



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

الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع كمشعر لسوء الإنذار والوفيات

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ريم رازق نهري

بإشراف:

م. د. ميلاد النعمة

مدرس في قسم الأمراض الباطنة-كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2024 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلمي وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

وأخص بالذكر:

الدكتور ميلاد الدعمة

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملية. لك منا أسمى آيات الشكر والتقدير والامتنان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة

وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والدي (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي

خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

	المخلص باللغة العربية
1-4	الجزء التمهيدي
	.المشكلة العلمية لمشروع البحث
	.هدف مشروع البحث
	.تصميم البحث وطرائقه
	.مكان وزمان البحث
	.الدراسات المرجعية
	.الموافقة المستنيرة
	الباب الأول - الدراسة النظرية
7	الفصل الأول: مقدمة عامة
9	الفصل الثاني: الكبد من الناحية التشريحية
17	الفصل الثالث: التشمع والعلاقة مع الحماض الاستقلابي
	الباب الثاني - الدراسة العملية
32	الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

33	الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث
35	الفصل الثالث: استمارة البحث
36	الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية
47	الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج
49	الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية
56	الاستنتاجات والتوصيات
57	الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية
الباب الثالث - المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الصفحة	الأشكال
11	الشكل (1): الكبد تشريحياً
14	الشكل (2): الفصوص والقطع الكبدية
17	الشكل (3): الفرق بين بنية الكبد الطبيعية والكبد المتشمع
28	الشكل (4): كبد متشمع بالأمواج فوق الصوتية
29	الشكل (5): تصنيف درجات التشمع وفق مشعر (Child-Pugh)
الصفحة	المخططات

36	المخطط (1): توزيع الحالات حسب حدوث الاحماض الاستقلابي
37	المخطط (2): توزيع الحالات حسب الجنس
39	المخطط (3): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
40	المخطط (4): توزيع الحالات حسب أسباب التشمع
41	المخطط (5): توزيع الحالات حسب الموجودات السريرية
42	المخطط (6): توزيع الحالات حسب درجة التشمع وفق مشعر (Child-Pugh)
43	المخطط (7): توزيع الحالات حسب شدة الحماض الاستقلابي
44	المخطط (8): التوزيع حسب القيم المخبرية
45	المخطط (9): توزيع الحالات حسب الإنذار
46	المخطط (10): علاقة سوء الإنذار بشدة الحماض الاستقلابي
الصفحة	الجدول
36	الجدول (1): توزيع الحالات حسب حدوث الاحماض الاستقلابي
37	الجدول (2): توزيع الحالات حسب الجنس
38	الجدول (3): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
39	الجدول (4): توزيع الحالات حسب أسباب التشمع
40	الجدول (5): توزيع الحالات حسب الموجودات السريرية
41	الجدول (6): توزيع الحالات حسب درجة التشمع وفق مشعر (Child-Pugh)
42	الجدول (7): توزيع الحالات حسب شدة الحماض الاستقلابي

43	الجدول (8): التوزع حسب القيم المخبرية
44	الجدول (9): توزع الحالات حسب الإنذار
45	الجدول (10): علاقة سوء الإنذار بشدة الحماض الاستقلابي
50	الجدول (11): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة
51	الجدول (12): المقارنة حسب العمر والجنس
52	الجدول (13): المقارنة حسب مسببات حدوث التشمع
53	الجدول (14): المقارنة حسب درجة التشمع وفق مشعر Child-Pugh
54	الجدول (15): المقارنة حسب دور الاختلالات في تطور الحماض
55	الجدول (16): المقارنة حسب الإنذار

الملخص

مقدمة:

يُعد الحماض الاستقلابي اختلاط شائع لدى مرضى التشمع المقبولين في المشافي ووحدات العناية المركزة كما أنه مرتبط بازدياد معدل الاختلاطات والوفيات لديهم، ويلعب الكبد دوراً هاماً في تنظيم التوازن الحمضي القلوي إلى جانب الكلتيين والرئتين، حيث إن لمشاركة الكبد في هذا التنظيم أهمية بالغة إذ يؤدي دوراً هاماً في استقلاب اللاكتات وتصنيع الأجسام الكيتونية والألبومين واليوريا، لذا فإن الأذية الشديدة في الكبد قد تؤدي إلى حدوث اضطرابات استقلابية مسببة للحماض الاستقلابي.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين حدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع ومعدل البقاء عند هؤلاء المرضى.

