يتم وضع قطرة بشكل انتقائي من خلال السبيل عبر الوداجي أو عبر الفخذي وصولاً إلى الوريد الكبدي.
- عند الإنسان السليم: ضغط الوريد الكبدي الحر = ضغط الوريد الأجوف السفلي

FHVP (Free Hepatic Vein Pressure) = Inferior Vena Cava Pressure

- ويستخدم الـ FHVP كنقطة مرجعية داخلية صفرية Zero point.
- ويقاس ضغط الوريد الكبدي الإسفيني؛ الـ (Wedge Hepatic Vein WHVP Pressure) من خلال نفخ بالون في ذروة القطار، ساداً بذلك فرع الوريد الكبدي.
- ويزودنا قياس الـ WHVP بقيمة تقريبية قريبة من الضغط البابي، وتعد فعلياً أقل قليلاً من الضغط البابي، بسبب بعض الضياع للضغط في سرير الجيب الكبدي.
- ويرتفع الـ WHVP والضغط البابي عند مرضى فرط توتر وريد الباب المتعلق بأشباه الجيوب الملاحظ في التشمع.

■ ملاحظة:

- يعرف مدروج الضغط الوريدي الكبدي HVPG:
بأنه الفرق بين ضغط الوريد البابي وضغط الأجوف السفلي.

$$HVPG = WHVP - FHVP$$

حيث أن:

HVPG : Hepatic vein pressure gradient

WHVP: Wedge Hepatic Vein Pressure

FHVP: Free Hepatic Vein Pressure

* * *

الحـبـن

Ascites

التعريف:

- وهو تجمع سوائل إضافية ضمن جوف البريتوان. ويعد اختلاطاً لمرض كبدي أو غير كبدي.
- وأشيع 4 أسباب للحبن في أمريكا الشمالية وأوروبا هي:
التشمع – الأورام – قصور القلب الاحتقاني – والتهاب البريتوان السلي.
- في الماضي، كان يصنف الحبن إلى نتحي exudate أو نتعي transudate.
- 1. في النتعي Transudate : يقال أن السوائل تعبر من خلال محفظة الكبد، بسبب عدم التوازن (حسب قوانين ستارلينغ).
وبشكل عام، يكون بروتين الحبن $2.5 > \text{غ/دل}$ في هذا النمط من الحبن. ويعد فرط توتر وريد الباب التالي للتشمع وقصور القلب الاحتقاني السببان الرئيسان للحبن النتعي.
- 2. في النتحي Exudate : فإن السوائل تنضح من البريتوان الملتهب أو المثقل بورم. ويكون بروتين الحبن $2.5 < \text{غ/دل}$.
وتتضمن الأسباب: كارسينوما البريتوان والتهاب البريتوان السلي وأمراض المناعة الذاتية.

■ الأسباب غير البريتوانية للحبن:

- إن عزو الحبن لأسباب بريتوانية وغير بريتوانية مفيد جداً. وقد دخل هنا مصطلح مدرج ألبومين المصل للحبن (Serum-Ascites Albumin Gradient) SAAG في الممارسة السريرية للتمييز بين هذه الأسباب. (8)
- في الأسباب غير البريتوانية يكون $SAAG < 1.1 \text{ غ/دل}$.

أسباب الحبن غير البريتواني	أمثلة
فرط توتر وريد الباب داخل الكبدي	- التشمع - قصور الكبد الصاعق - الداء الوعائي الساد
فرط التوتر البابي خارج الكبدي	- انسداد الوريد الكبدي (متلازمة بودكياري) - قصور القلب الاحتقاني
نقص ألبومين الدم	- المتلازمة النفروزية - اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين
أسباب أخرى متنوعة	- الوذمة المخاطية - الأورام المبيضية - الحبن البنكرياسي - الحبن الصفراوي
الحبن الكيلوسي	- ثانوياً للخبثاء - ثانوياً للرض - ثانوياً لفرط توتر وريد الباب

جدول 1: الأسباب غير البريتوانية للحبن

■ الحبن الكيلوسي:

- يحدث بسبب انسداد القناة الصدرية أو الصهريج الكيلوسي، غالباً بسبب خبثاء (لمفوما مثلاً). ويشاهد عادةً بعد الجراحة وبعد الأذية الشعاعية. ويمكن أن يشاهد في سياق التشمع.
- ويكون تركيز TG في سائل الحبن هنا مرتفعاً. $TG < 110$ ملغ/دل و أكثر مما عليه في البلازما.
- ويجب وضع هؤلاء المرضى على حمية قليلة الدسم مدعومة بثلاثيات الغليسريد متوسطة السلسلة. والعلاج هنا هو المدرات، و قد يكون بزل الحبن بكميات كبيرة مطلوباً.

■ الأسباب البريتوانية للحبن: (9)

و هنا يكون $SAAG > 1.1$ غ/دل.

أمثلة	الأسباب البريتوانية للحبن
- ميزوثيليوما البريتوان البدئية - ميزوثيليوما البريتوان الثانوية	الأورام
- التهاب البريتوان السلي - الإنتانات الفطرية والطفيلية: (المبيضات، الهستوبلاسموز، - المستخفيات، البلهارسيا مانسوني، - الاسطوانيات، المتحول الزحاري) - الساركويد - أجسام أجنبية: (مسحوق بودرة الطلق talc، - ألياف القطن و الخشب، النشاء، - الباريوم)	التهاب البريتوان الحبيبي
- الذئبة الحمامية الجهازية SLE - فرغرية هينوخ شونلاين	التهابات الأوعية
- التهابات المعدة والأمعاء - الإيوزينية - داء وييل - الإندوميترىوز	أمراض متنوعة أخرى

جدول 2: الأسباب البريتوانية للحبن

■ دور فرط توتر وريد الباب بالآلية الإمراضية لحدوث الحبن التشمعي:

- يعتمد تشكيل الحبن في التشمع على وجود قوى غير مفضلة (حسب ستارلينغ) ضمن شبه الجيب الكبدي، وعلى بعض الدرجة من سوء الوظيفة الكلوية. ويكون لدى مرض التشمع زيادة بالجريان اللمفاوي الكبدي.
- تنتشر السوائل وبروتينات البلازما بحرية من خلال البطانة عالية النفاذية لأشباه الجيوب الكبدية إلى مسافة ديس. وتدخل السوائل الموجودة في مسافة ديس بدورها للأقنية اللمفاوية، حيث تجري ضمن المناطق الوريدية المركزية والبابية من الكبد.
- ولأن مدروج الضغط التناضحي حول شبه الجيب يساوي صفراً، فإن زيادة ضغط شبه الجيب الذي يتطور في فرط توتر وريد الباب يزيد كمية السوائل الداخلة إلى مسافة ديس.
- عندما يتجاوز الإنتاج اللمفي الكبدي المتزايد - والمُشاهد في فرط التوتر البابي - قدرة الصهريج الكيلوسي والقناة الصدرية على تصفية اللمف، فإن السوائل تعبر ضمن خلال الكبدي. وعندها قد تتسرب السوائل من خلال محفظة الكبد إلى جوف البريتوان.

■ دور سوء الوظيفة الكلوية في الآلية الإمراضية لحدوث الحبن التشمعي:

- يعاني مرضى التشمع من احتباس الصوديوم واضطراب الماء الحر وزيادة الحجم داخل الوعية. وقد تحدث هذه الاضطرابات على الرغم من وجود معدل تصفية كبي GFR طبيعي. وهي إلى حد ما تحدث بسبب المستويات الزائدة من الرينين والألدوستيرون.
- إن فرضية التوسع الوعائي الشرياني المحيطي تقول بأن التوسع الشرياني الحشوي، المدفوع بالمستويات العالية من الـ NO، يؤدي إلى نقص امتلاء داخل الأوعية. وهذا بسبب تفعيل جهاز الرينين - أنجيوتنسين والجهاز العصبي الودي، ويؤدي لتحرير الـ ADH. وهذه الأمور تؤدي لزيادة حبس الصوديوم والماء في البلازما، وتؤدي إلى إفاضة سائل الحبن ضمن جوف البريتوان.

■ المظاهر السريرية للحبن:

- يقترح وجود الحبن الموجودات التالية بالفحص السريري:
 - التوسع البطني
 - تورم الخواصر
 - الأصمية المتنقلة
 - وضوح علامة البركة (Puddle sign) عند المرضى بمواضع الركبة والكاحل.
 - علامة التموج: تبدو واضحة عند المرضى ممن لديهم حبن شديد متوتر.
- بالمقابل، فإن موجودات الفحص السريري تعد أقل حساسية من الإيكو البطني، الذي يحدد وجود كمية قليلة من السائل حتى 30 ملم ز علاوة على ذلك: فالإيكو دوبلر قد يساعد بتقدير سلوكية الأوعية الكبدية.
- تتضمن العوامل التي تسيء للحبن:
 - زيادة الوارد من الملح أو السوائل
 - الخبائة
 - الانسداد الوريدي (متلازمة بودكياري مثلاً)
 - الداء الكبدي المتروقي (المستمر)
 - التهاب البريتون العفوي.

* * *

التهاب البريتوان العفوي

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

- يلاحظ التهاب البريتوان العفوي عند 15-26% من المرضى المقبولين بالمشفى بسبب الحبن. وتزداد نسبة حدوثه عموماً عند المرضى مع حبن منخفض البروتين (> 1 غ/دل) والحاوي على نقص بمستويات المتممة، والمؤدية إلى نقص فعالية الطاهيات.
- يسبب الـ SBP بانتقال البكتريا من السبيل المعدي المعوي عبر جدار الأمعاء، وبالاتسار الدموي للبكتريا.
- تعد الإشرشيا كولي العضوية الأشيع المسببة لالتهاب البريتوان العفوي، يتلوها العقديات الرئوية ثم أنواع الكليبسيلا، والعضويات سلبية الغرام الأخرى. (10)
- يشخص التهاب البريتوان العفوي بوجود زيادة بالعدلات (< 250 من العدلات مفصصة النواة PMNS /مم³ من سائل الحبن) مع وجود إيجابية (+) لزرع سائل الحبن. ويلاحظ الحبن سلبى الزرع الحاوي على عدلات بشكل أشيع. وكلا الحالتين تمثلان إنتانات خطيرة تحمل نسبة وفاة 20-30%.
- والتدبير الأكثر استخداماً لالتهاب البريتوان العفوي: سيفوتاكسيم 1-2 غ وريدياً كل 8 ساعات لمدة 5 أيام. (11) وتتضمن الخطة البديلة أوفلوكساسين فمويًا، وصادات وريدية أخرى ذات فعالية ضد العضويات المعوية سلبية الغرام.
- وتنصح الكثير من الهيئات بإعادة البزل خلال 48-72 ساعة لتوثيق تناقص تعداد العدلات (PMNS) في سائل الحبن إلى > 250 خلية/مم³ ولتأكيد فعالية المعالجة. وعند حصول التهاب البريتوان العفوي، فإن 70% من المرضى لديهم فرصة إعادة تطور الحالة خلال سنة. وإن المعالجة الوقائية بالصادات قد تقلل معدل نكس الـ SBP إلى 20%.
- تتضمن بعض الخطط العلاجية المستخدمة في الوقاية من الـ SBP: نورفلوكساسين 400 ملغ فمويًا مرة يوميًا (12) أو TMP/SMX حبة ثنائية الطاق 5 مرات/بالأسبوع. (13)
- إن العلاج بالنورفلوكساسين 400 ملغ مرتين يوميًا لمدة 7 أيام قد يقلل من الخمج الجرثومي عند مرضى التشمع ممن لديهم نزف هضمي. حيث بينت إحدى الدراسات أن معدل الحدوث قد تناقص من 37% إلى 10% عند المعالجة بالنورفلوكساسين. (14)
- علاوةً على ذلك، فإن وضع كل مرضى الحبن منخفض البروتين على تغطية وقائية (نورفلوكساسين 400 ملغ فمويًا مرتين يوميًا) ما يزال مثار جدل، وذلك عند القبول المشفوي. حيث أن ذلك أعطى زيادة بمعدل حدوث التهاب البريتوان العفوي الحاصل بالمشفى. (15)

■ دور بزل السائل الحبن في تشخيص الحبن:

- يعد بزل البحن أساسياً في تحديد كون الحبن بسبب فرط توتر وريد الباب أو بسبب حدثية أخرى.
- كما تستخدم دراسة سائل الحبن لنفي الإنتان والخبثانة.
- يجب إجراء بزل الحبن عند كل حبن متطور حديثاً أو حبن ساءت أعراضه. كما يجب إجراؤه عند الشك بالتهاب البريتوان العفوي عند وجود ألم بطني، حرارة، ارتفاع تعداد البيض، أو تطور اعتلال دماغي كبدي.
- هناك بعض الجدل حول وجوب إجراء بزل حبن عند كل مرضى التشمع ممن لديهم حبن وقت دخول المشفى، كون وجود احتمالية مهمة لوجود التهاب بريتوان عفوي لا عرضي. انظر الجدول 3 أدناه.

