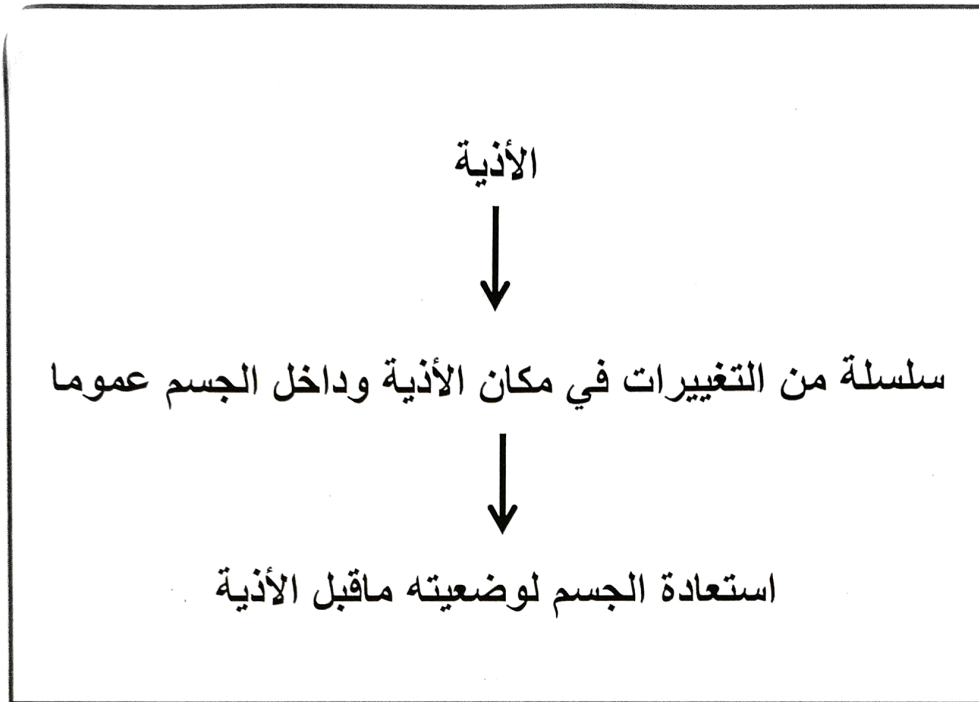


الاستجابة الاستقلابية للأذية

أ.د. كمال الحماصنة
الاستشاري في الجراحة العامة

- إن الميل نحو توازن **Homeostasis** مستقر نسبيا بين عناصر مترابطة هو الأساس الذي تستند إليه العمليات الفيزيولوجية التي تحدث في الجسم الطبيعي .
- في وقت مبكر بعد تعرض الجسم للأذية **injury** (جراحية ، رضية حرارية ، انتانية) ، تحدث تبدلات فيزيولوجية متعددة في أعضاء الجسم تؤدي إلى استجابات **responses** عديدة استقلابية **metabolic** ، مناعية **immune** وأخرى ذات صلة بالغدد الصماء **endocrine**
- إن ذلك المركب المعقد من العمليات التي يقوم بها الجسم من أجل الحفاظ على التوازن هو في الحقيقة ما يطلق عليه " الاستجابة الجهازية تجاه الأذية " **systemic response to injury** والتي هي ، بشكل عام ، مفيدة لاستعادة الأنسجة وظيفتها الطبيعية .



- تعتمد الاستجابة الجهازية على شدة الأذية فكلما ازدادت شدة الأذية كلما كانت ردود الفعل اكبر .
- إن الأذيات المحدودة تنتهي عادة باستعادة الوظيفة **functional restoration** من خلال حد أدنى من التدخل من قبل أجهزة الجسم .
- أما الأذيات الكبيرة فيتلوها تبدلات ينجم عنها مايسمى تناذر الاستجابة الالتهابية الجهازية **(SIRS) systemic inflammatory response syndrome** وفي حال عدم حصول تدخلات مناسبة وفي الوقت المناسب قد يصبح الجسم عرضة لخطر الإصابة بمتلازمة فقدان وظيفة الأعضاء المتعددة **multiple organ dysfunction syndrome (MODS)** وربما الموت إذا كانت الاستجابة مفرطة .

- إن الاستجابة الجهازية للأذية تمر بطورين :
- 1- الطور المزمن للحدثية الالتهابية Pro-inflammatory phase أو ما يسمى أيضا بالطور الحاد :
- ويتصف بما يلي :
- تفعيل العمليات الخلوية cellular processes
 - تفعيل الجهاز المناعي immun system :
- الجهاز المناعي الغريزي Innate immune system (البالعات dendritic , macrophages , المعتدلات neutrophils , الخلايا الجذعية dendritic cells) .
- الجهاز المناعي التكيفي Adaptive immune system (الخلايا للمفاوية T cells, B cells) وب

- تفعيل السيتوكينات Cytokines وهي مواد تفرزها الخلايا وحيدات النوى mononuclear Cells كالانترلوكين 1 و 6 و 8 (IL-1) interleukin-1 IL-6, IL-8 وعامل النخر الورمي ألفا tumor necrosis factor alpha (TNFα) التي تعمل مباشرة على منطقة تحت السرير البصري – hypo . thalamus

إلا أن هذا الإفراز للسيتوكينات المذكورة يتلوه مباشرة ارتفاع مستويات العوامل المضادة لها endogenous cytokine antagonists في المصل والتي تقوم بدور مراقبة لحدثيات هذا الطور.

