الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دورُ بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بحدوثِ التهابِ بريتوان عفوي عند مرضى تَشمُّعِ الكبدِ المشفوبين

بحثٌ علميٌّ أُعِدَّ لنَيلِ درجةِ الماجستيرِ في الأمراضِ الباطنةِ العامَّةِ

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا
د. ضحى حكمت الجغامي

بإشراف
الأستاذ الدكتور
نزار الضَّاهر

2024 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــاركِ مع جامعةِ دمشـــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـــموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشـــرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسـهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصـولِ على شـهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشـــق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

الإهداء

قال تعالى: "لئن شكرتم لأزيدنكم"

اللّهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك

إلى الشموع التي ذابت في كبرياء... لتنير كل خطوة في دربنا... لتذلل كل عائق أمامنا...
فكانوا رسلاً للعلم والأخلاق... شكراً لكم جميعاً.. وأخص بالشكر هنا

الأستاذ المساعد الدكتور: نزار الضّاهر

إلى من كلّله الله بالهيبة والوقار... إلى من علمني العطاء بدون انتظار...
إلى من أحمل اسمه بكل افتخار...
أرجو من الله أن يمد في عمرك لترى ثماراً قد حان قطفها بعد طول انتظار...

أبي الحبيب

إلى ذلك الصدر الحنون والحضن الدافئ... إلى من ركع العطاء أمام قدميها...
إلى أقدس كلمة عرفها الوجود، وأعظم قلب يعطي بلا حدود...
إلى من كنت أحد إنجازاتها وبفضلها كانت كل إنجازاتي...

أمي الحبيبة

إلى الإنسان الذي أحببته حبّاً لا يوصف... إلى من تربّع في قلبي وجعل حبه وساماً على صدري...
إلى من نقشته الأقدار في قلبي وحفرت اسمه في عقلي وعروقي...
إلى من تقاسم معي مشوار حياتي وكان له الفضل الكبير في إنجاز هذا العمل..

زوجي هاني...

إلى الروح الغالية التي فارقتنا يوماً وأحزننا رحيلها... إلى من مزّق قلبنا بفراقه...
إلى من ترك ثغرةً في حياتنا لا يملؤها سواه... طيّب الله ثراه وجعل الجنَّة مأواه...

أخي يسار رحمه الله...

إلى من بهم أكبر وعليهم أعتمد... إلى الشموع المتّقدة التي تنير ظلمة حياتي...
إلى من بوجودهم أكتسب قوّة ومحبة لا حدود لها... إلى من عرفت معهم معنى الحياة...

أختي هبة وعائلتها...

إلى عائلتي الثانية... إلى من تحلّوا بالإخاء وتميّزوا بالوفاء والعطاء...
إلى ينبوع الصدق الصافي... إلى من تحلو الحياة بقربهم...

أهل زوجي

إلى اللآلئ الراسية في بحر من البراءة... إلى الورود الزّاهية التي تفتحت في منزلنا بالحب والسعادة...
إلى من أشعر بالفرح والأمل بمجرد النظر إليهم...

أولادي سيما ومسعود...

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**18**
الفصلُ الأوَّل: التَّشمُّعُ، مظاهرهُ السَّريريَّةُ والتَّشخيصُ	**19**
1-1-مقدِّمة	19
1-2-التَّظاهرُ السَّريريُّ للتَّشمُّعِ	20
1-3-النَّتائجُ المخبريَّةُ	23
1-4-دراساتُ التَّصويرِ	26
1-5-التَّشخيصُ	28
الفصلُ الثَّاني: اختلاطاتُ التَّشمُّعِ والإنذارُ	**30**
2-1-اختلاطاتُ التَّشمُّعِ	30
2-2-إنذارُ التَّشمُّعِ	35
الفصلُ الثَّالثُ: التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي	**38**
3-1-تعريفُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي	38
3-2-إنذارُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي	39
3-3-الآليَّةُ الإمراضيَّةُ	40
3-4-عواملُ الخطر	43
3-5-التَّظاهرُ السَّريريُّ	44
الفصلُ الرَّابعُ: تشخيصُ وعلاجُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي	**47**
4-1-نظرةٌ عامَّةٌ على المقاربةِ التَّشخيصيَّةِ	47
4-2-الحصولُ على سائلِ الحبنِ	47
4-3-تفسيرُ نتائجِ اختبارِ سائلِ الحبن	49

4-4-أنواعُ (متغايراتُ) التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي	52
4-5-تمييزُ SBP عن التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي	55
4-6-علاجُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي	58
الفصلُ الخامسُ: بروكالسيتونين المصلِ والمرضُ الكبديُّ	**62**
5-1-مقدِّمة	62
5-2-بروكالسيتونين وأمراضُ الكبدِ الشَّديدةُ	62
5-3-تطبيقاتُ بروكالسيتونين في أمراضِ الكبدِ	66
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**70**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	**71**
1-1-هدفُ البحثِ	71
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	71
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	73
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**81**
2-1-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحث	81
2-2-تصنيفُ حالةِ سائلِ الحبن	87
2-3-خصائص مرضى البحث وفقاً لوجودِ SBP	88
2-4-دورُ بروكالسيتونين المصل في التنبؤ بـ SBP	93
2-5-دورُ CRP في التنبؤ بـ SBP	96
2-6-دورُ بروكالسيتونين المصل في تمييز أنواعِ SBP	98
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**101**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**105**
4-1-الخُلاصةُ	105
4-2-المُحدِّداتُ	105
4-3-التَّوصياتُ	106
المراجعُ	107
الملاحقُ	114
Abstract	116

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــدول	رقم الصفحة
1	تصنيفُ Child–Pugh score لشدّة المرض الكبدي	37
2	الجراثيمُ المعزولةُ من سائلِ الحبنِ في 519 مريض SBP	41
3	التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي ومتغيراته التي لا تتطلَّبُ الجراحةَ	53
4	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	81
5	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمُسبِّبات التَّشمُّعِ	82
6	اختلاطاتُ التَّشمُّعِ لدى مرضى البحث	83
7	متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث	84
8	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child–Pugh	85
9	متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسائلِ الحبنِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث	86
10	توزُّعُ الأعراضِ السَّريريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث	86
11	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ سائلِ الحبنِ والبريتوان	87
12	مقارنةُ متوسِّط عمر مرضى التَّشمُّعِ وفقاً لوجودِ SBP	88
13	العلاقةُ بين جنسِ المرضى ووجودِ SBP	88
14	العلاقةُ بين سببِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP	89
15	العلاقةُ بين تصنيف Child–Pugh لشدَّةِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP	89
16	العلاقةُ بين عددِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP	90
17	العلاقةُ بين الأعراضِ السَّريريَّةِ ووجودِ SBP	90
18	مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ الدَّمويَّةِ وفقاً لوجودِ SBP	91
19	مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسائلِ الحبنِ وفقاً لوجودِ SBP	92
20	مقارنةُ متوسِّطِ بروكالسيتونين المصل بين متغيراتِ SBP في البحث	93
21	دورُ بروكالسيتونين في التَّنبؤِ بـ SBP عندَ القيمةِ 0.926 نانوغرام/مل	94
22	دورُ CRP في التَّنبؤِ بـ SBP عندَ القيمةِ 17.5 مغ/ل	97
23	مقارنةُ متوسِّط بروكالسيتونين المصل بين SBP الغني بالعدلاتِ والحبنِ قليلِ العدلات	98

24	دورُ بروكالســـيتونين في تمييز SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ عندَ القيمةِ 1.2 نانوغرام/مل	99
26	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	104

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــــتـوى الشـــــــكل	رقم الصفحة
1	منحني ROC لدور كلٍّ من بروكالسيتونين وCRP في تشخيصِ SBP في دراسةِ Wu وزملائهِ	11
2	منحني ROC لدور كلٍّ من بروكالسيتونين، وCRP، ومشاركتهما معاً في تشخيصِ SBP في دراسةِ Verma وزملائهِ	15
3	الآليَّاتُ التي يُحتَمَلُ أن تُسهمَ في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لـ SBP	40
4	السَّيرُ الطبيعيُّ لخمجِ سائلِ الحبنِ	54
5	تلوين غرام لسائلِ الحبنِ في التهابِ البريتوان الجرثومي الثانوي	56
6	خوارزميَّةُ التَّقويمِ الأوَّليِّ لعلاجِ المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بـ SBP	59
7	الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ المُحتَمَلَةُ للعلاقةِ بين بروكالسيتونين وتلفِ الكبدِ	66
8	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	81
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمُسبِّبات التَّشمُّعِ	82
10	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لعددِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ	83
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child–Pugh	85
12	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ سائلِ الحبنِ والبريتوان	87
13	منحنى ROC لدور بروكالسيتونين المصل في التنبؤ بـ SBP	94
14	منحنى ROC لدور CRP في التنبؤ بـ SBP	96
15	منحنى ROC لدور بروكالسيتونين في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلات	99

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ALF	acute liver failure	قصورُ الكبدِ الحاد
ALT	alanine aminotransferase	ناقلةُ أمين الألانين
AST	aspartate aminotransferase	ناقلةُ أمين الأسبارتات
AUC	area under curve	المساحةُ تحت المنحنى
CNNA	culture-negative neutrocytic ascites	الحبنُ الغنيّ بالعدلاتِ سلبيّ الزرعِ
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي–C
CT	computed tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ
DAMPs	Damage-associated molecular patterns	الأنماطُ الجُزيئيَّةُ المُرتبطةُ بالضَّررِ
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	غامًا–غلوتاميل–ترانسببتيداز
HCC	hepatocellular carcinoma	سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ
HRS	hepatopulmonary syndrome	المتلازمةُ الكبديَّةُ الرِّئويَّةُ
INR	international normalized ratio	نسبةُ التَّطبيعِ الدُّوليَّةُ
LDH	lactate dehydrogenase	نازعةُ هيدروجين اللاكتات
LFTs	liver function tests	اختباراتُ وظائفِ الكبدِ
LPS	Lipopolysaccharide	عديدُ سكاريدٍ دهنيٌّ
MELD	Model for End-Stage Liver Disease score	درجةُ نموذجِ المرض الكبدي في المرحلة النهائية
MNB	monomicrobial non-neutrocytic bacterascites	تجرثمُ الحبنِ وحيدُ الميكروبِ قليلُ العدلاتِ
MRA	magnetic resonance angiography	تصويرُ الأوعيةِ بالرَّنينِ المغناطيسي
MRI	magnetic resonance imaging	التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي
PCT	Procalcitonin	بروكالسيتونين
PMN	Polymorphonuclear	الخلايا متعدِّدةُ النوى
PT	prothrombin time	زمن البروترومبين
ROC	receiver operating characteristic	منحنى خاصيَّة تشغيلِ المُستقبِل
SBP	spontaneous bacterial peritonitis	التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي (SBP) هو أحدُ الاختلاطاتِ الخطيرةِ للتَّشـــمُّعِ ويرتبطُ بارتفاعِ معدَّلاتِ المراضـةِ والوفيَّاتِ. يعدُّ الاسـتخدامُ السَّـريعُ للصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ المُناسـبةِ أمراً أسـاسـيَّاً لتحسـينِ نتائجِ المريض. قد يكونُ الحصـولُ على سـائلِ الحبنِ بشـكلٍ صـحيحٍ لتحليلهِ محفوفاً بعددٍ من القيودِ التقنيَّةِ واللُّوجسـتيَّةِ ممَّا يؤدّي إلى الإفراطِ في استخدامِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ التجريبيَّةِ عندما يُقبَلُ المرضى في المستشفى مع الاشتباه بوجودِ SBP.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسـةُ إلى تحديدِ القيمةِ التَّشـخيصـيَّةِ لبروكالسـيتونين المصـل (PCT) والبروتين التفاعلي-C (CRP) في التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.

الموادُّ والطَّرائقُ: في هذهِ الدِّراسةِ الحشديَّةِ المستقبليَّةِ، اشتُمِلَ 114 مريضاً مُصاباً بالتَّشمُّعِ مع تشخيصٍ مُحتمَلٍ لالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (SBP) ممَّن قبلوا للعلاجِ في مسـتشـفيي الأسـد والمواسـاة الجامعيين بدمشـق، سـوريا خلال الفترة ما بين تشـــرين الأول 2022 وأيلول 2023. أخذت عيّناتٌ من الدَّمِ وســـائلِ الحبنِ من المريض قبلَ البدءِ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ. تمَّ قياسُ مشـعراتِ سـائل الحبن ومسـتوياتُ CRP وبروكالسـيتونين في المصـل ودُرِسَـت القيمةُ التَّشخيصيَّةُ لكلٍّ من بروكالسيتونين المصل وCRP.

النَّتائجُ: من بينِ 114 مريضـاً، تأكَّد تشـخيصُ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (SBP) لدى 60.5% (28.1% مع SBP تقليدي، و19.3% مع SBP ســـلبي الزَّرع، و13.1% مع تجرثم الحبنِ). وُجِدَ الحبنُ العقيمُ (بدونِ SBP) في 39.5%. كانت مستوياتُ بروكالسيتونين المصل، وCRP في المصل، ومستوياتُ العدلاتِ في سائلِ الحبنِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصـائيَّاً في مجموعة SBP مقارنةً بالمرضـى بدونِ SBP. كانت المسـاحةُ تحت منحنى خاصـية مشـغل المستقبل (AUROC) لتشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي لبروكالسيتونين المصل (عند العتبةِ > 0.926 نانوغرام/مل) هي 0.89، ولـــ CRP (عندَ العتبةِ > 17.5 مغ/ل) هي 0.81. في تحليل مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من SBP الغني بالعدلات، كان AUROC لبروكالسيتونين (عندَ العتبةِ > 1.2 نانوغرام/مل) هي 0.71.

الاستنتاج: في مرضـى التَّشمُّعِ، يبدو أنَّ مستويات بروكالسيتونين المصل توفِّرُ دقَّةً تشخيصيَّةً جيِّدةً في تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، مع عتبةٍ مُقترَحَةٍ قدرُها 0.926 نانوغرام/مل.

الكلمات المفتاحيَّة: التَّشمُّع، الحبن، بروكالسيتونين، التهاب البريتوان الجرثومي العفوي، البروتين التفاعلي-C

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدّمةُ

يُمثِّلُ التَّشمُّعُ (cirrhosis) المسارَ النَّسيجيَّ المُشتركَ النِّهائيَّ لمجموعةٍ متنوّعةٍ من أمراضِ الكبدِ المزمنةِ. يُعرَّف من الناحيَةِ النَّسيجيَّةِ بأنّهُ حدثيَّةٌ كبديَّةٌ مُنتشرةٌ تَتميَّزُ بالتَّليُّفِ وتَحوُّلِ بُنيةِ الكبدِ الطَّبيعيَّةِ إلى عُقيداتٍ غيرِ طبيعيَّةٍ بنيويَّاً [1]. التَّشمُّعُ هو سببٌ متزايدٌ للمراضةِ والوفيَّاتِ في البلدانِ الأكثرِ تقدّماً، وهو السَّببُ الرَّابعُ عشرَ من حيثِ الشُّيوعِ للوفاةِ بين البالغين في جميعِ أنحاءِ العالمِ ولكنَّهُ السَّببُ الرَّابعُ في وسطِ أوروبا والتَّاسعُ في الولاياتِ المتَّحدةِ [2]. ينتجُ عن التَّشمُّعِ سنويَّاً 1.3 مليون حالةِ وفاةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [3].

التَّشمُّعُ هو السَّببُ الرَّئيسيُّ للحبنِ. يُشيرُ تطوُّرُ الحبنِ إلى سوءِ الإنذارِ مع وفيَّاتٍ تقربُ من 50% بعدَ عامين مع زيادةِ خطرِ حدوثِ الاختلاطاتِ الأخرى للمرضِ الكبدي [4]. يُعدُّ الخمجُ الجرثوميُّ واحداً من الاختلاطاتِ الأكثرِ شيوعاً التي تؤدّي إلى انكسارِ المعاوضةِ الحادِّ والوفاةِ في التَّشمُّع. على الرُّغمِ من استخدامِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، تؤثِّرُ الأخماجُ الجرثوميَّةُ بشدَّةٍ على نتائجِ المرضى، وتزيدُ من تكاليفِ المُستشفى، وتُطيلُ مدَّةَ الإقامةِ في المستشفى [5]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ المُتراكمِ لمرضى التَّشمُّعِ بعدَ الخمجِ يبلغُ حوالي 43.5%. ولذلكَ، يمكنُ أن يزيدَ الخمجُ الجرثوميُّ من سوءِ الإنذارِ [6].

التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (spontaneous bacterial peritonitis) (SBP) هو الخمجُ الأكثرُ شيوعاً في مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ، ويمثِّلُ 40–70% من جميعِ حالاتِ الخمجِ [7]. يُعرَّفُ التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) بأنَّهُ خمجٌ جرثوميٌّ في سائلِ الحبنِ يحدثُ في ظلِّ عدمِ وجودِ انثقابٍ في الأحشاءِ المُجوَّفةِ أو بؤرةٍ التهابيَّةٍ داخل البطنِ مثلَ الخرَّاجِ، أو التهابِ البنكرياسِ الحادِّ، أو التهابِ المرارةِ [8]. يحدثُ التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي عندَ 3.5% من المرضى الذين لا يعانونَ من أعراضٍ و10–30% من المرضى المقبولينَ في المستشفى [9].

يُعدُّ التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) أحدَ نقاطِ التَّحوُّلِ في السَّـــيرِ الطَّبيعي لترقّي التَّشـــمُّعِ والذي ينذرُ ببدايةِ المرضِ غيرِ المعاوِضِ. تجاوزت نســـبةُ الوفيَّاتِ بســـببِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي 90%عندما وُصِـــفَ لأوَّلِ مرَّةٍ. ومعَ ذلكَ، مع التَّشـــخيصِ المُبكِّرِ للمرضِ والعلاجِ الفوريّ والمُناسـبِ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ، انخفضَ معدَّلُ الوفيَّاتِ ولكنَّهُ لا يزالُ مرتفعاً (ما يصـلُ إلى 20-30%)، لأنَّ SBP يُعرِّضُ مرضـــى التَّشـــمُّعِ لخطرِ الإصـــابةِ بالاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، والقصـــورِ الكلوي، والحماضِ، والصَّدمةِ [10].

نظراً إلى أنَّ التَّظاهُرَ السَّريريَّ لالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي غيرُ متجانسٍ ويرتبطُ التَّأخيرُ في بدءِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ بزيادةٍ كبيرةٍ في معدَّلِ الوفيَّاتِ [11]، وفقاً لإرشاداتِ المبادئِ التَّوجيهيَّةِ، يجبُ إجراءُ بزلٍ تشـخيصـيٍّ بمجرَّدِ دخولِ المريضِ المُصـابِ بالتَّشـمُّعِ مع حبنٍ إلى المسـتشـفى بشـكلٍ عاجلٍ لأيّ سببٍ، حتى لو لم تكن هناك أعراضٌ تشيرُ إلى الإنتانِ [4].

بروكالســـيتونين (procalcitonin) (PCT) عبارةٌ عن ببتيدٍ مكوَّنٍ من 116 من الأحماضِ الأمينيَّةِ وهو ســـليفةُ هرمونِ الكالســـيتونين الذي تفرزهُ الخلايا المجاورةُ للجُريبِ (خلايا C) في الغدَّةِ الدَّرقيَّةِ، والخلايا الصَّـمَّاويَّةُ العصـبيَّةُ في الرِّئةِ والكبدِ والأمعاءِ [12]. يسـاعدُ مسـتوى بروكالسـيتونين في المصـــلِ على تمييزِ الإنتانِ الجرثومي عن الأســـبابِ الأخرى للإنتانِ أو الالتهابِ. تكونُ مســـتوياتُ بروكالسـيتونين في مصـلِ الأفرادِ الأصـحَّاءِ غيرَ قابلةٍ للكشـفِ مع قيمةٍ أقلَّ من 0.05 نانوغرام/مل في المقاييسـاتِ السَّـريريَّةِ، ويرتفعُ مستوى بروكالسيتونين استجابةً لمُحفِّزٍ مُعزِّزٍ للالتهاب، وخاصَّـةً من أصـلٍ جرثوميٍّ [13].

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

البدءُ الفوريُّ بالصَّـــادَّاتِ الحيويَّةِ لعلاجِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي هو حجرُ الزَّاويةِ في العلاجِ الأمثلِ لأنَّهُ يُحسِّنُ نتائجَ المرضى وبقائهم على قيدِ الحياةِ [11]. توصي المبادئُ التَّوجيهيَّةُ العمليَّةُ من مختلفِ الجمعيَّاتِ الطبيَّةِ بإجراءِ بزلِ الحبنِ من أجلِ تشـــخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي بناءً على عددِ العدلاتِ في ســـائلِ الحبنِ قبلَ البدءِ بالصَّـــادَّاتِ الحيويَّةِ [14] [15]. ومعَ ذلكَ، قد يتأخَّرُ البزلُ أو لا يُجرَى لأسبابٍ مُختلفةٍ (مثلَ القبولِ في المستشفى في عطلةِ نهايةِ الأسبوعِ، أو وجودِ أمراضٍ مرافقةٍ مُتعدِّدةٍ، أو مراجعةِ مستشفى رعايةٍ أوَّليَّةٍ، أو المستشفى الخاص، أو رفضِ المريضِ، وغيرها من الأســبابِ) [16]. فضـــلاً عن ذلكَ، وعلى الرُّغمِ من أنَّ بزلَ الحبنِ يعدُّ إجراءً آمناً نســبيَّاً، إلَّا أنَّ بعضَ الاختلاطاتِ قد تحدثُ بينَ الحينِ والآخر. وقد ذُكِرَت حالاتٌ من حدوثِ ورمٍ دمويٍّ لدى حوالي 1% من المرضــى، كما ذُكِرَت حالاتٌ أخرى أكثرُ خطورةً مثل تدمّي البريتوانِ أو اختراقِ الأمعاءِ بإبرةِ البزلِ وذلكَ بنســـبةِ واحدٍ لكلِّ ألفِ بزلٍ للحبنِ، وذُكِرَت حالاتٌ نادرةٌ جدَّاً جرى فيها إدخالُ جراثيمٍ مُمرِضَـــةٍ مثلَ المُكوَّراتِ العنقوديَّةِ إلى ســـائلِ الحبنِ داخلَ البطنِ بواســـطةِ إبرةِ البزلِ [17]. انطلاقاً ممَّا ســـبقَ، تبرزُ الحاجةُ إلى وجودِ واسمٍ حيويٍّ سريعٍ وموثوقٍ وغيرِ غازٍ لتشخيصِ SBP من شأنهِ أن يُساعِدَ في اتِّخاذِ القراراتِ الحاسمةِ فيما يَتعلَّقُ بالحاجةِ إلى البزلِ وتعزيزِ الاستخدامِ المُناسبِ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

يُستَخدَمُ بروكالسيتونين على نطاقٍ واسعٍ كواسمٍ للخمجِ الجرثومي في حالاتٍ سريريَّةٍ مُختلفةٍ مثلَ ذاتِ الرئةِ، والتهابِ السَّـــحايا، والتهابِ المعدةِ والأمعاءِ الجرثومي، والصَّـــدمةِ الإنتانيَّةِ [18]. دُرِسَ دورُ بروكالســيتونين المصـــل في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في عددٍ من الدِّراســاتِ ووُجدَ أنَّهُ يتنبَّأُ بدقَّةٍ بـــ SBP عندَ وجودهِ بمستوياتٍ عاليةٍ. في تحليلٍ تلويٍّ أجراهُ Yang وزملاؤهُ في عام 2015 شملَ 742 مريضاً من 17 دراسةً، وُجِدَ أنَّ بروكالسيتونين المصل عندَ العتبةِ 0.42–0.76 نانوغرام/مل له حساسيَّةٌ بنسبةِ 82% ونوعيَّةٌ بنسبةِ 86% للتَّنبؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي [19].

ثالثاً: التَّساؤلات

هل هناكَ علاقةُ ارتباطٍ بين قيمةِ بروكالسيتونين المصل ووجودِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي؟

هل يمكنُ الاعتمادُ على قيمةِ بروكالسيتونين المصل كبديلٍ لبزلِ الحبنِ لدى مرضى التَّشمُّعِ لتشخيصِ أو نفي التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسيُّ: معرفةُ دورِ بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بوجودِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي لدى مرضى التَّشمُّعِ المقبولين في المستشفى.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- تحديدُ أفضلِ عتبةٍ لبروكالسيتونين المصل يمكنها تشخيصُ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.
- مقارنةُ دورِ بروكالسيتونين المصل مع البروتين التفاعلي-C (C-reactive protein) (CRP) في التَّنبُّؤِ بوجودِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.

خامساً: أهميَّةُ البحثِ

يُعدُّ تحليلُ سائلِ الحبنِ جزءاً أساسيَّاً من تشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي. ومعَ ذلكَ، فإنَّ الحصولَ على سائلِ الحبنِ وتحليلَهُ عن طريقِ إجراءِ البزلِ في حدِّ ذاتهِ أمرٌ محفوفٌ بمجموعةٍ من التَّحديَّاتِ. نظراً إلى الوقتِ اللَّازمِ لإجراءِ البزلِ والحاجةِ إلى جهازِ الأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ لتقليلِ مخاطرِ ثقبِ الأمعاءِ، فإنَّ عدداً من الأطبَّاءِ يتردَّدونَ في دمجِ هذا الإجراءِ في ممارساتِ عيادتهم المُزدَحمةِ. بما أنَّ مُعظمَ مرضى التَّشمُّعِ يعانونَ من اعتلالِ الخثارِ ودرجةٍ مُعيَّنةٍ من نقصِ الصُّفيحاتِ، يتردَّدُ عددٌ من الأطبَّاءِ في القيامِ بهذا الإجراءِ على الرُّغمِ من الأدلَّةِ القويَّةِ على سلامةِ البزلِ. وبالتَّالي، نظراً إلى هذهِ التَّحديَّاتِ المُرتبطةِ بالبزلِ التَّشخيصي، من الأهميَّةِ بمكانٍ وجودُ اختبارٍ غيرِ غازٍ ومتاحٍ

على نطاقٍ واسعٍ مع زمنِ تنفيذٍ سريعٍ وحساسيَّةٍ عاليةٍ، يمكنُ أن يساعدَ في تشخيصِ SBP من أجلِ البدءِ المبكّرِ بالعلاجِ وبالتَّالي تحسينِ الإنذارِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ حشديَّةٌ مستقبليَّةٌ (prospective cohort study). شملتِ الدِّراسةُ مرضى التَّشمُّعِ مع حبنٍ من كلا الجنسين المقبولين في شعبِ الإسعافِ، والعنايةِ المشدَّدةِ، والأمراضِ الباطنةِ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شهري تشرين الأوَّل 2022 وأيلول 2023، بعدَ تطبيقِ معاييرِ الاشتمالِ والاستبعادِ التَّاليةِ:

معاييرُ الاشتمالِ:

- العمر 18 سنة فما فوق.
- الاشتباهُ السَّريريُّ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.
- إجراءُ بزلِ الحبنِ وتحليلهِ، وقياسُ بروكالسيتونين وCRP في المصل قبلَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسةِ.

معاييرُ الاستبعادِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.
- المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ التوتر الشَّرياني، أو قصورِ القلبِ، أو الدَّاءِ السُّكري، أو أمراضِ المناعةِ الذَّاتيَّةِ، أو الخباثاتِ.
- المرضى الذينَ يتلقُّون صادَّاتٍ حيويَّةً وقائيَّةً أو أدويةً مُثبِّطةً للمناعةِ.
- المرضى مع التهاب بريتوان جرثومي ثانوي.
- المرضى مع إنتانٍ ناجمٍ عن أخماجٍ جرثوميَّةٍ أخرى.

- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

طريقةُ العمل:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ تشخيصُ التَّشمُّعِ:

استندَ تشخيصُ التَّشمُّعِ إلى خزعةِ الكبدِ أو على مشاركةِ العلاماتِ السَّريريَّةِ والشُّذوذاتِ الكيميائيَّةِ الحيويَّةِ والموجوداتِ الصَّدويَّةِ، ووجودُ دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتُّر البابي بالتَّنظيرِ الهضمي. قُوِّمَ جميعُ المرضى لوجودِ التهاب الكبد B والتهاب الكبد C. اعتُبِرَ التَّشمُّعُ ناجماً عن الكحول في حال تناولِ أكثر من60 غ/يوم للنساء، وأكثر من 80 غ/يوم للرجال لأكثر من 10 سنواتٍ في غيابِ عواملٍ سببيَّةٍ أخرى مثل الأدويةِ أو الأدلَّةِ على الخمجِ الفيروسي. صُنِّفَ المرضى وفقاً لسببِ التَّشمُّعِ إلى أربعةِ مجموعاتٍ:

- تشمُّع بسبب التهاب الكبد B
- تشمُّع بسبب التهاب الكبد C
- تشمُّع كحولي
- تشمُّع ناجمٌ عن المناعةِ الذاتيَّةِ

❖ جمعُ البياناتِ:

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدِّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ من خلالِ التَّواصُلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس
- سببُ التَّشمُّعِ
- تصنيفُ Child-Pugh [4]
- اختلاطاتُ التَّشمُّعِ:
  - الحبن
  - نزف الدوالي
  - الاعتلال الدماغي الكبدي
  - المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّة
- الأعراضُ السَّريريَّةُ
- التَّحاليلُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ:
  - ناقلة أمين الأسبارتات (aspartate aminotransferase) (AST)
  - ناقلةُ أمين الألانين (alanine aminotransferase) (ALT)
  - البيليروبين الكلي
  - ألبومين المصل
  - زمن البروترومبين (prothrombin time) (PT)
  - نسبةُ التَّطبيعِ الدُّوليَّةُ (international normalized ratio) (INR)
  - الكرياتينين
  - بروكالسيتونين المصل: (المجالُ الطبيعي: 0.5-2.0 نانوغرام/مل)
  - البروتين التفاعلي C (CRP) (المجالُ الطبيعي: 0.5-5 مغ/لتر)

❖ بزلُ الحبنِ وتحليلُ السَّائلِ:

في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين، يُجرى البزلُ روتينيّاً باستخدامِ تقنيَّةٍ عقيمةٍ ويحقَنُ سائلُ الحبنِ في زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ الهوائيَّةِ واللَّاهوائيَّةِ بجانبِ السَّريرِ. بعد ذلكَ، ترسَلُ عيّنةُ السَّائلِ على الفورِ (في غضونِ ساعةٍ واحدةٍ) إلى المَخبرِ لتحليلِ سائلِ الحبنِ، وفقاً لإرشاداتِ الجمعيَّةِ الأمريكيَّةِ للأمراضِ

الإنتانيَّةِ. يُجرَى تحديدُ الجراثيمِ واختبارُ الحساسيَّةِ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وفقاً للبروتوكولِ القياسي. بناءً على نتائجِ تعدادِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدةِ النُّوى (polymorphonuclear) (PMN) لسائلِ الحبنِ ونتائجِ الزَّرعِ، صُنِّفَ المرضى إلى أربعِ مجموعاتٍ [18]:

- SBP التَّقليدي: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء ≤500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي إيجابي.
- SBP سلبيُّ الزَّرعِ: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء ≤500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ لكن الزَّرعَ الجرثوميَّ سلبيٌّ.
- تجرثمُ الحبنِ (bacterascites): كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء >500/مم^3 وPMN < 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي إيجابي أو تلوين غرام إيجابي.
- الحبنُ العقيمُ: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء >500/مم^3 وPMN < 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي سلبي.

يُعرَّفُ التَّلوُّثُ بأنَّهُ عزلُ جراثيمٍ غيرِ مُمرضةٍ من زرعِ سائلِ الحبنِ. لغرضِ هذهِ الدِّراسةِ، قامَ الباحثونَ بتضمينِ SBP التقليدي، وSBP سلبي الزَّرعِ، وتجرثمِ الحبنِ ضمنَ فئةِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي. أجريَ أيضاً تحليلٌ لمجموعةٍ فرعيَّةٍ من "الحبنِ الغني بالعدلاتِ" والتي شملت SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرعِ.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ Abd-Almaged وزملائهِ [20]

عنوانُ الدِّراسةِ:

The Utility of Serum Procalcitonin Measurement in the Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Liver Cirrhosis patients

وهي دراسةُ حالة-شاهد مقطعيَّةٌ مستعرضةٌ أجراها Khaled H. Abd-Almaged وزملاؤهُ في مصر ونُشرَت في عام 2021 في مجلَّةِ The Egyptian Journal of Hospital Medicine.

كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تحديدُ مدى فائدةِ قياسِ مستوياتِ بروكالسيتونين في المصلِ لدى المرضى المصابينَ بالتَّشمُّعِ والحبنِ لتشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP).

شملتِ الدِّراسةُ 90 مريضاً بتشخيصِ التَّشمُّعِ. قُسِّمَ المرضى إلى ثلاثِ مجموعاتٍ: ضمَّتِ المجموعةُ الأولى 30 مريضاً مصاباً بالتَّشمُّعِ والحبنِ ممَّن شُخِّصَت إصابتهم بـــ SBP، وضمَّتِ المجموعةُ الثَّانيةُ 30 مريضاً مصاباً بالتَّشمُّعِ والحبنِ بدونِ SBP، وضمَّتِ المجموعةُ الثَّالثةُ 30 مريضاً مصاباً بالتَّشمُّعِ بدونِ الحبنِ كمجموعةِ شاهدٍ.

في النَّتائجِ، كانت مستويات بروكالسيتونين في المصل لدى المرضى المصابينَ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (المجموعةُ الأولى) أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى مع حبنٍ عقيمٍ (المجموعةُ الثَّانيةُ) ومرضى التَّشمُّعِ بدونِ حبن (المجموعةُ الثَّالثةُ) (P<0.001). من أجلِ التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي عندَ مرضى التَّشمُّعِ، كان لبروكالسيتونين المصل عندَ العتبةِ 0.315 نانوغرام/مل حساسيَّةٌ 87% ونوعيَّةٌ 97%، في حين كانَ للبروتين التفاعلي C (CRP) في المصل عندَ العتبةِ 16 مغ/لتر حساسيَّةٌ 76% ونوعيَّةٌ 90%.

خلصت الدّراسةُ إلى أنَّهُ عندَ مرضى التَّشمُّعِ، يبدو أنَّ مستويات بروكالسيتونين المصل تُوفِّرُ دقَّةً تَشخيصيَّةً مُرضيَةً في تشخيصِ SBP، مع عتبةٍ مُقترَحةٍ قدرُها 0.315 نانوغرام/مل. هناكَ حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدّراساتِ لتحديدِ الاستخدامِ واسعِ النِّطاقِ لبروكالسيتونين المصل كمؤشِّرٍ لالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي سريريّاً.

2- دراسةُ Wu وزملائِهِ [21]

عنوانُ الدّراسةِ:

The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis

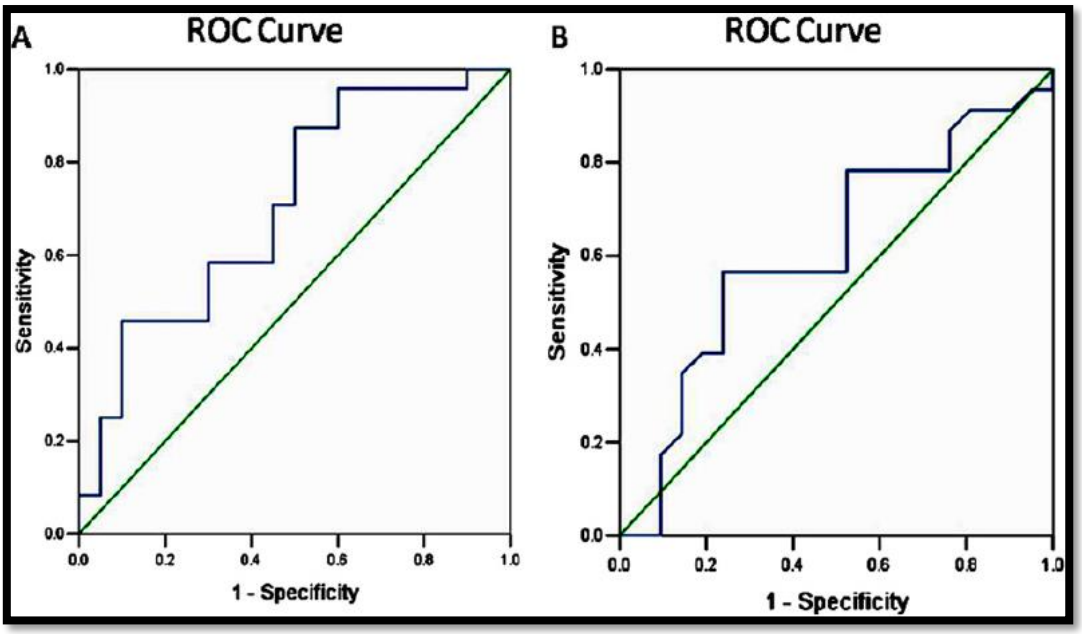
وهي دراسةٌ راجعةٌ أجراها Hongli Wu وزملاؤُه في الصّين ونُشرَت في عام 2016 في مجلَّةِ Pakistan Journal of Medical Sciences. كانَ الهدفُ من الدّراسةِ هو تحديدُ دورِ بروكالسيتونين والبروتين التفاعلي C (CRP) في المصلِ في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي عندَ المرضى الذين يعانون من التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ.