أهمية البحث:

معرفة عوامل الخطورة المسببة لحدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع، وعلاقة الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع بمعدل البقاء ودوره كقيمة إنذارية.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال القصة المرضية والفحص السريري إضافة لإجراء كافة الاستقصاءات المخبرية اللازمة وذلك لتقييم درجة التشمع وشدة الحماض الاستقلابي، وتحري سوء الإنذار والوفيات.

النتائج:

✓ كانت نسبة حدوث الحماض الاستقلابي أعلى مع تقدم درجة التشمع وفق مشعر تشايلد حيث كانت 35% في الدرجة (B) لتصبح 46.7% في الدرجة (C)، مع وجود فارق إحصائي هام.

✓ كان الإنذار أسوأ لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث كانت نسبة الحاجة للعناية والتهوية الصناعية أعلى لديهم حيث بلغت 60% و 48.3% على الترتيب مقارنة مع باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكان متوسط درجة الإشباع الأوكسجيني (SPO2) أخفض لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث بلغت 79.2% مقابل 88.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكانت نسبة الوفيات أعلى لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث بلغت 55% مقابل 20.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة:

عموماً، يمكن اعتبار تطور الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع أحد العوامل الهامة لسوء الإنذار و حدوث الوفيات لاسيما الحماض شديد الدرجة.

الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع كمشعر لسوء الإنذار والوفيات-ر. نهري

الكلمات المفتاحية: الحماض، الاستقلابي، مرضى، التشمع، مشعر، سوء، الإنذار، والوفيات.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

دراسة نسبة حدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع وعلاقته بسوء الإنذار والوفيات لديهم.

تساؤلات البحث:

- ما هي عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع؟
- ما هو تأثير حدوث الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع على معدل البقيا والوفيات؟

هدف مشروع البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين حدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع ومعدل البقيا عند هؤلاء المرضى.

أهمية البحث ومبرراته:

معرفة عوامل الخطورة المسببة لحدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع.

علاقة الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع بمعدل البقيا ودوره كقيمة إنذارية.

محدوديات البحث:

أن جمع العينات تم من مركزين فقط خلال فترة زمنية محددة بعام ميلادي واحد.

تصميم البحث وطرائقه:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة.

مجموعة الدراسة:

مرضى التشمع المحققين لمعايير الاشتمال والمقبولين في الشعب الهضمية وشعب الاسعاف والعنايات المشددة في مشففي المواساة والوطني الجامعيين.

طريقة البحث:

تم أخذ مرضى التشمع المحققين لمعايير الاشتمال والمقبولين في الشعب الهضمية وشعب الاسعاف والعنايات المشددة في مشففي المواساة والوطني الجامعيين، وتم تقسيم المرضى حسب شدة الحماض اعتماداً على قيمة البيكربونات إلى 3 مجموعات:

بيكربونات أقل من 12 ملي مكافئال، بيكربونات بين 12 وأقل من 22 ملي مكافئال، بيكربونات بين 22 و29 ملي مكافئال.

كما وتم ملء الاستبيان الخاص بالدراسة والمتضمن معلومات عن العمر والجنس وسبب التشمع ودرجة الاعتلال الدماغي الكبدي إن وجد وغيرها من الفحص السريري والقيم المخبرية اللازمة لتقييم درجة التشمع وشدة الحماض الاستقلابي، وتم اعتماد مشعر (Child-pugh) كمشعر لسوء الإنذار والوفيات والذي يشتمل على معايير سريرية ومخبرية (اعتلال دماغي كبدي، وجود الحبن، البيلروبين، الألبومين، PT INR) حيث:

- Child-pugh A : 5 to 6 points
- Child-pugh B : 7 to 9 points
- Child-pugh C : 10 to 15 points

كما تم تقسيم المرضى حسب سبب التشمع (فيروسي، مناعي ذاتي، كحولي، أسباب أخرى).

معايير الاشتمال والاستبعاد:شملت معايير الاشتمال:

- شملت الدراسة جميع المرضى المقبولين مشفويًا بقصة مضاعفات ناتجة عن تشمع مشخص عن طريق الموجات فوق الصوتية للبطن واختبارات وظائف الكبد (زمن البروترومبين وألبومين المصل) أو عن طريق خزعة الكبد إن لم يكن التشخيص المخبري والشعاعي كافياً أو إذا كان السبب غير واضح.