روتينياً	اختيارياً	في حالات خاصة
تعداد الكريات البيض	السكر (استخدامه قليل)	الخلوية
ألبومين	LDH	مسحة للـ TB + الزرع الدرني
الزرع	تلوين غرام	TG لنفي الحبن الكيلوسي
البروتين الكلي Total Protein		البيلروبين (لنفي وجود تسريب صفراوي عند الاشتباه السريري)
		الأميلاز (لنفي تسريب القناة البنكرياسية عند الشك السريري)

جدول 3: التحاليل المجرأة على سائل الحبن

- إن سائل الحبن ذو الأغلبية اللمفاوية يدل على احتمالية حدوث الخبثانة أو التدرن. وبشكل مشابه فإن الحبن ذو المظهر المدمى عيانياً قد يشاهد في الخبثانة أو التدرن. إن الحبن المدمى يشاهد بشكل غير شائع في التشمع غير المختلط.
- هناك معضلة سريرية هامة هي تفسير تعداد الخلايا العدلة PMNs بسائل الحبن في الحبن المدمى. وهناك توصية بطرح 1 خلية عدلة PMN لكل 250 كرية حمراء RBCs في سائل الحبن لتحقيق التعداد المصحح للـ PMNs.
- تزداد فائدة زرع الحبن بوضع سائل الحبن مباشرة في قوارير أوساط الزرع الهوائية واللاهوائية (بعد أخذها مباشرة وقبل مغادرة سرير المريض).⁽¹⁶⁾

■ العلاج الدوائي للحب: ن:

- يستجيب بعض المرضى مع حبن خفيف على تحديد الوارد من الملح أو على المدرات (1-2 مرة أسبوعياً). بينما يحتاج بعض المرضى لعلاج هجومي بالمدرات، مع مراقبة حذرة للشوارد مع القبول بالمشفى لتحقيق إدراج وريدي أكثر فعالية وأكثر شدة.
- إن تطور الحبن كبير الكمية والمعد على العلاج الدوائي له مقتضيات إنذارية خطيرة، مع معدل بقيا 50% فقط لمدة 6 أشهر. (17)

(1) تحديد الصوديوم:

- يعد تحديد الوارد من الملح الخط الأول للمعالجة. يبدأ المرضى عادةً بحمية تحوي >2000 ملغ صوديوم يومياً. ويحتاج بعض المرضى ممن لديهم حبن معند حمية تحوي > 500 ملغ من الصوديوم يومياً. بالمقابل، فإنه من المهم ضمان أن المرضى لا يقومون بكميات تجعلهم في محل خطر نقص الوارد من البروتين والحريرات.
- في الواقع: فإن الفائدة من الملحقات الغذائية السائلة المتوفرة تجارياً - والتي عادةً ما تحوي على كمية متوسطة من الصوديوم - تتجاوز الخطر من تناول الملح بكميات قليلة من قبل المرضى.

(2) المدرات:

- تعتبر المدرات الخط الثاني للعلاج.
- يحصر السبيرينولاكتون (الداكتون) مستقبل الألدوستيرون في الأنبوب البعيد. ويعطى بجرعة 50-300 ملغ مرة واحدة يومياً. ورغم كون الدواء له نصف عمر قصير نسبياً، فإن حصره لمستقبل الألدوستيرون يمتد على الأقل 24 ساعة. وتتضمن تأثيراته الجانبية: فرط البوتاسيوم، التثدي، ودرّ الحليب (الإرضاع).
- ويمكن استخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم الأخرى؛ مثل الأميلورايد، تريامتيرين، وخاصة عند مريض يعاني من التثدي.
- الفيروسمايد (اللازكس): قد يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع السبيرينولاكتون، حيث يحبس الدواء عود قبط الصوديوم في عروة هانلة. ويعطى بجرعة 40-240 ملغ يومياً مقسمة إلى 1-2 جرعة.
- قد يحتاج المرضى تعويض البوتاسيوم بشكل غير شائع عند إعطاء الفيروسمايد بالتشارك مع السبيرينولاكتون. وقد وجدت دراسة إيطالية أجريت من قبل Augeli et al أن الجرعات المتتابة من المدرات الحابسة للبوتاسيوم مع الفيروسمايد أفضل لمرضى الحبن متوسط الكمية (بدون وجود قصور كلوي) بالمقارنة مع إعطاء المدرات الحابسة للبوتاسيوم لوحدها. (18) إن العلاج الشديد بالمدرات عند المرضى المشفويين مع حبن غزير يمكن أن يحرض نقصاً في الوزن بمقدار 0.5-1 كغ يومياً. يضاف أن هؤلاء المرضى يجب مراقبة وظائف الكلية لديهم بحذر. ويجب إيقاف المدرت في حال حدوث: اضطرابات الشوارد، شح الصادر البولي، اعتلال دماغي كبدي.

(3) الألبومين:

- لم يدعم الطب المسند بالدليل حتى الآن بشكل مثبت استخدام الألبومين كعامل مساعد للمدرات عند مرضى التشمع المشفويين. هناك وصف لحالة فردية اقترحت أن الألبومين قد يزيد فعالية وأمان المدرات. تقول هذه الدراسة وحسب الخبرة عند مرضى التشمع المشفويين ممن لديهم نقص ألبومين الدم بإعطائهم فيروسماید بعد تسريب الألبومين بجرعة 25 غ مريتن يومياً، بالإضافة للعلاج بشكل مستمر بالسبيرينولاكتون.
- ودعمت دراسة أخرى التسريب المزمن للألبومين لتحقيق الإدرار عند مرضى الحبن المعند على المدرات. (19)
- إن إعطاء الألبومين قد يحول دون تطور القصور الكلوي عند مرضى التهاب البريتوان العفوي SBP. إن المرضى المتلقين سيفوتاكسيم وألبومين 1 غ/كغ يومياً لديهم خطر أقل للقصور الكلوي ومعدل وفيات أقل ضمن المشفى بالمقارنة مع المرضى المعالجين بسيفوتاكسيم و العلاج بالسوائل الاعتيادي. (20)

(4) حاصرات المستقبل V2: V2 receptor antagonists

- معاكسات الفازوبرسين (حاصرات المستقبل V2): هي صنف من العوامل لديها القدرة على زيادة إفراز الماء الحر وتحسين الإدرار وإنفاص الحاجة لبزل الحبن..
- يعد **تولفابتان Tolvaptan** حاصر مستقبل V2 حصل على موافقة الـ FDA عام 2009 فقط لعلاج نقص الصوديوم، لكن هناك تحذير شديد من استخدامه عند المرضى الخارجيين يتطلب عادة قبول في المستشفى. كذلك فإن له علاقة بزيادة النزف الهضمي العلوي عند مرضى التشمع، لذلك لا ينصح باستخدامه في علاج الحبن في الفترة الحالية.

■ بزل الحبن الإفراغي (كبير الكمية):

- لا يعد العلاج الشديد بالمدرات فعالاً في السيطرة على الحبن في حوالي 5-10% من المرضى. ومثل هؤلاء المرضى مع حبن غزير قد يحتاجون لبزل حبن إفراغي (كبير الكمية) لتحقيق الارتياح من أعراض الانزعاج البطني، والقهم، والزلة التنفسية. وقد يساعد هذا الإجراء بتقليل خطر تمزق الفتق السري.
- أول ما استخدم الحبن الإفراغي في الأزمنة القديمة، ولم يعد مرغوباً به عالمياً بالفترة من 1950 – 1980 (من خمسينيات حتى ثمانينيات القرن الماضي) مع ظهور العلاج بالمدرات. وبعد عدة دراسات (حالة – شاهد) وصفت حدوث شح بول بسبب بزل الحبن.
- في عام 1987م عرض **Gines وزملاؤه** أن بزل الحبن كبير الكمية يمكن إجراؤه مع تأثير بسيط أو لا تأثير على الوظيفة الكلوية. (21) وأظهرت هذه الدراسة ودراسات غيرها أنه يمكن سحب 5-15 ليتر من الحبن في الوقت الواحد. يعتقد أن بزل الحبن الإفراغي (كبير الكمية) آمن عند وجود وذمة محيطية وعند المرضى غير المعالجين حالياً بالمدرات.
- هناك جدل حول كون السوائل الغروانية (مثلاً إعطاء 5-10 غ ألبومين لكل ليتر يزال من الحبن) ضرورية لمنع حدوث نضوب الحجم داخل الخلوي عند المرضى الذين يتلقون العلاج بالمدرات أو عند مرضى الحبن الخفيف إلى المتوسط، لكن مع قصور بالوظيفة الكلوية.

■ التحويلة الصفاقية الوريدية: Peritoneovenous shunts

- إن تحويلات Le Veen وتحويلات Denver هي أجهزة تسمح بعودة سائل الحبن والبروتينات للمسافة داخل الخلوية. حيث يوضع أنبوب بلاستيكي تحت الجلد بالتخدير الموضعي، يصل جوف البريتوان بالوريد الوداجي الباطن أو الوريد تحت الترقوة. وتعد هذه الأجهزة ناجحة في تخفيف الحبن وقلب نقص البروتين عند بعض المرضى. لكن بالمقابل، فإن هذه التحويلات قد تتجلط ويتطلب ذلك إزالتها في 30% من المرضى.
- وتحدث الاختلاطات الخطيرة عند 10% على الأقل من متلقي هذه الأجهزة؛ من بينها: الخمج البريتواني، التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، قصور القلب الاحتقاني، والموت.
- يمكن اعتبار التحويلات الصفاقية الوريدية الحل الأخير لمرضى الحبن المعند ممن ليسوا مرشحين لإجراء الـ TIPS أو زرع الكبد. إن أمان إجراءات بزل الحبن كبير الكمية المتكرر يماثل في الواقع أمان وضع تحويلة صفاقية وريدية.

■ التحويلات البابية الجهازية Portosystemic shunts و التحويلات البابية الجهازية داخل الكبدية عبر الوداجي (TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts

- إن الاستطباب الرئيس لإجراء جراحة تحويلة بابية أجوفية Portocaval shunts هو علاج نزف الدوالي المعند. ومنذ عام 1945م، أثبتت الدراسات الطبية أن التحويلات البابية الأجوفية Portocaval shunts قد تحسن من الحبن بإزالة الضغط عن شبه الجيب الكبدي. لكن يجب مقارنة فوائد إجراء التحويلات البابية الأجوفية لعلاج الحبن مع مخاطر معدل الوفيات المقدر تقريباً بـ 5% المتعلق بالجراحة، وفرصة تطور اعتلال دماغي كبدي والمقدر تقريباً بـ 30%.
- تعد الـ TIPS وسيلة فعالة في علاج الحبن الغزير المعند. فهي تقلل من ضغط شبه الجيب الكبدي وتنقص قيمة مستويات رينين وألدوستيرون البلازما، وتحسن من إطراح الصوديوم بالبول. حيث أظهرت إحدى الدراسات أن 74% من مرضى الحبن المعند حققوا هدأة تامة للحبن خلال 3 أشهر من إجراء الـ TIPS. (22) وبشكل نموذجي، فإن نصف المرضى الذين أجروا هذه التحويلة - الـ TIPS - حققوا ارتياحاً ملحوظاً من أعراض الحبن.
- عرضت دراسات عديدة أن إجراء الـ TIPS أفضل من إجراء بزل الحبن كبير الكمية فيما يخص علاج الحبن. (23) وقد عرضت إحدى دراسات التحليل التلوي Meta-analysis تحسناً في مأمول الحياة (بدون زرع كبد) عند مرضى الحبن الغزير ممن عولجوا بالـ TIPS بالمقارنة مع بزل الحبن كبير الكمية. (24)
- لكن بالمقابل، فإن إجراء هذه التحويلة يسيء للاعتلال الدماغي الكبدي في حال وجوده، وتفاقم سوء الوظيفة الكبدية عند مرضى قصور الكبد الشديد. (25)
- إن كون قيمة البيلروبين < 3 ملغ/د. ل قبل إجراء التحويلة TIPS وكون قيمة مشعر MELD < 18 قبل إجراء التحويلة TIPS يزيد معدل الوفيات عند إجراء التحويلة البابية الجهازية TIPS لعلاج الحبن. (26-27)
- لذلك فإن إجراء التحويلة البابية الجهازية TIPS يجب أن يحتفظ بها لمرضى التشمع من نمط CHILD B أو CHILD C بدون اضطراب تخثري أو اعتلال دماغي.