كما أن الستيروئيدات القشرية السكرية Glucocorticosteroids دور مهم في مراقبة العملية الالتهابية من خلال تأثيرها على إفراز السيتوكينات عبر العمل على زيادة إنتاج الوسيط المضاد للالتهاب انترلوكين 10 (IL-10) .

- تفعيل الافراز النخامي **pituitary secretion** والذي يؤدي الى ارتفاع الهرمونات التنظيمية المضادة **counter regulatory hormones** التي تتضمن الكورتيزول **cortisol**, الغلوكاغون **glucagon**, الادرينالين **adrenaline**

- إنتاج بروتينات خاصة يطلق عليها بروتينات الطور الحاد **acute phase proteins** تقوم بافرازها الخلايا الكبدية كالفيرينوجين **fibrinogen** والبروتين الارتكاسي **C-reactive protein (CRP)** ويعتبر السيتوكينين المدعو انترلوكين 6 محفزا قويا لانتاج بروتينات الطور الحاد

إذا خرج الطور الحاد عن السيطرة فانه يؤدي لما يسمى بتناذر الاستجابة الالتهابية الجهازية **systemic inflammatory response syndrome (SIRS)**

تتضمن متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية **(SIRS)** اثنين او اكثر من المعايير التالية :

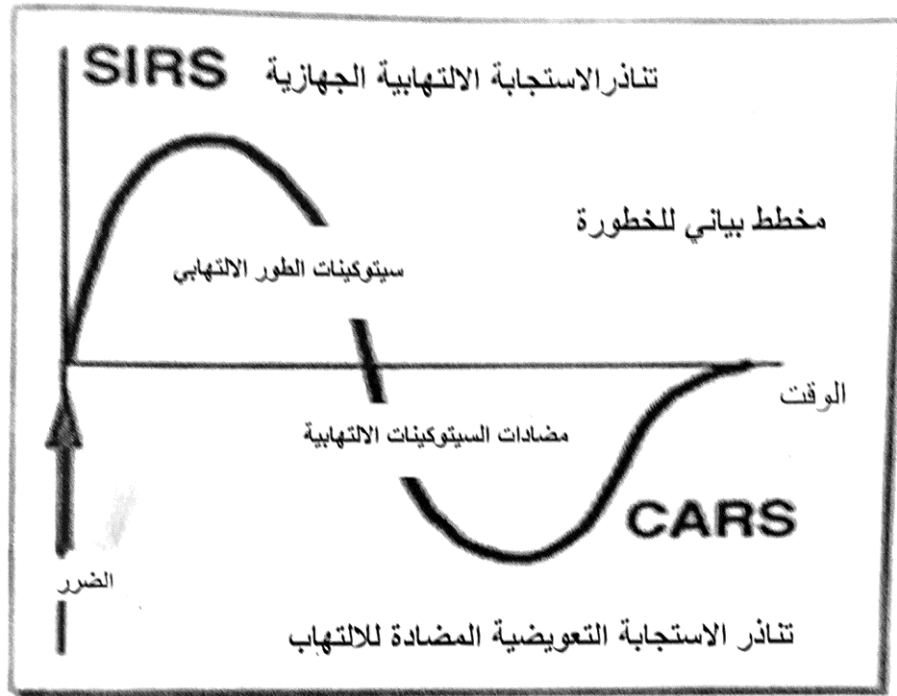
- حرارة أعلى من 38 أو اخفض من 36 درجة مئوية
- معدل ضربات القلب أعلى من 90 في الدقيقة
- عدد مرات التنفس أكثر من 20 مرة في الدقيقة أو ضغط ثاني أكسيد الكربون اقل من 32 ملم زئبق أو إذا وضع المريض على جهاز تنفس آلي
- تعداد الكريات البيض يزيد عن 20000 كرية / مل أو اقل من 4000 كرية / مل أو 10% منها خلايا غير ناضجة

يحدث لدى المرضى الذين يتعرضون للإصابة بمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) أو متلازمة قصور الأعضاء العديد (MODS) التبدلات التالية :

- فرط استقلاب Hyper-metabolic
- نتاج قلبي عالي High cardiac output
- انخفاض في استهلاك الأكسجين Low O₂ consumption
- إشباع أكسجيني وريدي عالي High venous O₂ saturation
- حمض لبنى دموي Lactic acidemia
- وذمة شديدة Massive edema
- انخفاض تركيز البروتين المصلي Low plasma protein concentrations

2- الطور المضاد للالتهاب Anti-inflammatory phase والذي يدعى أيضا طور مكافحة الالتهاب counterinflammatory phase

- إذا طال أمد تناذر الاستجابة الالتهابية الجهازية أو كان التناذر شديداً يمكن أن يتطور لما يسمى بتناذر الاستجابة التعويضية المضادة للالتهاب
- Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) والذي يعتبر مهماً للوقاية من الفعاليات المفرطة للطور الالتهابي فضلاً عن استعادة التوازن في الشخص المصاب .
يتصف هذا الطور بما يلي :
- تثبيط المناعة Immunity Suppression (المقاومة تجاه الانتان وزيادة إمكانية حدوث الانتانات الانتهازية opportunistic infections)
- تثبيط منطقة تحت السري البصري مع مستويات منخفضة من كافة الهرمونات المستهدفة التي يقوم بإفرازها هذا الجهاز .