شملتِ الدّراسةُ ما مجموعهُ 88 مريضاً يعانونَ من التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ، كان 40 مريضاً مصاباً بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي وكان لدى 48 مريضاً زرعٌ سلبيٌّ لسائلِ الحبنِ. أُجريَت الزُّروعاتُ الجرثوميَّةُ، وتعدادُ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاء في سائلِ الحبنِ، وقياساتُ CRP وبروكالسيتونين المصل قبلَ استخدامِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ. استُخدمَ منحنى خاصيَّة تشغيلِ المُستقبِل (receiver operating characteristic) (ROC) لتقويمِ الأداءِ التَّشخيصي لمستوياتِ بروكالسيتونين المصل.

في النَّتائجِ، كانت مستوياتُ بروكالسيتونين المصل لدى مرضى التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ الذين يعانونَ من التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بمرضى التَّشمُّعِ المتقدِّمِ مع زرعٍ سلبيٍّ لسائلِ

الحبنِ. كانت العتبةُ المثاليَّةُ لبروكالسيتونين المصل لتشخيصِ SBP هي 0.78 نانوغرام/مل، حيث كانتِ الحساسيَّةُ 77.5% والنَّوعيَّةُ 60.4%. كانتِ المساحةُ تحت المنحنى (area under curve) (AUC) 0.706 (الشكل 1). ارتبطَ مستوى بروكالسيتونين المصل ارتباطاً مُهمَّاً إحصائيَّاً مع تعدادِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ في سائلِ الحبنِ (r=0.404، P<0.01). ومعَ ذلكَ، لم يكن هناكَ فرقٌ كبيرٌ في مستوى CRP المصلي بين مرضى التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ الذين يعانونَ من التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي والمرضى مع زرعٍ سلبيٍّ لسائلِ الحبنِ.

خلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّهُ وفقاً لهذهِ النَّتائجِ، يبدو أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين المصل توفِّرُ دقَّةً تشخيصيَّةً مُبكِّرةً لدى مرضى التَّشمُّعِ المُتقدِّم الذين يعانون من التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي.



الشكل (1): منحني ROC لدور كلٍّ من بروكالسيتونين المصل (A) وCRP (B) في تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي في دراسةِ Wu وزملائهِ [21]

3- دراسةُ Estakhri وزملائِه [22]

عنوانُ الدّراسةِ:

Diagnostic value of serum procalcitonin level in the diagnosis of the spontaneous bacterial peritonitis

وهي دراسةٌ مقطعيَّةٌ–مستعرضةٌ أجراها Rasoul Estakhri وزملاؤُه في إيران ونُشِرَت في عام 2020 في مجلَّةِ Immunopathologia Persa. كان الهدفُ من الدِّراسةِ هو تحديدُ القيمةِ التَّشخيصيَّةِ لبروكالسيتونين والبروتين التفاعلي C (CRP) في المصلِ في التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي.

شملتِ الدِّراسةُ 120 مريضاً مُصاباً بالتَّشمُّعِ مع تشخيصٍ مُحتَملٍ لـــ SBP. أُخِذت عيّناتٌ من المصلِ وسـائلِ الحبنِ من المريض قبلَ البدءِ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ. تمَّ قياسُ مُشـعراتِ سـائلِ الحبنِ ومسـتوياتِ بروكالسيتونين، وCRP، وكريَّاتِ الدَّمِ البيضـاءِ في الدَّمِ وقُوَمَ الدَّورُ التَّشخيصـيُّ لكلٍّ من بروكالسيتونين المصل وCRP.

في النَّتائجِ، من بين 120 مريضـاً، تأكَّدُ تشـخيصُ SBP لدى 59.16%. من أجلِ تشـخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، كانَ لبروكالسـيتونين المصـل عندَ العتبةِ 0.8 نانوغرام/مل حسـاسـيَّةٌ 90.91% ونوعيَّةٌ 91.5% وكانَ لـــ CRP عندَ العتبةِ 10.5 مغ/لتر حسـاسـيَّةٌ 86.11% ونوعيَّةٌ 81.25%. مع الأخذِ في الاعتبارِ أنَّ كلّاً من مسـتوى بروكالسـيتونين المصـل الأعلى من 0.8 نانوغرام/مل وCRP الأعلى من 10.5 مغ/لتر معاً، كان له حساسيَّةٌ 96.87% ونوعيَّةٌ 83.92% في اكتشافِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي في مرضى التَّشمُّعِ.

خلُصَـت الدِّراسـةُ أنَّهُ يمكنُ لمسـتوياتِ بروكالسـيتونين وCRP في المصـلِ التَّنبُّؤُ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في مرضى التَّشمُّعِ، وكان مستوى بروكالسيتونين المصل هو الأكثرُ حساسيَّةً ونوعيَّةً. وعندَ أخذِ كلا المشعرين في الاعتبارِ، تزدادُ الحساسيَّةُ، ولكن تتناقصُ النَّوعيَّةُ. يمكنُ استخدامُ مستوياتِ كلٍّ من بروكالسيتونين وCRP في المصلِ كطريقةٍ غيرِ غازيةٍ مقارنةً بتحليلِ سائلِ الحبنِ في تشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في مرضى التَّشمُّعِ.

4- دراسةُ Saleh وزملائهِ [23]

عنوانُ الدّراسةِ:

Impact of Serum and Ascetic Fluid Procalcitonin on Diagnosis and Outcome of Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis

وهي دراسةٌ استباقيَّةٌ تحليليَّةٌ أجراها Ahmed Saleh وزملاؤُهُ في مصر ونُشِرَت في عام 2022 في مجلَّةِ The Egyptian Journal of Hospital Medicine. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ تأثيرِ بروكالسيتونين المصلِ وسائلِ الحبنِ على تشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي وتحسينِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ.

شملتِ الدِّراسةُ 55 مريضاً يعانونَ من التَّشمُّعِ والحبنِ، 25 منهم يعانون من التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي و30 مريضاً آخرين لا يعانونَ من إنتانٍ جرثوميٍّ. خضعَ جميعُ المرضى لتقويمٍ سريريٍّ وقياسِ بروكالسيتونين في المصلِ وسائلِ الحبنِ.

في النَّتائجِ، كان متوسِّطُ العمرِ 60.4 ± 10.2 سنةً في مرضى SBP و61.3 ± 10.6 سنةً في المرضى بدونِ SBP. لم يكن هناكَ فروقٌ ذاتُ دلالةٍ إحصائيَّةٍ بين المجموعتين فيما يتعلَّقُ بالعمرِ، والجنسِ، وتواترِ الإصابةِ بالدَّاءِ السُّكري. كان متوسِّطُ مستوى بروكالسيتونين المصل وسائلِ الحبنِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً عندَ مرضى SBP مقارنةً بالمرضى بدونِ SBP. مع كلِّ زيادةٍ بمقدارِ وحدةٍ واحدةٍ في كلٍّ من بروكالسيتونين المصل وسائلِ الحبنِ، يزدادُ خطرُ SBP بمقدار 1.01.

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى وجودِ ارتفاعٍ ملحوظٍ في مستوى بروكالسيتونين في كلٍّ من المصل وسائلِ الحبنِ عندَ مرضى التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي مع حساسيَّةٍ، ونوعيَّةٍ، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ، وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ مرتفعةٍ. يظلُّ تحليلُ سائلِ الحبنِ وتعدادُ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ مُتعدِّدةِ الأشكالِ هو المعيارُ القياسيُّ الأساسيُّ لتشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي.

5- دراسةُ Verma وزملائهِ [18]

عنوانُ الدّراسةِ:

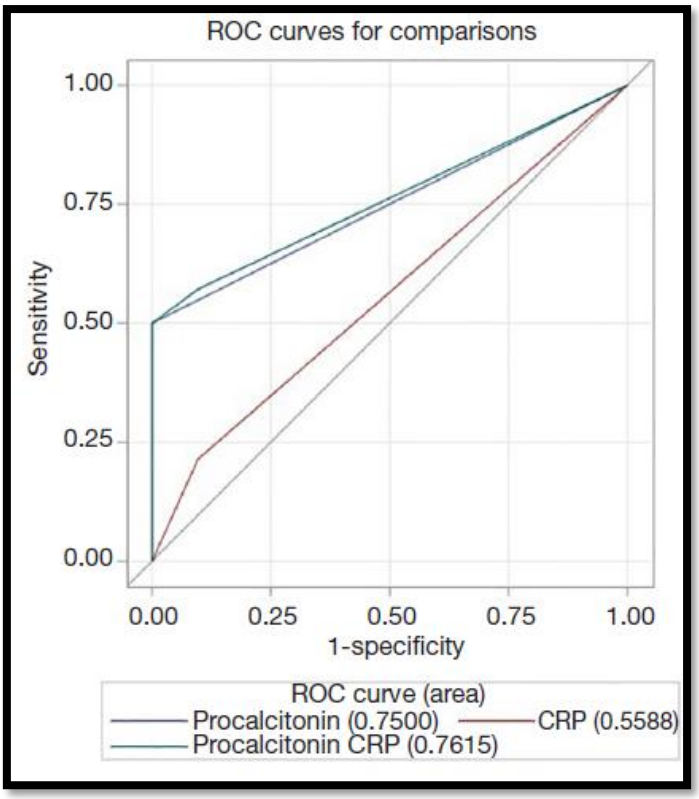
Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ استباقيَّةٌ أجراها Rajanshu Verma وزملاؤُهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ ونُشِرَت في عام 2022 في مجلَّةِ Translational Gastroenterology and Hepatology. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو توضيحُ دورِ بروكالسيتونين والبروتين التفاعلي C (CRP) في المصلِ في تشخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي لدى مرضى التَّشمُّعِ.

شملتِ الدِّراسةُ 45 مريضاً، وُجِدَ أنَّ 14 مريضاً (31.1%) منهم مصابونَ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي. تمَّ قياسُ العدلاتِ في سائلِ الحبنِ، ومستوياتِ كلٍّ من بروكالسيتونين وCRP في المصلِ قبلَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وتمَّت مقارنةُ هذهِ المُشعراتِ بين المجموعتين. استُخدِمَ منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبِل (ROC) لتقويمِ الدِّقةِ التَّشخيصيَّةِ لبروكالسيتونين وCRP.

في النَّتائجِ، كان متوسِّطُ مستوى كلٍّ من بروكالسيتونين المصل، وCRP في المصل، والعدلاتِ في سائلِ الحبن أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مجموعةِ SBP. من أجلِ تشخيصِ SBP، كانت المساحةُ تحت المنحني (AUC) لبروكالسيتونين المصل 0.75 (العتبة > 2 نانوغرام/مل)، ولـــ CRP 0.55 (العتبة > 3 مغ/لتر)، ولمشاركةِ بروكالسيتونين مع CRP 0.76 (الشكل 2).

خَلُصت الدِّراسةُ إلى أنَّهُ يمكنُ استخدامُ بروكالسيتونين المصل كواسمٍ حيويٍّ غيرِ غازٍ مساعدٍ في تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي بدرجةٍ عاليةٍ من الدِّقَّةِ في مرضى التَّشمُّعِ. لا يبدو أنَّ إضافةَ CRP تزيدُ بشكلٍ كبيرٍ من دقَّةِ تشخيصِ بروكالسيتونين المصل.



الشكل (2): منحني ROC لدور كلٍّ من بروكالسيتونين المصل، وCRP، ومشاركتهما معاً في تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي في دراسةِ Verma وزملائهِ [18]

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، التَّشمُّعُ، مظاهرهُ السَّريريَّةُ والتَّشخيصُ:** ويتحدَّثُ عن تعريفِ المرضِ ووبائيَّاتِ انتشارِهِ وعبئِهِ على الصَّحَّة. يتحدَّثُ الفصلُ أيضاً عن التَّظاهراتِ السَّريريَّةِ للتَّشمُّعِ من ناحيةِ الأعراضِ وموجوداتِ الفحصِ السَّريري، وعن الموجوداتِ المخبريَّةِ والتَّصويريَّةِ، والتَّشخيصِ.
- **الفصلُ الثَّاني، اختلاطاتُ التَّشمُّعِ والإنذارُ:** يتحدَّثُ بشكلٍ مفصَّلٍ عن اختلاطاتِ التَّشمُّعِ وعن المشعراتِ الإنذاريَّةِ في التَّشمُّعِ والنَّماذجِ التنبؤيَّةِ مثلَ مشعرِ Child–Pugh ومشعرِ MELD.
- **الفصلُ الثَّالثُ، التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي:** يتحدَّثُ عن المرضِ وإنذارِهِ ويشرحُ الآليَّةَ الإمراضيَّةَ في حدوثِهِ. كذلكَ يعرضُ الفصلُ عواملَ الخطر لحدوثِهِ ومظاهرَهُ السَّريريَّةَ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، تشخيصُ وعلاجُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي:** يعرضُ الفصلُ نظرةً عامَّةً عن المقاربةِ التَّشخيصيَّةِ، وطريقةِ الحصولِ على عيِّنةِ سائلِ الحبنِ والتَّحاليلِ المخبريَّةِ والميكروبيولوجيَّةِ التي تُجرَى على السَّائلِ. يشرحُ الفصلُ تفسيرَ النتائجِ المخبريَّةِ وأنواعَ (متغايراتِ) التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي وتمييزِهِ عن التهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي. كذلكَ، يعرضُ الفصلُ تفاصيلَ علاجِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.
- **الفصلُ الخامسُ، بروكالسيتونين المصلِ والمرضُ الكبديُّ:** يتحدَّثُ الفصلُ عن العلاقةِ بين المرضِ الكبدي المتقدِّمِ وإنتاجِ بروكالسيتونين، ومستوياتِهِ المصليَّةِ، وأسبابِ ارتفاعِ مستوياتِهِ. يعرضُ الفصلُ أيضاً تطبيقاتِ استخدامِ بروكالسيتونين في أمراضِ الكبدِ المتقدِّمةِ كدورِهِ الإنذاري والتَّشخيصي ومحدوديَّةِ بروكالسيتونين كواسمٍ حيويٍّ.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراسةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتَهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصميمَ الدِّراسةِ، وعيِّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشتمالِ والاستبعادِ، وطريقةَ

العملِ وكذلكَ الدِّراسةَ الإحصائيَّةَ المُتَّبعَةَ ونموذجَ الموافقةِ المُستنيرةِ والاستمارةَ التي استُخدِمت في البحث).

- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، المُناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ أو العيوبِ في الدِّراسةِ والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظري

يتكوَّن هذا البابُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** التَّشمُّعُ، مظاهرهُ السَّريريَّةُ والتَّشخيصُ
- **الفصلُ الثَّاني:** اختلاطاتُ التَّشمُّعِ والإنذارُ
- **الفصلُ الثالثُ:** التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي
- **الفصلُ الرَّابعُ:** تشخيصُ وعلاجُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي
- **الفصلُ الخامسُ:** بروكالسيتونين المصلِ والمرضُ الكبديُّ

الفصلُ الأوَّلُ: التَّشمُّعُ، مظاهرهُ السَّريريَّةُ والتَّشخيصُ

1-1-مقدّمةٌ:

يُمثِّلُ التَّشـــمُّعُ مرحلةً مُتأخِّرةً من تليُّفٍ كبديٍّ مُترقٍّ يَتميَّزُ بتَخرُّبِ بُنيَةِ الكبدِ الطَّبيعيَّةِ وتَحوُّلِها إلى عُقيداتٍ غيرِ طبيعيَّةٍ بُنيَوِيَّاً. يُعدُّ التَّشـــمُّعُ غيرَ عكوسٍ في مراحلهِ المُتقدِّمةِ والتي يكونُ فيها الخَيارُ العَلاجيُّ الوَحيدُ هو زرعُ الكبدِ. ومعَ ذلكَ، فقد وُثِّقَ التَّشـــمُّعُ العَكوسُ (في مراحلهِ الباكرةِ) في عددٍ من الأمراضِ الكبديَّةِ بعدَ علاجِ السَّببِ المُستبطِنِ. قد يحدثُ ترقِّي الأذيَّةِ الكبديَّةِ إلى تَشمُّعٍ على مدى أسابيعَ إلى سنواتٍ. في الواقعِ، قد يُعاني مرضى التهاب الكبد C من التهابِ كبدٍ مزمنٍ لمُدَّةٍ تَصِلُ إلى 40 سنةً قبلَ أن يَتطوَّرَ لديهم تَشمُّعٌ [1].

التَّشمُّعُ هو سببٌ مُتزايدٌ للمراضةِ والوفيَّاتِ في البلدانِ الأكثرِ تَقدُّماً، وهو السَّببُ الرَّابعُ عشرَ من حيثِ الشُّيوعِ للوفاةِ بين البالغين في جميعِ أنحاءِ العالمِ ولكنَّهُ السَّبَبُ الرَّابعُ في وسطِ أوروبا والتَّاسعُ في الولاياتِ المتَّحدةِ [2]، يَنتجُ عن التَّشـــمُّعِ ســـنويَّاً 1.3 مليون حالةِ وفاةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [3]. يُعَدُّ التَّشمُّعُ الاستطبابَ الرَّئيسيَّ لـــ 5500 عمليَّةِ زرعِ كبدٍ كلَّ عامٍ في أوروبا. الأسبابُ الرئيسيَّةُ للتَّشمُّعِ في البُلدانِ المُتقدِّمةِ هي الخمجُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ C، وإدمانُ الكحول، وعلى نحوٍ متزايدٍ، الدَّاءُ الكبديُّ غيرُ الكحوليّ. الخمجُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ B هو السَّـــببُ الأكثرُ شـــيوعاً للتَّشـــمُّعِ في أفريقيا جنوبِ الصَّحراءِ وفي معظمِ أجزاءِ آسيا. يَصعبُ تقويمُ انتشارِ التَّشمُّعِ وربَّمَا يكون أعلى ممَّا قد أُبلِغَ عنهُ، نظراً إلى أنَّ المراحلَ الأوَّليَّةَ غيرُ عرضيَّةٍ وبالتَّالي لا يُشخَّص فيها المرضُ. قُدِّرَ انتشارُ التَّشمُّعِ بـ 0.3% في برنامج المَســحِ الفرنســي، وكان معدَّلُ الحدوثِ الســنوي 15.3 – 132.6 لكلِّ 100 ألف شــخصٍ في الدِّراسات في المملكة المتَّحدةِ والسويد [2].

الحبنُ هو أكثرُ اختلاطاتِ التَّشــمُّعِ شــيوعاً ويترافقُ بمعدَّلِ وفيَّاتٍ ســنويَّةٍ يبلغ 20%. تَتَسـبَّبُ الأخماجُ في نسبةِ وفاةٍ تبلغُ 30% خلالَ شهرٍ واحدٍ و30% أخرى في غضونِ عامٍ واحدٍ. أشيعُ الأخماجِ

تَشـخيصـاً هي التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي، وأخماجُ السَّـبيلِ البولي، وذاتُ الرئةِ، وأخماجُ الجلدِ. تحدثُ دوالي المري في 30 –70% من مرضـى التَّشـمُّعِ، مع خطرِ حدوثِ نزفٍ بنسـبةِ 12% سـنويَّاً. عندما يحدثُ النَّزفُ، قد يكون قاتلاً مع معدَّلِ وفيَّاتٍ لا يقلُّ عن 20% في غضـونِ سـتَّةِ أسـابيعٍ. يعدُّ تطوُّرُ الاعتلال الدَّماغي الكبدي علامةً تُنذِرُ بالسُّوءِ في التَّشـمُّعِ نظراً إلى أنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ المُصـاحبِ لهُ يصلُ إلى 64% في السَّنةِ. من الاختلاطاتِ الأخرى سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ، والذي يُشخَّصُ في أكثر من 70% من الحالات كورمٍ غيرِ قابلٍ للاستئصالِ مع معدَّلِ بقيا سنويَّةٍ يبلغُ 29% بدونِ علاجٍ [24].

2-1-التَّظاهرُ السَّريريُّ للتَّشمُّعِ:

2-1-1- الأعراضُ:

قد يكونُ مرضـى التَّشـمُّعِ المعاوضِ بدونِ أعراضٍ أو قد يُبلغونَ عن أعراضٍ غيرِ نوعيَّةٍ، مثلَ فقدانِ الشَّـهيَّةِ، وفقدانِ الوزنِ، والضَّـعفِ، والتَّعبِ. قد يتظاهرُ مرضـى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ باليرقانِ، والحكَّةِ، وعلاماتِ نزفِ الجهاز الهضـــمي العلوي (الإقياءِ الدَّموي، التغوُّطِ الزِّفتي، التغوُّطِ المُدَمَّى)، وانتفاخٍ في البطنِ من الحبنِ، أو تخليطٍ ذهنيٍّ بســببِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي. قد يعاني مرضـــى التَّشـــمُّعِ من تقلُّصَاتٍ عضليَّةٍ يمكنُ أن تكونَ شديدةً [25].

يجب أن يُسألَ المرضـى عن التَّعبِ، وسـهولةِ التَّكدُّمِ، ووذمةِ الأطرافِ السُّفليَّةِ، والحمَّى، وفقدانِ الوزنِ، والإسـهالِ، والحكَّةِ، وزيادةِ مُحيطِ البطنِ، والتَّخليطِ الذِّهني، أو اضـطِّراباتِ النَّومِ (ربما تشـيرُ إلى اعتلالٍ دماغيٍّ). قد يكونُ سـببُ الإسـهال لدى مرضـــى التَّشـمُّعِ متعدِّدَ العواملِ (على سـبيل المثال، التَّغيُّراتُ في حركـةِ الأمعـاءِ الدَّقيقـةِ، وفرطُ النُّمو الجرثومي في الأمعـاءِ الدَّقيقـةِ، والتَّغيُّراتُ في نفوذيَّـةِ الأمعاءِ ونقصِ الحمضِ الصَّفراوي) [26].

عندَ النِّسـاءِ، يكونُ انقطاعُ الإباضـةِ المُزمنُ شـائعاً، والذي قد يَظهرُ على شـكلِ انقطاعِ الطَّمثِ أو نزفٍ طمثيٍّ غيرِ مُنتظَمٍ. قد تكونُ بعضُ الشُّـــذوذاتِ ناتجةً عن اختلافاتٍ في مســـتوياتِ هرموناتِ

التُّستوستيرون، والإستراديول، والبرولاكتين، والهرمونِ المُلَوتِن في مريضاتِ التَّشمُّعِ مقارنةً بالشّواهدِ [26].

قد يُصابُ مرضى التَّشمُّعِ الرِّجالُ بقصورِ الغددِ التَّناسليَّةِ. يتجلَّى ذلكَ في الضَّعفِ الجنسي، والعقمِ، وفقدانِ الدَّافعِ الجنسي، وضمورِ الخصيةِ [26].

قد يعاني مرضى التَّشمُّعِ أيضاً من مجموعةٍ متنوّعةٍ من العلاماتِ والأعراضِ التي تعكسُ الدَّورَ المحوريَّ للكبدِ في توازنِ عددٍ من وظائفِ الجسمِ المُختلفةِ. إضافةً إلى ذلكَ، قد يكونُ لديهم مظاهرٌ تتعلَّقُ بالسَّببِ الكامنِ وراءَ التَّشمُّعِ مثلَ وجودِ الغلوبولياناتِ القريَّةِ في الدَّمِ (cryoglobulinemia) النَّاتجِ عن التهابِ الكبدِ C، أو الدَّاءِ السُّكري واعتلالِ المفاصلِ في مرضى داءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ، أو الأمراضِ المناعيَّةِ الذَّاتيَّةِ خارجَ الكبدِ (مثلَ فقرِ الدَّمِ الانحلالي أو التهابِ الدَّرقِ) في مرضى التهابِ الكبدِ المناعي الذَّاتي [26].

2-1-2- الفحصُ السَّريريُّ:

وُصِفَ عددٌ من الموجوداتِ الجسديَّةِ في مرضى التَّشمُّعِ، بما في ذلكَ اليرقانُ، والعنكبوتُ الوعائيُّ، والتَّثدي، والحبنُ، وضخامةُ الطُّحالِ، والحمامى الرَّاحيَّةُ، وتبقرُطُ الأصابعِ، والارتعاشُ الخافقُ.

- **انخفاضُ ضغطِ الدَّمِ:** مع تقدُّمِ التَّشمُّعِ، غالباً ما يُعاني المرضى من انخفاضٍ في متوسّطِ ضغطِ الدَّمِ. يسهمُ الانخفاضُ في الضَّغطِ الشَّرياني الوَسطي في تطوُّرِ المُتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ وهي مؤشِّرٌ مُهمٌّ للبقيا [27].
- **الموجوداتُ الجلديَّةُ:** كثيراً ما يُطوِّرُ مرضى التَّشمُّعِ اليرقانَ والعنكبوتَ الوعائيَّ. اليرقانُ هو لونٌ أصفرٌ للجلدِ والأغشيةِ المخاطيَّةِ ينتجُ عن زيادةِ البيليروبين في الدَّمِ. عادةً لا يمكنُ اكتشافهُ حتَّى يزيدَ البيليروبين من 2 إلى 3 مغ/دل. قد يَتَسبَّبُ فرطُ بيليروبين الدَّمِ أيضاً في ظهورِ البولِ داكناً [28]. العنكبوتُ الوعائيُّ (spider angiomata) (يُشارُ إليهِ أيضاً باسمِ توسُّعِ الشَّعيراتِ العنكبوتي) عبارةٌ عن آفاتٍ وعائيَّةٍ تتكوَّنُ من شريانٍ مركزي مُحاطٍ بعددٍ من الأوعيةِ الصَّغيرةِ.

توجد في أغلب الأحيانِ على الجذعِ، والوجهِ، والأطرافِ العلويَّةِ. لا تُفهَمُ الآليَّةُ المرضيَّةُ للعنكبوتِ الوعائي بشكلٍ كاملٍ، لكن يُعتَقَدُ أنَّهُ ناتجٌ عن تغيُّراتٍ في استقلابِ الهرموناتِ الجنسيَّةِ. العنكبوتُ الوعائيُّ المُكتَسبُ ليس خاصاً بالتَّشمُّعِ لأنَّهُ يُشاهَدُ أيضاً أثناءَ الحملِ وفي المرضى الذين يعانونَ من سوءِ التَّغذيَةِ الشَّديدِ [28].

- **الموجوداتُ الصَّدريَّةُ:** يُشاهَدُ التَّثدِّي عندَ ما يصلُ إلى ثلثي مرضى التَّشمّعِ. قد يُطوِّرُ الرِّجالُ أيضاً سماتٍ أخرى تعكسُ التَّأنيثَ، مثلَ فقدانِ شعرِ الصَّدرِ أو الإبطِ وانعكاسِ نمطِ شعرِ العانةِ الذَّكري الطَّبيعي. يُعرَّفُ التَّثدي من النَّاحيةِ النَّسيجيَّةِ على أنَّهُ تكاثرٌ حميدٌ للأنسجةِ الغديَّةِ للثدي الذَّكري ويُشخَّصُ عندَ الفحصِ على أنَّهُ كتلةٌ مجسوسةٌ من الأنسجةِ (عادةً ما تكونُ أسفلَ الحلمةِ) [26].
- **الموجوداتُ البطنيَّةُ:** تشملُ الموجوداتُ بفحصِ البطنِ ضخامةَ الكبدِ، وضخامةَ الطُّحالِ، والحبنَ، ورأسَ المدوسة (caput medusae)، ونفخةَ Cruveilhier–Baumgarten.
  - الحبن (ascites): هو تراكمُ السَّوائلِ في جوفِ البريتوانِ. تشملُ الموجوداتُ الجسديَّةُ في مرضى الحبن انتفاخَ البطنِ، وموجةَ السَّوائلِ، وأصميَّةَ الخاصرةِ بالقرعِ. دقَّةُ الموجوداتِ الجسديَّةِ متغيِّرةٌ، تعتمدُ جزئيَّاً على كميَّةِ السَّوائلِ الموجودةِ، والتَّقنيَّةِ المُستخدَمةِ لفحصِ المريضِ، والسِّياقِ السَّريري (على سبيل المثال، قد يكونُ الكشفُ أكثرَ صعوبةً في المرضى البُدناءِ). في إحدى الدِّراساتِ، كان غيابُ أصميَّةِ الخاصرةِ هو المؤشِّرُ الأكثرُ دقَّةً لاستبعادِ الحبنِ، وكان احتمالُ وجودِ الحبن أقلَّ من 10% في هؤلاءِ المرضى. ومع ذلكَ، يجب أن يكونَ هناك ما يقربُ من 1500 مل من السَّوائلِ للكشفِ عن أصميَّةِ الخاصرةِ [26].
  - ضخامةُ الكبدِ: قد يتضخَّمُ الكبدُ المُتشمِّعُ أو يكون بحجمهِ الطَّبيعي أو صغيراً. في حينِ أنَّ وجودَ كبدٍ مجسوسٍ قد يشيرُ إلى مرضٍ كبدي، فإنَّ الكبدَ غيرَ المجسوسِ لا يَستبعدُ.

عندما يكونُ مجسوساً، يكونُ للكبدِ المُتَشمّعِ قوامٌ ثابتٌ وعقيديٌّ. الكبدُ هو أكبرُ عضوٍ داخليٍّ في الإنسانِ ويمتدُّ عادةً من 21 إلى 23 سم أفقيّاً و14 إلى 17 سم عموديّاً. يختلفُ حجمُ الكبدِ الطَّبيعي وفقاً للجنسِ، والطُّولِ، وهيئةِ الجسمِ [26].

- ضخامةُ الطُّحال: شائعةٌ، خاصَّةً في مرضى التَّشمُّعِ غيرِ الكحولي. يُعتقَدُ أنَّهُ ناتجٌ بشكلٍ أساسيٍّ عن احتقانِ اللُّبِ الأحمرِ النَّاجمِ عن ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. ومع ذلكَ، لا يرتبطُ حجمُ الطُّحالِ بشكلٍ جيّدٍ بالضُّغوطِ البابيَّةِ، ممَّا يشيرُ إلى تورّطِ عواملٍ أخرى [26].
- رأسُ المِدوسَةِ (caput medusae): عادةً ما تَصُبُّ أوردةُ جدارِ البطنِ السُّفلي في النِّظامِ الحرقفي الفخذي، بينما تَصُبُّ أوردةُ جدارِ البطن العلوي في أوردة جدارِ الصَّدرِ والإبطِ. عندما يحدثُ ارتفاعٌ في ضغطِ الدَّمِ البابي نتيجةً للتَّشمُّعِ، قد ينفتحُ الوريدُ السِّريُّ، الذي عادةً ما يُطمَسُ في بدايةِ العمرِ. يتمُّ تحويلُ الدَّمِ من الجهازِ الوريدي البابي عبرَ الأوردةِ حولَ السُّرَّةِ إلى الوريدِ السري وفي النِّهايةِ إلى أوردةِ جدارِ البطنِ، ما يجعلُها بارزةً.

- **الموجوداتُ العصبيَّةُ:** يُلاحَظُ الارتعاشُ الخافقُ (asterixis) في المرضى الذين يعانون من الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي. يمكن أيضاً رؤيةُ الارتعاشِ الخافقِ في المرضى الذين يعانون من اليوريميا وقصورِ القلبِ الحادِّ [26].

3-1-النَّتائجُ المخبريَّةُ:

يمكنُ مشاهدةُ عددٍ من الشُّذوذاتِ المخبريَّةِ في التَّشمُّعِ، وقد تكون الشُّذوذاتُ المخبريَّةُ أوَّلَ مُؤشِّرٍ على إصابةِ المريضِ بالتَّشمُّعِ. تشملُ الشُّذوذاتُ الشَّائعةُ ارتفاعَ مستوى بيليروبين الدَّمِ، ومستوياتِ ناقلاتِ الأمينِ غيرِ الطَّبيعيَّةِ، وارتفاعَ نسبةِ الفوسفاتازِ القلويَّةِ/غاما-غلوتاميل ترانسببتيداز، وتطاولَ زمنِ البروثرومبين/ارتفاعَ نسبةِ التَّطبيعِ الدَّوليَّةِ (INR)، ونقصَ صوديومِ الدَّمِ، ونقصَ الصُّفيحاتِ.

3-1-1- اختباراتُ وظائفِ الكبدِ:

على الرُّغمِ من استخدامِ مُصطَلحِ "اختباراتِ وظائفِ الكبدِ" "liver function tests" (LFTs) بشكلٍ شـائعٍ، إلَّا أنَّهُ غيرُ دقيقٍ لأنَّ عدداً من الاختباراتِ التي تعكسُ صِـحَّةَ الكبدِ ليسـتَ مقاييسـاً مباشـرةً لوظائفهِ. تشـملُ المقاييسُ المخبريَّةُ الأكثرُ شـيوعاً المُصـنَّفةُ على أنَّها اختباراتُ وظائفِ الكبد (LFTs) الاختباراتِ الإنزيميَّةَ (بشـكلٍ أسـاسـيٍّ ناقلاتِ الأمينِ المصـليَّةِ، والفوسـفاتازِ القلويَّةِ، وغامًا غلوتاميل ترانسـببتيداز)، وبيليروبين المصـل، واختباراتِ الوظيفةِ التصـنيعيَّةِ (تركيز ألبومين المصـل وزمن البروثرومبين).

- **ناقلاتُ الأمين:** عادةً ما تكونُ ناقلةُ أمينِ الأسـبارتات (AST) وناقلةُ أمينِ الألانين (ALT) مرتفعةً ارتفاعاً متوسّطاً في مرضـى التَّشمُّعِ. غالباً ما تكونُ AST مرتفعةً أكثر من ALT. ومعَ ذلكَ، لا تستبعدُ مستوياتُ ناقلاتِ الأمينِ الطَّبيعيَّةُ تشخيصَ التَّشمُّعِ. في معظمِ أشكالِ التهابِ الكبدِ المزمنِ، بخلافِ المرضِ الكبدي الكحولي، تكونُ نسـبةُ AST إلى ALT أقلَّ من واحد. ومعَ ذلكَ، مع ترقِّي التهابِ الكبدِ المزمنِ إلى تشمُّعٍ، قد تنعكسُ نسبةُ AST إلى ALT [29].
- **الفوسـفاتازُ القلويَّةُ:** عادةً ما ترتفعُ الفوسـفاتازُ القلويَّةُ في سـياقِ التَّشـمُّعِ، ولكن تكونُ أقلَّ من ضعفينِ إلى ثلاثةِ أضعافِ الحدِّ الطَّبيعيِّ الأعلى. قد تُشاهدُ مستوياتٌ أعلى في المرضـى الذينَ يعانونَ من مرضِ الكبدِ الصَّفراوي المستبطن مثل التهابِ الطُّرقِ الصَّفراويَّة المُصلِّبِ البدئي أو التَّشمُّعِ الصَّفراوي البدئي [29].
- **غامًا-غلوتاميل-ترانسـببتيداز (gamma-glutamyl transpeptidase) (GGT):** ترتبطُ مستوياتُ GGT ارتباطاً جيّداً مع الفوسفاتازِ القلويَّةِ في أمراضِ الكبدِ ولكنَّها غيرُ نوعيَّةٍ. عادةً ما تكونُ مسـتوياتُ GGT أعلى بكثير في أمراضِ الكبدِ المُزمنةِ النَّاجمةِ عن الكحولِ مقارنةً بالأسبابِ الأخرى. قد يكون ذلكَ نتيجةً لـ GGT الكبدي الميكروسومي المُسبَّبِ بالكحولِ أو بسببِ الكحول الذي يؤدّي إلى تسرُّبِ GGT من خلايا الكبدِ [30].

- **البيليروبين:** قد تكونُ مستوياتُ البيليروبين طبيعيَّةً في التَّشمُّعِ المُعاوِضِ. ومعَ ذلكَ، فإنَّها ترتفعُ مع ترقّي التَّشمُّعِ. في مرضى التَّشمُّعِ الصَّفراوي البدئي، يُنبِئُ ارتفاعُ البيليروبين في الدَّمِ بسوءِ الإنذارِ [26].
- **الألبومين:** يُصطَنعُ الألبومين حصرياً في الكبدِ. تنخفضُ مستوياتُ الألبومين مع انخفاضِ الوظيفةِ الاصطناعيَّةِ للكبدِ مع تفاقُمِ التَّشمُّعِ. وبالتَّالي، يمكنُ استخدامُ مستوياتِ ألبومين الدَّمِ للمساعدةِ في تصنيفِ شدَّةِ التَّشمُّعِ. لا يقتصرُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ على أمراضِ الكبدِ، حيث يُشاهَدُ في العديدِ من الحالاتِ الطبيَّةِ الأخرى مثل قصورِ القلبِ أو المتلازمةِ الكلويَّةِ أو اعتلالِ الأمعاءِ المضيعِ للبروتين أو سوءِ التَّغذيةِ [26].
- **زمن البروثرومبين:** تُنتَجُ معظمُ البروتيناتِ المُشاركةِ في عمليَّةِ التَّخثُّرِ في الكبدِ. وبالتَّالي، فإنَّ زمنَ البروثرومبين يعكسُ درجةَ سوءِ الوظيفةِ الاصطناعيَّةِ الكبديَّةِ. يزدادُ زمنُ البروثرومبين مع تضاؤُلِ قدرةِ الكبدِ المتشمِّعِ على اصطناعِ عواملِ التَّخثُّرِ. وبالتَّالي، يرتبطُ تفاقمُ اعتلالُ التَّخثُّرِ مع شدَّةِ الخللِ الكبدي [26].