وشملت معايير الاستبعاد:

- مرضى القصور الكلوي المزمن.
- المرضى الذين لديهم سبب آخر مفسر للحماض الاستقلابي (حماض خلوني سكري..).
- المرضى الذين أعمارهم أقل من 18 سنة.

مكان وزمان الدراسة:

مكان دراسة البحث: الشعب الهضمية وشعب الإسعاف والعنايات المركزة في مشفيي الموساة والوطني الجامعيين.

زمن دراسة البحث: الفترة الممتدة من شهر شباط 2022 ولغاية شهر شباط 2023.

الموارد المتاحة:

التحاليل المخبرية ومختلف الفحوص والاستقصاءات اللازمة والمتوفرة في مشفيي الموساة والوطني الجامعيين

في دمشق.

الدراسات المرجعية:

1-Metabolic acidosis in critically ill patients with cirrhosis: Epidemiology and short-term mortality risk factors

Feng Gao , Miao-Tong Lin , Xing-Yi Yang, et al. Turk J Gastroenterol 2019; 30: 883-891 DOI: 10.5152/tjg.2019.18813

2- Acid–base status and its clinical implications in critically ill patients with cirrhosis, acute-on-chronic liver failure and without liver disease Andreas Drolz, Thomas Horvatits, Kevin Roedl, et al. Ann. Intensive Care(2018) 8:48 <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0391-9>

3-Acid-base disorders in liver disease Bernhard Scheiner, Gregor Lindner, Thomas Reiberger, et al. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 1062–1073 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.023>

خلاصة الدراسات المرجعية:

بالاعتماد على الدراسات العالمية المشابهة من المتوقع زيادة معدل الوفيات لدى مرضى التشمع عند تطور الحماض الاستقلابي لديهم وذلك غالباً بعد انكسار معاوضة المريض بحدوث انتان أو نزف هضمي أو غيرها من اختلالات التشمع في مراحله المتقدمة.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الالتزام بالسرية التامة للمعلومات.
- لم يتم ذكر أي معلومات شخصية حساسة.
- لم يتم التدخل في خطة العلاج بل تم تسجيل الخطة الموضوعة من قبل الأخصائي المشرف على الحالة.

كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج التالي:

الموافقة المستنيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع ودوره كمشعر لسوء الإنذار) في مشفىي المواساة والوطني الجامعيين.

بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى ولا يمكن لأحد من غير المشاركين بالبحث الاطلاع عليها.
- سيتم ترميز المشاركين والمشاركات بإعطائهم أرقاماً دون ذكر أسمائهم كما لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بهم ذات طابع شخصي.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشترك وتوقيعه:

الرقم المتسلسل للمريض المشترك:

اسم الطبيب وتوقيعه:

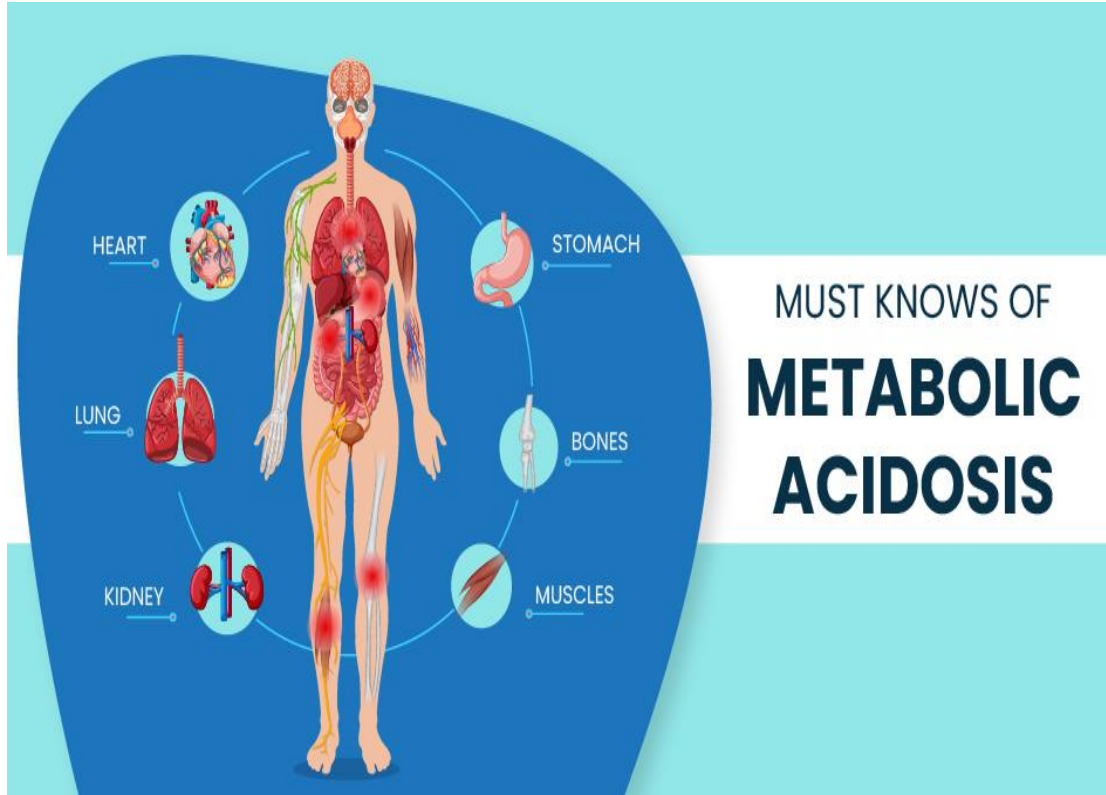
ملاحظة: بالنسبة للمرضى الذين لا يجيدون القراءة والكتابة تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم شفهيّاً بحضور أحد أفراد عائلتهم.