- في عام 1990م، لوحظ تضيق التحويلة عند نصف الحالات خلال سنة من إجراء التحويلة TIPS، مما استلزم إعادة النظر والمتابعة بإجراء تصوير الأوعية. ورغم أن ظهور المجازات المغلفة قلل حدوث تضيق المجازة، إلا أن المرضى يجب أن يتابعوا بإجراء دوبلر أو تصوير أوعية لتأكيد نفوذية التحويلة TIPS.

■ زرع الكبد:

- إن مرضى الحبن الغزير لديهم معدل بقيا لسنة واحدة أقل من 50%. ويجب اعتبار زرع الكبد كحل إنقاذي، قبل تطور قصور الكبد المعند وغير القابل للحل أو المتلازمة الكبدية الكلوية.

* * *

المتلازمة الكبدية الكلوية

Hepatorenal Syndrome

- تتظاهر هذه المتلازمة باستمرار اضطراب وظائف الكلية والتي يمكن أن تلاحظ عند مرضى التشمع مع حبن مرافق. السبب الكامن وراء هذه المتلازمة هو تقبض شرايين الكلية الكبيرة والصغيرة وضعف الإرواء الكلوي الناتج عن ذلك. (28)
- يمكن لهذه المتلازمة أن تتظاهر بعدم التوازن بين مقبضات وموسعات الأوعية الكلوية. ترتفع عند مرضى التشمع المستويات البلازمية لعدد من مقبضات الأوعية، والتي تشمل: الأنجيوتنسين والهرمون المضاد للإدرار والنورإبينفرين. يتم الحفاظ على الإرواء الكلوي عن طريق موسعات الأوعية والتي تشمل: البروستاغلاندين E2، I2 والعامل الأذيني المدر للصوديوم.
- ويلاحظ عند أغلب مرضى المتلازمة الكبدية الكلوية تبدلات نسيجية صغيرة في الكلى. كما أن وظيفة الكلية تعود للمستوى الطبيعي بعد عملية زراعة الكبد. في الواقع: إن الكلى لمريض توفي ولديه متلازمة كبدية كلوية تعمل عادةً بشكل طبيعي عند إعطائها لمتلقي لزرع الكلى.

■ أنماط المتلازمة الكبدية الكلوية: (29)

- النمط الأول: HRS1

يرافقه غالباً تطور تدريجي سريع نحو قصور الخلية الكلوية. وإن التحال الدموي يقدم دعماً مؤقتاً لهؤلاء المرضى، ويتم إنقاذ هؤلاء المرضى فقط من خلال زراعة الكبد. يستثنى من هذه القاعدة مرضى التهاب كبد صاعق FHF و التهاب الكبد الكحولي الشديد.

- النمط الثاني: HRS2

يكون المرضى مستقرين أو لديهم تطور بطيء لقصور الكلية، والعديد منهم يتطور لديه حبن معند على العلاج بالمدرات.

■ التشخيص:

- يتم تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 40 مل/د أو عندما تكون قيمة الكرياتينين أكثر أو يساوي 1.5 ملغ/د.ل، حجم البول أقل من 500 مل يومياً، وقيمة صوديوم البول أقل أو يساوي 10 ممك/ل. أزمولية البول أعلى من أزمولية البلازما. ولا يمكن تفسير القصور الكلوي في المتلازمة الكبدية الكلوية بأمراض الكلية السابقة، شح البول قبل الكلوي، استخدام المدرات، أو التعرض للأدوية السامة للكلية.

- سريرياً: يمكن الوصول إلى التشخيص إذا تم تحديد الضغط الوريدي المركزي على أن يكون طبيعياً أو إذالم يحدث أي تحسن في وظائف الكلية بعد تسريب ما لا يقل عن 1.5 لتر من السوائل الممدة للبلازما.

■ العلاج :

- يجب تجنب الأدوية السامة للكلية مثل الأمينوغليكوزيدات عند مرضى التشمع. ويجب علاج المرضى الذين لديهم متلازمة كبدية كلوية مبكرة بكمية كبيرة من السوائل الوريدية لتعبئة الحجم داخل الأوعية مع الألبومين والبلازما الطازجة المجمدة مع تجنب استخدام المدرات البولية.

- يعمل عدد من الباحثين على مقبضات الأوعية الجهازية في محاولة لمعاكسة تأثير أكسيد النتريت NO في توسيع الأوعية المحيطية. إن الإعطاء الوريدي للـ (erlipressin) النظير للـ (الفازوبريسين) في أوروبا حسن من وظيفة الكلية عند مرضى المتلازمة الكبدية الكلوية. (30-31)

- أظهرت مشاركة midodrine (مشابه ألفا فموي)، الأوكترينوتايد تحت الجلد، وتسريب الألبومين تحسناً في الوظيفة الكلوية في عينة من المرضى – ضمن دراسات حشدية – الذين لديهم متلازمة كبدية كلوية. (32)

الاعتلال الدماغي الكبدي Hepatic Encephalopathy

■ التعريف:

- هي متلازمة لوحظت عند بعض مرضى التشمع، وتتصف بوجود تغيرات شخصية، تبدلات ذهنية، انخفاض في مستوى الوعي. الشرط الأساسي لهذه المتلازمة هو تسرب الدم من الدوران البابي إلى الدوران الجهازى.
- وفي الواقع، يمكن أن يتطور الاعتلال الدماغي الكبدي دون وجود تشمع كبد وذلك عند المرضى الذين يخضعون لجراحة تحويلة بابية أجوفية. portocaval shunt.

■ الأمراض Pathogenesis :

- يوجد عدة نظريات يمكن أن تفسر إمرضية الاعتلال الدماغي الكبدي عند مرضى التشمع. فقد يكون لدى المرضى طاقة دماغية متبدلة استقلابياً وزيادة في نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي. وهذا الأخير يقوم بتسهيل مرور السموم العصبية (neurotoxins) إلى الدماغ. وتشمل هذه السموم: الحموض الدسمة قصيرة السلسلة، المركابتان (mercaptans)، النواقل العصبية الكاذبة؛ مثل: الأمونيا، غاما أمينوبوتيريك أسيد (GABA)، (Beta Phenylethanamines ، octopamine، tyramine).

فرضية النشادر:

- يتم إنتاج الأمونيا في الجهاز الهضمي بواسطة البكتريا المحللة للأمينات، الأحماض الأمينية، البورينات purines، والبولة. وبشكل طبيعي يتم إزالة سمية الأمونيا في الكبد عن طريق تحويلها إلى بولة وغلوتامين.
- لا يتم بشكل فعال تحويل الأمونيا إلى بولة في أمراض الكبد أو التحويلة البابية الجهازية portosystemic shunting، مما يؤدي لزيادة مستويات الأمونيا التي تدخل للدوران الجهازى بسبب وجود التحويلة البابية الجهازية.
- للأمونيا آثار عصبية عديدة تشمل تغيراً في عبور الحموض الأمينية والماء والشوارد عبر الغشاء الخلوي للخلايا العصبية، كما أنها تمنع توليد كوامن الفعل المنشطة والمثبطة ما بعد المشبكية.
- إن الخطط العلاجية للحد من مستويات الأمونيا في البلازما تؤدي إلى تحسين حالة الاعتلال الدماغي الكبدي، ومع ذلك فإن حوالي 10% من مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي لديهم مستوى مصلي طبيعي من الأمونيا. علاوةً على ذلك، فإن العديد من مرضى التشمع يكون لديهم ارتفاع في مستويات الأمونيا دون وجود اعتلال دماغي كبدي مرافق.

فرضية Gamma-aminobutyric acid:

- GABA هي عبارة عن مادة مثبطة عصبية، يتم إنتاجها في الجهاز الهضمي، ويفترض أنها تعبر الحاجز الوعائي الدماغي فائق النفوذية لمرضى التشمع ومن ثم تتفاعل مع مستقبلات الـ GABA ما بعد مشبكية فائقة الحساسية، (33) ويؤدي هذا التفاعل سريريا إلى أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي. وقد تم لاحقاً اقتراح أن مستويات GABA الدماغية لا ترتفع عند مرضى تشمع الكبد.
- غير أن مستويات الستيروئيدات العصبية (neurosteroids) في الدماغ ترتفع عند مرضى التشمع، (34) والتي تكون قادرة على الارتباط مع مستقبلاتها عبر معقدات مستقبلات الـ GABA العصبية مما يؤدي إلى زيادة النواقل العصبية المثبطة. يؤكد بعض الباحثين حالياً أن الستيروئيدات العصبية قد تلعب دوراً هاماً في الاعتلال الدماغي الكبدي. (35)

■ الأعراض السريرية Clinical features:

- تتراوح المظاهر السريرية للاعتلال الدماغي الكبدي ما بين خفيفة إلى شديدة، ويمكن أن تلاحظ عند حوالي 70% من مرضى تشمع الكبد. وتصنف الأعراض حسب المقاييس التالية:
- الدرجة 0: تحت سريرية، الحالة العقلية طبيعية لكن مع تغيرات طفيفة في الذاكرة والتركيز والوظيفة الفكرية والتنسيق.
- الدرجة 1: تخطيط خفيف، الشفق (euphoria) أو الاكتئاب، نقص الانتباه، تباطؤ القدرة على أداء المهام العقلية، الهياج، اضطراب نمط النوم (أي انقلاب دورة النوم).
- الدرجة 2: نعاس (Drowsiness)، وسن، عجز كلي عن أداء المهام العقلية، تغيرات واضحة في الشخصية، سلوك غير لائق، عدم توجه متقطع (عادةً للزمان).
- الدرجة 3: وسن (Somnolent state)، عدم القدرة على أداء المهام العقلية، عدم التوجه للزمان والمكان، تخطيط واضح، النساوة (amnesia)، نوبات من الغضب من حين لآخر، الكلام موجود ولكنه غير مفهوم.
- الدرجة 4: سبات (Coma) مع أو بدون الاستجابة للمؤثرات الألمية.
- إن المرضى الاعتلال الدماغي الكبدي الخفيف إلى المتوسط تنخفض لديهم الذاكرة قصيرة الأمد والقدرة على التركيز في اختبار الحالة العقلية. وتشمل الموجودات في الفحص السريري اللاتباتية (asterixis) والنتن الكبدي (fetor hepaticus).

■ الاضطرابات المخبرية Laboratory abnormalities:

- يحصل ارتفاع في مستوى الأمونيا في عينات الدم الشريانية أو الوريدية، وهو يساعد في تحديد التشخيص لمرضى التشمع الذين يعانون من تغيرات في الحالة العقلية. ومع ذلك يعتبر قياس مستوى الأمونيا التسلسلي أقل شأناً من التقييم السريري في معرفة التحسن أو التدهور عند المرضى المعالجين للاعتلال الدماغي الكبدي. لا فائدة ترجى من قياس مستوى الأمونيا عند مرضى التشمع بدون اعتلال دماغي كبدي.
- بعض مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي يكون لديهم تبدلات تقليدية ولكنها غير نوعية على تخطيط الدماغ الكهربائي EEG؛ من موجات ذات سعة عالية ومنخفضة التردد وموجات ثلاثية الأطوار (triphasic waves). يمكن لكهربائية الدماغ أن تكون مفيدة في التقييم الأولي لمرضى التشمع عند تغير الحالة العقلية، وعندها يكون من الضروري استبعاد النشاط الصرعي (seizure activity).
- قد يكون الطبقى المحوري والرنين المغناطيسي للدماغ ضرورياً لنفي وجود الآفات داخل القحف عندما يكون تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي مشكوكاً به.

■ الأسباب الشائعة Common precipitants:

- بعض المرضى الذين لديهم سوابق دخول في اعتلال دماغي كبدي تكون الحالة العقلية لديهم سوية عندما يكونون تحت العلاج الطبي المناسب، والبعض الآخر لديهم اضطراب مزمن في الذاكرة على الرغم من التدبير الطبي العلاجي، وكلتا المجموعتين من المرضى عرضة لحوادث سيئة من الاعتلال الدماغي.
- والمؤهبات الشائعة لفرط أمونيا الدم وتدهور الحالة العقلية هي:
العلاج بالمدرات - نقص الحجم - القصور الكلوي - النزف الهضمي - الإنتان - الإمساك - حمية عالية البروتين.
- ويعتبر زيادة الوارد البروتيني سبباً غير شائع لتدهور الاعتلال الدماغي، كما أن الأدوية ولا سيما المركبات الأفيونية والبنزوديازيبينات ومضادات الاكتئاب ومضادات الذهان غالباً ما تسبب إلى أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي.

■ التشخيص التفريقي (Differential diagnosis):

يدخل في التشخيص التفريقي للاعتلال الدماغي الكبدي الحالات التالية:

- **الآفات داخل القحف:**
مثلاً: ورم دموي تحت الجافية، نزف دماغي مستوطن، الحوادث الوعائية الدماغية، الأورام والخراجات.