3-1-2- التَّحاليلُ المصليَّةُ الكيميائيَّةُ:

يُعدُّ نقصُ صوديومِ الدَّمِ شائعاً في مرضى التَّشمُّعِ والحبنِ ويرتبطُ بعدمِ القدرةِ على طرحِ الماءِ الحرِّ. ينتجُ هذا في المقامِ الأوَّلِ عن مستوياتٍ عاليةٍ من إفراز الهرمونِ المضادِّ لإدرارِ البولِ. غالباً ما يُصبِحُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ شديداً مع ترقّي التَّشمُّعِ إلى المرحلةِ النِّهائيَّةِ من المرضِ الكبدي. مع تفاقُمِ التَّشمُّعِ، قد يُصابُ المرضى بالمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ، مع ارتفاعٍ تدريجيٍّ في كرياتينين المصل [31].

3-1-3- الشُّذوذاتُ الدَّمويَّةُ:

عادةً ما يعاني مرضى التَّشمُّعِ من عددٍ من الشُّذوذاتِ الدَّمويَّةِ، بما في ذلكَ درجاتٌ متفاوتةٌ من قلَّةِ الكريَّاتِ البيضِ. قلّةُ الصُّفيحاتِ هي الشُّذوذُ الدَّمويُّ الأكثرُ شيوعاً، بينما يتطوَّرُ نقصُ الكريَّاتِ

البيضِ وفقرُ الدَّم لاحقاً في مسارِ المرضِ [32]. تنتجُ قلَّةُ الصُّفيحاتِ بشكلٍ رئيسيٍّ عن ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي مع الضَّخامةِ الطُّحاليَّةِ الاحتقانيَّةِ المُصاحبةِ. يمكن أن تؤدّي ضخامةُ الطُّحالِ إلى عزلٍ مؤقَّتٍ لما يصل إلى 90% من كتلةِ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ في الدَّورانِ الدَّموي. ومعَ ذلكَ، من غيرِ الشَّائعِ أن ينخفضَ عددُ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ إلى أقلَّ من 50000/مل، وما لم يكن هناكَ اختلاطٌ باعتلالِ تخثُّرٍ مرافقٍ، نادراً ما يشكِّلُ مشكلةً سريريَّةً [32]. قد يساهِمُ انخفاضُ مستويات الثرومبوبويتين أيضاً في قلَّةِ الصُّفيحاتِ. عادةً ما يكونُ فقرُ الدَّمِ مُتعدِّدَ العواملِ في الأصلِ، قد يسهمُ فقدانُ الدَّمِ المعدي المعوي الحادُّ والمزمنُ، ونقصُ حمض الفوليك، والسُّميَّةُ المباشرةُ بسببِ الكحولِ، وفرطُ الطُّحاليَّةِ، وتثبيطُ نقي العظمِ (كما هو الحال في فقر الدم اللَّا تنسُّجي المرتبطِ بالتهابِ الكبدِ)، وفقرُ الدَّمِ النَّاتجِ عن الأمراضِ المزمنةِ (الالتهاب)، وانحلالُ الدَّمِ. تنتجُ قلَّةُ الكريَّاتِ البيضِ وقلَّةُ العدلاتِ عن فرطِ الطُّحاليَّةِ [32].

4-1-دراساتُ التَّصويرِ:

عادةً ما تُطلَبُ دراساتُ تصويرِ البطن في المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بالتَّشمُّعِ، على الرُّغمِ من أنَّ التَّصويرَ الشُّعاعيَّ وحدهُ ليسَ حسَّاساً بشكلٍ كافٍ أو نوعيَّاً لتشخيصِ التَّشمُّعِ. يجبُ النَّظرُ إلى النَّتائجِ في ضوءِ علاماتِ التَّشمُّعِ الأخرى، مثل الفحص السَّريري أو نتائجِ الفحوصِ المخبريَّةِ.

4-1-1-التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ:

يُستخدَمُ التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ روتينيَّاً أثناءَ تقويمِ التَّشمُّعِ. هو إجراءٌ غيرُ غازٍ، وجيّدُ التَّحمُّلِ، ومتوفِّرٌ على نطاقٍ واسعٍ، ويقدِّمُ معلوماتٍ قيّمةً. في التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ، قد يظهرُ الكبدُ صغيراً وعُقيديَّاً. تتوافقُ عُقيديَّةُ السَّطحِ وزيادةُ الصَّدويَّةِ مع مناطقٍ ذاتِ مظهرٍ غيرِ مُنتَظمٍ مع التَّشمُّعِ، ولكن يمكنُ رؤيتُها أيضاً مع التَّنكُّسِ الدُّهني الكبدي. عادةً ما يكونُ هناكَ ضمورٌ في الفصِّ الأيمنِ وضخامةٌ في الفصِّ المُذنَّبِ أو الفص الأيسرِ. حاولَ الباحثونَ استخدامَ نسبةِ عرضِ الفصِّ المذنَّبِ إلى عرضِ الفصِّ الأيمنِ كمعيارٍ صدويٍّ لتشخيصِ التشمُّعِ. ومع ذلكَ، فإنَّ الحساسيَّةَ ضعيفةٌ [33]. في إحدى

الدِّراساتِ التي أُجريَت على الأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ عاليةِ الدِّقَّةِ في المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بالتَّشمُّعِ والذين خضعوا لخزعةِ الكبدِ، كانت حساسيَّةُ الأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ 91% والنَّوعيةُ 94% للتَّشخيصِ [34]. يمكنُ أيضاً استخدامُ التَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ كاختبارِ مسحٍ لسرطانِ الخلايا الكبديَّةِ وارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. يعدُّ التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ مفيداً أيضاً في الكشفِ عن ضخامةِ الطُّحالِ والحبنِ وخثارِ وريدِ البابِ [33] [34].

4-1-2- التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ (computed tomography) (CT):

لا يُستخدَمُ التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ روتينيّاً في تشخيصِ وتقويمِ التَّشمُّعِ. يوفِّرُ معلوماتٍ مماثلةً للتَّصويرِ الصَّدوي، ولكن على حسابِ التَّعرُّضِ للإشعاعِ والمادةِ الظَّليلةِ. تشيرُ موجوداتُ CT مثلَ العقيداتِ الكبديَّةِ، أو ضمورِ الفصِّ الأيمنِ، أو ضخامةِ الفصِّ المذنَّبِ أو الفصِّ الأيسرِ، أو الحبن، أو الدَّوالي إلى وجودِ التَّشمُّعِ، لكنَّها ليست مشخِّصةً [35].

4-1-3- التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي:

دورُ التَّصويرِ بالرَّنينِ المغناطيسي (magnetic resonance imaging) (MRI) في تشخيصِ التَّشمُّعِ غيرُ واضحٍ. على الرُّغمِ من الحماسِ الكبيرِ حولَ إمكاناتِ MRI في تقويمِ مرضى التَّشمُّعِ، إلَّا أنَّ استخدامَهُ محدودٌ بسببِ التَّكلفةِ وضعفِ التَّحمُّلِ للفحصِ من قبل بعضِ المرضى وإمكانيَّةِ الحصولِ على المعلومات التي يُوفِّرها MRI عبرَ وسائلٍ أخرى. يُفيدُ بعضُ المؤلِّفين أنَّ MRI يمكن أن يُشخِّصَ التَّشمُّعَ بدقَّةٍ ويرتبطُ مع شدَّتهِ. وجدت إحدى الدِّراساتِ أنَّ حساسيَّةَ ونوعيَّةَ نظامَ تسجيلِ MRI في تمييزِ التَّشمُّعِ من الدَّرجةِ A من Child-Pugh عن الدَّرجاتِ الأخرى بنسبةِ 93 و82% على التَّوالي [36]. قد يكشفُ MRI أيضاً عن فرطِ حملِ الحديدِ ويقدِّمُ تقديراً لتركيزِ الحديدِ في الكبدِ [36]. يعدُّ تصويرُ الأوعيةِ بالرَّنينِ المغناطيسي (magnetic resonance angiography) (MRA) أكثرَ حساسيَّةً من التَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ لتشخيصِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ، مثلَ خثارِ وريدِ البابِ [37]. على عكسِ الطَّورِ البابي بالتَّصويرِ المقطعي المُحوسَب، يمكنُ لـ MRA تحديدُ حجمِ واتِّجاهِ جريانِ الدَّمِ في وريدِ البابِ.

4-1-4- تخطيطُ المرونةِ (Elastography):

تترافقُ زيادةُ تندُّبِ الكبدِ بزيادة "تصلُّبِ" الأنسجة. طوّرت عدَّةُ طرقٍ لتقويمِ تصلُّبِ الكبدِ.

4-1-5- الدِّراساتُ النَّوويَّةُ:

يمكن أن يكونَ اختبارُ النكليوتيداتِ المُشعَّةِ مفيداً في اقتراحِ تشخيصِ التَّشمُّعِ. يُقبَطُ 99mTc غروانيُّ الكبريتِ عادةً من قِبَلِ خلايا النِّظامِ الشَّبكي البطاني. في مرضى التَّشمُّعِ، قد يكونُ هناكَ عدمُ تجانسٍ في امتصاصِ 99mTc99 غرونيّ الكبريتِ من قِبَلِ الكبدِ وزيادةُ امتصاصٍ من قِبَلِ الطُّحالِ ونقي العظم. الحساسيَّةُ والنَّوعيَّةُ الدَّقيقتين لهذهِ النَّتائجِ في تشخيصِ التَّشمُّعِ غيرُ معروفةٍ. نظراً للاستخدامِ واسعِ النِّطاقِ لطرائقِ التَّصويرِ الأخرى، نادراً ما يُجرى هذا الاختبارُ في الممارسةِ السَّريريَّةِ [38].

5-1-التَّشخيصُ:

في المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بالتَّشمُّعِ، يُجرَى تصويرُ للبطنِ (عادةً بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ) لتقويمِ برانشيمِ الكبدِ واكتشافِ المظاهرِ خارجِ الكبديَّةِ للتَّشمُّعِ. خزعةُ الكبدِ مطلوبةٌ لتأكيدِ التَّشخيصِ بشكلٍ نهائيٍّ. ومعَ ذلكَ، فهي ليست ضروريَّةً عموماً إذا كانت البياناتُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ تشيرُ بقوَّةٍ إلى وجودِ التَّشمُّعِ ولن تغيّرَ الموجوداتُ الباثولوجيَّةُ تدبيرَ المريضِ.

5-1-1- الاشتباهُ بالتَّشمُّع:

غالباً ما يُشتَبَهُ في التَّشمُّعِ لدى المرضى الذين يعانون من [24]:

- العلاماتِ الواسمةِ للمرضِ الكبدي المزمن بالفحصِ السَّريري.
- دليلٍ على التَّشمُّعِ في الفحوصاتِ المخبريَّةِ أو الشُّعاعيَّةِ أو بالرُّؤيةِ المباشرةِ أثناءَ الخضوعِ لعمليَّةٍ جراحيَّةٍ.

- دليلٍ على تشمُّعٍ غيرِ معاوضٍ، والذي يتميَّزُ بوجودِ اختلاطاتٍ خطيرةٍ ومُهدِّدةٍ للحياةِ، مثل نزف الدَّوالي، والحبن، والتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، أو الاعتلال الدماغي الكبدي.

وجدَ تحليلُ تلوي أنَّ العواملَ ذاتَ القدرةِ الأفضلِ على التَّنبُّؤِ بالتَّشمُّعِ لدى البالغين المصابين بأمراضِ الكبدِ المعروفةِ أو المُشتَبهِ بها تشمل [39]:

- وجودَ الحبنِ (نسبةُ الاحتماليَّة 7.2)
- عددَ الصُّفيحات الدَّمويَّة <160 ألف/مم^3 (نسبةُ الاحتماليَّة 6.3)
- الورم الوعائي العنكبوتي (نسبةُ الاحتماليَّة 4.3)

5-1-2- خزعةُ الكبدِ:

المعيارُ الذَّهبيُّ لتشخيصِ التَّشمُّعِ هو فحصُ الكبدِ المُستأصَلِ، إمَّا عندَ تشريحِ الجثَّةِ أو بعدَ زرعِ الكبدِ، لأنَّهُ يمكنُ تقديرُ بنيةِ الكبدِ بالكاملِ. في الممارسةِ السَّريريَّةِ، يُشخَّصُ التَّشمُّعُ من خلالِ خزعةِ الكبدِ، حيث يتمُّ الحصولُ على عيّنةٍ من الكبدِ إمَّا عن طريقِ الجلدِ، أو عبرَ الوداجي، أو بتنظيرِ البطنِ، أو بالإبرةِ الرَّفيعةِ الموجَّهةِ بالأشعَّةِ. تعتمدُ طريقةُ الحصولِ على الخزعةِ على السِّياقِ السَّريري. تتراوحُ حساسيَّةُ خزعةِ الكبدِ للتَّشمُّعِ من 80 إلى 100%، اعتماداً على الطَّريقةِ المُستخدَمةِ، وحجمِ وعددِ العيّناتِ التي تمَّ الحصولُ عليها [40].

ومعَ ذلكَ، فإنَّ خزعةَ الكبدِ ليست ضروريَّةً إذا كانتِ البياناتُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ تشيرُ بقوَّةٍ إلى وجودِ تشمُّعٍ وإذا كانت النَّتائجُ لن تُغيّرَ تدبيرَ المريضِ. مثالٌ على ذلكَ هو مريضٌ لديه قصَّةُ تعاطي الكحول بكثرة ويعاني من الحبن، واعتلال التخثر الحاد، وكبد متقلص، يبدو عقيدية في التصوير بالموجات فوق الصوتية [40].

إضـافةً إلى إثباتِ وجودِ التَّشـمُّعِ، يمكن أن تشـيرَ خزعةُ الكبدِ أحياناً إلى السَّـببِ. ينطبق هذا بشكلٍ خاصٍّ على الأسبابِ الاستقلابيَّةِ للتَّشمُّعِ مثلَ داءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ الوراثي، والتهابِ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي، وداءِ ويلسون، وعوزِ ألفا-1 أنتي تربسين [40].

الفصلُ الثَّاني: اختلاطاتُ التَّشمُّعِ والإنذارُ

1-2-اختلاطاتُ التَّشمُّعِ:

مرضـى التَّشـمُّعِ معرَّضـونَ لمجموعةٍ متنوَّعةٍ من الاختلاطاتِ، ويمكنُ أن ينخفضَ متوسِّـطُ العمرِ المتوقَّعِ لديهم بشكلٍ ملحوظٍ. تشملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسيَّةُ للتَّشمُّعِ:

- نزفَ الدَّوالي
- الحبَنَ
- التهابَ البريتوانِ الجرثوميَّ العفويَّ
- الاعتلالَ الدِّماغيَّ الكبديَّ
- سرطانَ الخليَّةِ الكبديَّةِ
- المتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ
- المتلازمةَ الكبديَّةَ الرِّئويَّةَ

بمجرَّدِ تطوُّرِ هذه الاختلاطاتِ، يُعدُّ المرضـى مصـابين بتشـمُّعٍ غيرِ مُعَاوضٍ. يمكنُ لعواملَ متعدِّدةٍ أن تؤهِّبَ لانكسارِ المعاوضةِ في مريضِ التشمُّعِ كالنَّزفِ، والخمجِ، وتناولِ الكحولِ، والأدويةِ، والتَّجفافِ، والإمساكِ. فضـلاً عن ذلكَ، فإنَّ المرضـى البدناءَ معرَّضـونَ بشـكلٍ متزايدٍ لخطرِ انكسـارِ المعاوضـةِ. بمجرَّدِ انكسـارِ المعاوضـةِ، يجبُ التَّفكيرُ بزرعِ الكبدِ للمرضـى. تشـملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسـيَّةُ الأخرى

للتشـــمُّعِ خثارَ وريدِ البابِ واعتلالَ العضـــلةِ القلبيَّةِ. مع ذلك، لا يُعدُّ المرضـــى الذين يختبرونَ هذه الاختلاطاتِ مصابينَ بالتشمُّعِ غيرِ المعاوضِ [41].

1-2-1- اختلاطاتُ ارتفاعِ التَّوترِ البابي:

ينجمُ عددٌ من اختلاطاتِ التشـــمُّعِ عن ارتفاعِ التوتُّرِ البابي (زيادةُ الضَّـــغطِ داخلَ الجهاز الوريدي البابي). يمكنُ أن يؤدّي ذلكَ إلى تكوُّنِ التَّجمُّعاتِ الوريديَّةِ (الدَّوالي) وكذلكَ الاضـــطِّرابِاتِ الدَّورانيَّةِ، والوعائيَّةِ، والوظيفيَّةِ، والكيميائيَّةِ الحيويَّةِ التي تسـهمُ في إمراضـيَّةِ الحبنِ والاختلاطاتِ الأخرى. تشـملُ اختلاطاتُ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي ما يلي [42]:

- **نزفُ الدَّوالي:** عادةً ما يتظاهرُ مرضـــى نزفِ الدَّوالي بإقياءٍ دمويٍّ أو تغوُّطٍ زفتيٍّ. يُعالجُ عن طريقِ ربطِ ساقِ الدَّوالي بالتَّنظيرِ. تشملُ العلاجاتُ الأخرى العلاجَ التَّصليبيَّ بالتَّنظيرِ ووضعَ تحويلةٍ بابيَّةٍ جهازيَّةٍ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي. يترافقُ نزفُ الدَّوالي بارتفاعِ معدَّلاتِ الوفيَّاتِ. سابقاً، كان معدَّلُ الوفيَّاتِ بسبب نزفِ دوالي واحدٍ 30%، وكان يبقى ثلثُ المرضـى فقط على قيدِ الحياةِ لمدَّةِ عامٍ واحدٍ. بالرُّغمِ من تحسُّنِ معدَّلاتِ البقيا باستخدامِ التِّقنيَّاتِ الحديثةِ للسَّيطرةِ على النَّزفِ، إلَّا أنَّ معدَّلاتِ الوفيَّاتِ تظلُّ مرتفعةً (15–20% في غضونِ 30 يوماً) [43].
- **اعتلالُ المعدةِ النَّاتجِ عن ارتفاعِ التَّوتُّرِ البابي:** بالرُّغمِ من أنَّهُ شـائعٌ للغايةِ في مرضـى ارتفاعِ التوتُّرِ البابي، إلَّا أنَّهُ سـببٌ غيرُ شـائعٍ للنَّزفِ المهمِّ عندَ هؤلاءِ المرضـى. عندما يكونُ اعتلالُ المعدةِ بفرطِ التوتُّرِ البابي هو السَّببُ الوحيدُ للنَّزفِ، يكونُ هناكَ نزفٌ مخاطيٌّ مُنتشـرٌ مع عدمِ وجودِ آفاتٍ أخرى كالدَّوالي تُسـبِّبُ النزفَ الهضـميَّ وفقرَ الدَّمِ. يكونُ الغشـاءُ المخاطيُّ هشَّـاً، ويُفترَضُ أن يحدثَ نزفٌ عند تمزُّقِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ التَّوســـعيَّةِ. ترتبطُ شـــدَّةُ اعتلالِ المعدةِ بمستوى الضَّـغطِ البابي، ومستوى مقاومةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ الكبديَّةِ، ودرجةِ انخفاضِ جريانِ الدَّمِ الكبدي [42].

- **الحبَن (ascites)**: هو أشيعُ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ. تَتمثَّلُ الخطوةُ الأولى التي تؤدّي إلى احتباسِ السَّوائلِ والحبنِ في نهايةِ المطافِ لدى مرضى التَّشمُّعِ بتطوُّرِ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. لا يُطوِّرُ المرضى الذين لا يعانون من ارتفاعِ التوتُّرِ البابي حبناً أو وذمةً. يعاني مرضى الحبنِ من عدَّةِ اضطِّراباتٍ دورانيَّةٍ، ووعائيَّةٍ، ووظيفيَّةٍ، وكيميائيَّةٍ حيويَّةٍ تسهمُ في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لاحتباسِ السَّوائلِ. يُعالَجُ الحبنُ عادةً بمشاركةِ المُدرَّاتِ وتقييدِ الصُّوديوم، على الرُّغمِ من أنَّ بعضَ المرضى يحتاجونَ إلى بزلٍ علاجيٍّ متكرِّرٍ أو وضعِ تحويلةٍ بابيَّةٍ جهازيَّةٍ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي. بين المرضى الذين يعانونَ من حبنٍ مقاومٍ للعلاجِ أو التهابِ بريتوان جرثومي عفوي، قد يترافقُ استخدامُ حاصراتِ بيتَّا غيرِ الانتقائيَّةِ مع زيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ. قد يحدثُ ذلكَ لأنَّ الفشلَ في الحفاظِ على ضغطِ دمٍ شريانيٍّ وسطيٍّ مناسبٍ يرتبطُ ارتباطاً وثيقاً بالبقيا لدى مرضى التشمُّعِ المُتقدِّم [44].
- **المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ**: تشيرُ المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ إلى تطوُّرِ قصورٍ كلويٍّ لدى مريضٍ مُصابٍ بمرضٍ كبديٍّ متقدِّمٍ بسببِ التشمُّعِ، أو التهابِ الكبدِ الكحولي الشَّديدِ، أو قصورِ الكبدِ الحادِّ، أو ورمٍ نقيليٍّ. بدلاً من أن تكونَ مرضاً جديداً، تمثِّلُ المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ عادةً المرحلةَ النهائيَّةَ لسلسلةٍ من الانخفاضاتِ في التَّرويةِ الكلويَّةِ الناتجةِ عن زيادةِ اشتدادِ الأذيَّةِ الكبديَّةِ. يبدو أنَّ التوسُّعَ الوعائيَّ الشَّريانيَّ في الدورانِ الحشوي، والذي ينجمُ عن ارتفاعِ التوتُّرِ البابي، يلعبُ دوراً رئيسيّاً في التغيُّراتِ الهيموديناميكيَّةِ وتدهورِ الوظيفةِ الكلويَّةِ في المتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ [42].
- **استسقاءُ الصَّدرِ الكبدي (Hepatic hydrothorax)**: يُعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ انصبابٍ جنبيٍّ في مريضٍ مُصابٍ بالتشمُّعِ دونَ دليلٍ على وجودِ مرضٍ قلبيٍّ رئويٍّ مستبطنٍ. ينتجُ عن حركةِ سائلِ الحبنِ إلى الجوفِ الجنبي من خلالِ عيوبٍ في الحجابِ الحاجزِ، وعادةً ما يكونُ في الجانبِ الأيمنِ. يشملُ العلاجُ المدرَّاتِ وتقييدَ الصُّوديوم. قد يحتاجُ المرضى الذين لا يستجيبونَ للعلاجِ

المحافظِ إلى بزلِ الجنبِ المتكرّرِ أو تحويلةٍ بابيَّةٍ جهازيَّةٍ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي. أهمُّ جانبٍ من جوانبِ التَّدبيرِ هو تقويمُ زرعِ الكبد. لا ينبغي وضعُ مفجّرٍ للصَّدرِ في مرضى استسقاء الصَّدرِ الكبدي. يمكن أن يؤدّي وضعُ مفجّرِ الصَّدرِ في هذا السّياقِ إلى استنفادٍ هائلٍ للبروتينِ والشَّواردِ، وخمجٍ، وقصورٍ كلويّ، ونزفٍ [42].

- **المتلازمةُ الكبديَّةُ الرّئويَّةُ (hepatopulmonary syndrome) (HRS)**: تعرَّفُ من خلالِ الثَّالوثِ التالي: مرضٌ كبديٌّ، وزيادةُ المدروجِ الشَّرياني السّنخي أثناءَ تنفُّسِ هواءِ الغرفةِ، ودليلٌ على تشوُّهاتٍ وعائيَّةٍ داخلَ الرئةِ (توسُّعاتٍ وعائيَّةٍ داخل الرئة). تتراوحُ تقديراتُ انتشارِ HRS بين مرضى الدَّاءِ الكبدي المزمن من 4 إلى 47%، وفقاً لمعاييرِ التَّشخيصِ والأساليبِ المُستخدَمةِ. حتى في المرضى الذين لا يعانونَ من HRS، فإنَّ نقصَ الأكسجةِ الخفيفِ شائعٌ ويُفترَضُ أنَّهُ ناجمٌ عن الحبن، ممَّا يؤدّي إلى ارتفاعِ الحجابِ الحاجزِ وافتراقِ التَّهويةِ/التَّرويةِ. لا توجدُ علاجاتٌ دوائيَّةٌ فعَّالةٌ لـ HRS [42].
- **ارتفاعُ التَّوتُّرِ البابي–الرّئوي**: يشيرُ إلى وجودِ ارتفاعِ توتُّرٍ رئويّ في المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. تبلغُ نسبةُ الانتشارِ لدى مرضى التشمُّعِ نحوَ 2%. لا يبدو أنَّ انتشارَ ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي ولا شدَّتَهُ يرتبطانِ بدرجةِ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. قد يتظاهرُ مرضى ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي بالإرهاقِ، والزلَّةِ التنفسيَّةِ، والوذمةِ المحيطيَّةِ، وألمِ الصَّدرِ، والغشي. يمكن اقتراحُ التَّشخيصِ عن طريق التصويرِ الصَّدوي القلبي وتأكيدهُ عن طريقِ قثطرةِ القلبِ الأيمنِ. يصعبُ علاجُ مرضى ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي المتوسّطِ إلى الشَّديدِ بالعلاج الدَّوائيّ، كما أنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ المُحيطةِ بجراحةِ زرعِ الكبدِ مرتفعٌ [45].
- **اعتلالُ العضلةِ القلبيَّةِ التَّشمُّعي**: يعاني ما يصلُ إلى 50% من مرضى التشمُّعِ المتقدّمِ من أعراضِ سوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ. يُستخدَمُ مصطلحُ "اعتلالِ العضلةِ القلبيَّةِ التَّشمُّعي" لوصف هؤلاء المرضى، الذين يتميَّزونَ بنتاجٍ قلبي وقلوصيَّةٍ طبيعيَّةٍ أو مزدادةٍ أثناءَ الرَّاحةِ، ولكن استجابةٍ

ضـعيفةٍ للجهدِ الدوائي، أو الفيزيولوجي، أو المرضـي. يمكنُ أن يحدثَ اعتلالُ العضـلةِ القلبيَّةِ من أيّ سـببٍ من أسـباب التشـمُّعِ، على الرغم من أنَّ المرضـى الكحوليين أو المصـابين بداءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ قد يملكونَ أسباباً إضافيَّةً تسهمُ في سوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ [42].

1-2-2- الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ:

يصفُ الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ مجموعةً من الشُّذوذاتِ العصبيَّةِ والنفسيَّةِ التي يمكنُ عكسُها لدى مرضـى سـوءِ الوظيفةِ الكبديَّةِ. يُعدُّ الاضـطرابُ في نمطِ النَّومِ النهاري (الأرق وفرط النوم) سـمةً مبكِّرةً شـائعةً تسـبقُ عادةً العلاماتِ العصـبيَّةَ الصـريحةَ. تشـملُ المظاهرُ العصـبيَّةُ الأكثرُ تقدُّماً الارتعاشَ الخافقَ، وفرطَ المنعكسـاتِ الوتريَّةِ العميقةِ، والأقلَّ شـيوعاً، وضـعيَّةُ فصـلِ المخِّ العابرةُ. تشـملُ علاجاتُ الاعتلالِ الدِّماغيِّ الكبديِّ معالجةَ أيّةِ ظروفٍ مؤهِّبةٍ (كالخمجِ أو النَّزفِ الهضمي)، والسُّكرياتِ الصُّنعيَّةَ (على سبيل المثال، اللاكتولوز)، والصَّادَّاتِ الحيويَّةَ غيرَ القابلةِ للامتصاصِ (مثلَ ريفاكسيمين) [46].

1-2-3- سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ (hepatocellular carcinoma) (HCC):

يعاني مرضـى التَّشـمُّعِ من زيادةٍ ملحوظةٍ في خطرِ الإصـابة بـــ HCC. لا يكونُ المرضـى الذين يعانون من معظمِ أشكالِ التهابِ الكبدِ المزمنِ معرَّضينَ لخطرٍ متزايدٍ إلى أن يحدثَ التشمُّعُ. يُستَثنى من هذهِ القاعدة المرضـى المصـابون بالتهابِ الكبد B المزمن، والذين يمكنُ أن يُصـابوا بسـرطان الكبد حتَّى في ظلِّ عدمِ وجودِ تشمُّعٍ. يبدو أن بعضَ أسبابِ التَّشمُّعِ تزيدُ نسبيَّاً من مخاطرِ الإصابةِ بسرطانِ الكبدِ. يكونُ مرضـى التَّشمُّعِ النَّاجمِ عن التهابِ الكبدِ B، والتهابِ الكبدِ C، والتهابِ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي، وداءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ هم الأكثرُ عرضةً للخطرِ، بينما يبدو أنَّ مرضـى التَّشمُّعِ النَّاجمِ عن التهابِ الكبدِ المناعي الذَّاتي وداءِ ويلسون لديهم مخاطرٌ أقلُّ [47].

1-2-4- خثارُ وريدِ البابِ:

يمكنُ أن يحدثَ خثارُ وريدِ البابِ في مرضـــى التشـــمُّعِ ويُســـهمَ في تطوُّرِ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. في مرضـــى التَّشـــمُّعِ، من المُحتمَلِ أن تكونَ الآليَّةُ الإمراضـــيَّةُ مرتبطةً بالإرقاءِ غيرِ المتوازنِ وبطءِ الجريانِ البابي. غالباً ما يَشـــتملُ العلاجُ على المُميّعاتِ، على الرُّغمِ من أنَّ قرارَ التَّمييعِ يجبُ أن يَأخُذَ في الاعتبارِ خطرَ تعرُّضِ المريضِ للنَّزفِ، خاصَّةً في حالةِ وجودِ دوالي المري [42].

2-2- إنذارُ التَّشمُّعِ

إنذارُ التشـمُّعِ متباينٌ بدرجةٍ كبيرةٍ لأنَّهُ يتأثَّرُ بعددٍ من العواملِ، بما في ذلكَ المُسـبِّباتُ، الشـدَّةُ، وجودُ الاختلاطاتِ، والأمراضُ المرافقةُ. بمجرَّدِ انكسارِ المعاوضةِ، تكونُ معدَّلاتُ الوفيَّاتِ مرتفعةً.

- **التشـمُّعُ المُعَاوِضُ:** أي عدمُ وجودِ اختلاطاتٍ رئيسـيةٍ. يبلغُ متوسِّـطُ البقيا لمرضـــى التشـمُّعِ المُعاوِضِ أكثرَ من 12 عاماً. يُعدُّ مرضى الدوالي الذينَ لم يطوِّروا نزفَ دوالي مصابينَ بتشمُّعٍ مُعاوِضٍ، بالرُّغمِ من أنَّ إنذارهَم أسـوأُ من مرضـى التشـمُّعِ بدونِ دوالي (وفيَّات خلالَ عام واحدٍ 3.4 مقابل 1%) [48].
- **التشمُّعُ غيرُ المُعَاوِضِ:** يملكُ هؤلاء المرضى إنذاراً أسوأَ من مرضى التشمُّعِ المُعاوِضِ. وجدت مراجعةٌ منهجيَّةٌ أنَّ متوسِّط البقيا كان ستَّةَ أشهرٍ في مرضـى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ مع درجة Child–Pugh ≤ 12 [49]. بالإضـــافة إلى ذلكَ، كان لدى مرضـــى التشـــمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ والذين تمَّ قبولهم في المســـتشـــفى بســـبب نزف الدوالي أو التهاب البريتوان الجرثومي العفوي متوسِّطُ بقيا ≥ 6 أشهرٍ إذا كانت درجة Child–Pugh ≤ 12.

إنَّ الضـغطَ الشـرياني الوسـطي هو عاملٌ هامٌّ في البقيا. في دراسـةٍ شـملت 139 مريض تشـمُّع مع حبن، كان الضـغطَ الشـرياني الوسـطي ≥ 82 مم زئبقي مؤشـراً مهمَّاً للبقيا [50]. من بينِ المرضـى مع ضـغطٍ شرياني وسطي ≥ 82 مم زئبقي، كانت نسبة البقيا 20% بعد سنتين و0%بعد 4 سنين (مقارنة

بـــ 70% و50%، على التوالي، للمرضى مع ضغط شرياني وسطي > 82 مم زئبقي). عاملٌ آخرَ قد يترافقُ مع البقيا هو وجودُ قصــورٍ نسـبيٍّ في الغدَّةِ الكظريَّةِ. في دراســةٍ أجريت على 143 مريضــاً تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب تشمُّعٍ غيرِ مُعاوِضٍ، وُجِدَ قصورٌ نسبيٌّ في الغدَّةِ الكظريَّةِ لدى 37 مريضاً (%26) [51].

تشملُ العواملُ الأخرى المرتبطةُ بضعفِ البقيا في مرضـى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ المتلازمةَ الكبديَّةَ الرئويَّةَ، المتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ ســـريعةَ التَّرقي، القبولَ في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ لاختلاطاتِ المرضِ الكبدي إلى جانبِ انخفاضِ ضـــغطِ الدَّمِ الذي يتطلب الدَّواعمَ، كرياتينين المصـــل> 1.5 مغ/دل، أو اليرقان. غالباً ما يحتاجُ مرضى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ إلى زرعِ كبدٍ.

النَّماذجُ التَّنبؤيَّةُ: حاولت دراسـاتٌ متعدِّدةُ التنبُّؤَ بإنذارِ مرضــى التشـمُّع بناءً على المعلوماتِ السـريريَّةِ والمخبريَّةِ. اســتُخدَمَ تصــنيفُ Child–Pugh (الجدول 1) لتقويم مخاطر العمليَّاتِ غير التحويليَّةِ في مرضـى التشمُّع [52]. إنَّهُ تعديلٌ لتصنيفِ Child–Turcotte الذي تضمَّنَ خمسةَ متغيِّراتٍ تمَّ تصميمها لتصــنيفِ مخاطرِ جراحة التحويلة البابية الأجوفية في مرضــى التشــمُّع. تضــمَّنتِ المتغيِّراتُ ألبومين وبيليروبين المصل، الحبن، الاعتلال الدماغي، والحالة التغذوية. يستبدل تصنيف Child–Pugh الحالة التغذوية بزمن البروترومبين. تتراوحُ النقاطُ من 5 إلى 15.

نموذجُ المرض الكبدي في المرحلة النهائية (Model for End–Stage Liver Disease score) (MELD) هو نظامُ تسـجيلِ نقاطٍ لتحديد شـدَّةِ المرضِ الكبدي المُزمنِ تمَّ تطويرهُ والتَّحقُّقُ منهُ بصـــورةٍ اســـتقباليَّةٍ (prospectively) يضـــمُّ ثلاثةَ مُتغيِّراتٍ مخبريَّةٍ هي البيليروبين الكلي، وINR، والكرياتينين. في المرضـــى الذين يعانون من مرضٍ كبديٍّ مزمنٍ، ترتبطُ درجةُ MELD المتزايدةُ بزيادةِ شدَّةِ سوءِ الوظيفةِ الكبديَّةِ وخطرِ الوفاةِ خلالَ ثلاثةِ أشهرٍ [48]. نظراً لدقَّتهِ في التَّنبُّؤِ بالبقيا قصيرةِ الأمدِ لدى مرضـــى الدَّاءِ الكبدي الانتهائي، تمَّ اعتمادُ MELD score من قِبَلِ جمعيَّةِ الزَّرعِ في الولاياتِ

المُتَّحدةِ لتحديدِ أولويات المرضـــى الذين ينتظرون زرعَ الكبدِ. عُدِّلَ MELD score بشـــكلٍ طفيفٍ منذ اقتراحه أوّل مرةٍ بحيث لم تعد مُســـبِّباتُ المرضِ الكبدي مُدرَجةً بشـــكلٍ روتينيٍّ في النَّموذجِ. يُحتَســـبُ نموذجُ MELD المُستخدمِ حاليّاً بواسطةِ الشَّبكةِ المُتَّحدةِ لمشاركةِ الأعضاءِ (United Network for Organ Sharing) (UNOS) في تحديدِ أولويَّاتِ زرعِ الكبدِ وفقاً للمعادلةِ التَّاليةِ [53]:

$$\textbf{MELD} = 3.8\,[\log \text{bilirubin serum (mg/dL)}] + 11.2\,[\log \text{INR}] + 9.6\,[\log \text{Creatinine (mg/dL)}] + 6.4$$

الجدول (1): تصنيفُ Child–Pugh score لشدّة المرض الكبدي [52]

المشعر	النقاط		
	1	2	3
الحبن	غائب	قليل	متوسط
البيليروبين (مغ/دل)	≥ 2	3–2	> 3
الألبومين (غ/دل)	> 3.5	3.5–2.8	< 2.8
زمن البروترومبين (ثانية)	1–3 ثا	4–6 ثا	< 6 ثا
INR	< 1.8	2.3–1.8	>2.3
الاعتلال الدماغي	لا يوجد	درجة 1–2	درجة 3–4
تفسير النتائج			
الدرجة	**النقاط**		
A (تشمّع معاوض)	6–5		
B (تراجع وظيفي هام)	9–7		
C (تشمّع غير معاوض)	15–10		

الفصلُ الثَّالثُ: التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي

1-3-تعريفُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي:

التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) هو خمجٌ حادٌّ لسائلِ الحبنِ الموجودِ مُسبقاً دونَ دليلٍ على وجودِ مصدرٍ ثانويٍّ للخمجِ داخلَ البطنِ، كانثقابٍ حشويٍّ أو بؤرةٍ التهابيَّةٍ داخل البطنِ مثلَ الخرَّاجِ، أو التهابِ البنكرياسِ الحادِّ، أو التهابِ المرارةِ. يحدثُ SBP لدى كلٍّ من الأطفالِ والبالغين وهو من الاختلاطاتِ المَعروفةِ والمَشؤومةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ [7].