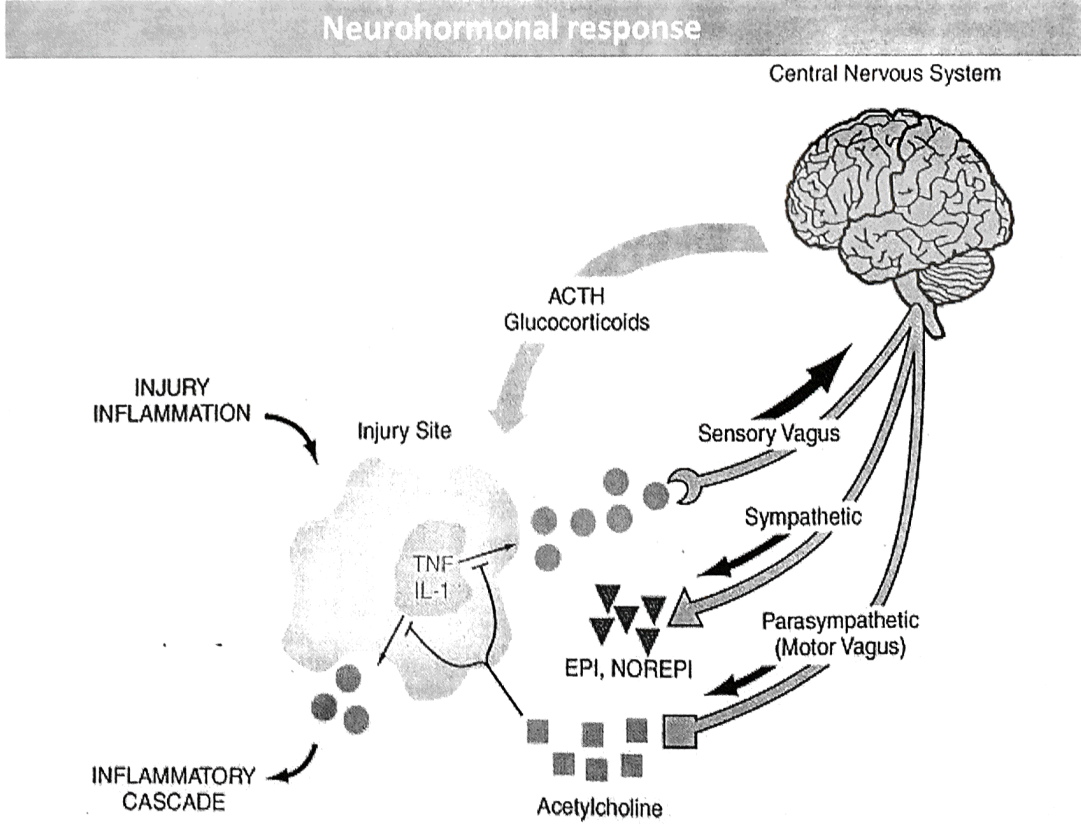


تنظيم الجهاز العصبي المركزي للحدثية الالتهابية :

- تعمل الجملة العصبية المركزية من خلال إشارة ذاتية **autonomic signaling** تكون في البداية لاإرادية **involuntary**
- إن الوسائط التي تفرزها البالعات (السيتوكينات) في منطقة الأذية تؤدي إلى حدوث تنبيه عصبي سريع من خلال الإشارات الواردة **Afferent signals** عبر الجملة نظيرة الودية **parasympathetic system** (ألياف العصب المبهم الحسية **sensory vague nerve**) إلى مركز تحت السريير البصري الدماغية الذي يقوم بدوره بإطلاق رسائل مضادة للالتهاب باتجاه منطقة الحدث عبر الجملة نظيرة الودية (ألياف العصب المبهم الحركية **motor vague nerve** التي تطلق الاستيل كولين) للإقلال من إفراز تلك الوسائط والسيطرة عليها وأخرى عبر الجملة الودية **sympathetic system** (ألياف العصب الودي التي تطلق هرموني الأدرينالين والنور أدرينالين).

- كما أن الإشارات الواردة إلى مركز تحت السريير البصري الدماغى تحت هـذا المركز على إطلاق العامل المحرر للنمىة القشرىة Corticotrophin-releasing factor (CRF) الذى يحرض الغدة النخامىة على إفراز حاثة القشر الكظرىة Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) التى تؤدى إلى تحرير الستيروئيدات القشرىة وعلى رأسها الكورتيزول

- فى النتىجة اذن تقوم الجملة العصبىة الذاتىة autonomic nervous system بتنظيم ضربات القلب , الضغط الدموى , عدد مرات التنفس , الحركات المعوىة وحرارة الجسم إضافة لتأمين إنتاج الغلوكوز الذى يؤمن الطاقة إلى الدماغ بشكل رئيسى .