- **الانتانات:**
مثلاً: التهاب السحايا، التهاب الدماغ، الخراجات.
- **اعتلال الدماغ الاستقلابي:**
مثلاً: نقص سكر الدم، الاضطرابات الشاردية، نقص الأكسجة الدماغية، فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم، اليوريميا.
- **فرط أمونيا الدم لأسباب أخرى:**
مثلاً: أسباب ثانوية لمفاغرة حالبية سينية، اضطراب دورة اليوريا الوراثي.
- **الاعتلال الدماغى بسبب السمية الكحولية:**
مثلاً: التسمم الحاد، سحب الكحول، اعتلال الدماغ لفرنيكه (Wernicke encephalopathy).
- **اعتلال الدماغ السمي بسبب الأدوية:**
مثلاً: المنومات، المسكنات، مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان، الساليسيلات.
- **متلازمة الدماغ العضوية (Organic brain syndrome):**
- **الاعتلال الدماغى بعد الحالة الصرعية (Postseizure encephalopathy):**

■ التدبير Management:

- يجب في البداية استبعاد الأسباب غير الكبدية للأذية الدماغية عند مرضى تشمع الكبد والذين لديهم تدهور بالحالة العقلية، وقد يفيد فحص مستوى الأمونيا بالدم عند مثل هؤلاء المرضى.
- يجب تجنب المركبات الدوائية والتي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي وبشكل خاص البنزوديازيبينات (benzodiazepines)، كما يجب إصلاح محرضات الاعتلال الدماغى الكبدى مثل (نقص السكر، الاضطرابات الاستقلابية، النزف الهضمي، الإنتانات، الإمساك).
- **اللاكتولوز:**
- يعد مفيداً عند المرضى الذين لديهم بدء مفاجئ وشديد في أعراض الاعتلال الدماغى الكبدى، وعند المرضى الذين تكون أعراضهم خفيفة ومزمنة. وهو ثنائي سكاريد (disaccharide) غير ممتص يحرّض مرور الأمونيا من الأنسجة إلى لمعة الأمعاء ويمنع من زيادة إنتاج الأمونيا داخل الأمعاء.
- الجرعة البدائية لللاكتولوز هي: 30 مل فمويّاً مرة أو مرتين يومياً، ويتم رفع الجرعة تدريجياً حتى الوصول إلى عدد مرات تبرز براز طري 2-4 مرات يومياً، ويجب تخفيف الجرعة إذا حدث لدى المريض إسهالات، تشنجات بطنية، نفخة. ويمكن إعطاء جرعات أعلى من اللاكتولوز عبر الأنبوب الأنفي المعدي أو عبر المستقيم عند مرضى الاعتلال الدماغى الشديد المشفويين.
- في إحدى الدراسات، خلص شارما وآخرون إلى أن استخدام اللاكتولوز يمنع وبشكل فعال من تكرار نوبات الاعتلال الدماغى الكبدى عند مرضى التشمع. حيث تمّ اختيار مرضى التشمع

الذين يعانون من الاعتلال الدماغي الكبدي بصورة عشوائية لتلقي اللاكتولوز وعددهم (61) - أو الذين يتناولون العقار الوهمي placebo وعددهم (64) - وخلال المتابعة حتى 14 شهراً؛ كانت النتيجة (12) مريضاً (19.6%) في مجموعة اللاكتولوز طوروا اعتلالاً دماغياً كبدياً بالمقارنة مع (30) مريض (46.8%) في مجموعة العقار الوهمي. (36)

◀ الصادات الحيوية:

- تعمل على إنقاص تركيز البكتريا المنتجة للأمونيا في الأمعاء، وتعد خطأً ثانياً في العلاج. مثل: (النيومايسين Neomycin، ميترونيدازول، فانكوميسين فموياً، paromomycin، الكينولونات فموياً).
- جرعة النيومايسين الفموية 1000-250 ملغ توزع 2-4 مرات يومياً. ويمكن أن يؤدي العلاج بالنيومايسين إلى السمية الأذنية أو الكلوية.

◀ Rifaximin:

- هو صاد حيوي غير ممتص، حصل على موافقة FDA في عام 2004 في علاج إسهال المسافرين وأخذ الموافقة عام 2010 لإنقاص تكرار الاعتلال الدماغي الكبدي، واستخدم في دراسات علاج متلازمة الأمعاء الهيجية، وتشير البيانات في أوروبا أن Rifaximin يستطيع إنقاص مستويات البكتريا المنتجة للأمونيا مع تحسن في أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي. بينت دراسة ثنائية التعمية أن الريفاكسيمين يمكن أن يمنع حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي. (37) و يظهر أن يكون الريفاكسيمين أكثر فعالية من اللاكتولوز في التجارب التي قارنت الدوائين معاً. (38)
- من المواد الأخرى القادرة على خفض مستويات الأمونيا بالدم: L-ornithine ، L- aspartate ، sodium benzoate . (39)

◀ تحديد البروتين Protein restriction:

- كانت التوصيات البروتينية في الماضي بحمية منخفضة البروتين عند مرضى تشمع الكبد.
- إن المستويات العالية من الأحماض الأمينية العطرية في البروتينات الحيوانية تؤدي إلى زيادة مستويات الدم من الناقلات العصبية الكاذبة (tyramine and octopamine) مؤدية إلى أعراض اعتلال دماغي كبدي أسوأ.
- يمكن أن نتسامح مع شريحة واسعة من المرضى بحمية بروتينية عالية (حتى أكثر من 1.2 غ/كغ يومياً)، والتي تتضمن الدجاج والسّمك والبروتين النباتي والمكملات البروتينية إن لزم. إن تحديد الوارد البروتيني نادراً ما يكون ضرورياً عند المرضى الذين لديهم أعراض اعتلال دماغي مزمن.
- إن العديد من مرضى التشمع لديهم بالأساس سوء تغذية بالبروتين والسعرات الحرارية، لذا فإن تحديد تناول البروتين يزيد من خطر تعرضهم للتدهور في سوء التغذية. إن تحديد الوارد

البروتيني في رأي الباحثين قليل الأهمية عند المرضى الذين لديهم أعراض حادة من الاعتلال الدماغي الكبدي.

- في إحدى الدراسات المعشاة لمرضى المشافي الذين يعانون من اعتلال دماغي كبدي ويتلقون حمية بروتينية طبيعية أو حمية بروتينية منخفضة بالإضافة للعلاجات الدوائية القياسية، تبين أنه لا اختلاف بين المجموعتين في نتائج الاعتلال الدماغي الكبدي. (40)

■ المظاهر الأخرى لتشمع الكبد:

- إن جميع أمراض الكبد المزمنة والتي تؤدي لاحقاً إلى تشمع الكبد تكون مشتركة بالمظاهر النسيجية من التليف الكبدي وعقيدات التجدد.
- وعلى الرغم من ذلك فإن العلامات والأعراض السريرية للمرضى تكون مختلفة اعتماداً على الآلية الكامنة وراء المرض، فعلى سبيل المثال المرضى الذين لديهم مراحل نهائية من أمراض الكبد المسببة بالتهاب كبد C يمكن أن تتطور إلى هزال بالعضلات العميقة، حبن ملحوظ، اعتلال دماغي كبدي شديد، يرقان خفيف. وفي المقابل فإن مرضى المراحل النهائية من تشمع الكبد الصفراوي البدئي يكون لديهم يرقان شديد واضح وبدون وجود أذيات عضلية. قد يشكو هؤلاء المرضى من أعراض تعب وحكة وليس لديهم علامات ارتفاع توتر وريد الباب.

◀ المظاهر الجلدية:

- وتشمل: اليرقان، العنكبوت الوعائي spider angioma، توسع الأوعية الشعرية للجلد (جلد ورق النقود "paper money skin"، حمامي راحية، أظافر بيضاء white nails، اختفاء الهليلات disappearance of lunulae، تبقرط الأصابع، وبشكل خاص في المتلازمة الكبدية الرئوية.
- ويمكن أن يتطور لدى الرجال التثدي gynecomastia والعنانة impotence. ويلاحظ فقد أشعار الإبط والعانة عند المرضى الرجال والنساء.
- يمكن تفسير العنكبوت الوعائي spider angioma والحمامي الراحية palmar erythema بفطر إستروجين الدم.

◀ المظاهر الدموية:

- قد ينتج فقر الدم عن عوز حمض الفوليك، انحلال الدم، فرط نشاط الطحال. (41)
- يكون عادة نقص الصفائح ثانوياً لفرط نشاط الطحال وانخفاض مستويات الثرومبوبويتين.
- ينتج اضطراب التخثر عن نقص إنتاج الكبد لعوامل التخثر (IX, X, II, VII).
- كما يمكن أن يعاني مرضى التشمع من انحلال الفيبرين وتخثر منتشر داخل الأوعية DIC.

◀ المظاهر القلبية والرئوية:

- يعاني مرضى التشمع من خلل في وظائف الرئة. يمكن لانصباب الجنب وارتفاع قبة الحجاب الحاجز المسببة بواسطة الحبن الغزير أن تبدل النسبة التهوية-التروية.
- وتعد المتلازمة الكبدية الرئوية (HPS) hepatopulmonary syndrome من الاختلالات التي تتطور بالتدريج والمهددة للحياة لمرضى تشمع الكبد. وتتظاهر بأعراض زلة تنفسية جهدية عند القيام platypnea وموجودات عدم تأكسج جهدي عند القيام

orthodeoxia، ويجب أن تقترح هذه المتلازمة عند أي مريض تشمع كبد لديه انخفاض بأرقام إشباع الأوكسجين في الدم.

■ الأمراض الأخرى :Other diseases

- هناك بعض الحالات تظهر بشكل أكبر عند مرضى التشمع ، و تشمل الداء القرصي المعدي - الداء السكري - حصيات مرارية.

■ تقييم الشدة في تشمع الكبد :

- يعد نظام Child-Turcotte-Pugh (CTP) أشيع وسيلة إنذارية و لعدة سنوات تستخدم عند مرضى التشمع. قدم Child و Turcotte في البداية مشعرهما في عام 1964م كوسيلة للتنبؤ بالوفيات في العمليات المجراة ضمن جراحة المفاغرة البابية الأجوفية portocaval shunt surgery. و جاء Pugh عام 1973م و أجرى تعديلاً على هذا النظام، حيث استبدل الألبومين كمتغير نوعي أقل للحالة التغذوية. (42) و تم استخدام الـ International Normalized Ratio (INR) في المراجعات اللاحقة بالإضافة إلى زمن البروثرومبين.
- أظهرت الدراسات الوبائية بأن CTP score يمكن أن يتنبأ بمعدل البقاء عند مرضى تشمع الكبد المتقدم. فقيمة CTP score أكثر أو يساوي 10 تترافق مع فرصة للوفاة 50% خلال سنة.

انظر الجدول التالي:

Modified Child-Turcotte-Pugh Scoring System			
	Points scored		
	1	2	3
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (sec > control) or INR	<4 <1.7	4-6 1.8-2.3	>6 >2.3
	Classification		
	A	B	C
Total points	5-6	7-9	10-15
1-y survival	100%	80%	45%

جدول 4: مشعر Child-Turcotte-Pugh لتقييم الإنذارية عند مرضى التشمع

- منذ عام 2002 كان برنامج زراعة الكبد في الولايات المتحدة يستخدم نظام MELD: Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scoring system لتقييم الشدة النسبية عند مرضى الكبد.
- ويمكن أن يتلقى المرضى 40-6 نقطة من MELD score.
- إحصائيات الوفيات خلال 3 أشهر مترافقة مع حساب MELD score كالتالي: (43)

الوفيات	قيمة مشعر MELD
%2.9	9 >
%7.7	10-19
%23.5	29-20
%60	39-30
%81	40 <

جدول 5: معدل الوفيات حسب قيم مشعر MELD

العلاج الدوائي Pharmacologic Treatment:

- يمكن للعلاج النوعي الطبي أن يطبق على العديد من أمراض الكبد من أجل تخفيف الأعراض وللوقاية ولتأخير تطور تشمع الكبد، وتشمل الأمثلة:
- ◀ البريدنيزون prednisone والأزاثيوبرين azathioprine من أجل التهاب الكبد المناعي الذاتي.
- ◀ الإنترفيرون interferon و عوامل مضادة للفيروسات الأخرى من أجل التهاب الكبد B و C. (44)
- ◀ خزع الوريد phlebotomy للهيموكروماتوز. hemochromatosis.
- ◀ ursodeoxycholic acid من أجل التشمع الصفراوي البدئي.
- ◀ trientine و الزنك و الدي بنسلامين من أجل داء ويلسون.