يعدُّ SBP الخمجَ الجرثوميَّ الأكثرَ شيوعاً في التَّشمُّعِ، ويحدثُ عندَ 3.5% من المرضى الذين لا يعانونَ من أعراضٍ و10-30% من المرضى المقبولينَ في المستشفى [9]. غالباً ما يُلاحَظُ SBP في سياقِ المرض الكبدي بالمرحلةِ النِّهائيَّةِ، حيثُ أنَّهُ من بين مرضى التَّشمُّعِ والذين يعانون من SBP، فإنَّ 70% هم من فئةِ Child-Pugh C. في هؤلاء المرضى، يرتبطُ تطوُّرُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي بسوءِ الإنذارِ على المدَى الطَّويلِ [8]. تشملُ المظاهرُ السَّريريَّةُ لـ SBP الحمَّى، وألمَ البطن، والمضضَ البطنيَّ، وتغيُّرَ الحالةِ العقليَّةِ. يكونُ بعضُ المرضى بدونِ أعراضٍ ويتظاهرون بشذوذاتٍ مخبريَّةٍ خفيفةٍ فقط [9].

يجب أن يكونَ مُشعرُ الاشتباهِ بـ SBP مرتفعاً مع عتبةٍ منخفضةٍ للبزلِ التَّشخيصي. يوضَعُ التَّشخيصُ من خلالِ الزَّرعِ الجرثوميّ الإيجابي لسائلِ الحبنِ و/أو ارتفاعِ العددِ المُطلَقِ لكريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدَةِ النُّوى (PMN) في سائلِ الحبنِ (≤ 250 خلية/مم^3). بدونِ العلاجِ المُبكِّرِ بالصَّاداتِ الحيويَّةِ، يكونُ معدَّلُ الوفيَّاتِ مرتفعاً ويكونُ مرضى التَّشمُّعِ الذين يصابونَ بـ SBP مع صدمةٍ إنتانيَّةٍ أكثرَ عرضةً للوفاةِ [10].

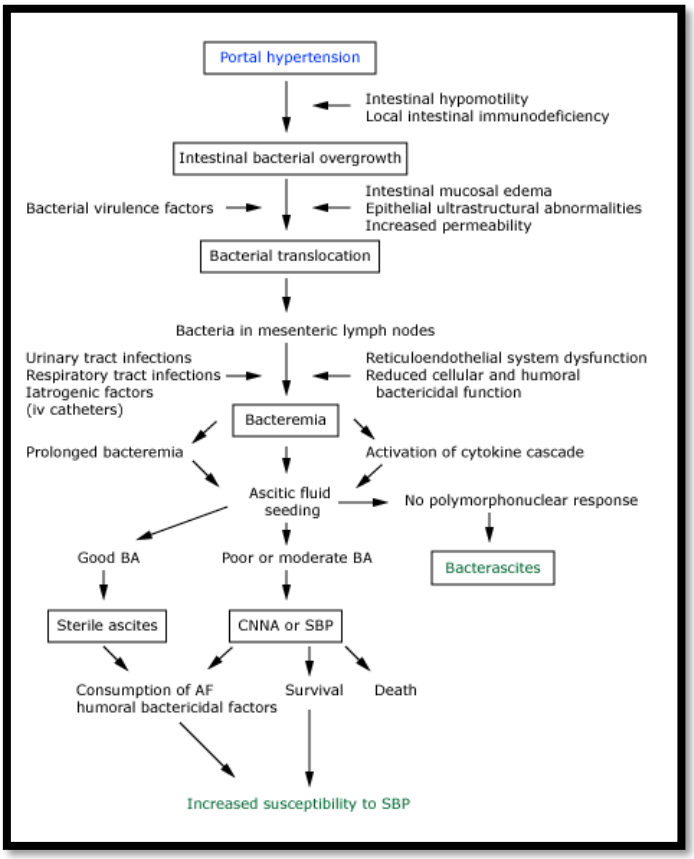
كان يُعتَقَدُ أنَّ التهابَ البريتوانِ الجرثومي العفوي يحدثُ فقط في الأفرادِ المُصـــابينَ بالتَّشـــمُّعِ الكحولي، لكن من المعروفِ الآن أنَّه يصـيبُ مرضــى التَّشـمُّعِ النَّاجمِ عن أيّ سـببٍ. إضـافةً إلى ذلكَ، يمكنُ أن يحدثَ SBP كاختلاطٍ لأيّةِ حالةٍ مرضـــيةٍ تُنتِجُ متلازمةً ســريريَّةً للحبنِ، مثلَ قصـــورِ القلبِ ومتلازمةِ بود كياري. كذلكَ يُعَدُّ الأطفالُ المصـــابونَ بالمتلازمةِ النفروزيَّةِ أو الذِّئبةِ الحماميَّةِ الجهازيَّةِ الذين يعانونَ من الحبنِ معرَّضينَ لمخاطرٍ عاليةٍ للإصابةِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي [54].

2-3- إنذارُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي:

مُعدَّلُ الوفيَّاتِ المُرتبطُ بالخمجِ في SBP منخفضٌ مع العلاجِ المُناسـبِ. لم تجد عدَّةُ تقاريرٍ أيَّةَ وفيَّاتٍ مُرتبطةٍ بالخمج إذا ما بدأَ العلاجُ قبلَ تطوُّرِ الصَّـدمةِ الإنتانيَّةِ أو القصـورِ الكلوي الصَّـريحِ. في مراجعةٍ منهجيَّةٍ، كان أفضـلُ مُشـعرٍ تنبؤيّ للوفيَّاتِ في المسـتشـفى هو سـوءُ الوظيفةِ الكلويَّةِ (الوفيَّات 67% مقابل 11% بدونِ سـوءِ الوظيفةِ الكلويَّةِ) وكذلكَ نقاطُ حرزِ MELD الأعلى [55]. في المرضـى الذين يُطوِّرونَ صـــدمةً إنتانيَّةً، يكون معدَّلُ الوفيَّاتِ مُرتفعاً، لكن يترافقُ البدءُ المُبكِّرِ للعلاجِ المُناســبِ بالصَّــادَّاتِ الحيويَّةِ بتحسـينِ النَّتائجِ. في دراسـةٍ راجعةٍ شـملت 126 مريضَ تَشـمُّعٍ مع صـدمةٍ إنتانيَّةٍ مُرتبطةٍ بـــ SBP، كانَ المعدَّلُ الإجماليُّ للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى 82% [56]. تلقَّى المرضى النَّاجونَ العلاجَ بالصَّـــادَّاتِ الحيويَّةِ في وقتٍ أبكرٍ من الذين ماتوا (متوسِّـــطُ التَّأخيرِ 1.8 ســـاعةً مقابل 9.5 ساعةً). كانت نسبةُ الأرجحيَّةِ للوفيَّاتِ 1.9 لكلِّ ساعةِ تأخيرٍ في إعطاءِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ [56]. تُعزِّزُ هذهِ الدِّراســـةُ التَّوصـــيةَ بالحصـــولِ على عيّناتٍ من ســـائلِ الحبنِ للزَّرعِ الجرثومي على الفورِ ثمَ البدءِ بالعلاجِ التَّجريبي بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ في المرضى المُشتَبَهِ بإصابتهم بـــ SBP لزيادةِ فرصةِ المريضِ في البقيا. بغضِّ النَّظرِ عن النَّتائجِ قصيرةِ الأمدِ المُتعلِّقةِ بـــ SBP، فإنَّ المرضى الذين يعانونَ من مرضٍ كبديٍّ شديدٍ بما يكفي لتطويرِ SBP لديهم إنذارٌ سيءٌ على المدى الطَّويلِ. قد يصلُ معدَّلُ الوفيَّاتِ في المستشفى غيرِ المُرتبطةِ بالخمجِ إلى 20–40%، ومعدَّلاتُ الوفيَّاتِ لسنةٍ واحدةٍ 70% ولسنتين 80% [57].

3-3- الآليَّةُ الإمراضيَّةُ:

عندما صِـيغَت عبارةُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في عام 1964، استُخدِمَ مُصـطَلحُ "عفوي" لأنَّ الآليَّةَ الإمراضـيَّةَ للخمجِ لم تكُن واضـحةً. مُلِئَت هذهِ الفجوةُ من المعلوماتِ جزئيَّاً على الأقلِّ على مدى العقودِ الماضيةِ (الشكل 3).



الشكل (3): الآليَّاتُ التي يُحتَمَلُ أن تُسهمَ في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لـ SBP [7]

3-3-1- الجراثيمُ المسؤولةُ ودخولُهَا إلى سائلِ الحبنِ:

إحدى الخطواتِ المُبكِّرةِ في تَطوُّرِ SBP هي حدوثُ اضـطِّرابٍ في الفلورا المعويَّةِ مع فرطِ نموٍّ وانتشـارٍ خارجَ الأمعاءِ لجراثيمٍ مُعيَّنةٍ، وغالباً ما تكونُ الإشـريكيَّةَ الكولونيَّةَ (الجدول 2). يُؤهِّبُ التَّشـمُّعُ لحـدوثِ فرطِ نموٍّ جرثوميٍّ، رُبَّمـا بِسـببِ تَغيُّرِ حركيَّـةِ الأمعـاءِ الـدَّقيقـةِ، ووجودِ نقصِ كلورِ المـاءِ

(hypochlorhydria) النَّاجمِ عن استخدامِ مُثبِّطاتِ مَضخَّةِ البروتون. إضافةً إلى ذلكَ، قد يكونُ لدى مرضى التَّشمُّعِ زيادةٌ في نفوذيَّةِ الأمعاءِ [58].

الجدول (2): الجراثيمُ المعزولةُ من سائلِ الحبنِ في 519 مريض SBP [59]

الجراثيم	النِّسبةُ المئويَّةُ
الإشريكيَّةُ الكولونيَّةُ	%43
الكلبسيلا الرِّئويَّةُ	%11
العُقديَّاتُ الرِّئويَّةُ	%9
أنواعُ العقديَّاتِ الأخرى	%19
الأمعائيَّاتُ (Enterobacteriaceae)	%4
العُنقوديَّاتُ	%3
الزَّائفةُ الزنجاريَّةُ	%1

لا يزالُ دورُ فرطِ النُّمو الجرثومي في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لـ SBP غيرَ ثابتٍ. في إحدى الدِّراساتِ، قُورِنَت حركيَّةُ الأمعاءِ الدَّقيقةِ وفرطُ النُّمو الجرثومي بين 20 مريضَ تشمُّعٍ مع قصَّةِ SBP و20 مريضَ تشمُّعٍ بدونِ قصَّةِ SBP. كان انتشارُ فرطِ النُّمو الجرثومي أعلى في المرضى مع قصة SBP (70% مقابل 20%)، أظهرَ هؤلاءِ المرضى أيضاً اضطِّراباتٍ حركيَّةً معويَّةً دقيقةً أكثرَ شدَّةً [60]. في المقابلِ، في دراسةٍ أخرى، لم يكن وجودُ فرطُ النُّمو الجرثومي مرتبطاً بتطوُّرِ SBP [61].

سواءً وُجِدَت بأعدادٍ متزايدةٍ أم لا، يمكنُ للجراثيمِ ضمنَ لُمعةِ الأمعاءِ أن تَعبُرَ جدارَ الأمعاءِ، وتَستعمرَ العقدَ اللَّمفيَّةَ المساريقيَّةَ. تُسمَّى هذهِ الظَّاهرةُ بالانتقالِ (الإزفاءِ) (translocation) وقد وُثِّقَ حدوثُها في النَّماذجِ الحيوانيَّةِ للتَّشمُّعِ [59]. يمكن أن يَحدُثَ تجرثُمُ الحبنِ (bacterascites) إذا تمزَّقَ الوعاءُ اللَّمفاويُّ الحاملُ للجراثيمِ بسببِ الجريانِ العالي والضَّغطِ المُرتفعِ المُرتبطِ بارتفاعِ التَّوتُّرِ البابي [62]. بدلاً من ذلكَ، يمكنُ أن تنتقلَ الجراثيمُ من الأوعيةِ اللَّمفيَّةِ المساريقيَّةِ إلى الدَّورانِ الجهازي ثمَّ تَعبُرَ الكبدَ وترتشحَ عبرَ محفظةِ غليسون (Glisson) لتدخلَ إلى سائلِ الحبنِ.

أظهرَ عددٌ من الدِّراساتِ أنَّ الانتقالَ الجرثوميَّ يزدادُ أيضاً في مرضى التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ. هناكَ آليَّةٌ جديدةٌ يبدو أنَّها تُعزِّزُ الانتقالَ وهي انخفاضُ سماكةِ المخاطيَّةِ الكولونيَّةِ وما يليها من اتِّصالِ الخلايا الجرثوميَّةِ بالخلايا الظَّهاريَّةِ. ثَبُتَ أنَّ الجراثيمَ المعزولةَ من مرضى SBP تعملُ على تعطيلِ اتصالاتِ الخلايا. يمكنُ لمنعِ هذا الاضطِّراب أن يُوفِّرَ طريقةً للوقايةِ من SBP [63].

يمكنُ أن تنشأ الجراثيمُ التي تُسبِّبُ في النهايةِ SBP في مواقعٍ أخرى غيرِ الأمعاءِ عن طريقِ البذرِ الجرثومي. وتشملُ أخماجَ السبيلِ البولي، وأخماجَ المكوَّراتِ الرِّئويَّةِ، والتهابَ النَّسيجِ الخلوي، والتهابَ البلعومِ، وأخماجَ الأسنانِ. تُوصَفُ هذه الأخماج بأنَّها "عفويَّةٌ" لأنَّها غيرُ قابلةٍ للعلاج الجراحي. تُدعى الأخماجُ التي يمكنُ علاجُها جراحيَّاً، مثلَ انثقابِ القرحةِ العفجيَّةِ، والتي تقودُ إلى خمجِ سائلِ الحبنِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي. إنَّ الآليَّةَ الإمراضيَّةَ في هذا الشَّكلِ من التهابِ البريتوانِ مختلفةٌ تماماً عن الآليَّةِ الإمراضيَّةِ في SBP. تتدفَّقُ ملايينُ الجراثيمِ إلى البريتوان من خلالِ الثُّقبِ في جدارِ الأمعاءِ [63].

3-3-2- دفاعاتُ المُضيفِ:

بمُجرَّدِ دخولِ الجراثيمِ إلى سائلِ الحبنِ، تنشبُ معركةٌ بين فوعةِ الجراثيم ومقاومةِ المُضيفِ للخمجِ. عادةً ما تكونُ الجراثيمُ التي تُسبِّبُ SBP مقاومةً للمصلِ (serum-resistant)، أي لا يمكنُ قتلُها بواسطةِ المصلِ وحدَهُ ولكنَّها تتطلَّبُ أيضاً بالعاتٍ وظيفيَّةً. أوَّلُ ما يتمُّ "طهيُ" "opsonization" العناصرِ الأجنبيَّةِ بواسطةِ المُتمِّمةِ و/أو الغلوبولين ليُصبحَ التَّعرُّفُ عليها أفضلَ من قِبَلِ البالعاتِ التي تهضُمُها [64].

تُمثِّلُ البالعاتُ المُقيمةُ خطَّ الدِّفاعِ الأوَّلِ عن جوفِ البريتوانِ. إذا فشلت هذهِ البالعاتُ في القضاءِ على الجراثيمِ المُستعمرةِ، تفعَّلُ المُتمِّمةُ وتُطلَقُ السِّيتوكيناتُ. تدخلُ كريَّاتُ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدَةُ النُّوى (PMN) البريتوانَ للبحثِ عن الجراثيمِ الغازيةِ والقضاءِ عليها. ومعَ ذلكَ، إذا كانت مستوياتُ المُتمِّمةِ

غيرُ كافيةٍ أو كانت الخلايا PMN مُعطَّلةً، فقد لا يتمُّ احتواءُ الاستعمارِ ويمكن أن ينتجَ عن ذلكَ خمجٌ قاتلٌ. يُعدُّ التَّشمُّعُ في الواقعِ أحدَ أشيعِ أشكالِ نقصِ المناعةِ المُكتسبِ، ويخلقُ بيئةً تُسهِّلُ استمرارَ الخمجَ البريتوانيَّ.

- عوزُ المُتمِّمةِ في المصلِ شائعٌ جدًّا في مرضى الدَّاءِ الكبدي المُتقدِّمِ بما يكفي لإنتاجِ الحبنِ. فضلاً عن ذلكَ، غالباً ما يكونُ سائلُ الحبنِ مُمدَّداً أكثرَ من المصل بـــ 5 – 10 أضعافٍ في التَّشمُّعِ. بالتَّالي، قد تنخفضُ تراكيزُ المُتمِّمةِ في سائلِ الحبنِ إلى مستوياتٍ مماثلةٍ لتلكَ الموجودةِ في مصلِ المرضى المُصابينَ بعوزِ المُتمِّمةِ الخلقي [64].
- تتراجعُ وظيفةُ كلٍّ من الخلايا البلعميَّةِ المُتحرِّكةِ (مثلَ الخلايا PMN) والثَّابتةِ (مثل خلايا كوبفر) في المرضى الذين يعانونَ من الدَّاءِ الكبدي المُتقدِّمِ [64].

4-3-عواملُ الخطرِ:

الغالبيَّةُ العظمى من مرضى SBP لديهم تشمُّعٌ مُتقدِّمٌ. تشملُ عواملُ الخطرِ الأخرى (التي يرتبطُ معظمُها بالتَّشمُّع) ما يلي [64]:

- تركيزُ البروتين الكُلِّي في سائلِ الحبنِ أقلُّ من 1غ/دل (< 10 غ/ل)
- نوبةٌ سابقةٌ من SBP
- تركيزُ البيليروبين الكُلِّي في المصل أعلى من 2.5 مغ/دل
- نزفُ الدَّوالي
- سوءُ التَّغذيةِ المُحتَمَلُ
- استخدامُ مُثبِّطاتِ مضخَّةِ البروتون

في دراسةِ قاعدةِ بياناتٍ شملت أكثر من 350.000 مريضٍ مُصابٍ بالتَّشمُّعِ، ارتبطَ استخدامُ مُثبِّطاتِ مضخَّةِ البروتون بارتفاعِ خطرِ الإصابةِ بـــ SBP مقارنةً بعدمِ استخدامها. وبالمثلِ، ارتبطَ استخدامُ حاصراتِ بيتَّا غيرِ الانتقائيَّةِ بارتفاعِ خطرِ الإصابةِ بـ SBP [65].

يرتبطُ أيضاً تشارُكُ بعضِ السِّماتِ السَّريريَّةِ والمخبريَّةِ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بـ SBP [64]:

- تركيزُ البروتين الكلي في سائلِ الحبن أقلُّ من 1.5 غ/دل (< 15 غ/ل)
- درجةُ Child–Pugh ≤ 9 نقاطٍ مع تركيز البيليروبين المصلي ≤ 3 مغ/دل أو مع
- كرياتينين المصل ≤ 1.2 مغ/دل، نيتروجين اليوريا في الدم ≤ 25 مغ/دل أو صوديوم المصل ≤ 130 ميلي مكافئ/لتر

يجبُ اعتبارُ المرضى الذين يستوفونَ المعاييرَ المُشتركةَ المذكورةَ أعلاه مُرشَّحينَ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الوقائيَّةِ.

5-3- التَّظاهرُ السَّريريُّ:

عادةً ما يُشتَبه بـ SBP عندما يتظاهرُ مريضُ التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ بأعراضٍ وعلاماتٍ تدلُّ على SBP. كلَّما ارتفعت درجةُ MELD، زادَ خطرُ الإصابةِ بـ SBP. يمكنُ أيضاً اكتشافُ SBP في المرضى غيرِ العرضيين الذين يخضعونَ للبزلِ عند دخولهم المستشفى لسببٍ آخرَ. يُصابُ المرضى دائماً تقريباً بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في سياقِ الحبنِ كبيرِ الحجمِ والواضحِ سريريَّاً. يتطوَّرُ SBP في الحبنِ الموجودِ مُسبقاً وهو ليسَ سبباً للحبنِ [64].

5-3-1- أهميَّةُ التَّعرُّفِ المُبكِّرِ:

من المُهمِّ التَّعرُّفُ على SBP في وقتٍ مُبكِّرٍ من مسارِ الخمجِ لأنَّهُ غالباً ما تكونُ هنالكَ فرصةٌ قصيرةٌ جدَّاً للتَّدخُّلِ لضمانِ نتيجةٍ جيِّدةٍ. إذا ضاعتِ الفرصةُ، تحدثُ الصَّدمةُ الإنتانيَّةُ، يتبَعُها بسرعةٍ قصورُ أعضاءٍ مُتعدِّدٍ. البقاءُ على قيدِ الحياةِ غيرُ مرجَّحٍ في المرضى الذين يُطوِّرونَ صدمةً إنتانيَّةً قبلَ بدءِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ التَّجريبيَّةِ [56].

5-3-2- المظاهرُ السَّريريَّةُ:

يجبُ الاشتباهُ بـــ SBP في مرضـي الحبنِ النَّاجمِ عن التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ الذين تظهرُ عليهم أعراضٌ مثلَ الحمَّى، والألمِ و/أو الإيلامِ البطني، وتَغيُّرِ الحالـةِ العقليَّةِ. تشـــملُ العلاماتُ والأعراضُ الأخرى الإســهالَ، والعلوصَ الشَّــلليَّ، وانخفاضَ ضــغطِ الدَّمِ، وانخفاضَ درجةِ حرارةِ الجســمِ، والاضــطِّراباتِ المخبريَّةَ، مثلَ كَثرةِ الكريَّاتِ البيضــاءِ المُحيطيَّةِ، والحماضِ الاســتقلابي، والآزوتيميا. علاماتُ وأعراضُ SBP مخاتلةٌ مقارنةً بتلكَ التي تظهرُ في مرضــى التهابِ البريتوان الجرثومي في ظلِّ غيابِ الحبنِ. من خلالِ انفصــالِ الوُريقةِ البريتوانيَّةِ الحشــويَّةِ عن الجداريَّةِ، يمنعُ الحبنُ تَطوُّرَ الصَّــلابةِ البطنيَّةِ. لا يكونُ لدى ما يقربُ من 13% من مرضى SBP علاماتٌ أو أعراضٌ للخمجِ في وقتِ التَّشخيصِ [66].

مع مرورِ الوقتِ، زادَ عددُ المرضــى الذين يتمُّ تشـخيصُـهم قبلَ ظهورِ الأعراضِ. في السِّـتينيَّاتِ والسَّـبعينيَّاتِ من القرنِ الماضــي، كان مؤشِّـرُ الاشـتباهِ بخمجِ سـائلِ الحبنِ منخفضـاً، وكانت عتبةُ إجراءِ البزلِ مرتفعةً. نتيجةً لذلك، كان يُكشَــفُ عن الخمجِ في مرحلةٍ مُتقدِّمةٍ حيث كانتِ الصَّــدمةُ الإنتانيَّةُ شائعةً ومعدَّلُ الوفيَّاتِ مرتفعاً. في الوقتِ الحالي، يخضـع المرضـى المصـابونَ بالحبنِ للبزلِ عندَ دخولهم المستشفى أو في حالِ وجودِ أيِّ علاماتٍ أو أعراضٍ للخمجِ، ما يقودُ إلى اكتشافِ SBP في وقتٍ أبكرَ ممَّا لُوحِظَ في الماضي [66].

- **الحُمَّى:** هي أكثرُ المظاهرِ السَّريريَّةِ شـيوعاً لـــ SBP. من المُهمِّ معرفةُ أنَّ مرضــى التَّشـمُّعِ المُتقدِّمِ عادَّةً ما يكونونَ مُنخفضـــي الحرارةِ. وبالتَّالي، يجبُ أن تُؤخَذَ درجةُ حرارةٍ 37.8 درجةٍ مئويَّةٍ أو أكثرَ على محملِ الجدِّ، على غرارِ المرضى المصابينَ بنقصِ العدلاتِ [66].
- **الألمُ والإيلامُ البطنيُّ:** الألمُ البطنيُّ المُنتشــرُ هو السِّــمةُ المُميِّزةُ لالتهابِ البريتوانِ. ومعَ ذلكَ، يمكنُ أن يكونَ الألمُ خفيفاً جدَّاً في SBP بسـببِ وجودِ الحبنِ، ولا يُعاني بعضُ المرضــى من أعراضٍ. عادةً ما يكونُ الألمُ مُنتشـراً ومُسـتمرَّاً، وهو مختلفٌ عن الألمِ النَّاتجِ عن تمطيطِ جدارِ البطنِ بســببِ الحبنِ المُتوتِّرِ. كما هو الحالُ مع الألمِ البطني، فإنَّ الإيلامَ البطنيَّ هو علامةٌ

تقليديَّةٌ لالتهابِ البريتوانِ والتي يمكنُ أن تكونَ خفيفةً في SBP. لا يُصـــابُ هؤلاءُ المرضـــى بتصلُّبِ البطنِ، على الرُّغمِ من أنَّ الإيلامَ قد يكونُ موجوداً في الحالاتِ المُتقدِّمةِ [66].

- **تَغيُّرُ الحالةِ العقليَّةِ:** العلامةُ السَّريريَّةُ للخمجِ التي غالباً ما يتمُّ تجاهُلُهَا في مريضِ التَّشمُّعِ هي التَّغيُّرُ الطَّفيفُ في الحالةِ العقليَّةِ. في حين أنَّه قد يتظاهرُ المريضُ بأعراضٍ صـــريحةٍ مثلَ الهذيانِ، أو التَّخليطِ الذِّهني، أو التَّباطُؤِ المعرفي، فقد يكونُ التَّغيُّرُ في الحالةِ العقليَّةِ مخاتلاً لدرجةِ أنَّهُ لا يمكنُ اكتشـــافهُ إلَّا من قِبَلِ الزَّوجِ أو الطَّبيبِ الذي يعرفُ المريضَ جيّداً. يُشـــاهَدُ تَغيُّرُ الحالةِ العقليَّةِ فيما يقربُ من نصـــفِ مرضـــى SBP. قد يســـهمُ كلٌّ من الخمجِ بحدِّ ذاتهِ وانكســارِ المعاوضـــةِ الكبديَّةِ في حدوثِ هذهِ المشكلةِ. لا ترتبطُ مستوياتُ الأمونيا ارتباطاً مهمَّاً بالحالةِ العقليَّةِ [66].
- **الإســهالُ:** يعدُّ الإسـهالُ شـائعاً لدى مرضـى SBP. وُثِّقَ التَّغيُّرُ في فلورا الأمعاءِ مع فرطِ النُّمو الجرثومي (عادةً الإشريكيَّة الكولونيَّة) في النَّماذجِ الحيوانيَّةِ للتَّشمُّعِ مع SBP [66].
- **العلوصُ الشَّـللي، وانخفاضُ ضـغطِ الدَّمِ، وانخفاضُ حرارةِ الجسـمِ:** تُشـيرُ هذهِ العلاماتُ الأكثرُ شدَّةً إلى خمجٍ متقدِّمٍ واحتماليَّةٍ مُنخفضـةٍ للبقاءِ على قيدِ الحياةِ. من المُهمِّ اكتشافُ الخمجِ وبدءُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ قبلَ الوصولِ إلى هذهِ المرحلةِ [66].
- **الاضـــطِّراباتُ المخبريَّةُ:** في بعضِ الأحيانِ، لا تَظهرُ على المريضِ المُصـــابِ بالتَّشـــمُّعِ أيَّةُ علاماتٍ أو أعراضٍ ســـريريَّةٍ، ولكن يكون لديهِ علاماتٌ مخبريَّةٌ دقيقةٌ للخمجِ. تشـــملُ هذهِ العلاماتُ المخبريَّةُ زيادةَ عددِ الكريَّاتِ البيضِ، والحماضَ الاســـتقلابيَّ، والآزوتيميا. يجبُ أن يقودَ الوجودُ غيرُ المُبرَّرِ لواحدٍ أو أكثرَ من هذهِ الشُّذوذاتِ المخبريَّةِ إلى إجراءِ البزلِ في مريضِ التَّشمُّعِ مع حبنٍ [66].

الفصلُ الرَّابعُ: تشخيصُ وعلاجُ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي

4-1-نظرةٌ عامَّةٌ على المقاربةِ التَّشخيصيَّةِ:

يجبُ الاشـــتباهُ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي لدى مرضـــى التَّشـــمُّعِ الذين تَظهَرُ عليهم علاماتٌ أو أعراضٌ مثلَ الحُمَّى، أو الألمِ /الإيلامِ البطني، أو تَغيُّرِ الحالةِ العقليَّةِ، أو انخفاضِ ضـــغطِ الدَّمِ. إضافةً إلى ذلكَ، يجب أن يُجرَى البزلُ للمرضى المُصابينَ بالحبنِ الذين يَتمُّ إدخالُهم إلى المستشفى لأسبابٍ أخرى بحثاً عن دليلٍ على حدوثِ SBP. لا يُغني الشَّكُّ السَّريريُّ المُنخفضُ بخصوصِ SBP عن الحاجةِ للاختبارِ. يمكنُ إجراءُ البزلِ في الجناحِ بجانبِ السَّـــريرِ، وينبغي إجراؤهُ على الفورِ في المرضى الذين يُشتبَهُ في إصابتهم بـ SBP، حيث يترافقُ تأخيرُ البزلِ بزيادةِ معدَّلِ الوُفيَّاتِ [16].

عندَ الاشتباهِ بـــ SBP، يجبُ إجراءُ البزلِ مع تحليلِ سائلِ الحبنِ. من المُهمِّ إجراءُ البزلِ قبلَ إعطاءِ أيِّ صـــادَّاتٍ حيويَّةٍ. يُعدُّ التَّعاملُ المُناســـبُ مع ســـائلِ الحبنِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ لضـــمانِ إجراءِ الاختباراتِ المُناســـبةِ، وتقليلِ خطرِ تلوُّثِ المزارعِ بالفلورا الجلديَّةِ، وتجنُّبِ الحصـــولِ على زرعٍ بنتيجةٍ سـلبيَّةٍ كاذبةٍ. تشـملُ الاختباراتُ على سـائلِ الحبنِ: الزَّرعَ الهوائيَّ واللَّاهوائيَّ، وتعدادَ الخلايا والصِّـيغةِ، والتَّحاليلَ الكيميائيَّةَ للسَّـــائلِ (الألبومين، والبروتين، والغلوكوز، ونازعة هيدروجين اللاكتات، والأميلاز، وفي بعض الحالات البيليروبين) [16].

4-2- الحصولُ على سائلِ الحبنِ:

يعتمدُ تشـــخيصُ SBP على تحليلِ ســـائلِ الحبنِ، والذي يتمُّ الحصـــولُ عليهِ عادةً عن طريقِ إجراءِ البزلِ (paracentesis). قبلَ إجراءِ البزلِ، من المُهمِّ التَّأكُّدُ من وجودِ المَعدَّاتِ الضَّـــروريَّةِ ليس فقط للحصـــولِ على السَّـــائلِ، ولكن أيضـــاً لإرســـالهِ من أجلِ الدِّراســـةِ (مثل زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ، وأنابيبِ الاختبارِ).

في الغالبيَّةِ العُظمى من المرضـــى، يمكنُ إجراءُ البزلِ بأمانٍ على الرُّغمِ من ارتفاعِ INR. لا ينبغي تأخيرُ البزلِ في المرضى المشتبهِ في إصابتهم بـــ SBP. عادةً ما تكونُ هناكَ حاجةٌ إلى حقنتين سعة 20 مل من سائلِ الحبنِ لإجراءِ الاختباراتِ.

2-4-1- الزَّرعُ:

تُرسَـلُ الزُّروعاتُ في زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ. ينبغي اسـتنباتُ زجاجتين على الأقلِّ (واحدةٌ للزَّرعِ الهوائي والأخرى للزَّرعِ اللَّاهوائي) على الفورِ بجانبِ السَّـريرِ باسـتخدامِ إبرةٍ جديدةٍ مُعقَّمةٍ. لا ينبغي اسـتخدامُ الإبرةِ التي مرَّت عبرَ الجلدِ لتلقيحِ الزُّجاجاتِ لأنَّها قد تؤدّي إلى تلوُّثِ العيّنةِ بفلورا الجلدِ. من النَّاحيةِ المثاليَّةِ، يجبُ إدخالُ ما لا يقلُّ عن 10 مل من السَّائلِ في كلِّ زجاجةٍ [11].

من المُهمِّ اسـتخدامُ زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ لأنَّ SBP، بشـكلٍ مشـابهٍ لتجرثمِ الدَّمِ، هو خمجٌ أحاديُّ الميكروبِ منخفضُ عددِ المُسـتعمراتِ. إذا ما أُرسِـلَت الحقنةُ أو الأنبوبُ الحاويةُ على سـائلِ الحبنِ إلى المَخبرِ للزَّرعِ، فإنَّ حساسـيَّةَ الكشـفِ عن SBP تنخفضُ بشكلٍ كبيرٍ [11]. يؤثِّرُ حجمُ السَّـائلِ المزروعِ أيضـاً تأثيراً كبيراً على حساسـيَّةِ زروعاتِ سـائلِ الحبنِ. في أحدَ التَّقاريرِ، على سـبيلِ المثالِ، أدَّى حقنُ 10 أو 20 مل من السَّائلِ في زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ سعة 100 مل إلى معدَّلِ إيجابيَّة أعلى بكثيرٍ من حقنِ 1 مل (93% مقابل 53%) [67].

2-4-2- تلوينُ غرام:

تُرسَـلُ بضـعةُ ملّيليتراتٍ من سـائلِ الحبنِ من أجلِ تلوينِ غرام في عبوةِ جمعِ بول معقَّمةٍ أو أنبوبٍ أحمر. الطَّردُ المركزيُّ للسَّائلِ قبلَ إجراءِ تلوينِ غرام ليسَ ضروريّاً لأنَّهُ لا يزيدُ الفائدةَ وقد يُقلِّلُ في الواقعِ من احتماليَّةِ الحصـولِ على نتيجةٍ إيجابيَّةٍ. لا يمكنُ اسـتخدامُ السَّـائلِ من زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ لتلوينِ غرام إلَّا بعدَ الحضـانةِ لمدَّةِ 12 إلى 24 سـاعةً، لذا فإنَّ إرسـالَ عيّنةٍ مُنفصـلةٍ فوراً بعدَ البزلِ يسـمحُ باسـتلامِ نتائجِ تلوينِ غرام بسرعةٍ أكبرَ [67].

2-4-3- عددُ الخلايا:

يجبُ حقنُ ما يقربُ من 1 مل من السَّـــائلِ في أنبوب ســـحبِ الدَّمِ EDTA أرجواني اللَّون لإجراءِ تعدادِ الخلايا. لا يمكنُ الحصـولُ على تعدادٍ دقيقٍ للخلايا إذا سُمِحَ للسَّائلِ بالتَّخثُّرِ أو أُرسِلَ في أنبوبٍ غيرِ مضادٍّ للتَّخثُّرِ. يجب أن يُطلَبَ تعدادُ الخلايا والصِّيغةُ بشكلٍ صريحٍ من المَخبرِ [67].

2-4-4- التَّحاليلُ الكيميائيَّةُ:

تُحقَنُ عدَّةُ ملِيلِّيتراتٍ من السَّـائلِ في أنبوبِ سـحبِ الدَّمِ الأحمرِ لغرضِ التَّحاليلِ الكيميائيَّةِ. يجبُ أن تشتملَ التَّحاليلُ الكيميائيَّةُ: الألبومينَ (بحيث يمكنُ تحديدُ مدروجِ الألبومين بين المصلِ والحبنِ)، وتركيزَ البروتين الكلي، والغلوكوزَ، ونازعةَ هيدروجين اللاكتات، والأميلاز. إذا كان السَّـــائلُ برتقاليَّاً غامقاً أو بُنيَّاً، فيجبُ الحصولُ على تركيزِ البيليروبين.