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول

مقدمة عامة

يُعد الحماض الاستقلابي اختلاط شائع لدى مرضى التشمع المقبولين في المشافي ووحدات العناية المركزة كما أنه مرتبط بزيادة معدل الاختلاطات والوفيات لديهم⁽¹⁾، ويلعب الكبد دوراً هاماً في تنظيم التوازن الحمضي القلوي إلى جانب الكلتيين والرئتين⁽²⁾.



إن لمشاركة الكبد في هذا التنظيم أهمية بالغة حيث يؤدي دوراً هاماً في استقلاب اللاكتات وتصنيع الأجسام الكيتونية والألبومين واليوريا^(3,4,5)، لذا فإن الأذية الشديدة في الكبد قد تؤدي إلى حدوث اضطرابات استقلابية مسببة للحماض الاستقلابي⁽⁶⁾، ومما يُفاقم حالة الحماض هذه إصابة الأعضاء خارج الكبد⁽⁷⁾، ويُعتبر النزف الهضمي،

الاعتلال الدماغي الكبدي، القصور الكلوي الحاد، القصور التنفسي والانتان من أهم الأسباب المؤدية إلى دخول مرضى التشمع إلى العناية المركزة وبترافق ذلك مع معدل وفيات مرتفع (8,9).

آلية حدوث الحماض:

عند مرضى التشمع المستقرين يتم معاوضة قلاء نقص الألبومين عن طريق فرط كلوريد الدم والحماض التمددي مما يؤدي إلى الوصول إلى الحالة القاعدية الطبيعية لكن عند الوصول إلى مرحلة حرجة من المرض (حدوث انتان أو نزف...) غالباً ما يميل هذا التوازن الهش نحو الحماض الاستقلابي والذي يُعزى غالباً إلى الحماض اللبني نتيجة كل من زيادة انتاج اللاكتات ونقص إخراجها الكبدي والحماض الناتج عن ارتفاع الأنيونات غير المقاسة (10,11).

الفصل الثاني

الكبد من الناحية التشريحية

تمهيد:

يُعد الكبد أكبر الأعضاء الحشوية في الجسم ويقع أساساً في منطقة المراق الأيمن والمنطقة الشرسوفية ويمتد حتى المراق الأيسر أو في الربع العلوي الأيمن ممتداً حتى الربع العلوي الأيسر⁽¹²⁾.

سطوح الكبد:

تتضمن سطوح الكبد كلاً من:

- السطح الحجابي في الاتجاهات الأمامية والعلوية والخلفية.
- السطح الحشوي في الاتجاه السفلي.

السطح الحجابي:

يكون السطح الحجابي للكبد أملاًساً ومقبباً ويقع مقابل السطح السفلي للحجاب ويترافق مع الرديين تحت الحجاب والكبد الكلي، ويفصل الردي تحت الحجاب السطح الحجابي للكبد عن الحجاب ويُقسم إلى منطقتين يمينى ويسرى عبر الرباط المنجلي للكبد والذي هو بنية مشتقة من المساريقا البطنية للجنين.