الاستقلاب عقب حصول الازمية :

• إن غالبية مرضى الرضوض يبدون معدل استهلاك للطاقة يزيد بنسبة 15-25% عما هو عليه الحال لدى الشخص الطبيعي والسبب الرئيسي في ذلك يعود على ما يبدو إلى تفاعل معقد يتعلق بالمراقبة المركزية لمعدل الاستقلاب والاستخدام المحيطي للطاقة .

ماهي العوامل التي تزيد من معدل استهلاك الطاقة لدى المريض:

- خلل مركزي في تنظيم الحرارة Central thermo dysregulation
- زيادة الفعالية الودية Increased sympathetic activity
- خلل دوراني في منطقة الجرح Abnormality in wound circulation
- زيادة في التحول البروتيني Increased protein turnover
- الدعم الغذائي Nutritional support

استقلاب السكريات Carbohydrate Metabolism التالي للازمة :

يتركز في المقام الأول على استهلاك الجلوكوز

عقب الرض أو الجراحة يحدث ارتفاع في سكر الدم يكون ناتجا عن :

- زيادة في إنتاج السكر
- نقص في استهلاك السكر في الأنسجة المحيطية
- المقاومة للأنسولين
- تثبيط تحرير الأنسولين

إن الزيادة في مستويات جلوكوز البلازما يتناسب مع شدة الإصابة لأنه يوفر أيضا مصدر الطاقة الضروري لكريات الدم البيضاء في الأنسجة الملتهبة ومواقع الغزو الجرثومي

• إن استجابة الكبد لتركيب سكر الدم gluconeogenic نتيجة لحدوث الأذية أو الإنتان يساهم في تفعيلها الكورتيزول والكاتيكولامينات (الأدرينالين والنور الأدرينالين) وتعود في المقام الأول إلى تهديم catabolism الحمضين الأمينيين الألاتين والجلوتامين .

• كما إن الكاتيكولامينات تزيد من إفراز الغلوكاجون وتنقص من تحرير الأنسولين وتزيد من المقاومة له في العضلات الهيكلية

• كذلك مخازن الجليكوجين في العضلات والهيكل العظمي يمكن تعبئتها عن طريق تنشيط الأدرينالين لمستقبلات بيتا الأدرينالية.

استقلاب الشحوم Lipid Metabolism التالي للأذية :

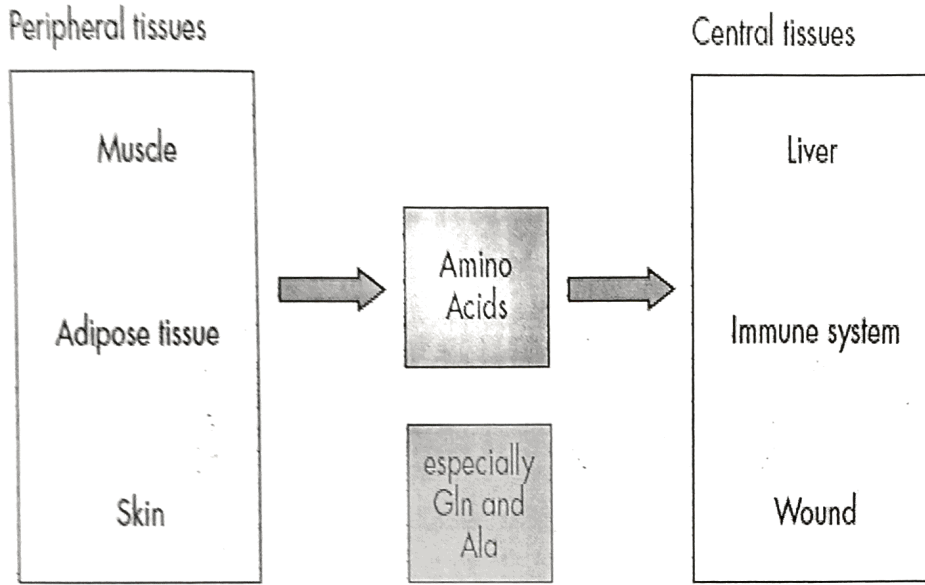
• تعتبر الأنسجة الدهنية هي المصدر الرئيسي للطاقة (50 إلى 80%) خلال مرض خطير أو تلو الأذية، ويتم تأمينها من خلال الأحماض الدهنية الحرة والجليسرول .