3-4-تفسيرُ نتائجِ اختبارِ سائل الحبنِ:

يُشخَّصُ التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي إذا كانَ عددُ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدَةِ النُّوى (PMN) (العدلاتُ) في ســـائل الحبن ≤ 250 خلية/مم^3، ونتائجُ الزَّرعِ إيجابيَّةً، واســـتُبعِدَت الأســـبابُ الثَّانويَّةُ لالتهابِ البريتوانِ. ومعَ ذلكَ، في حالاتٍ مُختارةٍ، قد تكونُ هناكَ حاجةٌ إلى التَّحاليلِ الكيميائيَّةِ للسَّائلِ من أجلِ دعمِ التَّشـخيصِ. أثناءَ انتظارِ نتائجِ زرعِ سـائلِ الحبنِ، ينبغي أن يبدأَ العلاجُ التَّجريبيُّ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ للمرضى الذين لديهم عددُ PMN ≤ 250 خلية/مم^3 [68].

3-4-1- نتائجُ الزَّرعِ وتلوينِ غرام:

في ســـياقِ ارتفاعِ عددِ الخلايا PMN (≤ 250 خلية/مم^3)، لا تُؤكِّدُ نتيجةُ الزَّرعِ الإيجابيَّةُ لســـائلِ الحبنِ التَّشـخيصَ فحسـب، بل تسـمحُ أيضـاً بالعلاجِ بالصَّـادِّ الحيوي النَّوعي. ومعَ ذلكَ، لا ينبغي أن يتأخَّرَ العلاجُ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةَ أثناءَ انتظارِ نتائجِ الزَّرعِ في المرضـى الذينَ لديهم عددُ الخلايا PMN

≤ 250 خلية/مم^3. بدلاً من ذلكَ، يجبُ أن يبدأ المرضى في تلقِّي الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ واسعةِ الطَّيفِ، مع تضييقِ التَّغطيةِ الإنتانيَّةِ بمجرَّدِ تحديدِ العاملِ المُمرِضِ [68].

تلوينُ غرام غيرُ حسَّاسٍ للكشفِ عن SBP ويترافقُ بمعدَّلِ إيجابيَّةٍ كاذبةٍ مُرتفعٍ. وجدت إحدى الدِّراساتِ أنَّ 16 من أصلِ 31 تلوين غرام إيجابي كانت إيجابيَّةً كاذبةً، وأن تلوينَ غرام واحدٍ فقط من أصل 796 قد أدَّى إلى تغييرٍ في العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ [69]. ومعَ ذلكَ، يمكنُ أن يُساعِدَ تلوينُ غرام في تمييزِ SBP عن التهاب البريتوان الجرثومي الثَّانوي النَّاجمِ عن انثقابِ الأمعاءِ، حيثُ قد يُظهِرُ تلوينُ غرام في التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي عدَّةَ أشكالٍ جرثوميَّةٍ مُختلفةٍ [68].

3-4-2- عددُ الخلايا في سائلِ الحبنِ:

يُحسَبُ العددُ المُطلَقُ للخلايا PMN في سائلِ الحبنِ بضربِ إجمالي عددِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ في النِّسبةِ المئويَّةِ للخلايا PMN في الصِّيغةِ. يُوضَعُ تشخيصُ SBP من خلالِ الزَّرعِ الجرثومي الإيجابي لسائلِ الحبنِ وارتفاعِ العددِ المُطلَقِ للخلايا PMN في سائل الحبن (≤ 250 خلية/مم^3). يُجرَى عدُّ الخلايا والصِّيغةُ يدويَّاً، لذا تعتمدُ دقَّةُ الصِّيغةِ على مهارةِ الفنِّي. وجدَ بعضُ الباحثين أنَّ عدَّ الخلايا الآلي يمكنُ أن يكونَ دقيقاً. أحدُ المصادرِ المُحتَمَلةِ للخطأ في تعدادِ الخلايا PMN هو أنَّ النَّزفَ في سائلِ الحبنِ، كما هو الحالُ في البَزلِ الرَّضِّي، يؤدِّي إلى دخولِ كريَّاتِ الدَّمِ الحمراءِ والبيضاءِ إلى السَّائلِ. يجبُ حسابُ عددِ الخلايا PMN المُصحَّحِ إذا كانَ سائلُ الحبنِ مُدمَّى:

- يتم طرح PMN واحدةٌ من عدد PMN المطلق لكلِّ 250 كريَّةٍ حمراءَ/مم^3 [68].

تنحلُّ الخلايا PMN بسرعةٍ، أكثرَ بكثيرٍ من الخلايا الحمراءِ. وبالتَّالي، إذا حدثت نوبةُ نزفٍ قبلَ (وليسَ أثناءَ) البزلِ، فقد تكونُ الخلايا PMN التي دخلت السَّائلَ قد اختفت، وقد يكونُ عددُ الخلايا PMN المُصحَّحُ رقماً سالباً [68]. يجب مراجعةُ نتائجِ تعدادِ الخلايا واتِّخاذِ قرارٍ بشأنِ العلاجِ في

غضـونِ سـاعاتٍ قليلةٍ من البزلِ. قد يؤدّي تأخيرُ الصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ التَّجريبيَّةِ إلى وفاةِ المريضِ بسـببِ الخمجِ.

3-4-3- التَّحاليلُ الكيميائيَّةُ على سائل الحبن:

في بعضِ الأحيانِ، لا يمكنُ تشخيصُ SBP بناءً على نتائجِ تعدادِ الخلايا والصِّيغةِ والزَّرعِ، خاصَّةً إذا كانَ هناك أيضـــاً قلقٌ من التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي. في هذه الحالاتِ، قد يســاعدُ التَّحليلُ الكيمائيُّ للسَّائلِ في تأكيدِ التَّشخيصِ أو اقتراحِ تشخيصٍ بديلٍ.

- **مدروجُ الألبومين بين المصلِ والسَّائلِ:** يعاني معظمُ مرضى SBP من تشمُّعٍ مُتقدِّمٍ مع ارتفاعِ توتُّرِ وريدِ البابِ. يقيسُ المدروجُ بشكلٍ غيرِ مباشرٍ الضَّـغطَ البابيَّ. يفيدُ المدروجُ في تشخيصِ SBP لأنَّهُ، باسـتثناءِ مرضـــى المُتلازمةِ النِّفروزيَّةِ، نادراً ما يتطوَّرُ SBP في المرضـــى بدونِ ارتفاعِ توتُّرِ وريدِ البابِ. يجبُ الحصولُ على تركيزِ الألبومين في كلٍّ من سائلِ الحبنِ والمصلِ في نفسِ اليومِ. تُطرَحُ قيمةُ الألبومين في سائل الحبن من قيمةِ الألبومين في المصلِ للحصولِ على المدروجِ [68]:
  - إذا كانَ الفرقُ > 1.1 غ/دل، فإنَّ المريض يعاني من ارتفاع التَّوتُّرِ البابي، بدقَّةِ 97%.
  - إذا كانَ الفرق < 1.1 غ/دل، فإنَّ ارتفاعَ التُّوترِ البابي غيرُ موجودٍ، وSBP غيرُ واردٍ.
- **تركيزُ البروتين الكُلّي في سائلِ الحبنِ:** يساعدُ قياسُ تركيزِ البروتين الكُلّي في سائلِ الحبنِ في تمييز SBP عن التهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي. حيثُ يرتبطُ ارتباطاً عكســـيّاً مع خطرِ تطويرِ SBP. يكونُ المرضـى مع تركيزِ بروتين كلي أقل من 1 غ/دل أكثرَ عرضةً للإصابةِ بـ SBP. لا يتغيَّرُ تركيزُ البروتين الكُلّي خلالَ نوبةِ SBP [68].
- **تركيزُ الغلوكوز في ســـائلِ الحبنِ:** يمكنُ أن تســـتهلِكَ العدلاتُ كميَّاتٍ كبيرةً من الغلوكوزِ. وبالتَّالي، هناكَ علاقةٌ عكسـيَّةٌ قويَّةٌ بينَ عددِ الخلايا PMN في سـائلِ الحبنِ وتركيزِ الغلوكوز.

يظلُّ تركيزُ الغلوكوز عموماً أعلى من 50 مغ/دل في SBP ولكنَّهُ غالباً ما ينخفضُ إلى أقلَّ من هذا المستوى في التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي [68].

- **نازعةُ هيدروجين اللاكتات (lactate dehydrogenase) (LDH) في سائل الحبن:** تُطلَقُ LDH في سـائلِ الحبنِ من الخلايا PMN التي انحلَّت. يرتفعُ تركيزُ LDH في SBP وكذلكَ في التهاب البريتوان الجرثومي الثانوي.
- **أميلازُ سـائلِ الحبنِ:** يزدادُ تركيزُ الأميلازِ في سـائلِ الحبنِ في مرضـى التهابِ البنكرياسِ أو انثقابِ الأمعاءِ. يُسرِّبُ كلُّ جزءٍ من القناةِ الهضميَّةِ، باستثناءِ المرارةِ، الأميلازَ إلى سائلِ الحبنِ عندما يَنثَقِبُ.
- **تركيزُ البيليروبين في سائلِ الحبنِ:** يُشيرُ تركيزُ البيليروبين المُرتفعُ في سائلِ الحبنِ إلى انثقابِ المرارةِ باتِّجاهِ البريتوان. يجبُ قياسُ تركيزِ البيليروبين فقط إذا كان السَّائلُ برتقاليَّاً غامقاً أو بُنيَّاً. يُعدُّ انثقابُ المرارةِ مُحتَمَلاً إذا كانَ تركيزُ البيليروبين في سائلِ الحبنِ أعلى من تركيزِهِ المصـلي، أكبرَ من 6 مغ/دل، وغيرَ مُترافقٍ بارتفاعِ مسـتوى أميلازِ سـائلِ الحبنِ. في الأسـبابِ الأخرى للحبنِ غيرِ انثقابِ المرارةِ، يكونُ تركيزُ البيليروبين في سائلِ الحبنِ عادةً مُنخفضاً [68].

4-4-أنواعُ (متغيراتُ) التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي:

فيما يلي ثلاثةُ أنواعٍ (متغيراتٍ) مُختلفةٍ من SBP التي تكون أيضـاً "عفويَّةً" (أي لا يوجدُ مصـدرٌ للخمجِ قابلٌ للعلاجِ جراحيَّاً):

- الحبنُ الغنيُّ بالعدلاتِ سلبيُّ الزَّرعِ.
- تجرثمُ الحبنِ وحيدُ الميكروبِ قليلُ العدلاتِ.
- تجرثمُ الحبنِ مُتعدِّدُ الميكروبات.

تتميَّزُ هذه الأنواعُ عن SBP التَّقليدي إلى حدٍّ كبيرٍ عن طريقِ تحليلِ سائلِ الحبنِ (الجدول 3) [70].

الجدول (3): التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي ومتغيراته التي لا تتطلَّبُ الجراحةَ [70]

المتغاير	زرعُ سائلِ الحبنِ	العددُ المطلقُ للخلايا PMN في مم^3
التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي	إيجابي	≤ 250
الحبنُ الغنيُّ بالعدلاتِ سلبيُّ الزَّرعِ	سلبي	≤ 250
تجرثمُ الحبنِ وحيدُ الميكروبِ قليلُ العدلاتِ	إيجابي	> 250
تجرثمُ الحبنِ مُتعدِّدُ الميكروبات	إيجابي	> 250

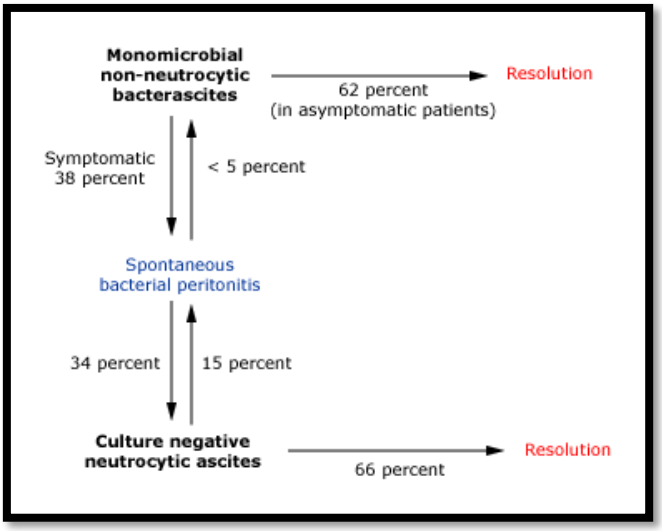
4-4-1- الحبنُ الغنيُّ بالعدلاتِ سلبيُّ الزَّرعِ:

اقتُرِحت عبارةُ الحبنِ الغنيّ بالعدلاتِ سلبيّ الزرعِ (culture-negative neutrocytic ascites) (CNNA) في عام 1984. يوضَعُ هذا التَّشخيصُ عندما يكون لدى المريض ارتفاعٌ في العددِ المُطلَقِ لكريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ مُتعدِّدةِ النُّوى (PMN) في سائلِ الحبنِ (≤ 250 خلية/مم^3) مع زرعٍ سلبيٍّ لسائلِ الحبنِ (في غيابِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ أو التهابِ البنكرياسِ) ولا يوجدُ مصدرٌ واضحٌ للخمجِ يمكنُ علاجُهُ جراحيَّاً داخلَ البطنِ. استُخدمت عتبةٌ للخلايا PMN تبلغ 500/مم^3 في البدايةِ، ولكن عُدِّلَت لاحقاً إلى 250/مم^3 [71]. هناكَ عددٌ من الاضطِّراباتِ الأخرى غيرِ SBP يمكنُ أن تُنتِجَ صورةً مشابهةً إلى حدٍّ ما وتشملُ التهابَ البريتوان السِّلّي، والحبنَ المرافقَ للخباثةِ، وأيَّ حدثيَّةٍ تؤدّي إلى موتِ الخلايا (مثلَ انحلالِ الخلايا الورميَّةِ) يمكنُ أن تُنشِّطَ المُتمِّمةَ أو السّيتوكيناتِ التي يمكنُها جذبُ الخلايا PMN إلى جوفِ البريتوان [71].

ومع ذلكَ، في حالِ عدمِ وجودِ خمجٍ جرثوميٍّ فعَّالٍ، لا توجدُ عادةً غلبةٌ للخلايا PMN في هذهِ الحالاتِ. في المقابلِ، هناكَ دائماً تقريباً هيمنةٌ للخلايا PMN في التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي [71].

4-4-2- تجرثُمُ الحبنِ وحيدُ الميكروبِ قليلُ العدلاتِ:

عـادةً مـا يمثِّـلُ تجرثُمُ الحبنِ وحيـدُ الميكروبِ قليـلُ العـدلاتِ (monomicrobial non-neutrocytic bacterascites) (MNB) مرحلةَ الاسـتعمارِ لخمجِ سـائلِ الحبنِ. الفلورا مشـابهةٌ لتلكَ الموجودةِ في SBP [70]. قد يتطوَّرُ MNB إلى SBP، أو في 62 إلى 86% من الحـالات، يختفي عفويًّاً (الشكل 4) [70].



الشكل (4): السَّيرُ الطبيعيُّ لخمجِ سائلِ الحبنِ [70]

أدَّتِ الزِّيادةُ في عددِ حالاتِ البزلِ التي تُجرَى حاليًّاً إلى تعزيزِ التَّعرُّفِ على هذا المُتغايرِ. يُشـيرُ معدَّلُ الشِّـفاءِ العفوي المرتفعُ إلى أنَّ الطَّبيبَ قد لا يحتاجُ إلى معرفةِ جميعِ نوبِ الاسـتعمارِ. أظهرت دراسـةٌ أُجريَ فيها الزَّرعُ الجرثوميُّ الرُّوتينيُّ في وقتِ البزلِ العلاجي في المرضـى الخارجيين الذين لا يشـتكونَ من أعراضِ الخمجِ أنَّ 2% من المرضـى لديهم جراثيمٌ تتكوَّنُ من فلورا جلديَّةٍ [72]. في غيابِ

علاماتِ أو أعراضِ الخمجِ، ربما لا يكونُ الزَّرعُ الجرثوميُّ ضـروريَّاً عندَ إجراءِ البزلِ العلاجي. تسـاعدُ أعراضُ المريضِ على التَّنبُّؤِ بمن سـيتطوَّرُ إلى SBP ومن سـيتخلَّصُ من الاسـتعمارِ. يمكنُ أن يحدثَ التَّرقي من MNB إلى SBP بسـرعةٍ كبيرةٍ. وثَّقت إحدى الدِّراسـاتِ ارتفاعاً بمقدارِ 50 إلى 170 ضـعفاً في عددِ الخلايا PMN في غضونِ 40 إلى 70 دقيقةً [73].

4-4-3- تجرثمُ الحبنِ متعدِّدُ الميكروبات:

يحدثُ تجرثمُ الحبنِ متعدِّدُ الميكروباتِ بسـببِ البزلِ الرَّضِّـي حيثُ يتمُّ اختراقُ الأمعاءِ بإبرةِ البزلِ وتتسـرَّبُ الجراثيمُ، عادةً بشـكلٍ عابرٍ، من الأمعاءِ إلى السَّـائلِ [74]. يُكتَشـفُ هذا الاختلاطُ عندما يتمُّ رشـفُ الهواءِ أو البرازِ الصَّـريحِ أثناءَ محاولةِ البزلِ أو عندَ رؤيةِ جراثيمٍ متعدِّدةٍ بتلوين غرام أو نموِّها في زرعِ الحبنِ قليلِ العدلاتِ (أي عددُ الخلايا PMN < 250 خلية/مم^3). يحدثُ هذا مرَّةً واحدةً كلَّ 1000 بزلٍ تقريباً، وعادةً ما يحدثُ عندما يكونُ الطبيبُ قليلَ الخبرةِ، أو يتمُّ وضعُ الإبرةِ بالقُربِ من ندبةٍ جراحيَّةٍ (مع التصاقِ الأمعاءِ بجدارِ البطنِ) [74].

4-5- تمييزُ SBP عن التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي:

التهابُ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي هو خمجٌ لسـائلِ الحبنِ يكونُ فيهِ الزَّرعُ الجرثوميُّ لسـائلِ الحبنِ إيجابيَّاً وعددُ الخلايا PMN ≥ 250 خلية/مم^3 في سـياقِ مصـدرٍ للخمجِ داخل البطن يمكنُ علاجُهُ جراحيَّاً. يعتمدُ تمييزُ SBP عن التهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي إلى حدٍّ كبيرٍ على تحليلِ سـائلِ الحبنِ، ودراساتِ التَّصويرِ، والاستجابةِ للعلاجِ [75].

يُعدُّ التَّمييزُ بين SBP والتهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي أمراً حاسـماً بسـببِ أهميَّةِ العلاجِ المُناسـبِ. حيثُ يقتربُ مُعدَّلُ وفيَّاتِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي من 100% إذا اقتصَـرَ العلاجُ على الصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ فقط بدونِ تدخُّلٍ جراحيٍّ. معدَّلُ وفيَّاتِ SBP هو حوالي 80% إذا خضـعَ المريض لفتحِ بطنٍ استقصائيٍّ غيرِ ضروريٍّ [75].

5-4-1- العلاماتُ والأعراضُ السَّريريَّةُ:

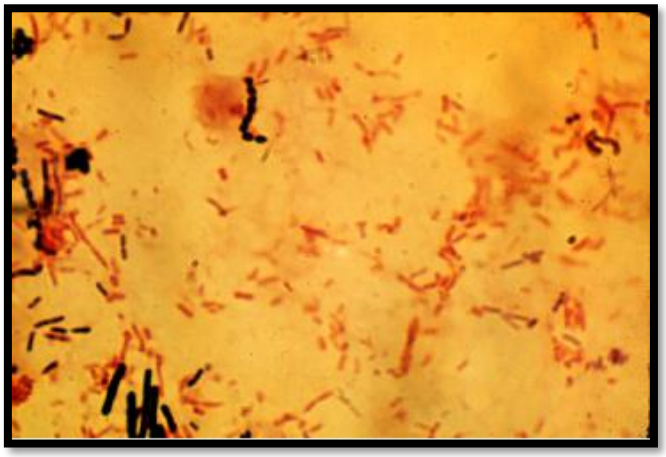
يمكنُ أن تكونَ علاماتُ وأعراضُ كلٍّ من SBP والتهابِ البريتوان الجراحي في ظلِّ وجودِ الحبنِ خفيفةً بشكلٍ مُدهشٍ. يمنعُ الحبنُ تَطوُّرَ الصَّلابةِ البطنيَّةِ بسببِ فصلِ الوُريقةِ البريتوانيَّةِ الحشويَّةِ عن الجداريَّةِ. وهكذا، حتَّى مع وجودِ انثقابٍ صريحٍ في الكولونِ وتَسرُّبِ عشراتِ الغراماتِ من المادَّةِ البُرازيَّةِ إلى جوفِ البريتوانِ، لا يَتطوَّرُ البطنُ الجراحيُّ الكلاسيكيُّ [75].

5-4-2- تحليلُ سائلِ الحبنِ:

يمكنُ أن يكونَ التَّحليلُ الأوَّليُّ لسائلِ الحبنِ (قبلَ العلاجِ) مُفيداً للغايةِ في تحديدِ درجةِ الاشتباهِ في التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي. تَتضمَّنُ المَعاييرُ المخبريَّةُ المُقترَحةُ لتشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي الثانوي اثنتين على الأقلِّ من الموجوداتِ التالية [75]:

- بروتين كلي > 1غ/دل (10 غ/ل)
- الغلوكوز < 50 مغ/دل
- LDH > الحدِّ الأعلى الطَّبيعي للمصلِ

إضافةً إلى ذلكَ، تُشيرُ الزُّروعاتُ التي تُظهِرُ خمجاً مُتعدِّدَ الجراثيمِ أو تلوينُ غرامِ الذي يُظهرُ أعداداً كبيرةً من الأشكالِ الجرثوميَّةِ المُختلفةِ إلى وجودِ انثقابٍ في القناةِ الهضميَّةِ (الشكل 5).



الشكل (5): تلوين غرام لسائلِ الحبنِ في التهابِ البريتوان الجرثومي الثانوي [75]. يُظهرُ التلوينُ عدداً من الجراثيمِ المُختلفةِ، بما في ذلكَ المُكوَّراتُ إيجابيَّةُ غرام، والعصيَّاتُ إيجابيَّةُ غرام، والعصيَّاتُ سلبيَّةُ غرام

5-4-3- دراساتُ التَّصويرِ:

ينبغي أن يخضع المرضى الذين يستوفون معايير التهاب البريتوان الجرثومي الثانوي لتصويرِ البطنِ بوضعيَّةِ الوقوفِ وتصويرٍ مقطعيٍّ مُحوسَبٍ للبطن. يُجرَى فتحُ البطنِ الإسعافيُّ إذا وُثِّقَ وجودُ هواءٍ حرٍّ أو مصدرٌ للخمجِ قابلٌ للعلاجِ جراحيًّاً. حتَّى مع الجراحةِ، فإنَّ مُعدَّلاتِ الوفيَّاتِ بين مرضى التَّشمُّعِ المصابينَ بالتهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي مرتفعةٌ (54% في إحدى الدراسات) [75].

5-4-4- الاستجابةُ للعلاجِ:

إذا لم يُوثَّق وجودُ هواءٍ حرٍّ أو مصدرٍ للخمجِ قابلٍ للعلاجِ جراحيًّاً، فإنَّ فتحَ البطنِ الإسعافي غيرُ مُبرَّرٍ، حتَّى إذا استمرَّ الاشتباهُ بالتهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي. يمكنُ أن تكونَ إعادةُ البزلِ بعدَ 48 ساعةً من العلاجِ (مع تغطيةِ الجراثيمِ الهوائيَّةِ واللَّاهوائيَّةِ) مفيدةً في هذا السِّياقِ:

- إذا كان عددَ الخلايا PMN في المتابعةِ أقلَّ من عددها قبلَ العلاجِ، وأنبتَ الزَّرعُ الأوَّليُّ نوعاً جرثوميًّاً واحداً فقط، فمنَ المُحتَمَلِ أن يكون التَّشخيصُ هو SBP، في هذهِ الحالةِ، عادةً ما يكونُ الزَّرع الثَّاني عقيماً.
- إذا ارتفعَ عددُ الخلايا PMN وأنبتَ الزَّرعُ الأوَّليُّ جراثيماً مُتعدِّدةً (خاصَّةً المُكوَّراتِ المعويَّةَ أو الفطورَ)، فمنَ المُحتَمَلِ أن يكونَ المريضُ مصاباً بالتهابِ البريتوان الجرثومي الثَّانوي غيرِ الانثقابي ويتطلَّبُ تصويراً إضافيًّاً للبحثِ عن الخرَّاجاتِ داخلَ البطنِ. سيحتاجُ عددٌ من هؤلاءِ المرضى إلى فتحِ البطنِ [75].

تفترضُ هذهِ الاستجابةُ التَّمييزيَّةُ للعلاجِ أنَّ الصَّادَّ الحيويَّ المُناسبَ قد أعطيَ. إذا ما أُعطِيَ صادٌّ حيويٌّ تجريبيٌّ لا يخترقُ سائلَ الحبنِ اختراقاً جيّداً أو لا يُغطّي الفلورا بالكاملِ، فيمكنُ أن تُحاكي استجابةُ مريضِ SBP استجابةَ التهابِ البريتوانِ الجرثومي الثَّانوي [75].

6-4-علاجُ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي:

في المرضى الذين يُشتَبَهُ في إصابتهم بـــ SBP، يجبُ البدءُ بالعلاجِ التَّجريبي في أسرعِ وقتٍ مُمكنٍ من أجلِ زيادةِ فُرصة بقاءِ المريضِ على قيدِ الحياةِ. ومعَ ذلكَ، لا ينبغي إعطاءُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ قبلَ الحصولِ على عيّنةٍ من سائلِ الحبنِ للزَّرعِ الجرثومي.

تَنجمُ مُعظمُ حالاتِ SBP عن جراثيمِ الأمعاءِ مثلَ الإشريكيَّةِ الكولونيَّةِ والكلبسيلا، على الرُّغمِ من إمكانيَّةِ حدوثِ الخمجِ بالعقديَّاتِ والعنقوديَّاتِ. نتيجةً لذلكَ، هناكَ ما يُبرّرُ العلاجَ واسعَ الطَّيفِ إلى حينِ توفُّرِ نتائجِ اختبارِ التَّحسُّسِ الجُرثومي. بالإضافةِ إلى العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، يجبُ إيقافُ حاصراتِ بيتَّا غيرِ الانتقائيَّةِ لدى مرضى SBP الذين يتلقُّونها. حيث يرتبطُ استخدامُها بنتائجٍ أسوأَ مقارنةً مع أولئكِ الذين لا يتلقُّونها [76].

6-4-1- استطبابُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّة:

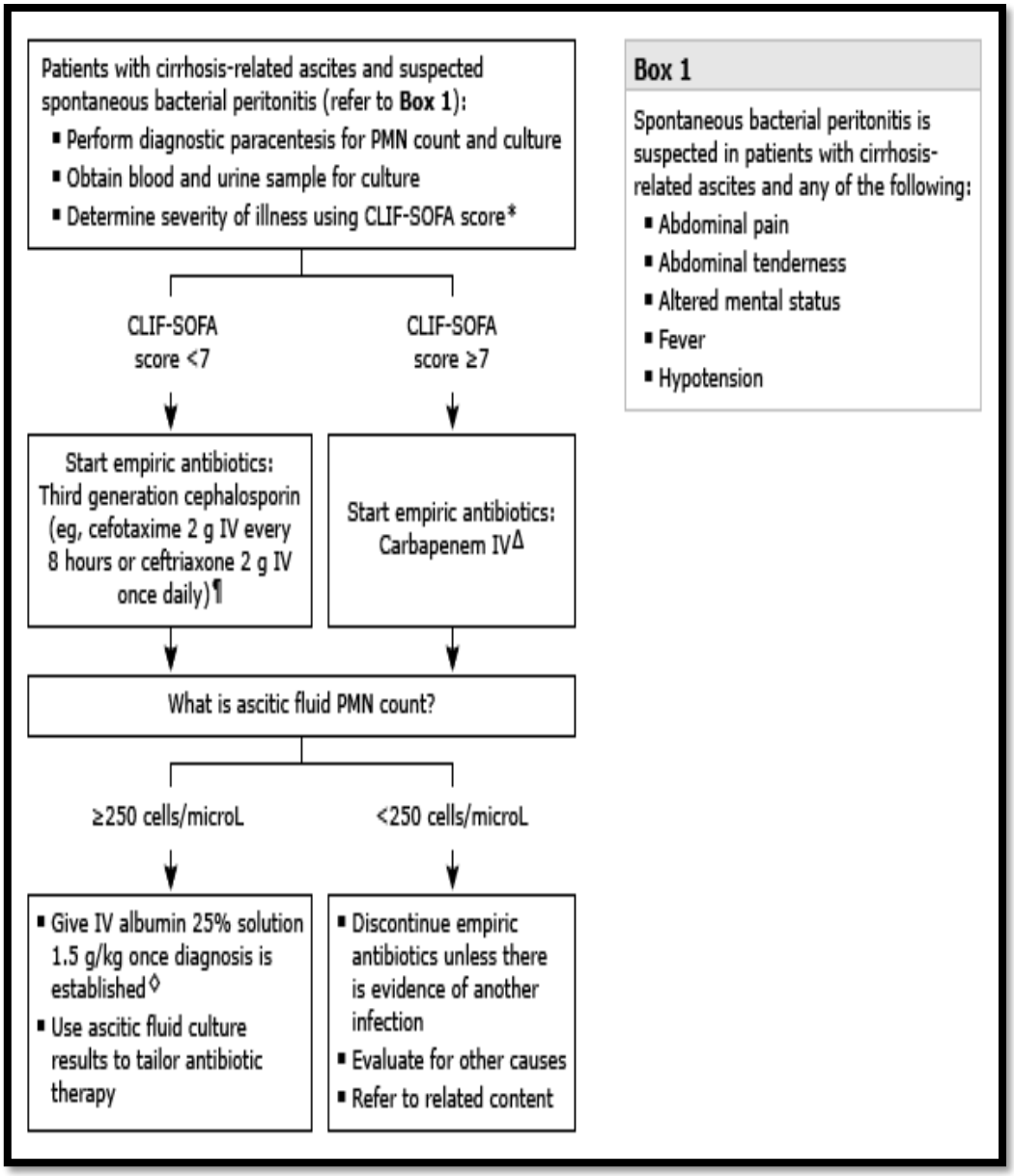
يجبُ أن يَبدأَ العلاجُ التَّجريبيُّ لـــ SBP في المريضِ المُصابِ بالحبنِ ولديهِ واحدةٌ أو أكثرُ من الموجوداتِ التَّاليةِ [68]:

- درجةُ حرارةٍ أعلى من 37.8 درجةٍ مئويَّةٍ
- ألمٌ و/أو إيلامٌ في البطن
- تَغيُّرٌ في الحالةِ العقليَّةِ

- عددُ الخلايا PMN في سائلِ الحبنِ $\leq$ 250 خلية/مم^3

6-4-2- توقيتُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّة:

يجب أن يتلقَّى المرضَى المُشتبَهُ في إصابتهم بـــ SBP علاجاً تجريبيَّاً بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ في أسرعِ وقتٍ مُمكنٍ وبعدَ الحصـــولِ على عيّناتٍ من ســـائلِ الحبنِ، والدَّمِ، والبولِ للزَّرعِ وإرســـالِ ســـائلِ الحبنِ لحسابِ عددِ الخلايا PMN (الشكل 6) [68].



الشكل (6): خوارزميَّةُ التَّقويمِ الأوَّليّ لعلاجِ المرضى المُشتبَهِ في إصابتهم بـ SBP [68]

بالنِّسبةِ للمرضى الذين يحتاجونَ إلى بزلٍ تشخيصي ولكن لا يُشتبه في حدوثِ SBP عندهم، فمن المعقولِ الانتظارُ حتَّى تتوفَّرُ نتائجُ تعدادِ الخلايا PMN، مع بدءِ العلاجِ إذا كان عددُ الخلايا PMN لسائلِ الحبنِ ≤ 250 خلية/مم^3. يجبُ ألَّا يستغرقَ جمعُ العيّنةِ ومعالَجتُها أكثرَ من ساعةٍ إلى أربعِ ساعاتٍ من وقتِ البزلِ [68].

يتوفَّرُ تعدادُ الخلايا PMN لسائلِ الحبنِ بسرعةٍ أكبرَ من الزَّرع ويبدو أنَّهُ يُحدِّدُ بشكلٍ موثوقٍ المرضى الذين يحتاجونَ إلى تغطيةٍ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ التَّجريبيَّةِ. قد يؤدّي تأخيرُ العلاجِ إلى حينِ نمو الجراثيمِ في زرعِ سائلِ الحبنِ إلى الوفاةِ بسببِ الخمجِ السَّاحقِ (overwhelming) [68].

6-4-3- اختيارُ الصَّادَّاتِ الحيويَّة:

أنظمةُ العلاجِ:

- **الجيلُ الثَّالثُ من السيفالوسبورينات:** ثبتَ أنَّ عدداً من أنظمةِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ فعالٌ في علاجِ SBP، لكن لا تتوافَرُ التَّجاربُ التي تقارنُ بشكلٍ مباشرٍ أنظمةَ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ المُختلفةَ. يُعدُّ الجيلُ الثَّالثُ من السيفالوسبورينات خياراً معقولاً لعلاجِ SBP المُشتَبَهِ [77]. يُفضَّلُ إعطاءُ سيفوتاكسيم 2 غ وريديَّاً كل 8 ساعات. في حين ثَبُتَ أنَّ سيفترياكسون يفيدُ في الوقايةِ من SBP في سياقِ النَّزفِ الهضمي لدى مرضى التَّشمُّعِ [78]، فإنَّ سيفوتاكسيم أكثرُ فعاليَّةً في علاجِ SBP. إذا استُخدِمَ سيفترياكسون، يُعطى بجرعةِ 2 غرام يومياً.
- **الكاربابينيمات:** يقتصرُ استخدامها في العلاجِ التَّجريبي عموماً على المرضى الذين يعانونَ من مرضٍ شديدٍ (المرضى الحرجين) لأنَّ الكاربابينيمات تُوفِّرُ تغطيةً واسعةً مضادَّةً للجراثيمِ وترتبطُ بانخفاضِ معدَّلِ الوفيَّاتِ لدى هؤلاء المرضى [79].
- **الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ الأخرى:** يمكنُ استخدامُ سيبروفلوكساسين (بجرعةِ 400 مغ وريديَّاً مرتين يوميَّاً) للمرضى الذين يعانونَ من حساسيَّةٍ من البنسلين، على الرُّغمِ من أنَّهُ لا يخترقُ سائلَ

الحبنِ بنفسِ قدرِ سيفوتاكسيم. لا ينبغي استخدامُ الفلوروكينولونات في المرضى الذي يتلقُّونها للوقايةِ من SBP لأنَّ العاملَ المُمرِض قد يكون مقاوماً للفلوروكينولونات.

6-4-4- مدَّةُ العلاجِ:

وجدتِ التَّجاربُ أنَّ الأشواطَ القصيرةَ لعلاجِ SBP فعَّالةٌ. يستجيبُ الكثيرُ من المرضى لشوطٍ علاجيٍّ مدَّتُهُ خمسةُ أيَّامٍ. قارنت تجربةٌ معشَّاةٌ واحدةٌ شوطين من سيفوتاكسيم (2 غ وريدياً كلَّ 8 ساعات) أحدهما لخمسةِ أيَّامٍ والآخرُ لعشرةِ أيَّامٍ عندَ 90 مريضاً بتشخيصِ SBP [80]. كان لدى المجموعتين معدَّلاتٌ متشابهةٌ من الشِّفاءِ الميكروبيولوجي (93% مقابل 91%)، ونكسِ الخمجِ (11.6% مقابل 12.8%)، والوفيَّاتِ المُرتبطةِ بالخمجِ (0% مقابل 4.3%) [80].

يُعالَجُ معظمُ المرضى لمدَّةِ خمسةِ أيَّامٍ، بما في ذلكَ مرضى تجرثُمِ الحبنِ. يُترَكُ العلاجُ المطوَّلُ للمرضى الذين تُظهرُ نتائجُ الزَّرعِ لديهم جراثيمَ غيرَ معتادةٍ مثلَ الزَّوائفِ والأمعائيَّاتِ، أو جراثيمَ مقاومةً للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ القياسيَّةِ، أو جراثيمَ تترافقُ روتينيَّاً بالتهابِ الشِّغافِ مثلَ العُنقوديَّاتِ المُذهَّبةِ أو العقديَّاتِ المُخضَّرةِ [80]. بعدَ خمسةِ أيَّامٍ، يُعادُ تقويمُ المريضِ. يوقفُ العلاجُ إذا كانَ هناكَ تحسُّنٌ واضحٌ. ومعَ ذلكَ، إذا استمرَّتِ الحمَّى أو الألمُ، يُعادُ البزلُ ويُبنى قرارُ الاستمرارِ أو التَّوقُّفِ عن العلاجِ من خلالِ استجابةِ عددِ الخلايا PMN [77]:

- إذا كانَ عددُ الخلايا PMN أقلَّ من 250 خلية/مم^3، يوقفُ العلاجُ
- إذا كانَ عددُ الخلايا PMN أكبرُ من قيمةِ ما قبلِ العلاجِ، يجبُ البحثُ عن مصدرٍ جراحيٍّ للخمجِ
- إذا كانَ عددُ الخلايا PMN مرتفعاً ولكن أقلَّ من قيمةِ ما قبلِ العلاجِ، تستمرُّ الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ لمدَّةِ 48 ساعةً أخرى، ويُعادُ البزلُ

الفصلُ الخامسُ: بروكالسيتونين المصلِ والمرضُ الكبديُّ

5-1-مُقدّمة:

بروكالسيتونين هو واسمٌ حيويٌّ مُستَخدَمٌ على نطاقٍ واسعٍ لتشخيصِ الأخماجِ الجرثوميَّةِ [81]. يُنتَجُ بواسطةِ الخلايا C في الغدَّةِ الدَّرقيَّةِ، بتركيزٍ مُنخفضٍ جدًّا (< 0.05 نانوغرام/مل) في دمِ الأفرادِ الأصحَّاءِ في ظلِّ الظُّروفِ الطَّبيعيَّةِ [82]. في أثناءِ الاستجابةِ الالتهابيَّةِ، وخاصَّةً تلكَ النَّاجمةِ عن الأخماجِ الجرثوميَّةِ، يُمكنُ للأنسجةِ والخلايا المُختلفةِ إنتاجُ وإطلاقُ بروكالسيتونين في مجرَى الدَّمِ.