ويُشكل الردي الكبد الكلي قسماً من جوف البريتوان على الجانب الأيمن بين الكبد والكلية اليمنى والغدة الكظرية اليمنى، ويستمر الردي تحت الحجاب والردي الكبد الكلي في الأمام⁽¹²⁾.

السطح الحشوي للكبد:

ويُغطى السطح الحشوي للكبد عبر البريتوان الحشوي عدا مسكن المرارة عند باب الكبد والتراكيب المتعلقة به

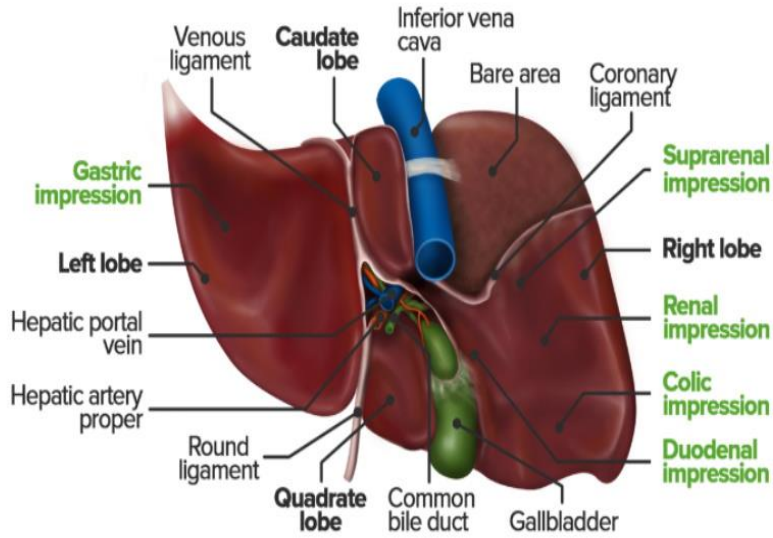
تشمل ما يلي:

- ☒ المري.
- ☒ القسم الأمامي الأيمن للمعدة.
- ☒ القسم العلوي للعفج.
- ☒ الثرب الصغير.
- ☒ المرارة.
- ☒ الثنية الكولونية اليمنى.
- ☒ الكولون المعترض الأيمن.
- ☒ الكلية اليمنى.
- ☒ الغدة الكظرية اليمنى.

يُشكل باب الكبد (Porta Hepatis) نقطة دخول إلى الكبد للشريانين الكبديين ووريد الباب ونقطة خروج

للقنوات الكبدية⁽¹²⁾.

Liver



الشكل (1): الكبد تشريحياً

الأربطة المتصلة:

يرتكز الكبد على جدار البطن الأمامي عبر الرباط المنجلي ويُحاط الكبد بشكل كلي تقريباً بالبريتوان الحشوي عدا منطقة صغيرة من الكبد مقابل الحجاب (الباحة العارية)، وتوجد طيات إضافية من البريتوان تصل الكبد بالمعدة (الرباط الكبدي المعدي) وبالعفج (الرباط الكبدي العفجي) والحجاب (الرباطان المثلثان الأيمن والأيسر) والرباطان الإكليليان الأمامي والخلفي.

تُشكل الباحة العارية للكبد منطقة على الوجه الحجابي للكبد حيث لا يوجد بريتوان فاصل بين الكبد والحجاب:

- يُحدد الحد الأمامي للباحة العارية بانعكاس بريتواني (الرباط الإكليلي الأمامي).
- يُحدد الحد الخلفي للباحة العارية بانعكاس بريتواني (الرباط الإكليلي الخلفي).
- يجتمع الرباطان الإكليليان في الوحشي ليشكلا الرباطين المثلثين الأيمن والأيسر.

الفصوص الكبدية:

يُقسم الكبد إلى فصين أيمن وأيسر بواسطة حفرة المرارة والوريد الأجوف السفلي، الفص الأيمن للكبد هو الفص الأكبر بينما يُشكل الفص الأيسر للكبد الفص الأصغر، ويُوصف الفصان المربع والمذنب بأنهما ينشآن من الفص الأيمن للكبد لكنهما وظيفياً مستقلين.

عادة ما يكون الفص المربع واضحاً على القسم الأمامي للسطح الحشوي للكبد ويتحدد من الأيسر عبر شق للرباط المدور ومن الأيمن عبر حفرة المرارة ويرتبط وظيفياً مع الفص الكبدي الأيسر.