• يحدث تحلل الدهون بشكل رئيسي كاستجابة لتحريض الكاتيكولامينات كما تلعب التأثيرات الهرمونية الأخرى دوراً في ذلك وتشمل : هرمون الغدة الدرقية، وهرمون الكورتيزول، الجلوكاجون، تحرير هرمون النمو، وانخفاض في مستويات الأنسولين

• إن معدل توليد الكيتون ketogenesis (الناجم عن استقلاب الدهون) يبدو أنه يتناسب عكسياً مع شدة الإصابة فالصدمة الشديدة والرضوض الكبيرة والإنتان تقلل من توليد الكيتون من خلال زيادة مستويات الأنسولين والأوكسدة السريعة للأحماض الدهنية الحرة التي تتم في الأنسجة بينما تشارك الإصابات الطفيفة والإنتانات مع ارتفاعات طفيفة لتركيز الحموض الدهنية الحرة في البلازما وتوليد الكيتون.

استقلاب البروتين Protein Metabolism :

- ان التبدلات الاستقلابية للبروتين تتناسب مع شدة الأذية ومدتها حيث تترافق الصدمة شديدة، والحروق، والإنتان الشديد مع زيادة في هدم البروتين **protein catabolism** (التحلل البروتيني الجهازى systemic proteolysis) الذي يساهم في حصوله في المقام الأول الستيروئيدات القشرية ويؤدي ذلك الى زيادة طرح النيتروجين في البول إلى مستويات تزيد عن 30 غرام / 100 مل .
 - إن ارتفاع في النيتروجين البولي وتوازن النيتروجين السلبى يمكن أن يتم الكشف عليه في وقت مبكر بعد الإصابة والذروة تحدث بعد 7 أيام من حدوث الأذية .
 - يوفر هدم البروتين التالي للأذية الركائز **substrates** الضرورية لتوليد السكر وتركيب بروتينات الطور الحاد **acute phase proteins** .
 - وهذه الاستجابة تتضح من خلال نقص اكسجة الأنسجة، الحمض، ومقاومة الأنسولين، وارتفاع الكورتيكويدات القشرية السكرية.
-
- وخلال فترات الشدة، فان هرمون النمو **growth hormone (GH)** يعزز تركيب البروتين وتحريك مخازن الدهون .
 - خلال الاستجابة الاستقلابية للأذية لا يتم تهدم جميع الأنسجة بنفس المستوى والتوقيت ، فالبدائية تكون بالأنسجة المحيطية (العضلات والأنسجة الدهنية، والجلد) ومن ثم باتجاه الأنسجة المركزية (الكبد وجهاز المناعة، والجروح).
 - وفي حين أن احتياطي الطاقة الرئيسي القابل للتبدل في الجسم هو الدهون، فإن الاحتياطي الرئيسي للبروتين يتركز في الهيكل العظمي والعضلات.

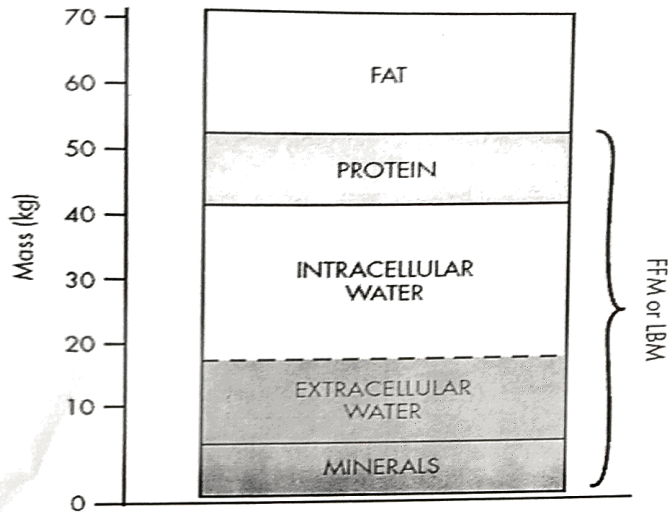


التبدلات الحاصلة في تركيبات الجسم تلو الانية :

في البداية نذكر بالبنيات الطبيعية للجسم لدى شخص وزنه 70 كغ :

- 13 كغ شحم + 57 كغ كتلة خالية من الشحم
- الكتلة الخالية من الشحم تتألف من :
- 42 كغ ماء + 12 كغ بروتين + 3 كغ معادن
- كتلة البروتينات مؤلفة من :
- 4 كغ عضلات هيكلية + 8 كغ كتلة عضلات حشوية
- كتلة الماء مؤلفة من 28 لتر ماء داخل الخلوي + 14 لتر سائل خارج الخلوي
- إن معظم الكتلة المعدنية تتوضع في العظام

Changes in body composition following injury

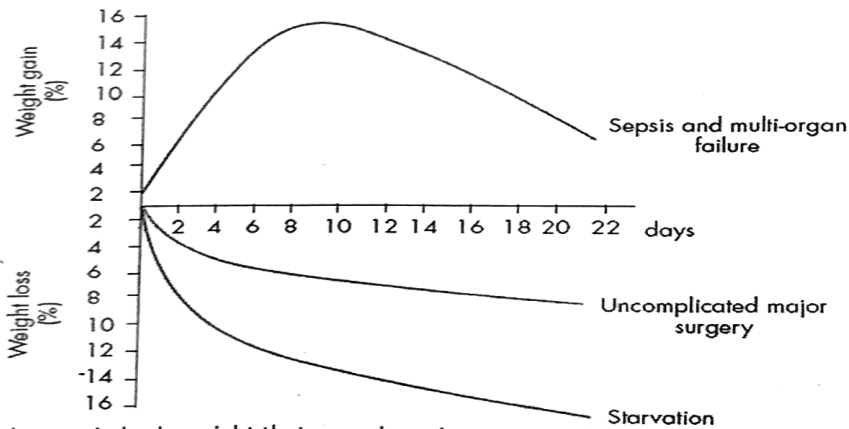


The chemical body composition of a normal 70-kg male.