وأصبحت هذه المعالجات وبشكل تدريجي أقل فعالية لأمراض الكبد المزمنة فيما إذا تطورت إلى تشمع كبد. وعندما يتطور التشمع يتوجه العلاج نحو تدبير الاختلالات المرافقة العديدة؛ مثل نزف الدوالي، الحبن، الاعتلال الدماغي الكبدي. ومع ذلك يجب الانتباه دائماً إلى الاختلالات البنيوية المزمنة

العلاقة بين الكبد والشحوم

من المعروف أن الكبد يعد بمثابة المقر الرئيسي لصناعة عدد كبير من البروتينات واستقلاب الأدوية والتخلص من السموم وتركيب البروتينات الشحمية التي تعتبر من المكونات الضرورية التي تتحكم في الوظائف والعمليات الحيوية في الجسم البشري ويلعب الكبد دورا أساسيا في استقلاب وتركيب ونقل الشحوم لذلك فمن المتوقع أن نجد اضطرابا في المستويات المصلية للشحوم لدى المرضى الذين يعانون من إصابات كبدية شديدة (كمرضى التشمع مثلا) بسبب انخفاض قدرة الكبد الحيوية عند مرضى التشمع على تصنيع واستقلاب الكولسترول والشحوم الثلاثية فإننا نجد انخفاضا بارزا لمستوياتها المصلية عند هؤلاء المرضى (45-46).

ولقد أثبتت دراسات عديدة أنه كلما زادت شدة الإصابة الكبدية انخفضت المستويات المصلية للشحوم الثلاثية والكولسترول الكلي بشكل أكبر وبذلك يمكن للمستويات المصلية للشحوم أن تلعب دورا إنذاريا عند مرضى التشمع (47) إضافة إلى مشعرات ومعايير أخرى تصنف شدة الإصابة الكبدية

كمعايير Child-Turcotte-Pough and MELD score

لمحة عن التكوين الحيوي للشحوم

البروتينات الشحمية نظرة شاملة

الدقائق الكيلوسية

نظرة شاملة في البروتين الشحمي :

جميع البروتينات الشحمية (الشكل 1) هي جزيئات ذات لبٍ كاره للماء (من ثلاثيات الغليسريد و/أو الكولسترول)، محاط بطبقة خارجية محبة للماء من الشحوم الفوسفورية تسهل تنقلها عبر المصل. تنغرس ضمنها بروتيناتٌ محدّدة (تدعى بالصمائم البروتينية) لترتبط بالأنزيمات أو المستقبلات.

الدقائق الكيلوسية (مع الصمائم البروتينية B-48, CII, E) هي كرياتٌ كبيرة تتشكل داخل ظهارة الأمعاء من شحوم الحمية الغذائية، يحوي معظمها ثلاثيات الغليسريد ويحوي بعضها على الكولسترول. يعد الصميم البروتيني B-48 الموجود على سطحها مميزاً للدقائق الكيلوسية. تدخل الدقائق الكيلوسية إلى الدوران عبر القنوات اللمفية المعوية.

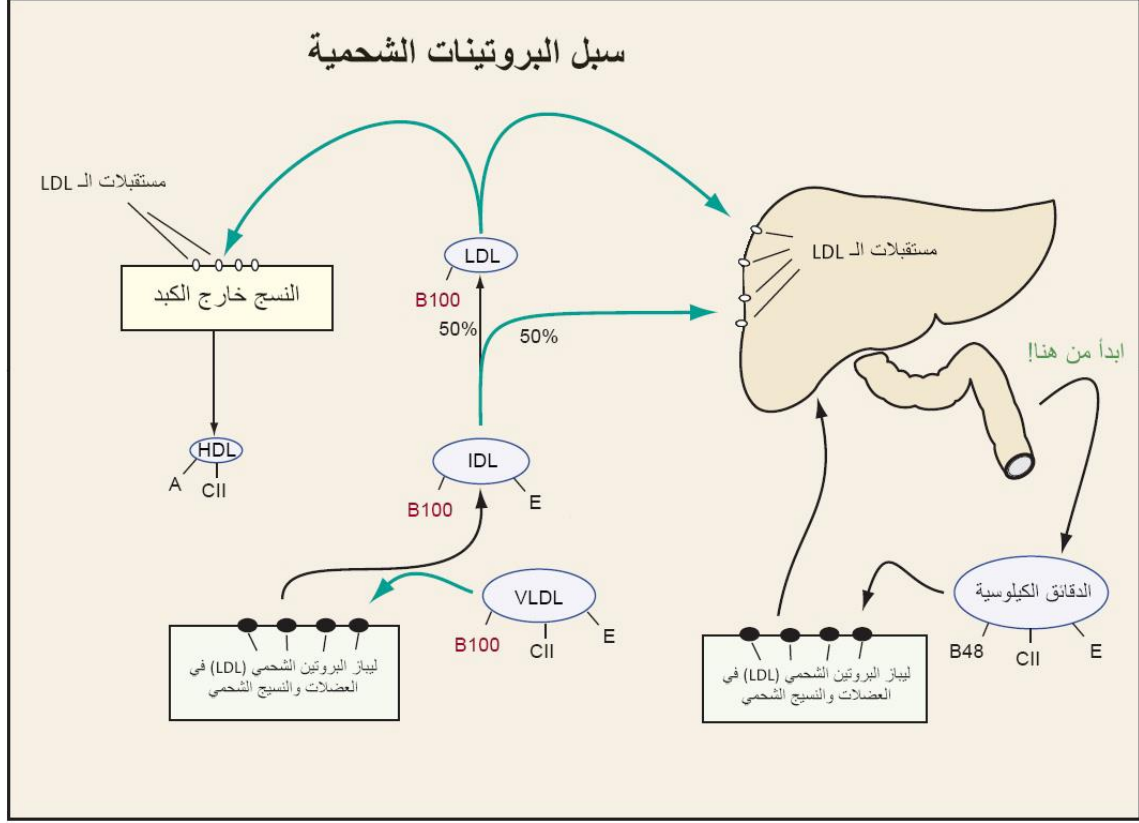
ترتبط الدقائق الكيلوسية في الدوران بمواقع الارتباط المحيطية في العضلات والنسيج الشحمي حيث تقوم الصمائم البروتينية CII الموجودة على سطح الدقائق الكيلوسية بتفعيل ليباز البروتين الشحمي (LPL).

ينزع الـ LPL المفعل ثلاثيات الغليسريد من داخل الدقائق الكيلوسية عبر تقويض ثلاثيات الغليسريد إلى حموضٍ دسمة حرّة (FFA) والتي إما أن تستخدم أو أن يتم تخزينها.

تدعى البقية المنكمشة - الغنيّة حالياً بالكولسترول - ببقاوة الدقائق الكيلوسية، والتي تؤخذ عبر الكبد بواسطة مستقبلات الكبد النوعية للصبم البروتيني E. يقوّض الكبد البقايا ويخرج الكولسترول مع الصفراء، أو يستخدم في تفاعلات تركيبٍ أخرى.

تذكّر: الصميم B-48 واسم للدقائق الكيلوسية، والصبم CII يفعل ليباز البروتين الشحمي ليفكّك ثلاثيات الغليسريد، والصبم E واسم يتعرف عليه الكبد. إذا وجد عوز في الـ LPL أو الصميم CII،

يصاب المريض بفرط الدقائق الكيلوسية في الدم، والتي قد تسبب التهاب بنكرياس حاد أو أوراماً صفراء طفحية eruptive xanthomas.



الشكل 1: سبل البروتينات الشحمية

VLDL

تصنع الـ VLDLs (مع الصمائم البروتينية B-100, CII, E) في الكبد لتزويد الجسم بالطاقة. تحوي جميع البروتينات الشحمية المصنعة في الكبد على الصميم البروتيني B-100. تشبه الـ VLDLs الدقائق الكيلوسية باستثناء أنها أصغر، وبأنها تحتوي على مقدار أقل من ثلاثيات الغليسريد ومقدار أعلى من الكولسترول، كما تشابه وظيفتها الدقائق الكيلوسية في أنها تنقل أيضاً ثلاثيات الغليسريد إلى الأوعية الشعرية للعضلات والنسيج الشحمي ثم يتم استقلابها بواسطة الـ LPL المحيطي (والمفعّل بواسطة CII).

IDL

يشكل التفاعل الحاصل بين الـ LPL والـ VLDL بقوة تدعى بالبروتين الشحمي متوسط الكثافة (IDL). ما تزال هذه البروتينات الشحمية تحتوي على ثلاثيات الغليسريد وبعض الكولسترول. يتم التعرف على نصف الـ IDLs وتستهلك من قبل الكبد عبر مستقبل الـ LDL الذي يتعرف على

الصممين B-100 و E. يبقى النصف الآخر في البلازما حيث يفقد ما تبقى من ثلاثيات الغليسريد وجميع الصمائم البروتينية باستثناء الصميم B-100، وبذلك تتحول إلى LDL. يكون لدى المرضى قيم مرتفعة من الـ IDL إذا كان لديهم عوز في الصميم البروتيني E.

LDL

يتشكل الـ LDL من الـ IDL. يوفر الـ LDL (والذي يحتوي فقط على الكوليسترول والصميم البروتيني B-100) الكوليسترول لتكوين الهرمونات والأغشية الخلوية والحموض الصفراوية. الصميم البروتيني الوحيد في الـ LDL والذي تحتاج إلى تذكره هو B-100. إما أن يؤخذ الـ LDL عبر مستقبل نوعي (ثلثا الـ LDL) أو أن يعاد استخدامه scavenged (ثلث الـ LDL) بواسطة الوحيدات عادةً أو الخلايا العضلية الملساء. يظهر مستقبل الـ LDL على جميع الخلايا، لكنه يكون أكثر كثافةً في الكبد (80%). يربط هذا المستقبل البروتينات الشحمية ذات الصمائم البروتينية E و B-100. تكون الألفة للارتباط أعلى بالبروتينات الشحمية التي تحتوي على الصممين E و B-100 معاً، لذلك لا تتراكم الـ IDLs عند الشخص السليم.

تنقص مستقبلات الـ LDL أو ينخفض تنظيمها down-regulated في الحالات التالية:

- زيادة الكوليسترول أو الدهون المشبعة في الحمية الغذائية.
- التقدم بالسن (يزداد الكوليسترول مع تقدم العمر).
- وفي مرضى فرط كوليسترول الدم العائلي، متخالف اللواقح = 50%، و متماثل اللواقح = 0.

تزداد مستقبلات الـ LDL أو يزداد تنظيمها up-regulated في الحالات التالية:

- نقص الكوليسترول أو الدهون المشبعة في الحمية الغذائية.
- بواسطة الاستروجين.
- بواسطة التيروكسين.
- بواسطة الـ "statins" (مثبطات الـ HMG-CoA reductase)
- وبانخفاض قبط الحموض الصفراوية من الأمعاء (كما في راتنيات الحموض الصفراوية).
- LP(a) هو معقد من الـ LDL يرتبط عبر رابطة ثنائية السلفيد إلى بروتين سكري كبير يدعى بالصميم (a). تميل هذه البروتينات الشحمية لأن تكون مهيئةً للخثار، ويعتقد عموماً أن الـ LP(a) هو عامل خطرٍ مستقلٍ لأمراض القلب الإكليلية. يوجد رابطٌ مورثي قوي للـ LP(a). مستويات هذا البروتين الشحمي تكون مضاعفة عند الأمريكيين السود وعند القوقازيين. النياسين Nicotinic acid هو الدواء الوحيد المعروف بأثره الخافض للـ LP(a) وفقط عند المرضى الذين لا يوجد لديهم فرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد.

حجم جزيئات الـ LDL هو أيضاً موضوعٌ مهم. ثبت في نهاية الأمر أن خطر إصابتنا بأمراض القلب الإكليلية يرتبط بوضوح بحجم جزيئات الـ LDL التي نصنعها. إذا شكّلنا جزيئات صغيرة الحجم بشكلٍ أساسي، يكون الـ LDL الناتج من النمط الظاهري B وسترزداد خطورة إصابتنا بأمراض القلب الإكليلية. ترتبط الجزيئات الأصغر حجماً بمستقبل الـ LDL بألفةٍ منخفضة، مما يؤدي إلى إنقاص

تصفيته من مجرى الدم. تساهم هذه الحقيقة ربما في الطبيعة المؤهبة لتشكيل العصيدة لهذه الجزيئات. ويبدو أيضاً أن وجود جزيئات صغيرة وكثيفة يماثل حالة انخفاض الـ HDL.