يزدادُ مستوى بروكالسيتونين في الدَّمِ أثناءَ الأخماجِ الجرثوميَّةِ ولكنَّهُ عادةً ما يظلُّ مُنخفضاً أثناءَ الأخماجِ الفيروسيَّةِ والأمراضِ الالتهابيَّةِ غيرِ النَّوعيَّةِ. على هذا النَّحو، من المعروفِ أنَّ بروكالسيتونين المصل هو واسمٌ حيويٌّ مهمٌّ للأخماجِ الجرثوميَّةِ. على سبيلِ المثالِ، يتمتَّعُ بروكالسيتونين بقيمةٍ تشخيصيَّةٍ للأخماجِ الجرثوميَّةِ في المرضِ الكبدي المُتقدِّمِ والتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP). أظهرتِ الدِّراساتُ الحديثةُ أنَّ تركيزَ بروكالسيتونين يمكنُ أن يعكُسَ أذيَّةِ الخليَّةِ الكبديَّةِ وأنَّ شدَّةَ المرضِ الكبدي قد تؤثِّرُ أيضاً على القيمةِ التَّشخيصيَّةِ لبروكالسيتونين فيما يتعلَّقُ بالأخماجِ [83].

5-2- بروكالسيتونين وأمراضُ الكبدِ الشَّديدةُ:

5-2-1- إنتاجُ بروكالسيتونين:

في البدايةِ، لوحِظت مستوياتٌ عاليةٌ من بروكالسيتونين في المرضى الخاضعينَ لجراحةِ الغدَّةِ الدَّرقيَّةِ، ممَّا أدَّى إلى إجماعٍ مُشتركٍ على أنَّ اصطناعَ بروكالسيتونين يحدثُ في النَّسيجِ الدَّرقي [84]. في النَّماذجِ الحيوانيَّةِ لاحقاً، اكتُشِفَ أنَّ إنتاجَ بروكالسيتونين كانَ غيرَ قابلٍ للاكتشافِ تقريباً عندَ استئصالِ الكبدِ، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ الكبدَ كانَ المصدرَ الرَّئيسيَّ لبروكالسيتونين أثناءَ الإنتانِ [85]. وُجِدَ

أنَّ أنسجةً مختلفةً تُنتجُ بروكالسيتونين، بما في ذلكَ الكبدُ والرِّئةُ والكليةُ والغدَّةُ الكظريَّةُ والبروستاتُ والأمعاءُ الدَّقيقةُ والخصيةُ وكذلكَ خلايا الدَّمِ وحيدةُ النَّواةِ والمُحبَّبةُ في الدَّمِ المحيطي. ومع ذلكَ، يبقى الكبدُ أهمَّ موقعٍ لإنتاجِ بروكالسيتونين [86].

في المراحلِ المُبكِّرةِ من الحالاتِ ما قبلِ الالتهابيَّةِ، يُفرَزُ بروكالسيتونين بواسطةِ البالعاتِ المُنشَّطةِ بالسيتوكيناتِ أثناءَ التَّفاعلِ مع الخلايا البطانيَّةِ [87]. مدفوعاً بتركيزٍ مُستدامٍ للوسائطِ المقويَّةِ للالتهابِ في الدَّمِ، يبدأُ إنتاجُ وإطلاقُ المزيدِ من بروكالسيتونين في برانشيمِ مجموعةٍ متنوِّعةٍ من الأعضاءِ، ما يؤدِّي إلى زيادةٍ قدرُها 10.000 إلى 100.000 مرَّةً في تركيزِ بروكالسيتونين المصلِ [88].

2-5-2- مستوياتُ بروكالسيتونين في المرضِ الكبدي المتقدِّمِ:

من النَّاحيةِ النَّظريَّةِ، يجبُ أن تؤثِّرَ أمراضُ الكبدِ على اصطناعِ بروكالسيتونين وبالتَّالي انخفاضِ تركيزِهِ في الدَّمِ. ومعَ ذلكَ، فقد كشفَت الملاحظاتُ السَّريريَّةُ أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين المصلِ للمرضى الذين يعانون من التهابِ الكبدِ الدُّهني (steatohepatitis) والتَّنكُّسِ الدُّهني (steatosis) البَسيطِ كانت مماثلةً لمجموعاتِ الشَّاهدِ [89]. ومع ذلكَ، في المرضى الذينَ يعانونَ من المرضِ الكبدي المتقدِّمِ، لوحِظَ ارتفاعُ مستوياتِ بروكالسيتونين القاعديَّةِ حتَّى في ظلِّ عدمِ وجودِ خمجٍ جرثوميٍّ، ما يدلُّ على العلاقةِ المعقَّدةِ بين الكبدِ وبروكالسيتونينِ. كما وردَ أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين في المصل كانت أعلى في مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المختلطِ دونَ وجودِ خمجٍ جرثوميٍّ مُثبَتٍ، بغضِّ النَّظرِ عن أسبابِ وشدَّةِ التَّشمُّعِ [90].

وجدَ Rule وزملاؤهُ أنَّ قيمَ بروكالسيتونين عندَ المرضى الذين يعانونَ من مرضِ الكبدِ المُزمنِ (0.104 نانوغرام/مل) تختلفُ اختلافاً كبيراً عن تلكَ الموجودةِ في المرضى الذين يعانونَ من قصورِ الكبدِ الحادِّ (acute liver failure) (ALF) (2 نانوغرام/مل). وكانت تركيزاتُ بروكالسيتونين في معظمِ مرضى ALF قريبةً أو أعلى من العتبةِ التي تُشيرُ عموماً إلى خمجٍ شديدٍ [91]. اكتشفَ Sugihara

وزملاؤهُ أيضـاً أنَّ مسـتوياتِ بروكالسـيتونين في المصـل كانت أعلى بشـكلٍ ملحوظٍ في المرضـى الذين يعانونَ من قصـورِ الكبدِ الحادِّ (ALF) مقارنةً بالمرضـى الذين لا يعانونَ من ALF (0.25 نانوغرام/مل مقابل 0.165 نـانوغرام/مـل، P<0.01) [92]. واقترحوا أنَّـهُ مع عتبـةِ بروكالســـيتونين البـالغـةِ 0.5 نانوغرام/مل، يمكنُ إثباتُ وجودِ ALF بحسـاسـيَّةٍ منخفضـةٍ (37.5%)، ونوعيَّةٍ عاليةٍ (96.5%) وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ عاليةٍ (85.7%) وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ عاليةٍ (72.9%) [92].

تُظهِرُ مسـتوياتُ بروكالسـيتونين لدى مرضـى زرعِ الكبدِ أيضـاً تغيُّراتٍ ديناميكيَّةً. عموماً، تُظهِرُ ارتفاعاً أوَّليَّاً قبلَ أن تنخفضَ تدريجيَّاً وعادةً ما يسـتغرقُ الأمرُ سـبعةَ أيَّامٍ بعدَ الجراحةِ للوصـولِ إلى مستوى منخفض من بروكالسيتونين [93]. في الواقعِ، ليسَ من غيرِ المألوفِ ملاحظةُ زيادةٍ في مستوياتِ بروكالسيتونين في المرضى الذين يعانون من أمراضٍ غيرِ خمجيَّةٍ. عادةً ما تشاهَدُ مثلُ هذهِ الملاحظاتِ في حالاتِ المرضِ الحَرِجِ، مثلَ السَّـكتةِ الدِّماغيَّةِ الحادَّةِ وقصـورِ القلبِ الاحتقاني [86]. من الدِّراسـاتِ المذكورةِ أعلاه، تبيَّن أنَّهُ في المرضـى الذين لا يعانونَ من المرضِ الكبدي الإنتاني، لا يظهرُ ارتفاعُ بروكالسـيتونين إلَّا في المرضِ الكبدي المُتقدِّمِ، كما هو الحالُ في قصـورِ الكبدِ والتَّشـمُّعِ غيرِ المعاوضِ [86].

2-5-3- أسبابُ ارتفاعِ مستوى بروكالسيتونين:

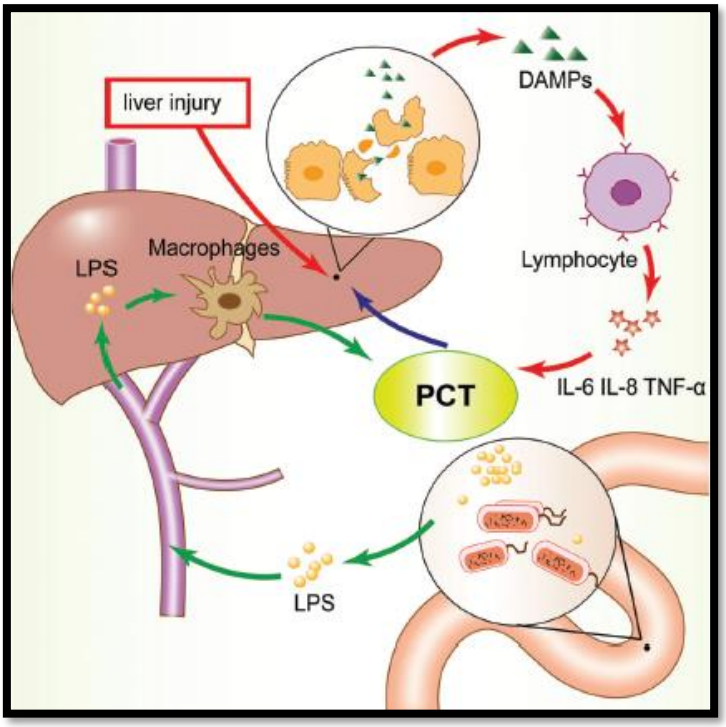
هناكَ أسبابٌ عديدةٌ مُحتملةٌ للزِّياداتِ في مستويات بروكالسيتونين التي لوحِظَت في المرضـى الذين يعانونَ من المرضِ الكبدي المُتقدِّمِ (الشكل 7).

- **الذِّيفانُ الدَّاخلي (Endotoxin)**: وهو عديدُ سكاريدٍ دهنيٌّ (lipopolysaccharide) (LPS) موجودٍ في غشاءِ الخليَّةِ الخارجي للجراثيمِ سلبيَّةِ غرام، ويمكنُ التَّعرُّفُ عليهِ من قِبَلِ المُستقبلاتِ في خلايا مناعيَّةٍ مُختلفةٍ مثلَ العدلاتِ، والوحيداتِ، والبالعاتِ، والخلايا الجذعيَّةِ. عندَ تنشـيطِ هذهِ الخلايا، فإنَّها تُنتِجُ وسـائطَ التهابيَّةً مثلَ عاملِ نخرِ الورمِ، وإنترلوكين-1، وإنترلوكين-6،

وإنترلوكين-8، وإنترلوكين-10، ممَّا يؤدّي إلى تحفيزِ مجموعةٍ متنوّعةٍ من الحدثيَّاتِ الالتهابيَّةِ. في المراحلِ المُبكّرةِ من الحالاتِ ما قبلِ الالتهابيَّةِ، يُفرَزُ بروكالسيتونين بواسطةِ البالعاتِ المُنشَّطةِ بالسّيتوكيناتِ أثناءَ التَّفاعلِ مع الخلايا البطانيَّةِ [86].

- **الأنماطُ الجُزيئيَّةُ المُرتبطةُ بالضَّررِ (Damage-associated molecular patterns (DAMPs)**: هي مجموعةٌ من الجُزيئاتِ داخلِ الخلويَّةِ ذاتِ النَّشاطِ المناعي. تؤدّي أذيَّةُ الكبدِ إلى موتِ عددٍ كبيرٍ من خلايا الكبد، ما يؤدّي إلى إطلاقِ DAMPs في هذهِ الحدثيَّةِ. في المقابلِ، تقومُ DAMPs، من خلالِ المُستشعراتِ والخلايا المُستَفعَلةِ (effector)، بإطلاقِ الوسائطِ والواسماتِ الحيويَّةِ التي لها تأثيرٌ على وظائفِ الكبدِ. تُحفِّزُ DAMPs المناعةَ الذَّاتيَّةَ ما قد يُسبِّبُ في النهايةِ التهاباً جهازيّاً مترافقاً بارتفاعٍ كبيرٍ في عاملِ نخرِ الورمِ، وإنترلوكين-b1 والتي يمكنُ أن تحفِّزَ التَّعبيرَ عن بروكالسيتونين. قد يكونُ تخرُّبُ خلايا الكبد والاستجابةُ الالتهابيَّةُ هي السَّببُ وراءَ الارتباط الإيجابي بين مستوياتِ بروكالسيتونين وشدَّةِ المرضِ الكبدي. وهذا يمكنُ أن يُفسِّرَ جزئياً الآليَّةَ الكامنةَ وراءَ زيادةِ مستوياتِ بروكالسيتونين لدى مرضى قصورِ الكبدِ [86].
- **الحلقةُ المُفرَغةُ من بروكالسيتونين وتخرُّبِ خلايا الكبدِ**: يسرِّعُ ارتفاعُ بروكالسيتونين أيضاً تخرُّبَ الخلايا ويؤدّي إلى حلقةٍ مفرغةٍ. يمكنُ حتَّى للمستوى المنخفضِ جدّاً من بروكالسيتونين في المصلِ (بدءاً من 0.25 نانوغرام/مل) أن يُسبِّبَ بدايةً لتحلُّلِ الخلايا مُعتمدٍ على الجرعةِ، كما يتَّضحُ من المستوياتِ العاليةِ والمتزايدةِ من نازعةِ هيدروجين اللاكتات. وكذلكَ فإنَّ بروكالسيتونين، بطريقةٍ تعتمدُ على الجرعةِ، قادرٌ على التَّأثيرِ على جميعِ صفاتِ الوظائفِ الخلويَّةِ، مثلَ التَّكاثرِ، وتحريضِ موتِ الخلايا، والاستقلابِ، واصطناعِ الألبومين، والقدرةِ على إزالةِ السُّمومِ. يشيرُ هذا إلى أنَّ بروكالسيتونين قد يكونُ مسؤولاً عن إحداثِ خللٍ في خلايا الكبد وضعفِ السَّلامةِ الخلويَّةِ. بهذهِ الطَّريقةِ، وكجزءٍ من حلقةٍ مفرغةٍ من الالتهابِ العقيمِ ونخرِ

خلايا الكبد، قد يقومُ بروكالسيتونين بنشرِ نفسهِ في الدَّورانِ الدَّموي الجهازي، ما يؤدّي إلى ارتفاعِ مستوياتِ بروكالسيتونين في المرضى الذين يعانون من أمراضِ الكبدِ المُتقدّمةِ [86].



الشكل (7): الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ المُحتمَلَةُ للعلاقةِ بين بروكالسيتونين وتلفِ الكبدِ [86]

3-5- تطبيقاتُ بروكالسيتونين في أمراضِ الكبدِ:

3-5-1- بروكالسيتونين والتَّنبُّؤُ بإنذارِ المرضِ الكبدي المتقدّمِ:

قصورُ الكبدِ: يُشيرُ قصورُ الكبدِ إلى تلفِ الكبدِ الشَّديدِ ويمكنُ أن يحدثَ بسببِ مجموعةٍ متنوّعةٍ من العواملِ. يؤدّي إلى اضطِّرابٍ شديدٍ أو انكسارِ معاوضةٍ في الوظائفِ، مثلَ الاصطناعِ، وإزالةِ السُّمومِ، والإطراحِ الخارجي، والتَّحويلِ الحيوي، ما يؤدّي إلى متلازمةٍ سريريَّةٍ يمكنُ أن تشملَ اعتلالَ التَّخثُّرِ واليرقانَ واعتلالَ الدِّماغِ الكبدي والحبن. ترتبطُ شدَّةُ قصورِ الكبدِ بارتفاعِ معدَّلِ الوفيَّاتِ. وبالتَّالي من المُهمّ تحديدُ الواسماتِ الحيويَّةِ التي من شأنها أن تُساعِدَ في التَّنبُّؤِ بالإنذارِ لدى هؤلاء المرضى. وجدت الدِّراساتُ أنَّ معدَّلَ البُقيا التَّراكميَّ لمرضى قصورِ الكبدِ كانَ أقلَّ بشكلٍ ملحوظٍ عندما كانت تركيزاتُ

بروكالسيتونين المصل ≤ 0.5 نانوغرام/مل. ومعَ ذلكَ، لم يكن بروكالسيتونين عاملاً إنذاريًّاً مُستقلّاً [86]. عندَ دمجهِ مع واسماتٍ أخرى (مثلَ العدلاتِ في الدَّمِ المحيطي، ونسبةِ اللَّمفاويَّاتِ، ومشعرِ MELD، والعمرِ)، تتحسَّنُ القيمةُ الإنذاريَّةُ لبروكالسيتونين لقصورِ الكبدِ [86].

زرعُ الكبدِ: معدَّلُ البقيا للمرضى الذين يعانونَ من الخمجِ المُبكّرِ بعدَ الزَّرعِ منخفضٌ عموماً. أشارت إحدى الدِّراسات إلى أنَّ ارتفاعَ معدَّلاتِ الخمجِ يرتبطُ بالمرضى الذين لديهم مستوى بروكالسيتونين في المصلِ > 0.5 نانوغرام/مل قبلَ الزَّرعِ. لذلكَ، اقترحَ الباحثونَ إعادةَ تقويمِ لياقةِ المريضِ وتأجيلَ زرعِ الكبد لدى المرضى مع مستوى بروكالسيتونين في المصل قبل الزَّرع > 0.5 نانوغرام/مل [94].

3-5-2- بروكالسيتونين كواسمٍ حيويٍّ تشخيصيٍّ:

يُعدُّ المرضى الذين يعانونَ من مرضٍ كبديٍّ شديدٍ عرضةً للإصابةِ بالخمجِ الجرثومي، ولكن غالباً ما يفتقرونَ إلى أعراضٍ ملحوظةٍ في المرحلةِ المُبكّرةِ من الخمجِ. تتأثَّرُ المؤشّراتُ الالتهابيَّةُ الشَّائعةُ مثل كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ والعدلاتِ بسهولةٍ بفرطِ الطُّحاليَّةِ وبالتَّالي فإنَّ قيمتها التَّشخيصيَّةَ محدودةٌ. هناكَ حاجةٌ مُلحّةٌ لتحديدِ واسماتٍ حيويَّةٍ أكثرَ حساسيَّةً للتَّشخيصِ في هذه الفئةِ من المرضى. يُستخدَمُ بروكالسيتونين لتشخيصِ الأخماجِ الجرثوميَّةِ المُختلفةِ، مثلَ ذاتِ الرِّئةِ، والصَّدمةِ الإنتانيَّةِ، وإنتاناتِ الدَّمِ. ومعَ ذلكَ، لم يتمَّ التَّوصُّلُ إلى إجماعٍ مقبولٍ حولَ قيمتهِ السَّريريَّةِ في أمراضِ الكبدِ مع أخماجٍ جرثوميَّةٍ.

اعترفَ بعضُ العلماءِ بالقيمةِ التَّشخيصيَّةِ لبروكالسيتونين في الأخماجِ الجرثوميَّةِ في أمراضِ الكبدِ المتقدِّمةِ. يعتقدُ Bota وزملاؤهُ أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين لا تختلفُ اختلافاً مهمَّاً بين مرضى التَّشمُّعِ والذين لا يعانونَ منَ التَّشمُّعِ ولا ترتبطُ بشدَّةِ التَّشمُّعِ [95]. وفقاً لبحثٍ أجري في عام 2015 بين مرضى متلازمةِ الاستجابةِ الالتهابيَّةِ الجهازيَّةِ، لوحِظَ أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين كانت أعلى لدى المصابينَ بالخمجِ (0.89 نانوغرام/مل) مقارنةً بأولئك الذين لا يعانون من الخمجِ (0.35 نانوغرام/مل)، وكانت عتبةُ استبعادِ الخمجِ هي 0.25 نانوغرام/مل [96].

دُرِسـت القيمةُ التَّشـخيصـيَّةُ لبروكالسـيتونين في التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) جيّداً. أظهرَ Cekin وزملاؤهُ أنَّ مسـتوياتِ بروكالسـيتونين في المصـل كانت مرتبطةً ارتباطاً إيجابيّاً مع شـدَّةِ SBP، وكان أداءُ بروكالسيتونين أفضلَ من الواسماتِ الحيويَّةِ الالتهابيَّةِ التَّقليديَّةِ، مثلَ CRP، في التَّنبُّؤِ بـــ SBP [97]. قارنت دراسةٌ من الصين بين بروكالسيتونين وCRP لدى حشدٍ يتكوَّنُ من 88 مريضاً يعانونَ من التَّشمُّعِ المتقدِّمِ كواسماتٍ تشخيصيَّةٍ لـــ SBP. لم تستطع مستوياتُ CRP في الدَّمِ التَّمييزَ بكفاءةٍ بين المرضـى الذين يعانونَ من SBP وغيرِ المصـابين. ومعَ ذلكَ، تبيَّنَ أن بروكالسـيتونين عندَ العتبةِ > 0.78 نانوغرام/مل هي مؤشِّرٌ جيِّدٌ لـ SBP، مع حساسيَّةٍ 77.5% ونوعيَّةٍ 60.4% [21].

يمكنُ أن يساعدَ دمجُ بروكالسيتونين مع الواسماتِ الحيويَّةِ الأخرى للخمجِ في وضعِ تشخيصٍ أكثرَ دقَّةً. من أجلِ تشخيصِ SBP لدى مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ مع حبنٍ، فإنَّ قياساتِ بروكالسيتونين وكريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ/الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ مجتمعةً لها حساسيةٌ 76.8% و83.6% لتشخيصِ الأخماجِ أو التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، على التَّوالي. يساعدُ أيضاً دمجُ بروكالسيتونين مع قيمةِ ألبومينِ الحبنِ على تحسينِ دقَّةِ تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي [86].

3-5-3- محدوديَّةُ بروكالسيتونين كواسمٍ حيويّ:

يَعتبرُ بعضُ العلماءِ أنَّ القيمةَ التَّشخيصـيَّةَ لبروكالسـيتونين للأخماجِ لدى مرضـى التَّشـمُّعِ ليسـت أفضـلَ من المؤشِّراتِ الالتهابيَّةِ الأخرى، مثل CRP وإنترلوكين-6. ادَّعى Lin وزملاؤهُ أنَّهُ بينَ مرضـى التَّشمُّعِ، تكونُ القيمةُ التَّشخيصيَّةُ لبروكالسيتونين أقلَّ من إنترلوكين-6 (عند عتبةٍ لإنترلوكين-6 تبلغُ ≤ 135 بيكوغرام/مل). من أجلِ تشـــخيصِ الأخماجِ الجرثوميَّةِ في المراحلِ المُبكِّرةِ من الحمَّى، تبيَّنَ أنَّ إنترلوكين-6 لديه حســاســيَّةٌ 94.5% ونوعيَّةٌ 93.7%، وهي أعلى بكثيرٍ من بروكالســيتونين [98]. اكتشــفَ Hamed وزملاؤهُ أنَّهُ عند اعتمادِ عتبةِ CRP عندَ 10.5 مغ/دل، فإنَّ حســاســيَّةَ ونوعيَّةَ تشخيصِ الخمجِ في المرضِ الكبدي تبلغ 91% و97% على التَّوالي، وهي أعلى من بروكالسيتونين عندَ العتبةِ 495 بيكوغرام/مل، حيثُ كانت الحساسيَّةُ 90% والنَّوعيَّةُ 92% [99].

وبالمقارنةِ، يتمتَّعُ إنترلوكين-6 بحساسيَّةٍ أعلى ونسبةِ تكلفةٍ إلى فائدةٍ أقلَّ مقارنةً مع بروكالسيتونين. ونتيجةً لذلكَ، يُعدُّ إنترلوكين-6 أقلَّ تكلفةً ومؤشِّـراً أفضـلَ للخمجِ الجرثومي خلالَ المراحلِ المُبكِّرةِ من الحمَّى لدى مرضـى التَّشـمُّعِ. يُعدُّ بروكالسـيتونين أيضـاً واسـماً حيويَّاً غيرَ مُرضٍ للخمجِ خلالَ المرحلةِ المُبكِّرةِ بعدَ زرعِ الكبدِ، في حين أنَّ أداءَ إنترلوكين-6 أفضـلُ بكثيرٍ للكشـفِ عن الخمجِ الجرثومي بعدَ الجراحةِ [86].

وجدت دراسـاتٌ علاقةً إيجابيَّةً بينَ بروكالسـيتونين ومسـتوى البيليروبين الكلي في المصـلِ واقترحَ الباحثونَ تعديلَ عتبةِ التَّشخيصِ وفقاً لمراحلِ وظائفِ الكبدِ. يؤثِّرُ مستوى البيليروبين الكلي في المصلِ على عتبةِ بروكالسـيتونين، ونتيجةً لذلكَ، تتطلَّبُ عتباتُ بروكالسـيتونين التَّشـخيصـيَّةُ تعديلاً وفقاً لحالةِ وظائفِ الكبد [86].

هناكَ أيضـاً عددٌ من الباحثينَ الذين ينكرونَ القيمةَ التَّشخيصـيَّةَ لبروكالسيتونين للخمجِ لدى مرضـى قصورِ الكبدِ الحادِّ (ALF). على سبيلِ المثالِ، يعتقدُ Rule وزملاؤهُ أنَّهُ في مرضـى ALF، يكونُ النَّخرُ الشَّـديدُ المُصـاحِبُ للخمجِ هو سـببُ زيادةِ مسـتوى بروكالسـيتونين وأنَّ بروكالسـيتونين ضـعيفٌ جدَّاً في اكتشافِ الخمجِ غيرِ الجرثومي لدى مرضـى ALF [91]. وتشيرُ دراساتٌ أخرى إلى أنَّ القيمةَ التَّشخيصيَّةَ لبروكالسيتونين للخمجِ لدى مرضـى قصورِ الكبدِ ترتبطُ بمُسبِّباتِ المرضِ [86].

في الوقتِ الحاضـرِ، لا تزالُ هناكَ حاجةٌ كبيرةٌ لمزيدٍ من الأبحاثِ فيما يتعلَّقُ بتطبيقِ بروكالسيتونين كواسمٍ تشخيصـيٍّ للخمجِ لدى مرضـى الكبدِ. قياساتُ بروكالسيتونين التَّسلسليَّةُ خلالَ الأسبوعِ الأوَّلِ بعدَ زرعِ الكبدِ ليسـت فعَّالةً في تحديدِ الأخماجِ الجرثوميَّةِ لدى المرضـى. بدلاً من ذلكَ، يُقترَحُ أن يكونَ بروكالسيتونين مؤشِّراً أكثرَ فائدةً لاستخدامهِ بعدَ الأسبوعِ الأوَّلِ من زرعِ الكبدِ [86].

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ: معرفةُ دورِ بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بوجودِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي لدى مرضى التَّشمُّعِ المقبولين في المستشفى.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- تحديدُ أفضلِ عتبةٍ لبروكالسيتونين المصل يمكنها تشخيصُ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.
- مقارنةُ دورِ بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بوجودِ SBP مع دورِ البروتين التفاعلي-C في المصل.

2-1- خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) هو الإنتانُ الأكثرُ شيوعاً في مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ، ويمثِّلُ 40-70% من جميعِ حالاتِ الإنتانِ [7]. يُعرَّفُ بأنَّهُ إنتانٌ جرثوميٌّ في سائلِ الحبنِ يحدثُ في ظلِّ عدمِ وجودِ انثقابٍ في الأحشاءِ المُجوَّفةِ أو بؤرةٍ التهابيَّةٍ داخل البطنِ مثلَ الخرَّاجِ، أو التهابِ البنكرياسِ الحادِّ، أو التهابِ المرارةِ [8]. يُعدُّ SBP أحدَ نقاطِ التَّحوُّلِ في السَّيرِ الطَّبيعي لترقّي التَّشمُّعِ والذي ينذرُ ببدايةِ المرضِ غيرِ المعاوضِ. تجاوزت نسبةُ الوفيَّاتِ بسببِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي 90%عندما وُصِفَ لأوَّلِ مرَّةٍ. ومعَ ذلكَ، مع التَّشخيصِ المُبكِّرِ للمرضِ والعلاجِ الفوريِّ والمُناسبِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، انخفضَ معدَّلُ الوفيَّاتِ ولكنَّهُ لا يزالُ مرتفعاً (ما يصلُ إلى 20-30%)، لأنَّ SBP يُعرِّضُ مرضى التَّشمُّعِ لخطرِ الإصابةِ بالاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، والقصورِ الكلوي، والحماضِ، والصَّدمةِ [10].

نظراً إلى أنَّ التَّظاهُرَ السَّريريَّ لالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي غيرُ متجانسٍ ويرتبطُ التَّأخيرُ في بدءِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ بزيادةٍ كبيرةٍ في معدَّلِ الوفيَّاتِ [11]، وفقاً لإرشاداتِ المبادئِ التَّوجيهيَّةِ، يجبُ إجراءُ بزلٍ تشخيصيٍّ بمجرَّدِ دخولِ المريضِ المُصابِ بالتَّشمُّعِ مع حبنٍ إلى المستشفى بشكلٍ عاجلٍ لأيِّ سببٍ، حتى لو لم تكن هناك أعراضٌ تشيرُ إلى الإنتانِ [4].

بروكالســـيتونين (PCT) عبارةٌ عن ببتيدٍ مكوَّنٍ من 116 من الأحماضِ الأمينيَّةِ وهو ســـليفةُ هرمونِ الكالسيتونين الذي تفرزهُ الخلايا المجاورةُ للجريب (خلايا C) في الغدَّةِ الدَّرقيَّةِ، والخلايا الصمَّاويَّةُ العصـبيَّةُ في الرِّئةِ والكبدِ والأمعاءِ [12]. يسـاعدُ مسـتوى بروكالسـيتونين في المصـلِ على تمييزِ الإنتانِ الجرثومي عن الأسـبابِ الأخرى للإنتانِ أو الالتهابِ. تكونُ مسـتويات بروكالسـيتونين في مصـلِ الأفرادِ الأصحَّاءِ غيرَ قابلةٍ للكشفِ مع قيمةٍ أقلَّ من 0.05 نانوغرام/مل في المقاييساتِ السَّريريَّةِ، ويرتفعُ مستوى بروكالسيتونين استجابةً لمُحفِّزٍ مقوٍ للالتهاب، وخاصَّةً من أصلٍ جرثوميٍّ [13].

البدءُ الفوريُّ بالصَّـــادَّاتِ الحيويَّةِ لعلاجِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي هو حجرُ الزَّاويةِ في العلاجِ الأمثلِ لأنَّهُ يُحسِّنُ نتائجَ المرضى وبقائهم على قيدِ الحياةِ [11]. توصي المبادئُ التَّوجيهيَّةُ العمليَّةُ من مختلفِ الجمعيَّاتِ الطبيَّةِ بإجراءِ بزلِ الحبنِ من أجلِ تشـــخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي بناءً على عددِ العدلاتِ في ســـائلِ الحبنِ قبلَ البدءِ بالصَّـــادَّاتِ الحيويَّةِ [14] [15]. ومعَ ذلكَ، قد يتأخَّرُ البزلُ أو لا يُجرَى لأسبابٍ مُختلفةٍ (مثلَ القبولِ في المستشفى في عطلةِ نهايةِ الأسبوعِ، أو وجودِ أمراضٍ مرافقةٍ مُتعدِّدةٍ، أو مراجعةِ مستشفى رعايةٍ أوَّليَّةٍ، أو المستشفى الخاص، أو رفضِ المريضِ) [16]. فضـلاً عن ذلكَ، وعلى الرَّغمِ من أنَّ بزل الحبن يعدُّ إجراءً آمناً نسـبياً، إلا أنَّ بعضَ الاختلاطاتِ قد تحدثُ بينَ الحينِ والآخر. وقد ذُكِرَت حـالاتٌ من حدوثِ ورمٍ دمويٍّ لدى حوالي 1% من المرضـــى، كما ذُكِرَت حالاتٌ أخرى أكثرُ خطورةً مثل تدمِّي البريتوان أو اختراقِ الأمعاء بإبرةِ البزلِ وذلكَ بنسـبة واحدٍ لكلِّ ألفِ بزلِ حبنٍ، وذُكِرَت حالاتٌ نادرةٌ جدًّاً جرى فيها إدخالُ جراثيمٍ مُمرضـةٍ مثلَ المُكوَّراتِ العنقوديَّةِ إلى سـائلِ الحبنِ داخلَ البطن بواسطةِ إبرةِ البزل [17]. انطلاقاً ممَّا سبق، تبرزُ الحاجةُ إلى وجودِ واسمٍ حيويٍّ سريعٍ وموثوقٍ وغيرِ غازٍ لتشـخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي من شـأنهِ أن يُسـاعِد في اتِّخاذِ القراراتِ الحاسمةِ فيما يتعلَّقُ بالحاجةِ إلى البزلِ وتعزيزِ الاستخدامِ المُناسبِ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

يُسـتَخدَمُ بروكالسـيتونين على نطاقٍ واسـعٍ كواسـمٍ للإنتانِ الجرثومي في حالاتٍ سـريريَّةٍ مُختلفةٍ مثلَ ذاتِ الرئةِ، والتهاب السحايا، والتهاب المعدة والأمعاء الجرثومي، والصدمة الإنتانية [18]. دُرِسَ دورُ

بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في عددٍ من الدِّراساتِ ووُجدَ أنَّهُ يتنبَّأُ بدقَّةٍ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي عندَ وجودهِ بمستوياتٍ عاليةٍ. في تحليلٍ تلويٍّ أجراهُ Yang وزملاؤهُ في عام 2015 شملَ 742 مريضاً من 17 دراسةً، وُجِدَ أنَّ بروكالسيتونين المصل عندَ العتبةِ 0.42–0.76 نانوغرام/مل له حساسيَّةٌ بنسبةِ 82% ونوعيَّةٌ بنسبةِ 86% للتَّنبؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي [19].

3-1-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري تشرين الأوَّل 2022 وأيلول 2023.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ حشديَّةٌ مستقبليَّةٌ (prospective cohort study)

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ مرضى التَّشمُّعِ مع حبنٍ من كلا الجنسين المقبولين في شعبِ الإسعافِ، والعنايةِ المشدَّدةِ، والأمراضِ الباطنةِ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق خلالَ مدَّةِ الدِّراسةِ وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- العمر 18 سنة فما فوق.
- الاشتباهُ السَّريريُّ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.
- إجراءُ بزلِ الحبنِ وتحليلهِ، وقياسُ بروكالسيتونين وCRP في المصل قبلَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسةِ.