(FFM= fat-free mass; LBM= lean body mass)

تتضمن التبدلات التالية للأذية مايلي :

- الهدم يؤدي إلى انخفاض في كتلة الدهون والكتلة العضلية الهيكلية
- من الملفت للنظر أن وزن الجسم يمكن أن يزيد بسبب تراكم السوائل المتوضعة خارج الخلايا



Changes in body weight that occur in serious sepsis, after uncomplicated surgery and in total starvation.

طوري التدفق والانحسار The ebb and flow phase

- في العام 1930 قسم العالم دافيد كوتبرستون David Cuthbertson الاستجابة الاستقلابية لدى الإنسان إلى مرحلتين : مرحلة التدفق ومرحلة الانحسار .



آ- طور التدفق (أو الصدمة) :

يبدأ في الوقت الذي تحصل فيه الأذية ويمتد على الأكثر إلى 48-24 ساعة ويتصف بما يلي :

- نقص حجم الدم Hypovolaemia
- تراجع معدل الاستقلاب الأساسي basal metabolic rate
- تناقص النتاج القلبي cardiac output
- انخفاض الحرارة Hypothermia
- حمض لبني Lactic acidosis

الهرمونات التي تسيطر على هذه المرحلة هي :

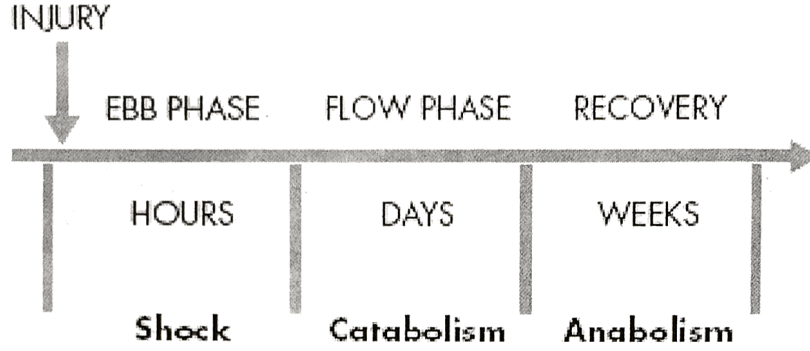
- الأدرينالين والنورادرينالين (catecholamines) وهي وسائط عصبية (Neurotransmitters)
- الكورتيزول
- الالدوسترون (الذي يتم إفرازه نتيجة تفعيل منظومة الرينين - انجيوتنسين)
- إن حجم هذا الرد الهرموني العصبي يعتمد على درجة فقدان الدم أو السوائل من الجسم ومدى إثارة stimulation الأعصاب الجسدية الواردة somatic afferent nerves في مكان الأذية.
- إن الدور الرئيسي في هذه المرحلة هو المحافظة على أمرين مهمين : الحجم الدوراني circulating volume ومصادر الطاقة energy stores الضرورية لإصلاح الضرر الناجم عن الأذية والتعافي منها

ب- مرحلة فرط الاستقلاب Hypermetabolic flow phase

تتضمن عمليات تحريك مخازن الطاقة اللازمة للإصلاح والتعافي من الأذية وتتصف بما يلي :

- الوذمة النسيجية Tissue oedema
- ارتفاع معدل الاستقلاب الأساسي basal metabolic rate
- زيادة إنتاج القلب Cardiac output
- ارتفاع حرارة الجسم Body temperature
- ارتفاع عدد الكريات البيضاء leucocytosis
- زيادة استهلاك الأكسجين Oxygen consumption
- زيادة عملية تركيب السكر Gluconeogenesis

- يمكن تقسيم هذه المرحلة الى مرحلتين فرعيتين :
- مرحلة الهدم **Catabolic phase** وتستمر على الأكثر ما بين 3-10 أيام
- مرحلة البناء **Anabolic phase** والتي يمكن أن تمتد لأسابيع