ويكون الفص المذنب للكبد واضحاً على القسم الخلفي للوجه الحشوي للكبد ويتحدد من الأيسر عبر شق الرباط الوريدي ومن الأيمن عبر ثلم للوريد الأجوف السفلي، ويكون مفصلاً وظيفياً عن الفصين الأيمن والأيسر للكبد⁽¹²⁾.

التشريح القطعي للكبد:

يُعتبر حجم وشكل الكبد وتشريحه القطعي مهماً سريرياً لاسيما بما يتعلق بالاستئصال التالي للأمراض النقيية، ويُقسم الكبد عبر المستوى الرئيسي والذي يقسم العضو إلى أنصاف متساوية في الحجم تقريباً، ويُعرف الخط الوهمي بخط سهمي يمر عبر حفرة المرارة إلى الوريد الأجوف السفلي، ويوجد في هذا المستوى الوريد المتوسط الكبدي ويفصل المستوى الرئيسي بشكل هام القسم الأيسر للكبد عن القسم الأيمن، وتكون فصوص الكبد غير متساوية في الحجم ولها أهميتها في التشريح الجراحي للكبد، ويتعلق التشريح التقليدي للقطع الثمانية للكبد بالتروية الكبدية والبابية والنزح الصفراوي لهذه القطع، ويُعرف الفص المذنب بأنه القطعة رقم 1 وباقي القطع تُرقم مع اتجاه عقارب الساعة حتى القطعة 8 وتكون هذه الموجودات ثابتة بشكل كبير بين الأفراد، وعلى سبيل المثال يتضمن استئصال الكبد الأيمن من وجهة نظر جراحية تقسيم الكبد وفق المستوى الرئيسي بحيث تُستأصل القطع 5 و6 و7 و8 مع الإبقاء على القطع 1 و2 و3 و4⁽¹²⁾.

التغذية الشريانية للكبد:

تأتي التروية الدموية للكبد من الشريان الكبدي الأيمن وهو فرع الشريان الكبدي الأصلي والذي ينشأ من الجذع البطني (الزلاقي).

يُضاف لذلك الشريان الكبدي الأيسر وهو فرع الشريان الكبدي الأصلي⁽¹²⁾.

المرارة:

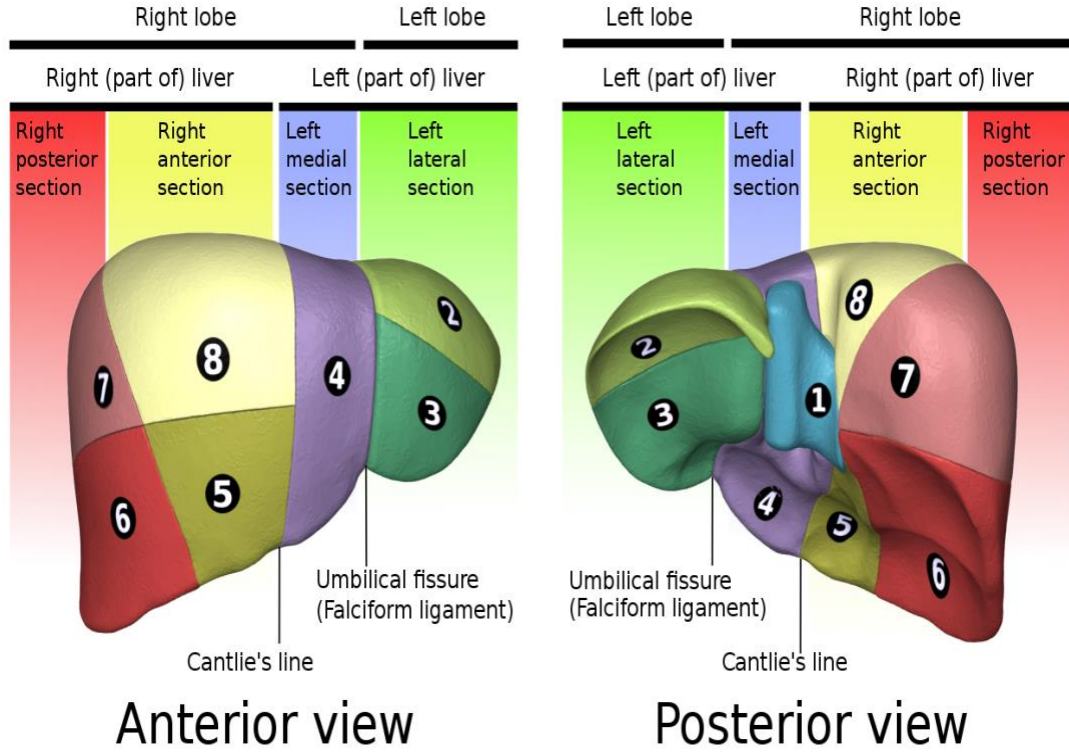
وهي كيس كمثري الشكل يقع على السطح الحشوي للفص الأيمن للكبد في حفرة بين الفصين الأيمن والمربع للكبد، وللمرارة نهاية مدورة (قاع المرارة) وتبرز من الحافة السفلية للكبد.