معاييرُ الاستبعادِ من الدِّراسةِ:

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.
- المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ التوتر الشَّرياني، أو قصورِ القلبِ، أو الدَّاءِ السُّكري، أو أمراضِ المناعةِ الذَّاتيَّةِ، أو الخباثاتِ.
- المرضى الذينَ يتلقُّون صادَّاتٍ حيويَّةً وقائيَّةً أو أدويةً مُثبِّطةً للمناعةِ.
- المرضى مع التهاب بريتوان جرثومي ثانوي.
- المرضى مع إنتانٍ ناجمٍ عن أخماجٍ جرثوميَّةٍ أخرى.
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

3-1-4- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.surveysystm.com/sscalc لحسابِ حجمِ العيّنةِ في الدِّراساتِ الحشديَّةِ الوبائيَّةِ. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي 160 (مرضى التَّشمُّعِ الذين لديهم حبن المقبولين في شعب الأمراض الباطنة والعناية والإسعاف في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين خلالَ الفترةِ المُحدَّدةِ للدِّراسةِ)، وحجمُ العيّنةِ المطلوبةِ 114 مريضاً بفاصل ثقة 95% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	160
Sample size needed	114

3-1-5- طريقةُ الدّراسةِ:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدّراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورةِ) على درايةٍ تامةٍ بالدّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ **تشخيصُ التَّشمُّعِ:**

استندَ تشخيصُ التَّشمُّعِ إلى خزعةِ الكبدِ أو على مشاركةِ العلاماتِ السَّريريَّةِ والشُّذوذاتِ الكيميائيَّةِ الحيويَّةِ والموجوداتِ الصَّدويَّة (كبد صغير عقدي وضخامة الطحال)، ووجودُ دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتُّر البابي بالتَّنظيرِ الهضمي. قُوّمَ جميعُ المرضى لوجودِ التهاب الكبد B (شُخِّص التهابُ الكبد B المزمن بإيجابيَّةِ المستضدِّ السَّطحي بفيروس التهاب الكبد B) والتهاب الكبد C (شُخِّص التهابُ الكبد C المزمن بإيجابيَّةِ أضدَّادِ فيروس التهاب الكبد C). اعتُبِرَ التَّشمُّعُ ناجماً عن الكحول في حال تناولِ أكثر من60 غ/يوم للنساء، وأكثر من 80 غ/يوم للرجال لأكثر من 10 سنواتٍ في غيابِ عواملٍ سببيَّةٍ أخرى مثل الأدويةِ أو الأدلَّةِ على الإنتان الفيروسي. صُنِّفَ المرضى وفقاً لسببِ التَّشمُّعِ إلى أربعةِ مجموعاتٍ:

- تشمُّع بسبب التهاب الكبد B
- تشمُّع بسبب التهاب الكبد C
- تشمُّع كحولي
- تشمُّع ناجمٌ عن المناعةِ الذاتيَّةِ

❖ **جمعُ البياناتِ:**

قامَ الباحثونَ في هذهِ الدّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ من خلالِ التَّواصُلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس

- سببُ التَّشمُّعِ
- تصنيفُ Child-Pugh [4]
- اختلاطاتُ التَّشمُّعِ:
  - الحبن
  - نزف الدوالي
  - الاعتلال الدماغي الكبدي: شُـــخِّصَ على أســـاسِ اضـــطِّراباتِ الكلامِ، وتغيُّراتِ الشَّخصيَّةِ، والاضطِّراباتِ المعرفيَّةِ، والرُّعاشُ الخافق [1]
  - المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّة: شُـخِّصـت بناءً على تعريفِ International Ascites Club [1]
- الأعراضُ السَّريريَّةُ
- التَّحاليلُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ:
  - ناقلة أمين الأسبارتات (AST)
  - ناقلةُ أمين الألانين (ALT)
  - البيليروبين الكلي
  - ألبومين المصل
  - زمن البروترومبين (PT)
  - نسبةُ التَّطبيعِ الدُّوليَّةُ (INR)
  - الكرياتينين
  - بروكالسيتونين المصل: (المجالُ الطبيعي: 0.5-2.0 نانوغرام/مل)
  - البروتين التفاعلي C (CRP) (المجالُ الطبيعي: 0.5-5 مغ/لتر)

❖ بزلُ الحبنِ وتحليلُ السَّائلِ:

في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين، يُجرىَ البزلُ روتينيَّاً باستخدامِ تقنيَّةٍ عقيمةٍ ويحقَنُ سائلُ الحبنِ في زجاجاتِ زرعِ الدَّمِ الهوائيَّةِ واللَّاهوائيَّةِ بجانبِ السَّريرِ. بعد ذلكَ، ترسَلُ عيِّنةُ السَّائلِ على الفورِ (في غضونِ ساعةٍ واحدةٍ) إلى المَخبرِ لتحليلِ سائلِ الحبنِ، وفقاً لإرشاداتِ الجمعيَّةِ الأمريكيَّةِ للأمراضِ

الإنتانيَّةِ. يجرى تحديدُ الجراثيمِ واختبارِ الحساسيَّةِ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وفقاً للبروتوكولِ القياسي. بناءً على نتائجِ تعدادِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدةِ النوى (PMN) لسائلِ الحبنِ ونتائجِ الزَّرعِ، صُنِّفَ المرضى إلى أربعِ مجموعاتٍ [18]:

- SBP التقليدي: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء ≤500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي إيجابي.
- SBP سلبيُّ الزَّرعِ: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء ≤500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ لكن الزَّرعَ الجرثوميَّ سلبيٌّ.
- تجرثمُ الحبنِ (bacterascites): كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء >500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي إيجابي أو تلوين غرام إيجابي.
- الحبنُ العقيمُ: كريَّاتُ الدَّمِ البيضاء >500/مم^3 وPMN > 250/مم^3 في سائلِ الحبنِ مع زرع جرثومي سلبي.

يُعرَّفُ التَّلوُّثُ بأنَّهُ عزلُ جراثيمٍ غيرِ مُمرضةٍ من زرعِ سائلِ الحبنِ. لغرضِ هذهِ الدِّراسةِ، قامَ الباحثونَ بتضمينِ SBP التقليدي، وSBP سلبي الزَّرعِ، وتجرثمِ الحبنِ ضمنَ فئةِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي. أجريَ أيضاً تحليلٌ لمجموعةٍ فرعيَّةٍ من "الحبنِ الغني بالعدلاتِ" والتي شملت SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرعِ.

3-1-6- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ

عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّـــررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، ســـيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصـــداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سـجلَّاتِ المرضـى والحصـولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على اسـتبانةٍ خاصَّـةٍ لكلِّ مشـاركٍ (مدرجةٌ ضـمنَ ملاحقِ البحثِ)، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُـــدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصـــائي إلى برنامج IBM SPSS النَّسخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيّاً.

الإحصـــاءُ الوصـــفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسـبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصـلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصـــاءُ الاســـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنســـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـــائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ســـتودنت (t–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ المرضـــيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.
- ❖ تحليل منحنى خصـــائص تشـــغيل المســـتقبِل (ROC)، وتمّت ملاحظة القدرة التنبؤية لكلٍّ من بروكالسـيتونين وCRP باسـتخدام المسـاحةِ تحت المنحنى (AUC). تعرضُ منحنياتُ ROC (الحسـاسـيَّةَ) مقابلَ (1–النَّوعيَّةِ) بحيث تتباين المنطقة تحت المنحنيات من 0.5 إلى 1، وكلَّما

ارتفعت المنطقةُ تحت المنحني، أشـارَ ذلكَ إلى قدرةٍ تمييزيَّةٍ أعلى. اسـتُخدِمَ مُشـعرُ Youden لتحديدِ أفضـلِ عتبةٍ (cutoff-point) للتنبُّؤِ بوجودِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي. حُسـبَت الحسـاسـيَّةُ، والنوعيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ السلبيَّةُ، والدِّقَّةُ لبروكالسيتونين المصل وCRP:

- الحساسيَّةُ (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبةُ عددِ الحالاتِ التي أظهرَ الاختبارُ أنَّها إيجابيَّةٌ إلى عددِ الحالاتِ الإيجابيَّةِ فعلاً، وهي تُعبّرُ عن مدى قدرةِ الاختبارِ على كشفِ الحالاتِ المرضـيَّةِ في العيّنةِ المَدروسةِ.
- النَّوعيَّةُ (specificity): تُعرَّف بأنَّها نسـبةُ عددِ الحالاتِ التي أظهرَ الاختبارُ أنَّها سـلبيَّةٌ إلى عددِ الحالاتِ السَّـلبيَّةِ فعلاً، وهي تُعبّرُ عن مدى قدرةِ الاختبارِ على اسـتبعادِ الحالاتِ غيرِ المَرضيَّةِ في العَيّنةِ المَدروسةِ.
- القيمةُ التَّنبؤيَّةُ السَّلبيَّةُ (negative predictive value): تُعبّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شخصاً خالٍ من المرضِ ونتيجةُ الاختبارِ عندهُ سلبيَّةٌ.
- القيمةُ التَّنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ (positive predictive value): تُعبّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شـخصـاً مصاباً حقيقيَّاً بالمرضِ ونتيجةُ الاختبارِ عندهُ إيجابيَّةٌ.
- الدِّقَّةُ (Accuracy): مجموعُ الحالاتِ الإيجابيَّةِ الحقيقيَّةِ والسَّلبيَّةِ الحقيقيَّة نسبةً للمجموعِ.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

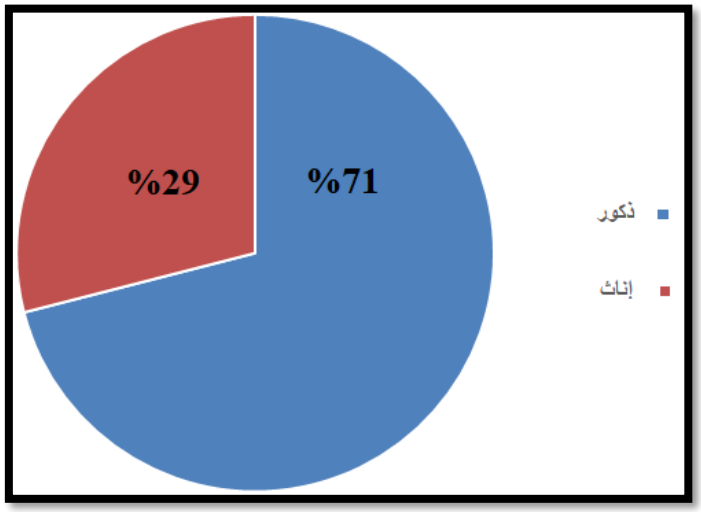
1-2-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحثِ:

1-2-1- الخصائصُ الدِّيموغرافيَّةُ:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى التَّشمُّعِ مع حبن في البحثِ 61 ± 10.2 سنة بمجالٍ تراوحَ ما بين 35-77 سنة. كانتِ النِّسبةُ الأكبرُ من المرضى من الذُّكور (71%) بواقعِ 81 مريضاً، فيما شكَّلت الإناث نسبةَ 29% بواقعِ 33 مريضةً. يوضِّحُ الجدولُ (4) والشَّكلُ (8) توزُّعَ مرضى البحث وفقاً للجنسِ.

الجدول (4): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	81	%71
إناث	33	%29
المجموع	**114 مريض**	**%100**



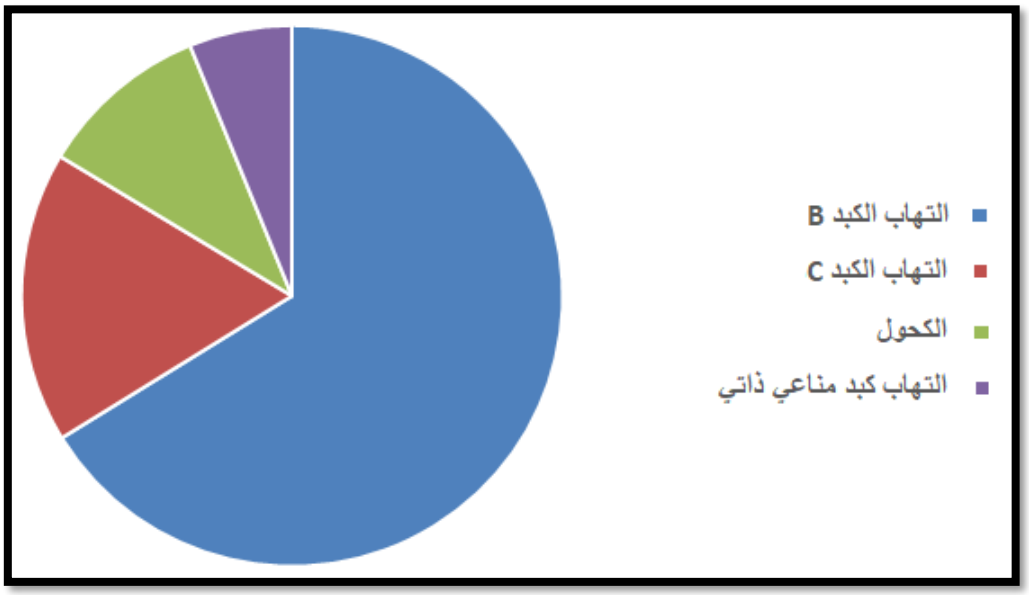
الشكل (8): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

1-2-2- سببُ التَّشمُّع:

شكَّلَ التهابُ الكبد B القسمَ الأكبرَ من مُسبِّباتِ التشمُّع في مرضى البحث (55%). يوضّحُ الجدولُ (5) والشَّكلُ (9) توزُّعَ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرضِ.

الجدول (5): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمُسبِّبات التَّشمُّعِ

سببُ التَّشمُّع	العدد	النسبة المئوية
التهاب الكبد B	71	%57
التهاب الكبد C	22	%15
الكحول	15	%8.8
التهاب كبد مناعي ذاتي	6	%5.3



الشكل (9): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمُسبِّبات التَّشمُّعِ

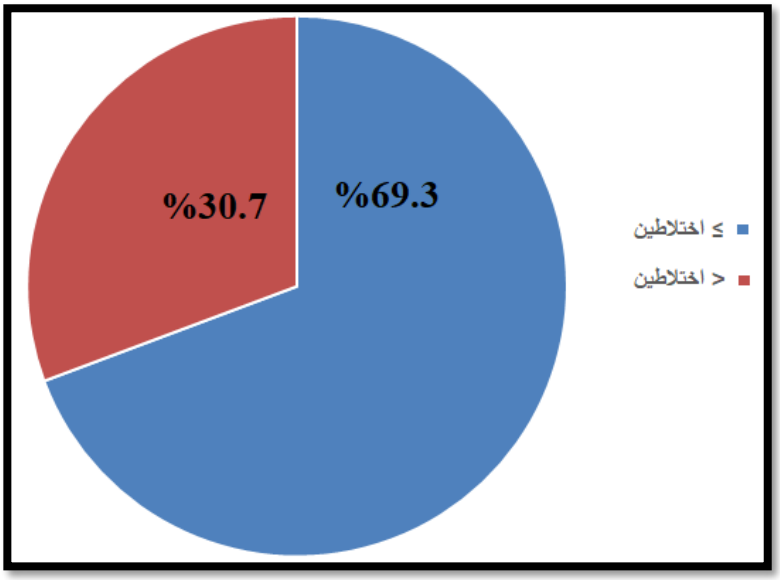
1-2-3- اختلاطاتُ التَّشمُّع:

كانَ الحبنُ موجوداً لدى جميعِ المرضى المشمولين في البحث، وكانَ الاختلاطاتُ الأشيعُ التي تليهِ هي الاعتلالُ الدِّماغي الكبدي (31.6%)، ونزفُ الدَّوالي (24.6%)، والمتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ (8.8%)، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (6).

الجدول (6): اختلاطاتُ التَّشمُّعِ لدى مرضى البحث

اختلاطاتُ التَّشمُّعِ	العدد	النسبة المئوية
الحبن	114	%100
الاعتلال الدماغي الكبدي	36	%31.6
نزف الدَّوالي	28	%24.6
المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ	10	%8.8

عانى 79 مريضاً (69.3%) من اختلاطين أو أكثر، في حين عانى 35 مريضاً (30.7%) من أقلَّ من اختلاطين كما هو موضَّحٌ في الشكل (10).



الشكل (10): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لعددِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ

1-2-4- التَّحاليلُ الدَّمويَّةُ المخبريَّةُ:

يوضِّحُ الجدولُ (7) متوسِّطَ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث.

الجدول (7): متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث

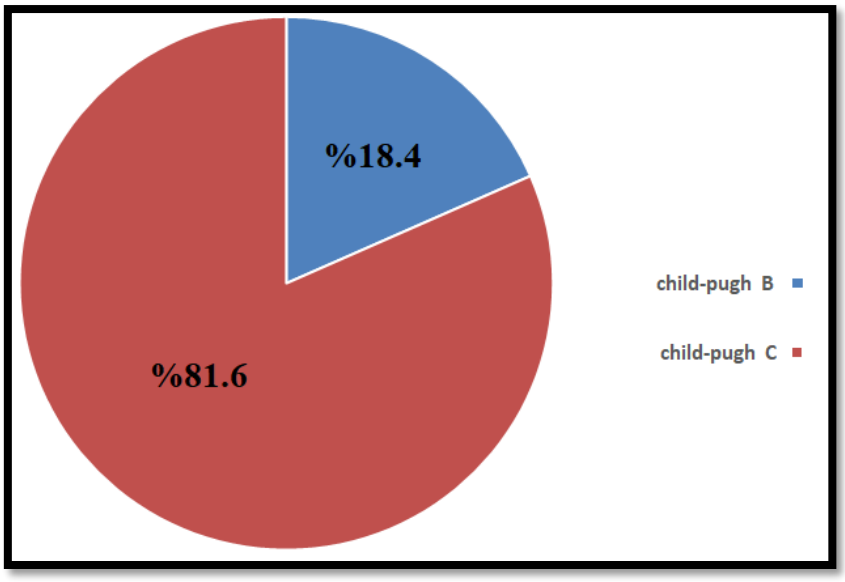
التحليل	المتوسِّط	الانحراف المعياري
البيليروبين الكلي (مغ/دل)	3.9	2
البيليروبين المباشر (مغ/دل)	1.8	1.5
AST (وحدة دولية/ل)	74.7	44.5
ALT (وحدة دولية/ل)	61	28.4
ألبومين المصل (مغ/دل)	3.1	0.71
INR	1.6	0.79
كرياتينين (مغ/دل)	1.12	0.56
CRP (مغ/ل)	22.3	4.8
بروكالسيتونين (نانوغرام/مل)	1.6	0.4

1-2-5- شدَّةُ المرضِ الكبدي:

كانت غالبيَّةُ مرضى التَّشمُّعِ في البحثِ ضمنَ الفئةِ C من تصنيفِ Child-Pugh. يوضِّحُ الجدولُ (8) والشكل (11) توزُّعَ مرضى التشمُّع وفقاً لتصنيف Child-Pugh.

الجدول (8): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child-Pugh

تصنيف Child-Pugh	العدد	النسبة المئوية
B	21	%18.4
C	93	%81.6
المجموع	**160 مريض**	**%100**



الشكل (11): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child-Pugh

1-2-6- التَّحاليلُ المخبريَّةُ لسائلِ الحبن:

يوضِّحُ الجدولُ (9) متوسِّطَ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسائلِ الحبنِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث.

الجدول (9): متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسائلِ الحبنِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث

التحليل	المتوسِّط	الانحراف المعياري
الغلوكوز (مغ/دل)	125.4	34
البروتين (غ/دل)	1.9	1.1
LDH (وحدة دولية/لتر)	375	62
PMN (خليَّة/مم^3)	447.9	188

1-2-7- الأعراضُ السَّريريَّةُ:

كان الألمُ البطنيُّ هو أشيعُ الأعراضِ السَّريريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث. يوضِّحُ الجدولُ (10) توزُّعَ الأعراضِ السَّريريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث.

الجدول (10): توزُّعُ الأعراضِ السَّريريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث

الأعراضُ السَّريريَّةُ	العدد	النسبة المئويَّة
ألم بطني	66	%57.9
حمَّى	63	%55.3
تغيُّر الحالة العقليَّة	50	%43.8
مضض بطني	34	%30

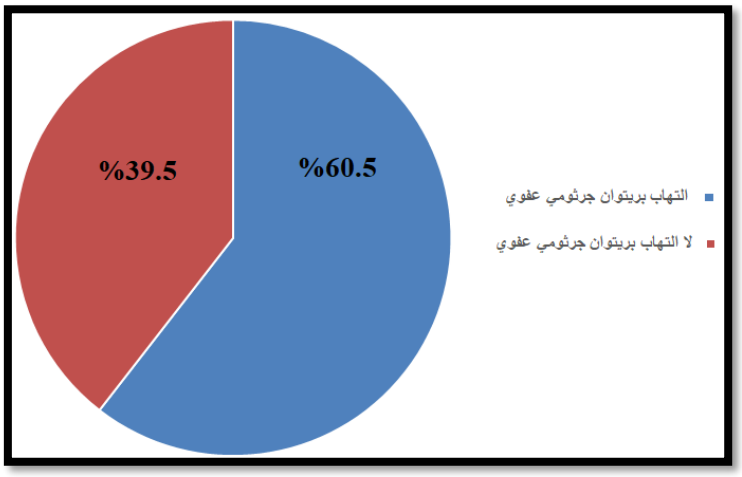
2-2-تصنيفُ حالةِ سائلِ الحبنِ:

من أصل 114 مريضاً في البحثِ، كانَ زرعُ سائلِ الحبنِ إيجابيَّاً لدى 47 مريضاً وسلبيَّاً لدى 67 مريضـاً. وجِدَ ارتفاعُ الخلايا PMN (> 250 خلية/مم^3) لدى 54 مريضـاً. يوضِّـحُ الجدولُ (11) توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ سائلِ الحبنِ والبريتوانِ.

الجدول (11): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ سائلِ الحبنِ والبريتوان

حالةُ سائل الحبنِ والبريتوان	العدد	النسبة المئويَّة
SBP التَّقليدي	32	%28.1
SBP سلبيُّ الزَّرع	22	%19.3
تجرثمُ الحبنِ	15	%13.1
الحبنُ العقيمُ	45	%39.5

في الدِّراسةِ الإحصائيَّةِ الأوَّليَّةِ، قمنا بتضمينِ SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرعِ وتجرثمِ الحبنِ ضـمنَ فئةِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (69 مريضـاً بنسـبةِ 60.5%) للمقارنةِ مع مجموعةِ الحبنِ العقيمِ (45 مريضاً بنسبةِ 39.5%) (الشكل 12).



الشكل (12): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحالةِ سائلِ الحبنِ والبريتوان

3-2- خصائصُ مرضى البحثِ وفقاً لوجودِ SBP:

3-2-1- العمر:

بلغ متوسّطُ عمرِ المرضى المصابونَ بـ SBP 78.1 ± 13.5 سنة، والمرضى بدونِ SBP 59.8 ± 15.4 سنة. يوضّحُ الجدولُ (12) مقارنةً لمتوسّط عمر مرضى التَّشمُّعِ مع حبن وفقاً لوجودِ SBP.

الجدول (12): مقارنةُ متوسّط عمر مرضى التَّشمُّعِ وفقاً لوجودِ SBP

المتغير	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	11 ± 62.7	10 ± 60	1.327	0.187

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في متوسّطِ العمرِ بين مرضى التَّشمُّعِ المصابينَ بـ SBP والمرضى غيرِ المصابين بـ SBP (P>0.05).

3-2-2- الجنس:

من بين حالاتِ المرضى المصابينَ بـ SBP، شكَّلَ الذكورُ نسبةَ %، والإناث نسبةَ %. يوضّحُ الجدولُ (13) العلاقةَ بينَ جنسِ المرضى ووجودِ SBP.

الجدول (13): العلاقةُ بين جنسِ المرضى ووجودِ SBP

الجنس	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	X^2-test	P-value
ذكور	48 (%69.6)	33 (%73.3)	0.188	0.664
إناث	21 (%30.4)	12 (%26.7)		

لم يكن هنالكَ علاقةٌ مهمَّةٌ إحصائيّاً بين جنسِ المرضى المصابينَ بـ SBP والمرضى غيرِ المصابين (P>0.05).

3-2-3- سببُ التَّشمُّعِ:

كانَ التهابُ الكبد B هو أشـيعُ سـببٍ للتَّشـمُّعِ لدى كلٍّ من المصـابينَ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي وغيرِ المصابين. يوضِّحُ الجدولُ (14) العلاقةَ بينَ سببِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP.

الجدول (14): العلاقةُ بين سببِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP

سببُ التَّشمُّع	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	X^2-test	P-value
التهاب الكبد B	(%59.4) 41	(%66.7) 30	0.609	0.435
التهاب الكبد C	(%18.8) 13	(%20) 9	0.024	0.876
الكحول	(%16) 11	(%8.9) 4	1.186	0.276
التهاب كبد مناعي ذاتي	(%5.8) 4	(%4.4) 2	0.1	0.751

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في توزّعِ أسبابِ التَّشمّع بين المرضى المصابينَ بـــ SBP والمرضى غيرِ المصابين (P>0.05).

3-2-4- شدَّةُ المرضِ الكبدي:

كان 89.9% من المرضى المصابين بـ SBP ضمن فئةِ Child-Pugh C مقارنةً بـ 68.9% في المرضى غيرِ المصابين بـ SBP. يوضِّحُ الجدولُ (15) العلاقةَ بينَ شدَّةِ المرض الكبدي ووجودِ SBP.

الجدول (15): العلاقةُ بين تصنيف Child-Pugh لشدَّةِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP

تصنيف Child-Pugh	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	X^2-test	P-value
B	(%10.1) 7	(%31.1) 14	7.967	0.004
C	(%89.9) 62	(%68.9) 31		

كانت نسبةُ المرضى المصابين بـــ SBP في فئةِ Child-Pugh C أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين بـ SBP (P<0.05).

3-2-5- عددُ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ:

عانى 76.8% من المرضى المصابين بـــ SBP من اختلاطين أو أكثر من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ مقابلَ 57.8% من المرضى غيرِ المصابين بـ SBP. يوضِّحُ الجدولُ (16) العلاقةَ بينَ عددِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP.

الجدول (16): العلاقةُ بين عددِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ ووجودِ SBP

عددُ اختلاطاتِ التَّشمُّع	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	X^2-test	P-value
2 >	(%23.2) 16	(%42.2) 19	4.638	0.031
2 ≤	(%76.8) 53	(%57.8) 26		

اختبرَ مرضى التَّشمُّعِ المصابينَ بـــ SBP عدداً أكبرَ من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين بفرقٍ مهمٍّ من الناحيةِ الإحصائيَّةِ ($P<0.05$).

3-2-6- الأعراضُ السَّريريَّةُ:

يوضِّحُ الجدولُ (17) العلاقةَ بينَ الأعراضِ السَّريريَّةِ ووجودِ SBP.

الجدول (17): العلاقةُ بين الأعراضِ السَّريريَّةِ ووجودِ SBP

الأعراضُ السَّريريَّةُ	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	X^2-test	P-value
ألم بطني	(%) 47	(%) 19	7.492	0.006
حمَّى	(%) 40	(%) 23	0.581	0.471
تغيُّر الحالة العقليَّة	(%) 31	(%) 19	0.081	0.775
مضض بطني	(%) 24	(%) 10	2.053	0.151

من بينِ الأعراضِ السَّريريَّةِ، كان انتشارُ الألمِ البطني أكثرَ شيوعاً لدى المرضى المصابين بـ SBP مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً ($P=0.006$).

3-2-7- التَّحاليلُ المخبريَّةُ الدَّمويَّةُ:

يوضِّـحُ الجدولُ (18) مقارنةً لمتوسِّـطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ الدَّمويَّةِ بين المرضـى المصـابينَ بـــ SBP والمرضى غيرِ المصابين بـ SBP.

الجدول (18): مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ الدَّمويَّةِ وفقاً لوجودِ SBP

التَّحاليلُ المخبريَّةُ	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	t-test	P-value
البيليروبين الكلي (مغ/دل)	1.9 ± 4.2	2 ± 2.8	3.76	0.0003
البيليروبين المباشر (مغ/دل)	1.3 ± 2.5	1.2 ± 1.5	4.136	0.001 >
AST (وحدة دولية/ل)	40 ± 82.6	43 ± 70	1.595	0.113
ALT (وحدة دولية/ل)	27 ± 63	29 ± 59.8	0.6	0.549
ألبومين المصل (مغ/دل)	0.8 ± 3	0.7 ± 3.2	1.369	0.173
INR	0.6 ± 1.74	0.3 ± 1.4	3.52	0.0006
كرياتينين (مغ/دل)	0.5 ± 1.15	0.49 ± 1	1.578	0.117
CRP (مغ/ل)	10 ± 48.5	5 ± 19	18.33	0.001 >
بروكالسيتونين (نانوغرام/مل)	0.6 ± 1.8	0.2 ± 0.42	14.8	0.001 >

كان متوسِّطُ كلٍّ من البيليروبين الكلي، والبيليروبين المباشر، وINR، وCRP، وبروكالسيتونين أعلى لدى المرضـى المصـابينَ بـــ SBP مقارنةً بالمرضـى غيرِ المصـابين بفرقٍ مهمٍّ من النَّاحيةِ الإحصـائيَّةِ (P<0.05).

3-2-8- التَّحاليلُ المخبريَّةُ لسائلِ الحبنِ:

يوضِّـحُ الجدولُ (19) مقارنةً لمتوسِّـطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسـائلِ الحبنِ بين المرضـى المصـابينَ بـ SBP والمرضى غيرِ المصابين بـ SBP.

الجدول (19): مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لسائلِ الحبنِ وفقاً لوجودِ SBP

التَّحاليلُ المخبريَّةُ	SBP (69 مريض)	لا SBP (45 مريض)	t-test	P-value
الغلوكوز (مغ/دل)	30 ± 110	41 ± 138	4.206	0.001 >
البروتين (غ/دل)	1 ± 2.3	1.1 ± 1.7	3.009	0.0032
LDH (وحدة دولية/لتر)	59.5 ± 400	52 ± 263.9	12.53	0.001 >
PMN (خليَّة/مم^3)	208 ± 520.1	40 ± 172	11.07	0.001 >

كان متوسِّـطُ كلٍّ من البروتين، وLDH، والخلايا PMN في سـائلِ الحبنِ أعلى لدى المرضـى المصابينَ بـ SBP مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً. من ناحيةٍ أخرى، كان متوسِّطُ البروتين أخفضَ لدى المرضى المصابينَ بـ SBP (P=0.0032).

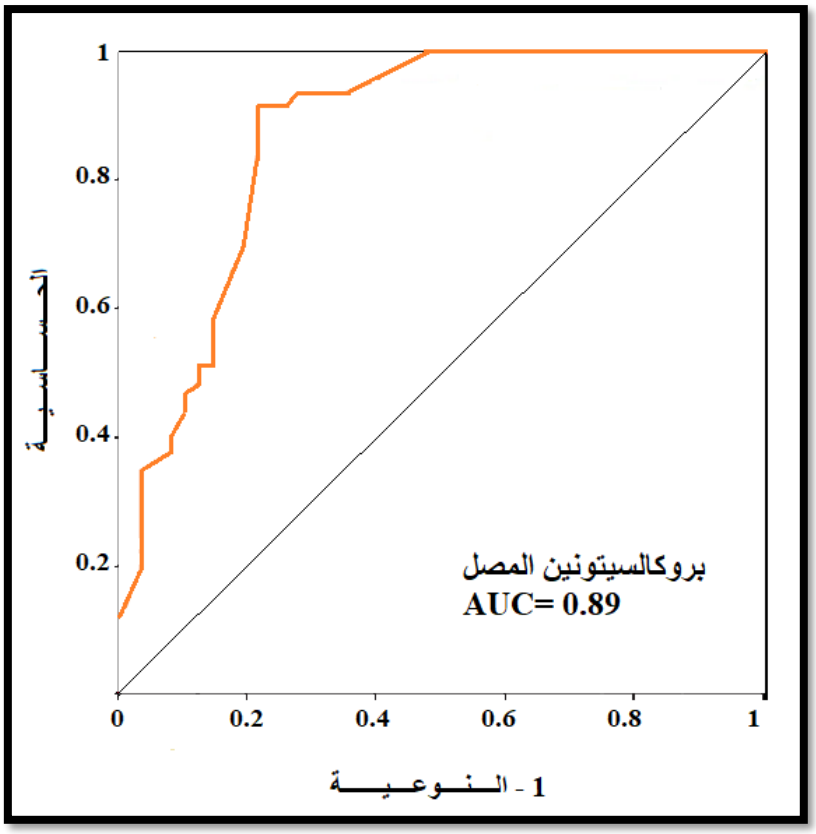
4-2-دورُ بروكالسيتونين المصل في التنبؤِ بـ SBP:

يوضِّـــحُ الجدولُ (20) مقارنةً لمتوسِّـــطِ بروكالســـيتونين المصـــل بين متغايراتِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي في البحث.

الجدول (20): مقارنةُ متوسِّطِ بروكالسيتونين المصل بين متغايراتِ SBP في البحث

المتغايرُ	العددُ	متوسِّط بروكالسيتونين (نانوغرام/مل)	F-test	P-value
SBP التَّقليدي	32	0.8 ± 2.7	108.7	0.00001
SBP سلبيُّ الزَّرع	22	0.77 ± 1.5		
تجرثمُ الحبنِ	15	0.34 ± 0.6		
الحبنُ العقيمُ	45	0.2 ± 0.42		

وُجِدَت علاقةٌ مهمَّةٌ إحصـائيًّاً بين أنواعِ SBP وتركيزِ بروكالسـيتونين المصـلِ (P<0.005). أجريَ التَّحليلُ الإحصـــائيُّ التَّالي باعتبارِ كلٍّ من SBP التقليدي وSBP ســلبي الزَّرع وتجرثم الحبن مجموعةً واحدةً (مرضــى SBP) والحبنُ العقيمُ مجموعةً للمقارنةِ (المرضــى بدون SBP). يوضِّـحُ الشَّـكل (13) منحني ROC لدور بروكالسـيتونين المصـلِ في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي لدى مرضــى التَّشمُّعِ مع حبن.



الشكل (13): منحنى ROC لدور بروكالسيتونين المصل في التنبؤ بـ SBP

بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ بروكالسيتونين المصلِ في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (AUC = 0.89)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنبُّؤِ بـ SBP وفقاً لمنحني ROC هي عندَ بروكالسيتونين 0.926 نانوغرام/مل. يوضِّحُ الجدولُ (20) الدَّورَ التَّشخيصيَّ لبروكالسيتونين المصل في التنبؤِ بـ SBP.

الجدول (21): دورُ بروكالسيتونين في التَّنبؤِ بـ SBP عندَ القيمةِ 0.926 نانوغرام/مل

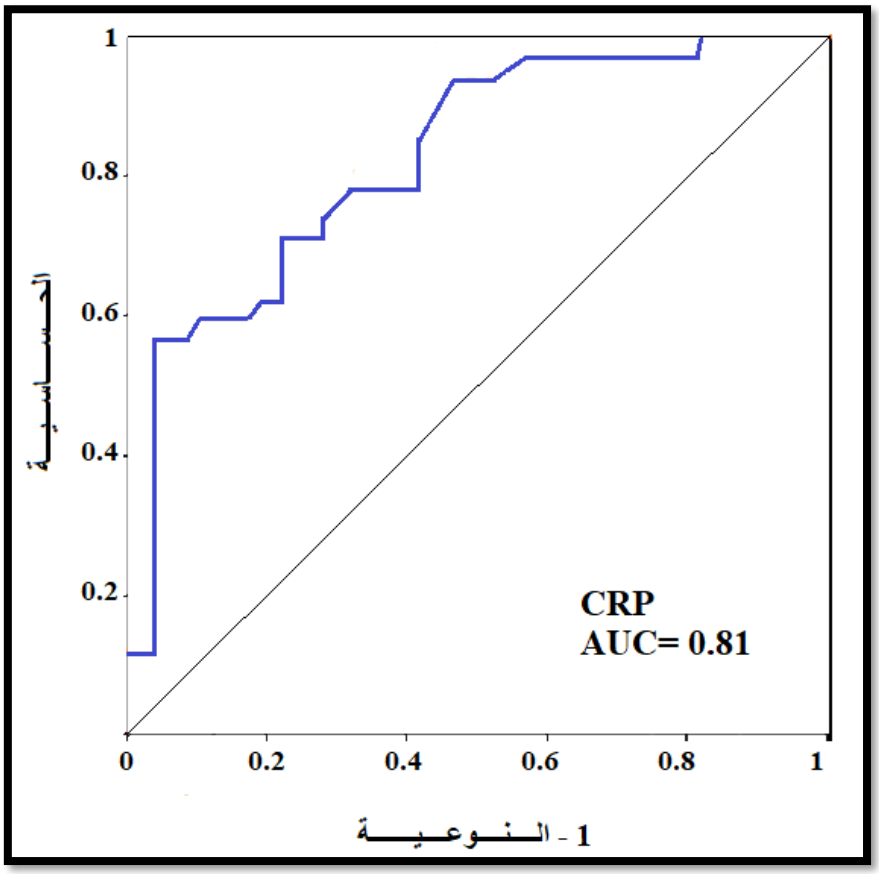
الحساسيَّة	%94.2
النوعيَّة	%77.8
القيمة التنبؤيَّة الإيجابيَّة	%86.7
القيمة التنبؤيَّة السلبيَّة	%89.7
الدِّقة	%87.7

أي نستنتج ما يلي:

- **الحساسيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، تكونُ قيمةُ بروكالسيتونين المصل > 0.926 نانوغرام/مل لدى 94.2% من الحالاتِ.
- **النَّوعيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، تكونُ قيمةُ بروكالسيتونين المصل ≤ 0.926 نانوغرام/مل لدى 77.8% من الحالاتِ.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ مع قيمةُ بروكالسيتونين المصل > 0.926 نانوغرام/مل، فإنَّ احتماليَّةَ تشخيص SBP هي 86.7%.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ السَّلبيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ مع قيمةُ بروكالسيتونين المصل ≤ 0.926 نانوغرام/مل، فإنَّ احتماليَّةَ استبعادِ تشخيصِ SBP هي 89.7%.
- **الدِّقَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، يكونُ بروكالسيتونين المصل عندَ القيمةِ 0.926 نانوغرام/مل قادراً على التنبُّؤِ بتشخيصِ SBP بشكلٍ صحيحٍ لدى 87.7% من الحالات.