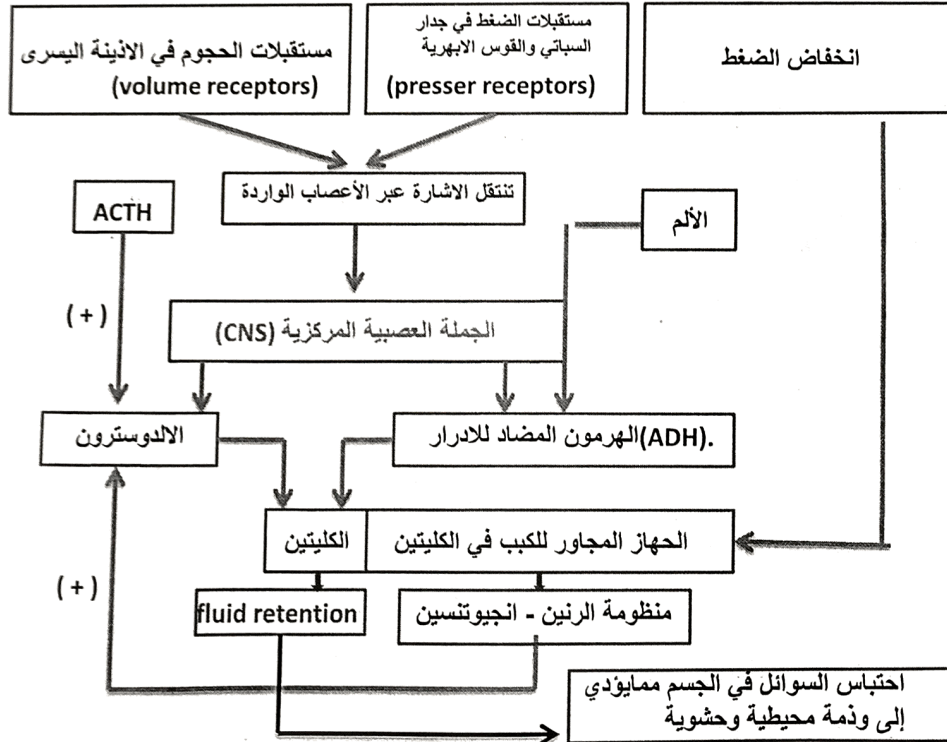
تتميز مرحلة الهدم بمايلي :

- زيادة إنتاج الهرمونات المضادة للمنظمة وهي : الكاتيكولامينات , الكورتيزول , الأنسولين والغلوكاكون
- زيادة في إنتاج الوسائط الالتهابية (السيتوكينات الالتهابية **inflammatory cytokines** وخاصة الانترلوكين 1 (IL-1) و 6 (IL-1) وعامل النخر الورمي ألفا ($TNF\alpha$)
- وهذا الفعل يؤدي إلى عمليات تحريك ملحوظة في الشحوم والبروتينات التي تؤدي بدورها إلى انخفاض ملحوظ في وزن الجسم وزيادة في طرح النيتروجين في البول .
- كما أن زيادة إفراز الأنسولين وحدوث مقاومة ملحوظة له يؤدي إلى اضطراب في السيطرة على تنظيم سكر الدم ومايلها من مضاعفات فضلا عن أن تفاقم الاستجابة العصبية الهرمونية يؤدي بالنتيجة إلى حلقة هدم معيبة .

العوامل التي يمكن تجنبها والتي تلعب دورا في تفاقم الاستجابة تجاه الأذية :

- استمرار فقدان الحجم الدوراني Circulating volume loss
- انخفاض درجة الحرارة Hypothermia
- الوذمة النسيجية Tissue oedema
- نقص النضج النسيجي Tissue underperfusion
- المخمصة Starvation
- انعدام الحركة Immobility

تأثير نقص حجم الدورة الدموية



• انخفاض الحرارة Hypothermia

إن انخفاض حرارة الجسم له علاقة بزيادة إفراز الستيرويدات القشرية والكاتيكولامينات مقارنة مع ضوابط السوية الحرارية الأخرى

وقد لوحظ أن انخفاض معتدل في درجة حرارة الجسم يزيد من حالات عدم انتظام القلب والهدم الاستقلابي مابعد العمل الجراحي بنسبة ضعفي إلى ثلاثة أضعاف كما أن المحافظة على تدفئة الجسم تؤدي إلى الإقلال من المضاعفات الانتانية للجرح والاختلالات القلبية وعقارب النزف ونقل الدم .

• الوذمة النسيجية Tissue oedema :

- أثناء الحديثة الالتهابية الجهازية يحصل فضلا عن الآليات التي ذكرت زيادة في النفوذية الشعرية والتي تساهم في إحداثها وسائط عديدة كالسيتوكينات والبراديكينين وأكسيد النيتريك تؤدي بالنتيجة إلى مغادرة السوائل و بروتينات البلازما و كريات الدم البيضاء والبالعات والشوارد الحيز الوعائي وتتجمع في الأنسجة وهذا بدوره فضلا عن الوذمة التي يحدثها يؤدي إلى تناقص المساحة السنخية وبالتالي عملية التبادل الغازي وتأمين الأكسجين الذي يفضي إلى تدهور الوظيفة الكلوية
- إن توسع الأوعية الذي يحصل يعني أيضا أن الحجم داخل الوعائي قد انخفض وهذا بدوره يمكن أن يؤدي إلى الصدمة إذا لم يتم الإنعاش المناسب .
- وفي الوقت نفسه يتناقص الحجم داخل الخلوي لتعويض النقص في الحجم داخل الوعائي وخارج الوعائي خارج الخلوي .