✕ جسم المرارة ويشغل قسماً كبيراً من الحفرة المرارية ويمكن أن يُواجه الكولون المستعرض والقسم العلوي للعفج.

✕ عنق المرارة وهو جزء ضيق منها يترافق مع طيات مخاطية تُشكل الطية الحلزونية.

✕ وتأتي التروية الدموية للمرارة من الشريان المراري فرع الشريان الكبدي الأيمن، وتتلقى المرارة الصفراء من الكبد

وتقوم بتركيزها وتخزينها⁽¹²⁾.



الشكل (2): الفصوص والقطع الكبدية

الكبد من الناحية الوظيفية:

تتجلى الوظيفة الأساسية التي يقوم بها الكبد بالحفاظ على توازن واستتباب الجسم الداخلي، ويُشكل موقعه التشريحي الأساس للقيام بهذه الوظيفة لأن امتصاص معظم المواد الأجنبية الداخلة إلى الجسم يحدث في المعى والدم البابي الذي ينزح المعى يجري باتجاه الكبد الذي يقوم لاحقاً بضبط تحرر الغذيات الممتصة إلى الدوران الجهازي، وبالإضافة لوظيفته الخاصة باستقلاب المواد الممتصة فإنه قادر على تخزين وتحرير العديد من المواد الأساسية والفيتامينات والمعادن، كما يلعب دوراً أساسياً في استقلاب الأدوية والبيروبين، كما أن الكبد يلعب دوراً مهماً في إزالة الجراثيم ومنتجاتها التي تدخل الجسم عبر المعى غالباً⁽¹³⁾.

ويُنجز الكبد عدداً كبيراً من الوظائف، فبعد تناول الطعام يُقَبَط أكثر من نصف الغلوكوز الممتص من قبل الكبد ويُخزن فيه على شكل غليكوجين أو يُحوّل إلى لاكتات تتحرر لاحقاً إلى الدوران الجهازي، وتُستخدم الحموض

الأمينية لتركيب البروتينات الكبدية والبالازمية والفائض منها يتدرك متحولاً إلى بولة، وبالمقابل خلال الصيام يقوم الكبد بتحرير الغلوكوز المشتق إما من تحطيم الغليكوجين أو من استحداث غلوكوز جديد من الحموض الأمينية المتحررة من أنسجة خارج كبدية كالعضلات مثلاً، ويتشبط تركيب البولة وتحرير البروتينات الداخلية والحموض الأمينية الكبدية خلال الصيام، وخلال فترتي تناول الطعام والصيام يلعب الكبد دوراً رئيسياً في استقلاب الشحوم ليُنتج البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً ويستقلب البروتينات الشحمية منخفضة ومرتفعة الكثافة⁽¹³⁾.

ويلعب الكبد دوراً مركزياً في استقلاب البيليروبين والأملاح الصفراوية والأدوية والكحول، ويتم تخزين بعض الفيتامينات مثل (A,D,B12) في الكبد بكميات كبيرة، بينما تُخزن بعض الفيتامينات الأخرى كفيتامين K والفولات بتركيزات أقل ضمنه وبالتالي يمكن أن تتضب سريعاً في حال كان الوارد منها مع الغذاء غير كاف، كما أن الكبد يكون قادراً على استقلاب الفيتامينات وتحويلها لمركبات أكثر فاعلية كالتريبتوفان والفيتامين D، ويُعد الفيتامين K ضرورياً للكبد من أجل تصنيع عوامل التخثر (II,VII,IX,X)، كما تُخزن المعادن ضمن الكبد كالحديد والفيريتين والهيموسيدرين والنحاس.