5-2- دورُ CRP في التنبؤِ بـ SBP:

يوضِّـحُ الشَّـكل (14) منحني ROC لدور CRP في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي لدى مرضى التَّشمُّعِ مع حبن.



الشكل (14): منحنى ROC لدور CRP في التنبؤ بـ SBP

بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ CRP في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (AUC = 0.81)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنبُّؤِ بـــ SBP وفقاً لمنحني ROC هي عندَ CRP 17.5 مغ/ل.

يوضِّحُ الجدولُ (22) الدَّورَ التَّشخيصيَّ لـ CRP في المصل في التنبؤِ بـ SBP.

الجدول (22): دورُ CRP في التَّنبؤِ بـ SBP عندَ القيمةِ 17.5 مغ/ل

الحساسيَّة	%69.6
النوعيَّة	%73.3
القيمة التنبؤيَّة الإيجابيَّة	%80
القيمة التنبؤيَّة السلبيَّة	%73.3
الدِّقة	%71.1

أي نستنتج ما يلي:

- **الحساسيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، تكونُ قيمةُ CRP > 17.5مغ/دل لدى 69.6% من الحالاتِ.
- **النَّوعيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، تكونُ قيمةُ CRP ≥ 17.5 مغ/دل لدى 73.3% من الحالاتِ.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ مع قيمةُ CRP > 17.5 مغ/دل، فإنَّ احتماليَّةَ تشخيص SBP هي 80%.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ السَّلبيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ مع قيمةُ CRP ≥ 17.5 مغ/دل، فإنَّ احتماليَّةَ استبعادِ تشخيصِ SBP هي 73.3%.
- **الدِّقَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ، يكونُ CRP عندَ القيمةِ 17.5 مغ/دل قادراً على التنبُّؤِ بتشخيصِ SBP بشكلٍ صحيحٍ لدى 71.1% من الحالات.

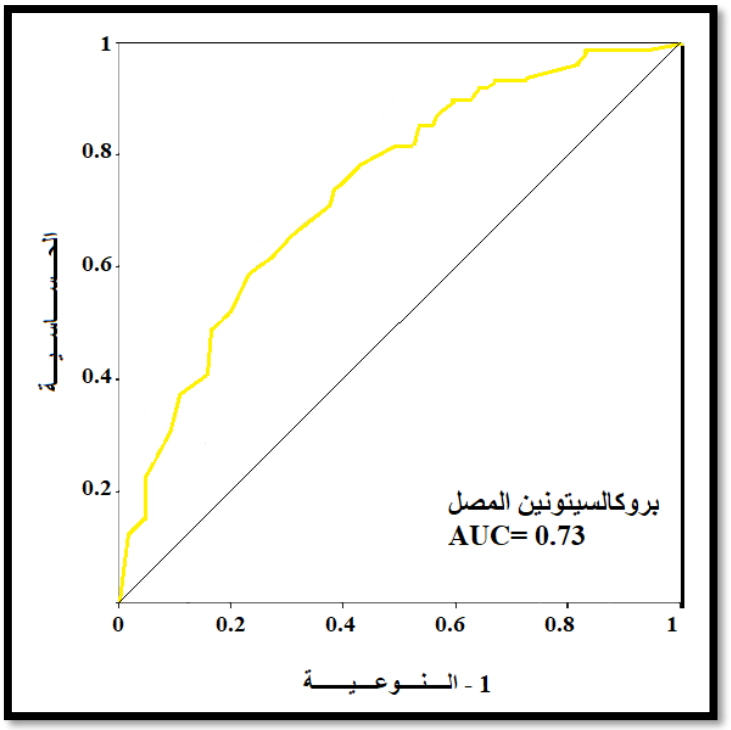
6-2-دورُ بروكالسيتونين المصل في التمييزِ بين أنواعِ SBP:

كان أحدُ أهدافِ هذهِ الدِّراسةِ هو اختبارُ قدرةِ بروكالسيتونين المصل على التَّمييزِ بين SBP الغني بالعدلات (أي SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرع) والحبنِ قليلِ العدلاتِ (تجرثمُ الحبنِ والحبنُ العقيمُ). بلغ متوسِّطُ بروكالسيتونين المصل للمرضى المصابينَ بـــ SBP الغني بالعدلات 2.7 ± 0.8 نانوغرام/مل، ولمرضى الحبنِ قليلِ العدلاتِ 0.48 ± 0.15 نانوغرام/مل. يوضِّحُ الجدولُ (23) مقارنةً لمتوسِّط بروكالسيتونين المصلِ بين SBP الغني بالعدلاتِ والحبنِ قليلِ العدلاتِ.

الجدول (22): مقارنةُ متوسِّط بروكالسيتونين المصل بين SBP الغني بالعدلاتِ والحبنِ قليلِ العدلات

المتغير	SBP الغني بالعدلات (54 مريض)	الحبن قليل العدلات (50 مريض)	t-test	P-value
بروكالسيتونين (نانوغرام/مل)	2.7 ± 0.8	0.42 ± 0.2	13.49	< 0.0001

كان متوسِّطُ بروكالسيتونين المصلِ لمرضى SBP الغني بالعدلاتِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بمرضى الحبنِ قليلِ العدلاتِ (P<0.05). يوضِّحُ الشَّكل (15) منحني ROC لدور بروكالسيتونين المصلِ في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ لدى مرضى التَّشمُّعِ مع حبن.



الشكل (15): منحنى ROC لدور بروكالسيتونين المصل في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ والحبنِ قليلِ العدلات

بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ بروكالسيتونين المصلِ في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ (AUC = 0.73)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنبُّؤِ بـ SBP الغني بالعدلات وفقاً لمنحني ROC هي عندَ بروكالسيتونين 1.2 نانوغرام/مل. يوضِّحُ الجدولُ (24) الدَّورَ التَّشخيصيَّ لبروكالسيتونين المصل في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ.

الجدول (24): دورُ بروكالسيتونين في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ عندَ القيمةِ 1.2 نانوغرام/مل

الحساسيَّة	%71.8
النوعيَّة	%63.6
القيمة التنبؤيَّة الإيجابيَّة	%74.2
القيمة التنبؤيَّة السلبيَّة	%60.8
الدِّقة	%68.5

أي نستنتج ما يلي:

- **الحساسيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ الغني بالعدلات، تكونُ قيمةُ بروكالسيتونين المصل > 1.2 نانوغرام/مل لدى 71.8% من الحالاتِ.
- **النَّوعيَّة:** في التهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ الغني بالعدلات، تكونُ قيمةُ بروكالسيتونين المصل ≤ 1.2 نانوغرام/مل لدى 63.6% من الحالاتِ.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ الغني بالعدلات، وقيمةُ بروكالسيتونين المصل > 1.2 نانوغرام/مل، فإنَّ احتماليَّةَ تشخيص SBP الغني بالعدلات هي 74.2%.
- **القيمةُ التنبؤيَّةُ السَّلبيَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ الغني بالعدلات، وقيمةُ بروكالسيتونين المصل ≤ 1.2 نانوغرام/مل، فإنَّ احتماليَّةَ استبعادِ SBP الغني بالعدلات هي 60.8%.
- **الدِّقَّةُ:** في المرضى الذينَ يراجعونَ بأعراضٍ مشتبهةٍ بالتهابِ البريتوان الجرثومي العفويِ الغني بالعدلات، يكونُ بروكالسيتونين المصل عندَ القيمةِ 1.2 نانوغرام/مل قادراً على التنبُّؤِ بتشخيصِ SBP الغني بالعدلات بشكلٍ صحيحٍ لدى 68.5% من الحالات.

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

في التَّشـمُّعِ، يُشـيرُ تطوُّرُ الحبنِ إلى سـوءِ الإنذارِ مع وفيَّاتٍ تقربُ من 50% بعدَ عامين مع زيادةِ خطرِ حدوثِ الاختلاطاتِ الأخرى للمرضِ الكبدي [4]. يُعدُّ الخمجُ الجرثوميُّ واحداً من الاختلاطاتِ الأكثرِ شـيوعاً التي تؤدِّي إلى انكسـارِ المعاوضـةِ الحادِّ والوفاةِ في التَّشـمُّع. على الرُّغمِ من اسـتخدامِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ، تؤثِّرُ الأخماجُ الجرثوميَّةُ بشـدَّةٍ على نتائجِ المرضـى، وتزيدُ من تكاليفِ المُستشـفى، وتُطيلُ مدَّةَ الإقامةِ في المسـتشـفى [5]. التهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) هو الخمجُ الأكثرُ شـيوعاً في مرضـى التَّشـمُّعِ غيرِ المعاوضِ. البدءُ الفوريُّ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ لعلاجِ SBP هو حجرُ الزَّاويةِ في العلاجِ الأمثلِ لأنَّهُ يُحسِّـنُ نتائجَ المرضـى وبقائهم على قيدِ الحياةِ [11]. توصـي المبادئُ التَّوجيهيَّةُ العمليَّةُ من مختلفِ الجمعيَّاتِ الطبيَّةِ بإجراءِ بزلِ الحبنِ من أجلِ تشـخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي بناءً على عددِ العدلاتِ (الخلايا متعدِّدةِ النوى) في سـائلِ الحبنِ قبلَ البدءِ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ [14] [15]. ومعَ ذلكَ، قد يتأخَّرُ البزلُ أو لا يُجرَى لأسـبابٍ مُختلفةٍ، أو قد تحدثُ مشـاكلٌ مثلَ إدخالِ عواملِ ممرضـةٍ إلى سائلِ الحبنِ مع الإبرةِ. ونتيجةً لذلكَ، هناكَ حاجةٌ إلى واسمٍ حيويٍّ تشخيصـيٍّ سـهلِ الاسـتخدامِ، وسـريعٍ، وموثوقٍ مثل بروكالسـيتونين. هدفت هذهِ الدِّراسـةُ إلى تقويمِ مدى فائدةِ قياسِ بروكالسـيتونين المصـل لدى مرضـى التَّشـمُّعِ المختلطِ بالحبنِ لتشـخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي.

في الدِّراسـةِ الحاليَّةِ ومن أصـل 114 مريضـاً، كانَ زرعُ سـائلِ الحبنِ إيجابيَّاً لدى 47 مريضـاً وسلبيَّاً لدى 67 مريضـاً. وجِدَ ارتفاعُ الخلايا PMN (> 250 خلية/مم^3) لدى 54 مريضـاً. توزَّعت حالةُ سائلِ الحبنِ كما يلي: SBP التقليدي 28.1%، وSBP سلبي الزَّرعِ 19.3%، وتجرثم الحبن 13.1%، والحبنُ العقيمُ 39.5%. عند مقارنةِ متوسِّـطِ بروكالسـيتونين المصـل بين متغيراتِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، لوحِظَ ارتفاعُ متوسِّـطِ بروكالسـيتونين مع ازدياد شـدَّةِ SBP وهو ما يتوافقُ مع نتائجِ

دراسةِ Cekin وزملائهِ التي أظهرت أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين في المصل كانت مرتبطةً ارتباطاً إيجابيَّاً مع شدَّةِ SBP [97].

في الدِّراسةِ الإحصائيَّةِ الأوَّليَّةِ للبحثِ الحالي، ضمَّت مجموعةُ SBP كلًّا من SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرع وتجرثمِ الحبنِ (69 مريضاً) وقورنت البياناتُ مع مجموعةِ الحبنِ العقيمِ (المرضى بدونِ SBP) (45 مريضاً). أظهرت الدِّراسةُ الحاليَّةُ عدمَ وجودِ فروقٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً بين المصابينَ بـ SBP والمرضى غيرِ المصابين بـــ SBP فيما يتعلَّقُ بالعمرِ أو الجنسِ أو سببِ التَّشمُّعِ. من ناحيةٍ أخرى عانى مرضى التَّشمُّعِ المصابينَ بـــ SBP من مرضٍ كبديٍّ أكثرَ شدَّةً (وفقاً لتصنيفِ Child–Pugh) وعددٍ أكبرَ من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين. من المعروفِ في الأدبِ الطبي أنَّ SBP غالباً ما يُلاحَظُ في سياقِ المرض الكبدي بالمرحلةِ النِّهائيَّةِ، حيثُ أنَّهُ من بين مرضى التَّشمُّعِ والذين يعانون من SBP، فإنَّ 70% هم من فئةِ Child–Pugh C [8].

فيما يتعلَّقُ بالواسماتِ الالتهابيَّةِ، وجدتِ الدِّراسةُ الحاليَّةُ أنَّ متوسِّطَ كلٍّ من CRP وبروكالسيتونين أعلى لدى المرضى المصابينَ بـــ SBP مقارنةً بالمرضى غيرِ المصابين بفرقٍ مهمٍّ من النَّاحيةِ الإحصائيَّةِ ($P<0.05$). كان بروكالسيتونين المصل أفضلَ من CRP في التنبؤ بخمجِ سائلِ الحبنِ لدى مرضى التَّشمُّعِ. حيثُ بلغت المساحةُ تحت منحني ROC (AUC = 0.89)، وعند العتبةِ 0.926 نانوغرام/مل، كانت الحساسيَّةُ 94.2%، والنَّوعيَّةُ 77.8%. مقارنةً بـــ CRP حيثُ بلغت المساحةُ تحت منحني ROC (AUC = 0.81)، وكانت أفضلُ عتبةٍ هي عندَ CRP 17.5 مغ/ل، حيثُ ترافقت مع حساسيَّةٍ 69.6%، ونوعيَّةٍ 73.3%.

دُرِست القيمةُ التَّشخيصيَّةُ لبروكالسيتونين في التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP) جيِّداً. أظهرَ Cekin وزملاؤهُ أنَّ مستوياتِ بروكالسيتونين في المصل كانت مرتبطةً ارتباطاً إيجابيَّاً مع شدَّةِ SBP، وكان أداءُ بروكالسيتونين أفضلَ من الواسماتِ الحيويَّةِ الالتهابيَّةِ التَّقليديَّةِ، مثلَ CRP، في التَّنبُّؤِ

بـــ SBP [97]. تتوافقُ نتائجُ دراستنا مع النَّتائجِ التي توصَّلت إليها دراسةُ Abd–Almaged وزملائهِ، حيثُ كان لبروكالسيتونين المصل عندَ العتبةِ 0.315 نانوغرام/مل حساسيَّةٌ 87% ونوعيَّةٌ 97% (AUC = 0.91)، في حين كانَ لـــ CRP عندَ العتبةِ 16 مغ/لتر حساسيَّةٌ 76% ونوعيَّةٌ 90% (AUC = 0.82) [20]. كذلكَ تتوافقُ مع نتائجِ دراسةِ Estakhri وزملائهِ، حيثُ أنَّه من أجلِ تشخيصِ SBP، كانَ لبروكالسيتونين المصل عندَ العتبةِ 0.8 نانوغرام/مل حساسيَّةٌ 90.91% ونوعيَّةٌ 91.5% (AUC = 0.97) وكانَ لـــ CRP عندَ العتبةِ 10.5 مغ/لتر حساسيَّةٌ 86.11% ونوعيَّةٌ 81.25% (AUC = 0.89) [22].

قارنت دراسةُ Wu وزملائهِ بين بروكالسيتونين وCRP لدى حشدٍ يتكوَّنُ من 88 مريضاً يعانونَ من التَّشمُّعِ المتقدِّمِ كواسماتٍ تشخيصيَّةٍ لـــ SBP. لم تستطع مستوياتُ CRP في الدَّمِ التَّمييزَ بكفاءةٍ بين المرضى الذين يعانونَ من SBP وغيرِ المصابين. ومعَ ذلكَ، تبيَّنَ أن بروكالسيتونين عندَ العتبةِ < 0.78 نانوغرام/مل هي مؤشِّرٌ جيِّدٌ لـ SBP، مع حساسيَّةٍ 77.5% ونوعيَّةٍ 60.4% [21].

غالباً ما يشكِّلُ مرضى تجرثمِ الحبنِ تحدياً في الممارسةِ السَّريريَّةِ عندما يكونُ احتمالُ SBP قبلَ الاختبارِ مرتفعاً ولكنَّ عددَ الخلايا PMN منخفضٌ في دراسةِ سائلِ الحبنِ. غالباً ما يتساءَلُ الأطبَّاءُ عمَّا إذا كانت النَّتيجةُ خاطئةً وتتعلَّقُ بتلوُّثِ العيِّنةِ أم أنَّها استجابةٌ مُخفَّفةٌ بسببِ ضعفِ الجهازِ المناعي أو الاستخدامِ غيرِ المُعترَفِ به للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الوقائيَّةِ للمرضى الخارجيين أو خاصيَّةٌ فريدةٌ لبعضِ الجراثيمِ. لهذهِ الأسبابِ، أجرينا أيضاً اختبارَ مجموعةٍ فرعيَّةٍ وقمنا بمقارنةِ الحبن الغني بالعدلاتِ فقط (SBP التقليدي وSBP سلبي الزَّرع) مقابلَ مجموعةِ مرضى الحبنِ قليلِ العدلات (تجرثم الدَّم والحبنِ العقيمِ). بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لدورِ بروكالسيتونين المصلِ في تمييزِ SBP الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ الفقيرِ بالعدلاتِ (AUC = 0.73)، وكانت أفضلُ عتبةٍ للتنبُّؤِ بـــ SBP الغني بالعدلات وفقاً لمنحني ROC هي عندَ بروكالسيتونين 1.2 نانوغرام/مل مع حساسيَّةٍ 71.8%، ونوعيَّةٍ 63.6%. تتوافقُ نتائجُنا مع دراسةِ Verma وزملائهِ التي أظهرت أنَّ بروكالسيتونين يتفوَّقُ على CRP

في قدرتهِ على تمييزِ الحبنِ الغني بالعدلاتِ عن الحبنِ قليلِ العدلاتِ [18]. يعرضُ الجدولُ (26) مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ.

الجدول (26): مقارنةٌ بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ

	دراستنا	Wu وزملاؤه [21]	Estakhri وزملاؤه [22]	Verma وزملاؤه [18]
مكان وزمان الدِّراسةِ	سوريا 2024	الصين 2016	إيران 2020	الولايات المتحدة 2022
حجم العينة	114 مريض تشمع مع حبن	88 مريض تشمع مع حبن	120 مريض تشمع مع حبن	45 مريض تشمع مع حبن
طبيعة الدَّراسة	حشديَّة مستقبليَّة	راجعةٌ	مقطعيَّة مستعرضة	حشديَّة مستقبليَّة
نسبةُ تشخيصِ SBP	SBP إيجابي الزرع: 28.1% SBP سلبي الزرع: 19.3% تجرثم الحبن: 13.1% لا SBP: 39.5%	SBP إيجابي الزرع: 45.5% SBP سلبي الزرع: 54.5%	SBP: 59.16% لا SBP: 40.84%	SBP إيجابي الزرع: 8.8% SBP سلبي الزرع: 11.1% تجرثم الحبن: 11.1% لا SBP: 69%
عتبة بروكالسيتونين لتشخيص SBP	0.926 نانوغرام/مل	0.78 نانوغرام/مل	0.8 نانوغرام/مل	2 نانوغرام/مل
الحساسية:	%94.2	%77.5	%90.9	%50
النوعية:	%77.8	%60.4	%91.5	%100
AUC:	0.89	0.706	0.972	0.75

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1- الخُلاصةُ:

- يمكنُ لمستوياتِ بروكالسيتونين في المصلِ وCRP في المصلِ التَّنبُّؤُ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي في مرضى التَّشمُّعِ.
- كان أداءُ بروكالسيتونين المصلِ أفضلَ من CRP في التَّنبُّؤِ بالتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي. حيثُ بلغت المساحةُ تحت منحني ROC لبروكالسيتونين 0.89، وعند العتبةِ 0.926 نانوغرام/مل، كانت الحساسيَّةُ 94.2% والنَّوعيَّةُ 77.8%. مقارنةً بـ CRP حيثُ بلغت المساحةُ تحت منحني ROC 0.81، وكانت أفضلُ عتبةٍ هي عندَ CRP 17.5 مغ/ل وترافقت مع حساسيَّةٍ 69.6% ونوعيَّةٍ 73.3%.
- استطاعَ بروكالسيتونين المصل أيضاً تشخيصَ الحبنِ الغنيّ بالعدلاتِ (الذي يضمُّ SBP التَّقليدي وSBP سلبي الزَّرعِ) بأداءٍ جيّدٍ وترافقتِ العتبةُ 1.2 نانوغرام/مل مع حساسيَّةٍ 71.8%، ونوعيَّةٍ 63.6%.

4-2-المُحدِّداتُ:

تكمنُ قوَّةُ الدِّراسةِ الحاليَّةِ في طبيعتها الحشديَّةِ المستقبليَّةِ، ومع ذلكَ كان هناكَ عددٌ من القيودِ على هذه الدِّراسةِ:

- أولاً، العددُ القليلُ نسبيَّاً من المرضى.
- ثانياً، لم تقوَّم بعضُ العواملِ مثلُ وقتِ جمعِ العيِّناتِ منذُ بدايةِ أعراضِ SBP، ومدَّةُ المرضِ، والأمراضُ المُرافقةُ.

3-4- التَّوصيات:

على الرُّغمِ من أنَّ تعدادِ الكريَّاتِ البيضـــاءِ متعدِّدةَ النُّوى يبقى هو المعيارُ الذَّهبيُّ لتشـــخيصِ التهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي، تقترحُ نتائجُ الدِّراســـةِ الحاليَّةِ أنَّهُ يمكنُ اســـتخدامُ مســـتوياتِ كلٍّ من بروكالسيتونين وCRP في المصلِ كطريقةٍ غيرِ غازيةٍ مقارنةً بتحليلِ سائلِ الحبنِ في تشخيصِ SBP في مرضى التَّشمُّعِ.

نوصي بإجراءِ دراساتٍ في المستقبلِ تتفادى العيوبَ المذكورةَ في هذهِ الدِّراسةِ.

نوصي بضرورةِ إجراءِ دراساتٍ حولَ دمجِ بروكالسيتونين مع واسماتٍ حيويَّةٍ أخرى لزيادةِ دقَّةِ التَّشخيصِ.

المراجع:

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014 May 17; 383(9930):1749-61.
2. Wong MCS, Huang J. The growing burden of liver cirrhosis: implications for preventive measures. Hepatol Int. 2018; 12(3): 201-203.
3. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2015; 5(3):272.
4. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, Wilkes EA, Verma S. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2021;70 (1): 9-29.
5. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. Cochrane database of systematic reviews. 2020; 1(1):CD013125.
6. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, et al. Bacterial infections change natural history of cirrhosis irrespective of liver disease severity. Am J Gastroenterol. 2017; 112(4): 588–596.
7. Kimmann M, Tergast TL, Schultalbers M, et al. Sustained impact of nosocomial-acquired spontaneous bacterial peritonitis in different stages of decompensated liver cirrhosis. PloS one. 2019; 14(8): e0220666.
8. Sanglodkar U, Jain M, Venkataraman J. Predictors of immediate and short-term mortality in spontaneous bacterial peritonitis. Indian J Gastroenterol. 2020; 39: 331–337.
9. Abdel-Razik A, Mousa N, Abdel-Aziz M, et al. Mansoura simple scoring system for prediction of spontaneous bacterial peritonitis: lesson learnt. European journal of gastroenterology& hepatology. 2019; 31(8):1017–1024.
10. Gaduputi V, Tariq H, Chandrala C, Sakam S, Abbas N, Chilimuri S. Computerized tomography-guided paracentesis: an effective alternative to bedside paracentesis? J Clin Med Res. 2017;9: 92-7.
11. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, Runyon BA. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol. 2014; 109(9): 1436-1442.
12. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, Bossuyt PM, Reitsma PH, van Gorp EC. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. Crit Care Med. 2010; 38(2): 457-463.
13. Rahimkhani, M.; Einollahi, N.; Khavari Daneshvar, H.; Dashti, N. Survey of serum procalcitonin in cirrhotic patients. Acta Medica Iranica 2013; 51: 153–156.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69: 406-460.

15. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57:1651-1653.
16. Orman, E.S.; Hayashi, P.H.; Bataller, R.; Barritt, A.S., IV. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 12: 496–503.
17. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, Giostra E, Hadengue A. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7(8): 906-909.
18. Verma R, Satapathy SK, Bilal M. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2022; 7: 36. doi:10.21037/tgh-19-297.
19. Yang Y, Li L, Qu C, et al. Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to End-stage Liver Disease: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e2077.
20. Khaled H. Abd-Almaged, Inas E. Mohamed , Eslam S. Mohamed , Sabry E. Abd El Rahman, Ayman G. A. Dawod. The Utility of Serum Procalcitonin Measurement in the Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Liver Cirrhosis patients. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2021; 85 (1): 3087-3091.
21. Wu H, Chen L, Sun Y, Meng C, Hou W. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis. Pak J Med Sci. 2016; 32(6): 1484-1488. doi:10.12669/pjms.326.10995.
22. Estakhri R, Bartari L, Ghojazadeh M. Diagnostic value of serum procalcitonin level in the diagnosis of the spontaneous bacterial peritonitis. Immunopathol Persa. 2020; 6(2): 19. doi:10.34172/ ipp.2020.19.
23. Ahmed Saleh, Ahmed Khafagy, Ahmed Shawki Hasan, Ayman Menessy, Salah Rozaik. Impact of Serum and Ascetic Fluid Procalcitonin on Diagnosis and Outcome of Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2022; 89: 4951-4957.
24. Geong, G.Y.; Kang, S.H.; Lee, C.M. An Updated Review on the Epidemiology, Pathophysiology, Etiology and Diagnosis of Liver Cirrhosis. Preprints 2019, 2019030128. doi: 10.20944/preprints201903.0128.v1.
25. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. JAMA. 2023; 329(18):1589-1602.
26. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2014; 20:14686.
27. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2014; 60:643.
28. Bhandari A, Mahajan R. Skin Changes in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2022; 12(4): 1215-1224.
29. Canivet CM, Boursier J. Screening for Liver Fibrosis in the General Population: Where Do We Stand in 2022?. Diagnostics (Basel). 2022; 13(1): 91.
30. Cho EJ, Jeong SM, Chung GE, et al. Gamma-glutamyl transferase and risk of all-cause and disease-specific mortality: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2023; 13(1): 1751.

31. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. World J Gastroenterol 2015; 21(11): 3197-3205
32. E Halleys Kumar, A Radhakrishnan. Hematological Abnormalities in Decompensated Chronic Liver Disease, J Res Med Dent Sci, 2021, 9(6): 360-367
33. Kelly EMM, Feldstein VA, Parks M, Hudock R, Etheridge D, Peters MG. An Assessment of the Clinical Accuracy of Ultrasound in Diagnosing Cirrhosis in the Absence of Portal Hypertension. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018;14(6):367-373.
34. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. Br J Radiol 1999; 72:29.
35. Sangster GP, Previgliano CH, Nader M, Chwoschtschinsky E, Heldmann MG. MDCT Imaging Findings of Liver Cirrhosis: Spectrum of Hepatic and Extrahepatic Abdominal Complications. HPB Surg. 2013;2013:129396.
36. Ramalho M, Matos AP, AlObaidy M, Velloni F, Altun E, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: diagnosis of hepatocellular carcinoma and evaluation of response to treatment - Part 1. Radiol Bras. 2017;50(1):38-47.
37. Barr, Daniel C. MD; Hussain, Hero K. MD. Magnetic Resonance Imaging in Cirrhosis: What's New? Topics in Magnetic Resonance Imaging, 2014; 23(2): 129-149
38. Matesan M.M., Bowen S.R., Chapman T.R., Miyaoka R.S., Velez J.W., Wanner M.F. Assessment of functional liver reserve: old and new in 99mtc-sulfur colloid scintigraphy. Nucl. Med. Commun. 2017; 38(7): 577–586.
39. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA 2012; 307:832.
40. Chowdhury, A.B., Mehta, K.J. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clin Exp Med (2022). https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z
41. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. Clin Med (Lond). 2018; 18(2): 60-65.
42. Madhumita Premkumar, Anil C. Anand. Overview of Complications in Cirrhosis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2022; 12(4): 1150–1174.
43. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2017;65:310–335.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406–460.
45. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. Hepatology. 2014;59:1627– 1637.
46. Amodio P. Current diagnosis and classification of hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol. 2018;8(4):432-37.
47. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, et al. INASL Taskforce on Hepatocellular Carcinoma. 2019 update of Indian National Association for Study of the Liver Consensus on Prevention, Diagnosis, and Management of Hepatocellular

Carcinoma in India: the Puri II recommendations. J Clin Exp Hepatol. 2020;10:43–80.
48. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44:217.
49. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. Am J Med 2012; 125:512.e1.
50. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988; 94:482.
51. Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. Hepatology 2013; 58:1757
52. Ahmed, Z.; Ahmed, U.; Walayat, S.; Ren, J.; Martin, D.K.; Moole, H.; Koppe, S.; Yong, S.; Dhillon, S. Liver function tests in identifying patients with liver disease. Clinical and experimental gastroenterology 2018, 11, 301-307
53. Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J. Hepatol.2005; 42, S100–S107
54. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2009; 15 (44): 5505-5510.
55. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:260.
56. Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, et al. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:747.
57. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1993; 104:1133.
58. Sánchez E, Soriano G, Mirelis B, et al. Effect of long-term acid gastric inhibition on bacterial translocation in cirrhotic rats. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27:570.
59. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol 1997; 26:1372.
60. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1998; 28:1187.
61. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2001; 96:2962.
62. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. Gastroenterologist 1995; 3:311.
63. Haderer M, Neubert P, Rinner E, et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. Gut 2022; 71:580.

64. MacIntosh T. Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis - A Clinical Review. Cureus. 2018 Mar 01;10(3):e2253.
65. Boustany A, Rahhal R, Onwuzo S, et al. Cirrhotic patients on proton pump inhibitors are at a twofold risk of spontaneous bacterial peritonitis independently of gastrointestinal bleeding: a population-based retrospective study. Ann Gastroenterol 2023; 36:327.
66. Zhang G, Jazwinski Faust A. Spontaneous Bacterial Peritonitis. JAMA. 2021; 325(11): 1118.
67. Lutz P, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, Nischalke HD, Nattermann J, et al. Relative Ascites Polymorphonuclear Cell Count Indicates Bacterascites and Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Dig Dis Sci. 2017; 62 (9): 2558-2568.
68. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74: 1014-1048
69. Chinnock B, Fox C, Hendey GW. Gram's stain of peritoneal fluid is rarely helpful in the evaluation of the ascites patient. Ann Emerg Med 2009; 54:78.
70. MacIntosh T. Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis - A Clinical Review. Cureus. 2018 Mar 01;10(3):e2253
71. Ahmed Yassen, Nasser Mousa, Ahmed Abdel-Razik, Rasha Mahmoud, Alaa Habib. Culture negative neutrocytic ascites versus culture positive spontaneous bacterial peritonitis; Is there a Difference; A Multi-Centric Study. Medical Journal of Viral Hepatitis. 2021; 5.3(3): 1-7.
72. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003; 37:897.
73. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1990; 12:710.
74. Oey RC, van Buuren HR, de Jong DM, Erler NS, de Man RA. Bacterascites: A study of clinical features, microbiological findings, and clinical significance. Liver Int. 2018;38(12):2199-2209. doi:10.1111/liv.13929
75. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. J Hepatol 2010; 52:39.
76. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2014; 146:1680.
77. Yim HJ, Kim TH, Suh SJ, et al. Response-Guided Therapy With Cefotaxime, Ceftriaxone, or Ciprofloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Trial: A Validation Study of 2021 AASLD Practice Guidance for SBP. Am J Gastroenterol 2023; 118:654.
78. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006; 131:1049.
79. Kim SW, Yoon JS, Park J, et al. Empirical Treatment With Carbapenem vs Third-generation Cephalosporin for Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19:976.

80. 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 1991; 100:1737.
81. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care 2017; 5: 51.
82. Gómez-Cerquera JM, Daroca-Pérez R, Baeza-Trinidad R, Casañas-Martinez M, Mosquera-Lozano JD, Ramalle-Gómara E. Validity of procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection in elderly patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33: 521–524.
83. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4270.
84. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient Intensive Care Med 1999;25 :1031.
85. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model Shock 2003;19: 187–190.
86. Dong R, Wan B, Lin S, Wang M, Huang J, Wu Y, et al. Procalcitonin and liver disease: A literature review J Clin Transl Hepatol 2019;7(1): 51–55.
87. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes Crit Care Med 2004;32: 1715–1721.
88. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Luber A, Zipfel PF, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mrna expression in various human tissues Shock 2001;16: 109–112.
89. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study BMC Gastroenterol 2009;9:16.
90. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 525– 530.
91. Rule JA, Hynan LS, Attar N, Sanders C, Korzun WJ, Lee WM. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. PLoS One 2015; 10: e0138566.
92. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Oyama K, et al. Serum procalcitonin in patients with acute liver failure. Yonago Acta Med 2017; 60: 40–46.
93. Cousin VL, Lambert K, Trabelsi S, Galetto-Lacour A, Posfay-Barbe KM, Wildhaber BE, et al. Procalcitonin for infections in the first week after pediatric liver transplantation. BMC Infect Dis 2017; 17: 149.
94. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, et al. Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. Hepatol Res 2018; 48: 383–390.

95. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. J Lab Clin Med 2005;146:347–351.
96. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho- Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. Hepatology 2015;62:762–772.
97. Cekin Y, Cekin AH, Duman A, Yilmaz U, Yesil B, Yolcular BO. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. Int J Med Sci 2013;10:1367–1374.
98. Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. J Crit Care 2015;30:732–738.
99. Hamed M, Hakim H, El-Masshad N, Eskandere D. Serum procalcitonin and C-reactive protein in prediction of spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterol Hepatol J 2017;1:20–23.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصـدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن دورِ بروكالسـيتونين المصـل في التَّنبُّؤِ بحدوثِ التهابِ بريتوان عفوي عند مرضــى تَشـمُّعِ الكبدِ المشـفوبين، وندعوكَ للمشـاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سـيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيّ من قبلِ الباحثين المشــاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشــتراكِ في هذه الدِّراســةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصــةُ لأطرَحَ الأسـئلةَ وحصــلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور نزار الضَّاهر

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. ضحى حكمت الجغامي

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

دورُ بروكالسيتونين المصل في التَّنبُّؤِ بحدوثِ التهابِ بريتوان عفوي عند مرضى تَشمُّعِ الكبدِ المشفويين

د. ضحى الجغامي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
سبب التشمُّع:		
اختلاطاتُ التَّشمُّع:		
الأعراضُ السَّريريَّةُ:		
التحاليل الدَّمويَّةِ المخبرية:		
بروكالسيتونين:	AST:	
CRP:	ALT:	
البيليروبين الكلي:	INR:	
البيليروبين المباشر:	كرياتينين:	
ألبومين المصل:		
شدَّة المرض الكبدي:		
Child–Pugh:		
التحاليل الدَّمويَّةِ لسائل الحبن:		
الغلوكوز:	عددُ الخلايا PMN:	
البروتين:	نتيجةُ زرعِ سائلِ الحبن:	
LDH:		
التَّشخيص:		
SBP التقليدي (PMN ≤ 250/مم^3 + زرع إيجابي):		
SBP سلبي الزرع (PMN ≤ 250/مم^3 + زرع سلبي):		
تجرثم الحبن (PMN > 250/مم^3 + زرع إيجابي):		
الحبن العقيم (PMN > 250/مم^3 + زرع سلبي):		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a serious complication of cirrhosis and is associated with high morbidity and mortality. Rapid institution of appropriate antibiotics is central to the improved patient outcome. Correctly obtaining ascites fluid for analysis has several technical and logistic limitations resulting in overuse of empiric antibiotics when patients are admitted to the hospital with suspected SBP.

Aim: This study aims to determine the diagnostic value of serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in SBP.

Materials and methods: In this prospective cohort study, we included 114 cirrhotic patients with possible diagnosis of SBP who were admitted to Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between October 2022 and September 2023. Serum and ascitic fluid samples were taken from the patient before initiating antibiotics. The ascitic fluid parameters, serum levels of CRP and PCT were measured and the diagnostic value of the CRP and PCT were evaluated.

Results: Of 114 patients, 60.5% had confirmed SBP (28.1% with classic SBP, 19.3% with culture-negative SBP, and 13.1% with bacterascites). Sterile ascites (non-SBP) was found in 39.5%. Serum procalcitonin, serum CRP and ascitic fluid neutrophil levels were significantly higher in SBP group than non-SBP group. Area under receiver operator characteristic (AUROC) for procalcitonin (cut-off >0.926 ng/mL) was 0.89 and for CRP (cut-off >17.5 mg/L) was 0.81 for diagnosing all-cause SBP. In a subgroup analysis of patients with neutrocytic SBP, AUROC for procalcitonin (cut-off >1.2 ng/mL) was 0.71.

Conclusion: In cirrhotic patients, serum procalcitonin levels appear to provide a satisfactory diagnostic accuracy in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis, with a suggested cut-off value of 0.926 ng/ml.

Keywords: Liver cirrhosis, Ascites, Procalcitonin, Spontaneous bacterial peritonitis (SBP), C-reactive protein

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

The Role of Serum Procalcitonin Levels in Predicting Spontaneous Bacterial Peritonitis in Hospitalized Cirrhotic Patients

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Internal Medicine

Graduate student preparation

Doha Al-Jogamy

Supervisor

Prof. Dr. Nizar Al-Daher

2024