HDL

يتألف الـ HDL بشكل أساسي من بروتين وشحوم فوسفورية مع القليل جداً من الكوليسترول أو ثلاثيات الغليسيريد. يستعيد الـ scavenged HDL الكوليسترول غير المؤسّر الناتج عن تفكك الخلية. يحتوي الـ HDL بشكل أساسي على الصميم البروتيني A-1 و A-2 بالإضافة إلى الصميم C. يساعد الصميم A-1 في أسترة الكوليسترول المستعاد scavenged. يتحول الـ HDL بعدها إلى IDL أو LDL ويُزال بواسطة الكبد. وبهذه الطريقة يمثل الـ HDL نوعاً ما نظام نقل عكسي. ABCA1 هو بروتين عابر للغشاء يساعد في نقل الكوليسترول من داخل الخلية إلى غشائها الخلوي. يظهر الـ ABCA1 عندما يُحمّل الكوليسترول على سطح الخلية ويُزال عندما يلتقط صميم البروتين الشحمي الكوليسترول. تنشأ مشاكل مستويات الـ HDL عندما يحدث خللٌ ما في الصميم A-1. إن المستوى المنخفض للـ HDL يشكل عامل خطورة في أمراض القلب الإكليلية البكرة CHD وعادةً إما أن يكون معزولاً أو مترافق مع ارتفاع الـ T.G (48-60)

تختلف قيم شحوم الدم المرجعية لدى البالغين حسب الحالة الصحية وتعتبر القيم المرجعية التالية هي قيم مقبولة لدى البالغين الأصحاء: (65)

HDL	Below 40 mg/dl	Poor
TG	Below 150 mg/dl	Desirable
LDL	Below 130 mg/dl	Optimal - If no heart disease
T-Cholestrol	Below 200 mg/dl	Desirable

الدراسة العملية

مخطط الدراسة العملية:

- ملخص البحث Abstract
- مواد وطرق الدراسة
- مراحل العمل
- الدراسة الإحصائية
- وصف العينة والدراسة الإحصائية التحليلية
- خلاصة النتائج
- المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة
- المآخذ على الدراسة
- التوصيات والمقترحات

الدراسة العملية:

■ ملخص الدراسة:

خلفية البحث وهدف الدراسة

التعرف على القيم المصلية لشحوم الدم (الكوليسترول والشحوم الثلاثية و HDL و LDL) عند مرضى التشمع وعلاقة تلك القيم مع شدة الإصابة الكبدية .

■ الطرائق:

تم إجراء الدراسة (نمط مقطعية –مستعرضة) على 100 مريضاً لديهم تشمع ، و تقسيم المجموعة حسب الجنس وأجري لهم معايرة لشحوم الدم ثم حساب مشعر CHILD pulgh لكل المرضى لتقييم شدة تشمع الكبد.

■ النتائج:

بلغ عدد مرضى الدراسة 100 مريضاً، منهم 58 ذكور (58%) و 42 إناث (42%)، موزعين حسب تصنيف مشعر CHILD pulgh A(16%) B(50%) C(34%) لوحظ وجود علاقة ذات دلالة بين شدة الإصابة والقيم المخبرية للشحوم عند مرضى التشمع بقيم (P value) مختلفة حسب المتغيرات المدروسة.

■ الخلاصة: أظهرت نتائجنا ارتباطاً بين شدة الإصابة والقيم المخبرية للشحوم عند مرضى التشمع.

■ مواد وطرق الدراسة:

- نمط الدراسة: مقطعية مستعرضة.
- مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي – مستشفى الأسد الجامعي بدمشق.
- زمن الدراسة: من آب 2014 وحتى آب 2015.
- عدد المرضى: 100 مريضاً.

0 معايير الاستبعاد (61)

1. مرضى السكري.
2. المرضى الذين لديهم أمراض إكليلية.
3. مرضى القصور الكلوي المزمن.
4. مرضى البدانة ($BMI > 30$).
5. المرضى الذين لديهم متلازمة استقلابية.
6. المرضى الذين يتناولون الكحول.
7. المرضى الموضوعين بالأصل على خافضات الشحوم او معروف لديهم اضطرابات وراثية في شحوم الدم.

- معايير الاشتمال:

- مرضى التشمع البالغين المقبولين في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين ممن اعتمد لديهم تشخيص التشمع بناء على
- الموجودات السريرية والمخبرية والصدوية والتنظيرية مع /أو دون الحاجة لإجراء الخزعة الكبدية بعد استبعاد المجموعة أعلاه.

■ مراحل العمل:

- تمت الدراسة على عينة مكونة من 100 مريضاً لديهم تشمع كبد من المرضى المقبولين في مستشفى المواساة و الأسد الجامعيين بدمشق، في الفترة الممتدة ما بين شهر 2014/8 حتى شهر 2015/8 . تم أخذ قصة مرضية وفحص سريري، مع اجراء تحاليل مخبرية و إيكو بطن و معايرة lipid profile
- تم وضع تشخيص التشمع بناءً على موجودات سريرية و مخبرية و صدوية.
- تم أخذ الموافقة المستنيرة الكتابية من المرضى، مع شرح لمضمون الدراسة و خطة العمل.
- تم ترتيب النتائج و إعادة تصنيفها، و تقسيم المرضى (ذكور-اناث). (والمستشفى)
- تم حساب مشعر CHILD-Pugh لشدة تشمع الكبد، وتصنيف المرضى بناءً عليه إلى CHILD A,B,C
- و معايرة lipid profile صيامي
- وتم اعتماد الاستبيان التالي في الدراسة:

الاستبيان

عنوان الدراسة : العلاقة بين المستويات المصلية لشحوم الدم وشدة الإصابة الكبدية عند مرضى التشمع	
بيانات المريض العامة	
اسم المريض	
تاريخ القبول	
المشفى	
رقم السجل الطبي	
العمر	
الجنس	
رقم الهاتف	
سبب التشمع	
تصنيف درجة التشمع حسب Child-Pugh	

السوابق المرضية					
العوادات الشخصية					
ايكو البطن					
CHOL		LDL		INR	
HB		ALT		TB	
PLT		AST		Cr	

■ الدراسة الإحصائية:

تم جمع البيانات و مراجعتها و ترميزها و جدولتها و إدخالها إلى الحاسب و معالجتها باستخدام برنامج SPSS 22th edition.

اخترنا عينة من مرضى التشمع حجمها 100 مريض وكانوا في دراستنا يتوزعون بحسب أكثر من معيار:

- حسب الجنس كان في هذه العينة ذكور (58%) وإناث (42%).
- حسب معيار تشايلد كان هناك (16%) فئة A و(50%) فئة B و(34%) فئة C.

بدئنا الدراسة بإحصاءات وصفية بيّنت اعداد ونسب مئوية لكل من الجنس ومعيار تشايلد وسبب التشمع كما ووجدنا معايير إحصائية للتحاليل منها المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لكل تحليل على حدا.

ثم أجرينا أكثر من اختبار احصائي في مجال الإحصاء الاستدلالي كان منهم:

- معرفة توزيع المتحولات الكمية (التحاليل) إذا كان طبيعياً ام لا NORMALITY T

- البحث عن الفروق بين مستويات معيار تشايلد بحسب التحاليل المخبرية (كل تحليل على حدا)

البحث عن الفروق بين الذكور والاناث بحسب التحاليل المخبرية المرضى واستخدمنا لذلك اختبارين هما independent samole test & Mann-whitney test وبعد إجراء فحص التوزع الطبيعي للبيانات وجدنا أنه ليس كل المتحولات الكمية (التحاليل) يتوزعون بشكل طبيعي كانت المتحولات (التحاليل) التي تتوزع طبيعياً هي: TG/LDL/CHOL لذلك سوف نستخدم اختبار Anova Test

أما من بقي بتوزيع غير طبيعي هو HDL لذلك استخدمنا اختبار آخر له نفس مبدأ الاختبار السابق وهو اختبار (Kruskal Wallis Test) وتم اعتبار قيمة أقل P ($0.05 > \text{value}$) ذات دلالة هامة إحصائية. وتمت الاستعانة بخبير إحصائي لإتمام ما سبق ذكره وتم تحليل بيانات العينة والدراسة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Normality Tests
2. Frequencies
3. Descriptive
4. Anova T Test
5. Kruskal Wallis Test
6. Independent Samples Test
7. Mann-Whitney Test
8. Chi Square

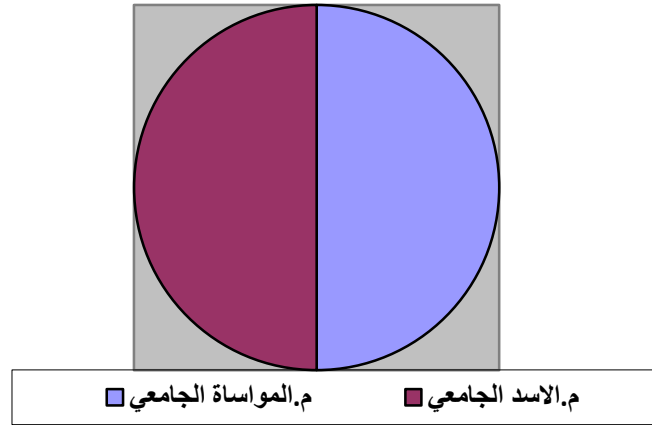
وصف العينة:

تألفت عينة البحث من 100 مريضاً ومريضة كانوا جميعاً مصابين بتشمع الكبد بدرجات متفاوتة وكانوا من مراجعي مستشفى الأسد الجامعي بدمشق أو مستشفى المواساة الجامعي وتراوح أعمارهم بين 40 و70 عاماً، وقد كان توزع عينة البحث كما يلي:

1- توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمشفى الذي راجعه المريض:

جدول رقم (6) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمشفى الذي راجعه المريض.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المشفى الذي راجعه المريض
50%	50	مشفى الأسد الجامعي
50%	50	مشفى المواساة الجامعي
100%	100	المجموع



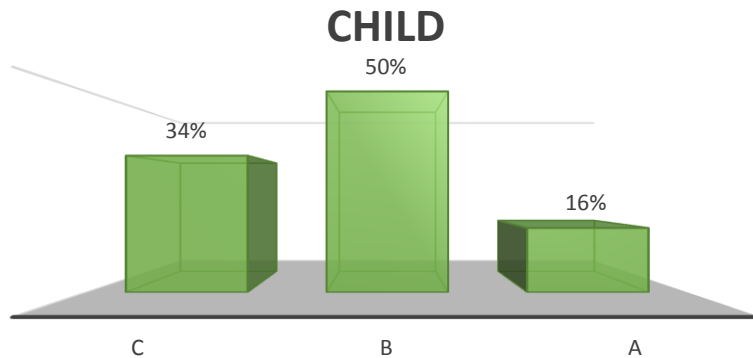
النسبة المئوية لتوزيع مرضى العينة حسب المستشفى

مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمشفى الذي راجعه المريض.

2- توزيع العينة حسب فئات معيار Child

جدول (7) يبين توزيع العينة حسب فئات معيار Child.

النسبة المئوية	العدد	CHILD
16%	16	A
50%	50	B
34%	34	C
100%	100	المجموع

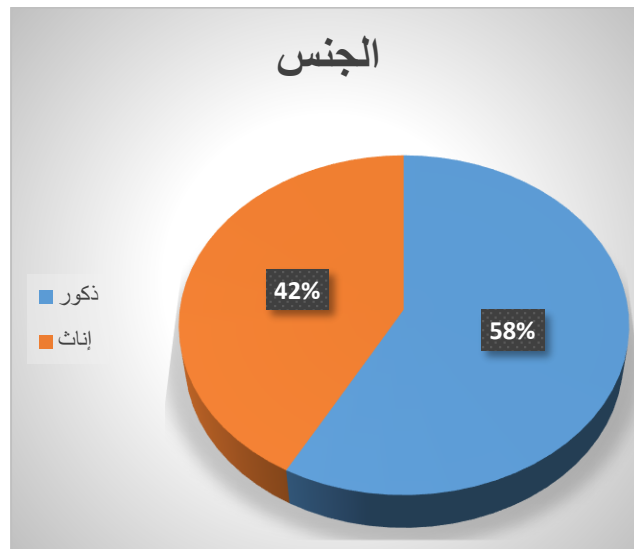


مخطط (2).

2- توزيع العينة حسب الجنس.

جدول (8) يبين توزيع العينة حسب الجنس.