نقص النضج النسيجي Tissue underperfusion

- تقوم البطانة الوعائية بمراقبة مقوية الحركية الوعائية **vasomotor tone** والجريان الدموي داخل الأوعية الدقيقة **microvascular flow** كما تنظم حركة العناصر الغذائية والجزيئات النشطة حيويًا.
- إذا أصبحت فعالية البطانة الوعائية مفرطة فإن الخطورة تكمن في فقدان السيطرة وبالنتيجة تؤدي إلى نقص الأكسجة الخلوية الذي يساهم في حدوث فشل في الأعضاء الحيوية.

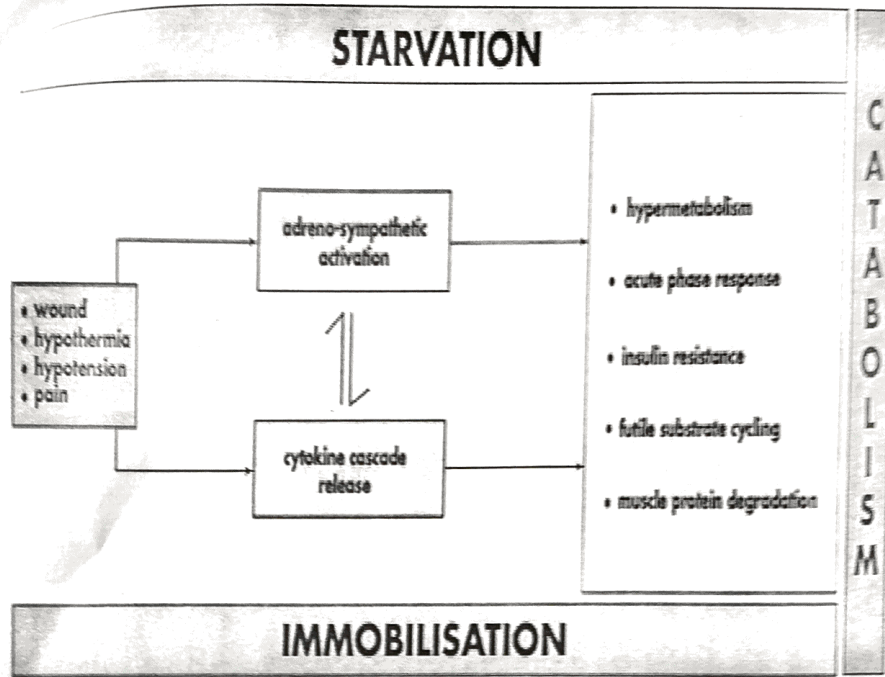
الصيام Starvation :

- أثناء الصيام يواجه الجسم حاجة ضرورية لتوليد السكر بشكل خاص لتأمين الطاقة اللازمة للعمليات الاستقلابية في الدماغ.
- خلال الأربع والعشرون ساعة الأولى يتم تأمين السكر من خلال تحريك الخزان الغليكوجيني في الكبد وبعد ذلك من خلال عملية تركيب السكر باستخدام الحموض الامينية , الغليسول , واللاكتات .
- إن المصدر الآخر لاستقلاب الطاقة يتم تأمينه من خلال النسيج الشحمي وهذا يعتمد بشكل رئيسي على انخفاض مستوى الأنسولين في الدوران .

- إن فقدان السريع للنسيج العضلي (المصدر الرئيسي للحموض الامينية اللازمة لتركيب السكر في الكبد) يتراجع كنتيجة لتحويل الكبد الحموض الدسمة الحرة إلى أجسام كيتونية يمكن الاستفادة منها في تأمين الغلوكوز اللازم للدماغ .
- إن إعطاء 2 لتر محلول سكري (دكستروز 5%) لمرضى جراحي ممنوع عن الطعام والشراب يؤمن 100 غ من الغلوكوز وهو حاجة الدماغ خلال 24 ساعة ولها اثر نوعي في توفير التحول البروتيني
- إن تجنب الصيام غير الضروري والبدء بالتغذية إما الفموية أو عبر المحاليل الوريدية بشكل باكر هو بالدرجة الأولى الخطوة المنهجية لتجنب فقدان كتلة الجسم .

انعدام الحركة Immobility

- لوحظ أن فقدان الحركة المديد يعتبر عاملا مهما في إحداث الضعف العضلي حيث إن عدم الفعالية يضعف الحث على تركيب البروتين في العضلات الهيكلية من الحموض الامينية الواردة عن طريق الغذاء.
- إن تجنب الراحة المديدة غير الضرورية في السرير والبدء بالتحريك الفعال الباكر ضروري جدا لتجنب الضعف العضلي كأحد عقابيل عدم الحركة .



في الختام ماهي العوامل التي تؤدي إلى التقليل من الاستجابة الاستقلابية تجاه الأذية:

- تعويض فقدان الدم والسوائل Replace blood and fluid losses
- المحافظة على الأكسجة Maintain Oxygenation
- إعطاء التغذية المناسبة Give adequate nutrition
- إعطاء المسكنات Provide Analgesia
- تجنب انخفاض الحرارة Avoid Hypothermia