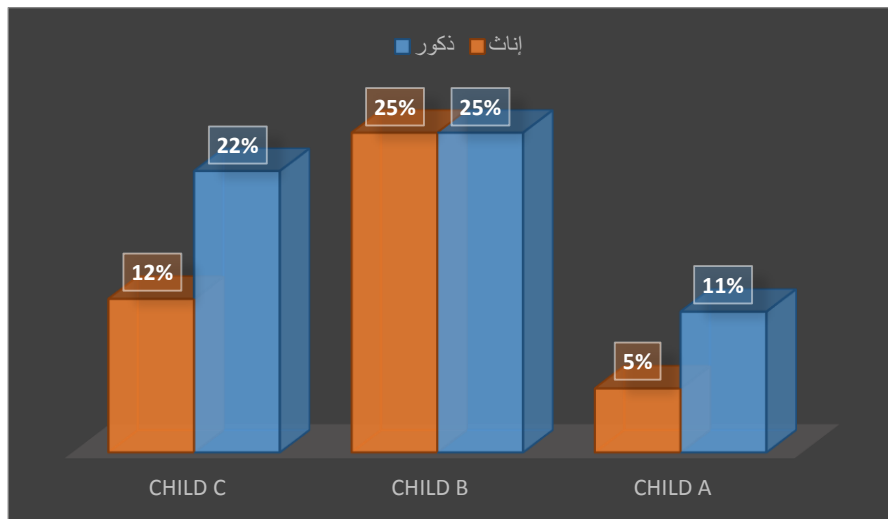
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	58	58%
إناث	42	42%
المجموع	100	100%



مخطط (3)

جدول (9) يبين توزع العينة حسب فئات معيار Child والجنس.

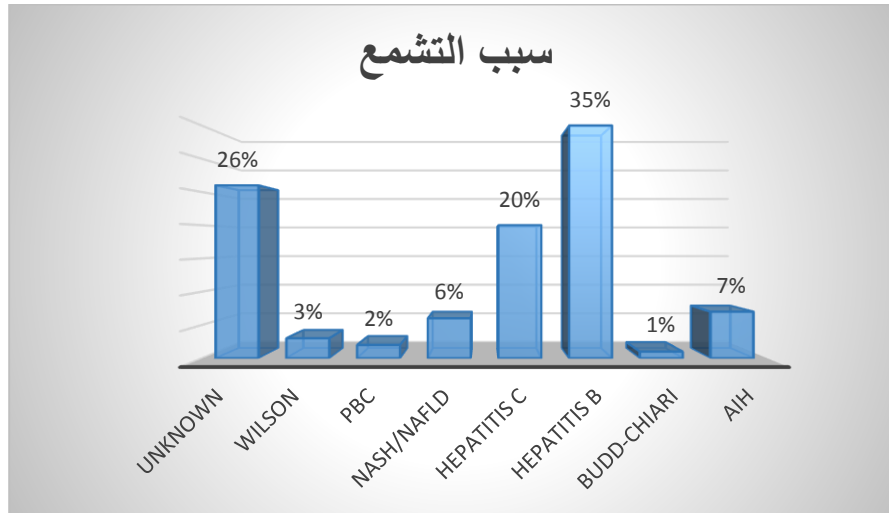
المجموع		إناث		ذكور		
%16	16	%5	5	%11	11	CHILD A
%50	50	%25	25	%25	25	CHILD B
%34	34	%12	12	%22	22	CHILD C
%100	100	%42	42	%58	58	المجموع



مخطط (4)

جدول (10) بين توزع العينة حسب السبب الذي أدى للتشمع.

سبب التشمع	العدد	النسبة المئوية
AIH	7	7%
Budd-Chiari	1	1%
Hepatitis B	35	35%
Hepatitis C	20	20%
NASH/NAFLD	6	6%
PBC	2	2%
Wilson	3	3%
Unknown	26	26%
المجموع	100	100%



مخطط (5).

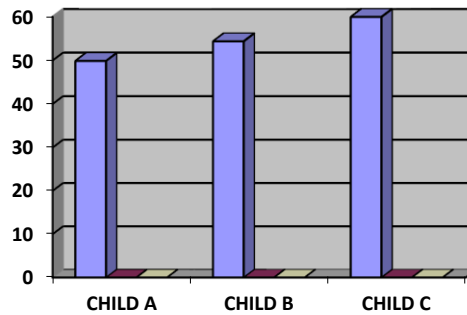
جدول (11) يبين معايير إحصائية تخص العمر.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	العمر
70	40	13.8±	56.71	

جدول (12) يبين عدّة معايير إحصائية تخص العمر حسب فئات معيار Child.

العمر المتوسط الانحراف
المعياري

15±	49.9	CHILD A
13.4±	54.4	CHILD B
13.5±	60	CHILD C



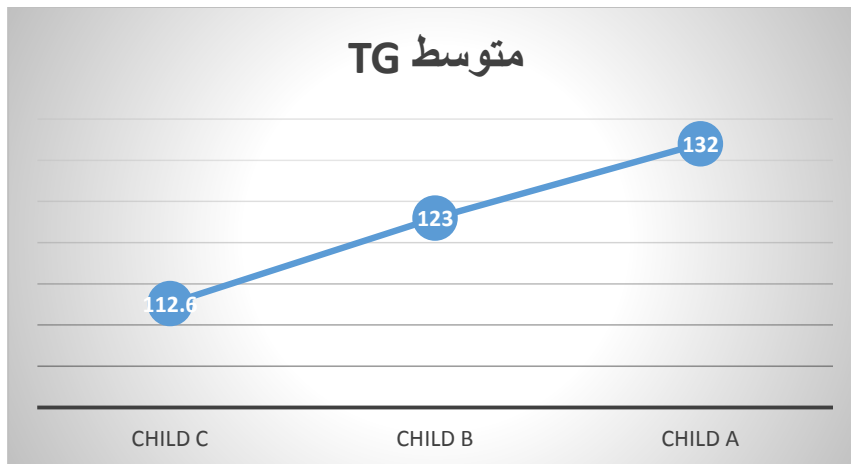
مخطط (6).

جدول (13) يبين معايير إحصائية تخص تحليل TG.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	TG
147	90	11.4±	120.1	

جدول (14) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل TG حسب فئات معيار Child.

الانحراف المعياري	المتوسط	
4.3±	132	CHILD A
8.7±	123	CHILD B
11.4±	112.6	CHILD C



مخطط (7).

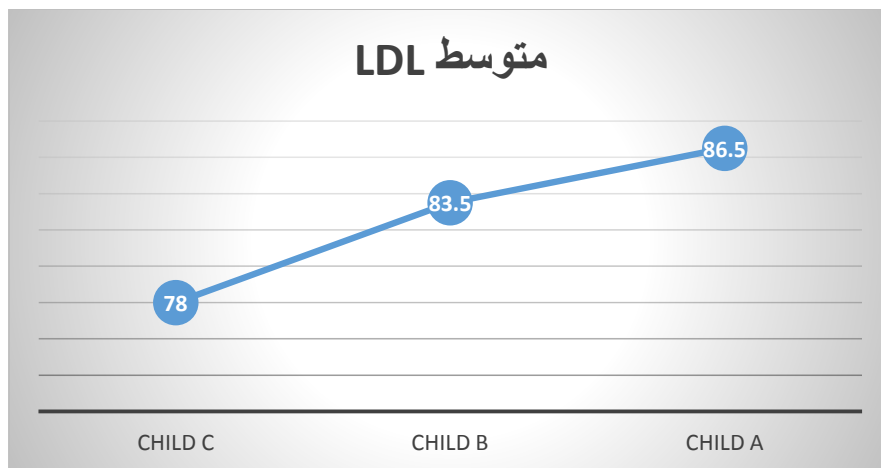
جدول (15) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل LDL.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	LDL
100	55	8.5±	82.1	

جدول (16) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل LDL حسب فئات معيار Child.

المتوسط
الانحراف
المعياري

5.02±	86.5	CHILD A
7.5±	83.5	CHILD B
9.7±	78	CHILD C



مخطط (8).

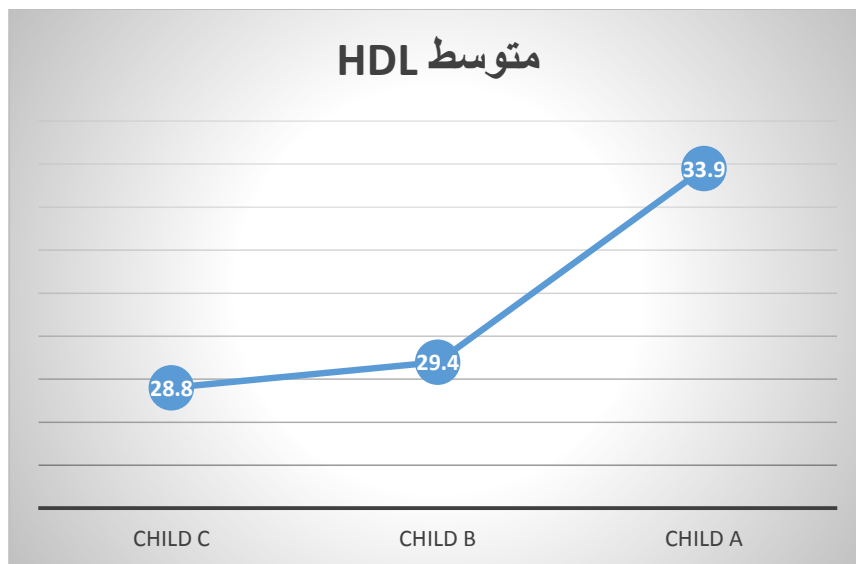
جدول (17) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل HDL.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	HDL
46	28	4.2±	31.9	

جدول (18) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل HDL حسب فئات معيار Child.

المتوسط
الانحراف
المعياري

2.8±	33.9	CHILD A
4.1±	29.4	CHILD B
3.9±	28.8	CHILD C



مخطط (9).

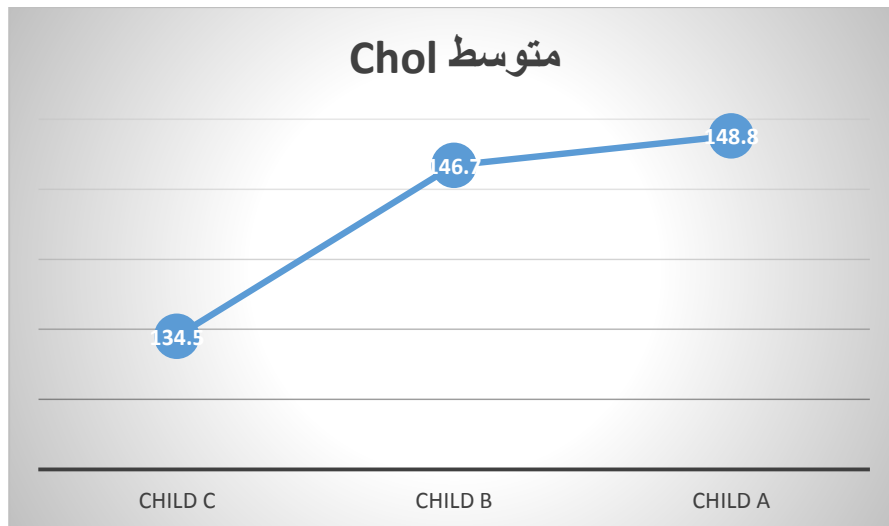
جدول (19) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل الكوليسترول.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	CHOL
180	120	11.4±	142.9	

جدول (20) يبين عدة معايير إحصائية تخص تحليل الكوليسترول حسب فئات معيار Child.

المتوسط
الانحراف
المعياري

7.4±	148.8	CHILD A
7.7±	146.7	CHILD B
6.5±	134.5	CHILD C



مخطط (10).

جدول (21) يبين المتوسطات للتحاليل المخبرية حسب فئات معيار Child.

كوليسترول	HDL	LDL	TG	
148.8	33.9	86.5	132	CHILD A
146.7	29.4	83.5	123	CHILD B
134.5	28.8	78	112.6	CHILD C

الدراسة الإحصائية الاستدلالية:

من المهم في هذه الدراسة هو تبيان فيما إذا كان يوجد/ أو لا يوجد فروق إحصائية ذات دلالة بين فئات تصنيف (Child) والتحليل المخبرية المطبقة على المرضى.

كانت المتحولات (التحليل) التي تتوزع طبيعياً هي: TG/LDL/CHOL لذلك سوف نستخدم اختبار : Anova Test

أولاً تحليل (TG)

كانت نتائج الاختبار المطبق على تحليل (TG) بحسب فئات معيار (Child) هي وجود فروق هامة بقيمة احتمالية (P-value) مختلفة بين فئات Child وهذه الاختبار يبحث عن الفروق حتى ما بين الفئات بشكل مفصل وهذه النتيجة موضحة بالجدول التالي:

جدول (22)

P-Value=	هل يوجد فروق معنوية؟!	
0.055	لا يوجد	بين فئة (A) وفئة (B)
0.003	يوجد	بين فئة (A) وفئة (C)
0.006	يوجد	بين فئة (B) وفئة (C)

ثانياً تحليل (LDL)

كانت نتيجة الاختبار المطبق على تحليل (LDL) بحسب فئات معيار (Child) هي وجود فروق مختلفة الفروقات التفصيلية كالتالي:

جدول (23)

P-Value=	هل يوجد فروق معنوية؟!	
0.0501	لا يوجد	بين فئة (A) وفئة (B)
0.002	يوجد	بين فئة (A) وفئة (C)
0.004	يوجد	بين فئة (B) وفئة (C)

ثالثاً تحليل (Chol)

كانت نتائج الاختبار المطبق على تحليل (Chol) بحسب فئات معيار (Child) هي وجود فروق والفروقات التفصيلية كالتالي:

جدول (24)

P-Value=	هل يوجد فروق معنوية؟!	
0.0592	لا يوجد	بين فئة (A) وفئة (B)
0.001	يوجد	بين فئة (A) وفئة (C)
0.005	يوجد	بين فئة (B) وفئة (C)

أما من بقي بتوزيع غير طبيعي هو HDL لذلك استخدمنا اختبار آخر له نفس مبدأ الاختبار السابق ولكن بغير طريقة وهو اختبار (Kruskal Wallis Test) والنتيجة كالتالي:

Test Statistics ^{a,b}	
	HDL
Chi-Square	21.414
DF	2
Asymp. Sig.	0.0022

a. Kruskal Wallis Test

يوجد فروق إحصائية معنوية وهامة فيما بين فئات معيار (Child) بالنسبة لتحليل HDL وذلك بقيمة احتمالية (P-value=0.0022).

دراسة الفروق بين بين الذكور والإناث بحسب التحاليل المخبرية

1. بالنسبة للمتحولات (التحاليل) التي تتوزع طبيعياً: TG/LDL/CHOL
Independent Samples Test

كانت النتائج كالتالي:

جدول (25)

هل يوجد فروق بين الذكور والإناث؟ P-Value=		
0.708	لا يوجد فروق	TG
0.146	لا يوجد فروق	LDL
0.897	لا يوجد فروق	CHOL

2. وبالنسبة للمتحول ذو التوزيع الغير طبيعي Mann-Whitney Test حسب اختبار
كانت النتيجة:

جدول (26)

هل يوجد فروق بين الذكور والإناث؟ P-Value=		
0.053	لا يوجد فروق	HDL

خلاصة النتائج:

بالنتيجة، يوجد اضطراب في شحوم الدم لدى مرضى تشمع الكبد، ويلاحظ هذا الاضطراب بوضوح أكثر مع زيادة الأذية الكبدية، لكن لا زلنا بحاجة إلى دراسات بأنماط مختلفة وشريحة أوسع للوصول لاحقاً إلى توصيات معتمدة لاستخدام الشحوم كوسيلة لتقييم (أو تصنيف) تقدم الحالة المرضية.

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:

- الدراسة الهندية ((سومان وزملاؤه)) 2016: (61)

أجريت دراسة على 150 مريض مصابين بالتشمع لأسباب مختلفة في حيدر أباد -الهند- مستشفى أوسمانيا من ديسمبر 2011 ولغاية 2013 وتم اختيار مجموعة مكونة من 50 مريض من مراجعي العيادات الخارجية للمقارنة وخلصت إلى وجود انخفاض في مستوى شحوم الدم عند مرضى التشمع وهذا الانخفاض يرتبط بشدة الإصابة حسب تصنيفي child -pugh and MELD score

جدول الدراسة الهندية حسب تصنيف Child:

جدول (27)

Lipid	Total Cholesterol	LDL	HDL	TG
Control group Mean ± Standard deviation	190.55 ± 39.82	120.28 ± 27.01	42.33 ± 15.23	140.12 ± 33.99
Cirrhotic patients Mean ± Standard deviation	147.54 ± 35.46	89.37 ± 25.97	36.98 ± 11.94	105.99 ± 31.32
p value	< 0.001	<0.001	0.012	<0.001

الدراسة الإيرانية 2010: (62)

أجريت في طهران على 50 (نمط حالة-شاهد) مريض وخلصت الى وجود تناسب عكسي بين شدة الإصابة الكبدية عند مرضى التشمع والقيم المصلية لشحوم الدم لديهم.

جدول (28)

الدراسة الإيرانية				دراستنا			
p value	CHILD C	CHILD B	CHILD A	CHILD C	CHILD B	CHILD A	
-	25	14	11	34	50	16	N
0.011	92	90.6	121.9	112.6	123	132	TG
0.025	59.5	96.4	107.6	78	83.5	86.5	LDL
0.043	37.4	40	49	28.8	29.4	33.9	HDL
0.03	121.2	161.2	166.5	134.5	146.7	148.8	الكوليسترول الكلي

الدراسة الرومانية 2012: (63)

أجريت على 90 مريض مصابين بتشمع فيروسي المنشأ وخلصت الى وجود اضطراب في استقلاب شحوم الدم.

الدراسة البنغالية: (64)

أجريت دراسة مقطعية مستعرضة على 120 مريض مصابين بالتشمع لأسباب مختلفة وخلصت الى وجود تدني بقيم شحوم الدم لدى المرضى لكن انخفاض مستوى الشحوم الثلاثية لم يكن مهم من الناحية الإحصائية كما أوصت بربط النتائج مع وجود خطورة قلبية وعائية فيما يخص تدني الـ HDL

المآخذ على الدراسة:

1. لم نتطرق لدراسة اضطراب الشحوم مع السبب المؤدي لحدوث التشمع (فيروسي. مناعي.... الخ) و بالتالي دراسة وجود علاقة بينها ، كون ذلك يعتمد على حجم عينة أكبر مع الحاجة لبعض التقنيات الأخرى مثل الخزعات والتشريح المرضي و PCR...الخ
2. حجم العينة.

التوصيات والمقترحات:

1. نوصي بإجراء قياس لشحوم الدم عند مرضى التشمع كون الدراسة لاحظت وجود ارتباط بين شدة الأذية الكبدية مع المستويات المصلية
2. نوصي بإجراء أبحاث لدراسة تأثير اضطراب الشحوم (فيما يخص انخفاض HDL) على وجود خطورة قلبية وعائية عند مرضى التشمع أم لا
3. إجراء دراسات على نطاق أوسع من حيث حجم العينة وطرق الدراسة عليها تكون في المستقبل مشعراً إنذارياً

المصادر والمراجع: References

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bull World Health Org* 1977; 55:521-40.
2. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding In: Vijay H. Shah, Patrick S. Kamath, editors. *Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal And Liver Disease*. 9th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2010. P.1207-1498.
3. Rockey DC, Weisiger RA: Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24:233-240.
4. Riley TR, Taheri M, Schreiber IR. Does weight history affect fibrosis in the setting of chronic liver disease? *J Gastrointest Liver Dis*. Sep 2009; 18(3):299-302.
5. George Y. Wu. Clinical Gastroenterology. In: Arun J. Sanyal, Vijay H. Shah, editors. *Portal Hypertension, Pathobiology, Evaluation, and Treatment*. Totowa: Humana Press Inc; 2005. P.155-162.
6. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. Nov 1994;20(5):1359-63
7. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Vincenti A, et al. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient. *Liver Int*. Sep 28 2009. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/19793198>
8. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. Aug 1 1992;117(3):215-20. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/1616215>
9. Caldwell SH, Battle EH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1999:371-85.
10. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar 1992;21(1):257-75. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/1568776>
11. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. Jun 1991;100(6):1737-42. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/2019378>
12. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. Oct 1990;12(4 Pt 1):716-24. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/2210673>
13. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Apr 15 1995;122(8):595-8. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/7887554>
14. Soriano G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. Oct 1992;103(4):1267-72. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/1397884>

15. Soriano G, Guarner C, Teixido M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. Feb 1991;100(2):477-81.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/1985045>
16. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. Nov 1988;95(5):1351-5.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/3049220>
17. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. Jan-Feb 1987;7(1):122-8.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/3804191>
18. [Best Evidence] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. Jan 2010;59(1):98-104.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/19570764>
19. Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. Jul 2005;50(7):1356-60.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/16047487>
20. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. Aug 5 1999;341(6):403-9. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/10432325>
21. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology*. Aug 1987;93(2):234-41.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/3297907>
22. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. May 4 1995;332(18):1192-7.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/7700312>
23. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. Mar 2003;124(3):634-41.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/12612902>
24. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. Sep 2007;133(3):825-34.
25. Wolf DC, Siddiqui S, Rayyan Y, et al. Emergent stent occlusion for TIPS-induced liver failure. *Dig Dis Sci*. Dec 2005;50(12):2356-8.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/16416189>
26. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol*. Nov 2003;98(11):2521-7.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/14638358>
27. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology*. Apr 2004;231(1):231-6.
<http://reference.medscape.com/medline/abstract/14990811>
28. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy*. Oct 2009;29(10):1196-211. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/19792993>

29. Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, et al. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Sep 29 2009;<http://reference.medscape.com/medline/abstract/19794309>
30. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. May 2008;134(5):1360-8. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/18471513>
31. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. May 2008;134(5):1352-9. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/18471512>
32. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. Mar 2007;52(3):742-8. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/17235705>
33. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*. Jan 2 1982;1(8262):18-20. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/6119414>
34. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 2004;19(3-4):241-51. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/15554420>
35. Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 2007;22(3-4):291-308. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/17823858>
36. [Best Evidence] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. Sep 2009;137(3):885-91, 891.e1. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/19501587>
37. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. Mar 25 2010;362(12):1071-81. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/20335583>
38. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003044. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/15106187>
39. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology*. Jul 1992;16(1):138-44. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/1618465>
40. Cordoba J, Lopez-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. Jul 2004;41(1):38-43. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/15246205>
41. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. Oct 7 2009;15(37):4653-8. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/19787828>
42. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. Aug 1973;60(8):646-9. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/4541913>
43. Organ Procurement and Transplantation Network. 2007 OPTN/SRTR Annual Report.

44. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety & Efficacy of Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin for HCV G1 Compensated Cirrhotics: Meta-Analysis of 5 Trials. *J Hepatol*. Apr 17 2014;<http://reference.medscape.com/medline/abstract/24747798>
45. Jiang M, Liu F, Xiong WJ. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1397-401.
46. Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Experimental physiology* 2008; 93: 27-42.
47. Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 286-91.
48. Balci B. The modification of serum lipids after acute coronary syndrome and importance in clinical practice. *Curr Cardia/ Rev*. 2011 Nov;7(4):272-276.
49. Brouwers MC, van Greevenbroeck MM, et al. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *NaT Rev Endocrinol*. 2012 Feb 14;8(6):352-362.
50. Ito MK. Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy. *Ann Pharmacol*. 2012 Oct;46(10): 1368-1381.
51. Kelly RB. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician*. 2010 May 1;81(9):1097-1102.
52. Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemias. *Curr Cardia/ Rep*. 2013 Jun; 15(6):371.
53. Yale N, Nordmann AJ, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD006870.
54. Vigna GB, Fellin R. Pharmacotherapy of dyslipidemias in the adult population. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec; 11(18):3041-3052.
55. Yusuf S, Lonn E, et al. Lipid lowering for primary prevention. *Lancet*. 2009 Apr 4;373(9670): 1152-1155. Review. Erratum in: *Lancet*. 2009 Jul 4-2009 Jul 10;374(9683):28.
56. Berglund L, Brunzell JD, et al; Endocrine Society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2969-2989.
57. Goldberg AC, Hopkins PN, et al; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3 Suppl):S 1-8.

58. Ito MK, McGowan MP, et al: National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholestolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholestolemia. J Clin Lipidol 2011 Jun;5(3 Suppl): S38-45.
59. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002 Dec 17;106(25):3143-3421.
60. MEDSTUDY 2014 INTERNAL MEDICINE BOARD REVIEW-CORE CURRICULUM
61. C. Suman, B. Ramesh Kumar, B. Prabhakar. Lipid profile in assessing the severity of cirrhosis. IAIM, 2016; 3(6): 113-123.
62. Mohammad Reza Ghadir 1, Ali Akbar Riahin 2, Abbas Havaspour 3, Mehrdad Nooranipour 4*, Abbas Ali Habibinejad 3 - Department of Gastroenterology, Qom University of Medical Sciences, Qom, IR Iran - Hepat Mon. 2010; 10(4): 285-288
63. Cristin Constantin Vere Costin Teodor Streba Liliana Streba Ion Rogoveanu Craiova, Romania Published online: June 19, 2012
64. Sanjay Kumar Mandal¹, Koelina Sil², Sumanta Chatterjee³, Jacky Ganguly³, Koushik Chatterjee³, Pankaj Sarkar³, Satanik Hazra³, Debasis Sardar NATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH print ISSN: 2249 4995 | eISSN: 2277 8810
65. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cholesterol-test/about/pac-20384601>