وتُشكل الخلايا غير الكبدية نسبة 15% من كتلة الكبد وأهمها خلايا كوبفر المشتقة من الوحيدات الدموية (Monocytes) وهي تُشكل أكبر كتلة مفردة في الجسم من الوحيدات المقيمة في الأنسجة والتي تُعد مسؤولة عن 80% من القدرة البلعية لهذا الجهاز، وتزيل خلايا كوبفر الكريات الحمراء الهرمة والمتأذية والجراثيم والحمات الراشحة ومعقدات ضد-مستضد والذيفانات الداخلية، كذلك فإن هذه الخلايا تستطيع أن تُنتج طيفاً واسعاً من الوسائط الالتهابية التي تؤثر موضعياً أو تتحرر إلى الدوران الجهازي، وتوجد الخلايا النجمية في مسافة ديس لتلعب دوراً مهماً في تنظيم الجريان الدموي الكبدي.

بعد الأذية الكبدية فإن السيتوكينات المنتجة من قبل خلايا كوبفر والخلايا الكبدية تفعل الخلايا النجمية التي تتحول بعد تفعيلها إلى خلايا ذات نمط أرومي ليفي عضلي تُشكل مصدراً مهماً لمكونات المطرق خارج الخلوي كالغراء

خلال حدوث التشمع، وتُبطّن الخلايا البطانية الجيوب الكبدية وهذه الأوعية الدموية الشعرية الكبدية تختلف عن السرير الوعائي الشعري المنتشر في باقي أجزاء الجسم حيث لا يوجد غشاء قاعدي يمكن رؤيته بالمجهر الالكتروني وتكون ثقبوب الخلايا البطانية أكبر بحيث تسمح بجريان حر للسوائل والجزيئات عبر الخلايا الكبدية وبقية الخلايا⁽¹³⁾.

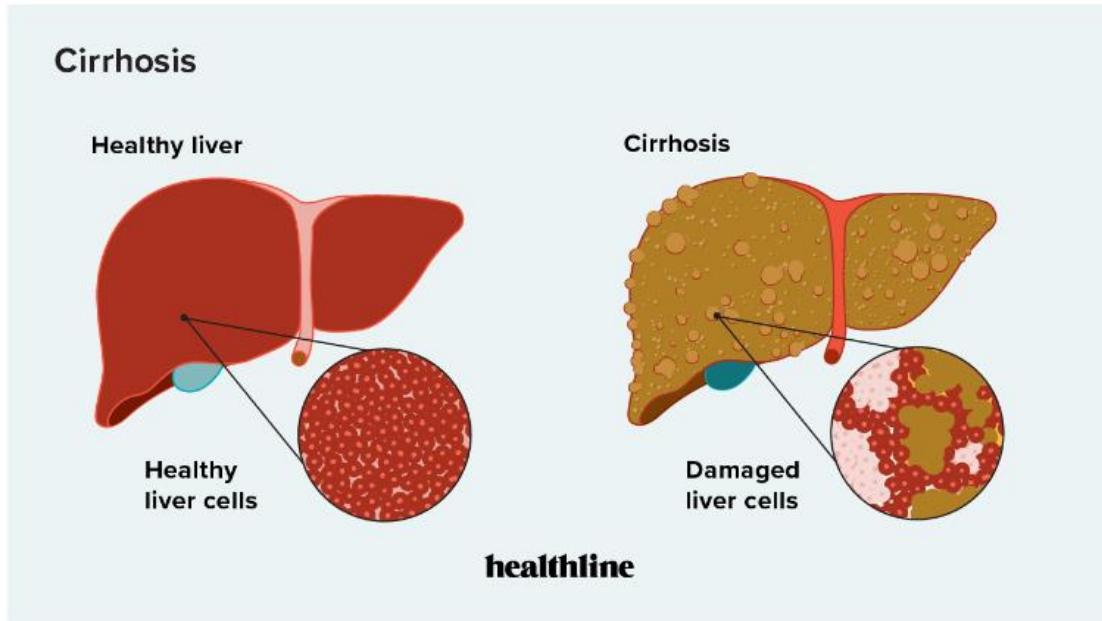
الفصل الثالث

التشمع والعلاقة مع الحماض الاستقلابي

تمهيد:

ينتج التشمع عن الإصابة بأذية كبدية مزمنة حيث يتم استبدال نسيج الكبد السليم بنسيج ليفي وعُقيدات متجددة (كتل تنشأ نتيجة عملية يتم فيها تجدد النسيج التالف) دون الحفاظ على البنية الهندسية المميزة للكبد وبالتالي توقف الكبد عن أداء وظائفه الحيوية.

وتُعد الكحولية والالتهاب الكبدي الوبائي B و C والتهاب الكبد الشحمي اللاكحولي من أكثر الأسباب شيوعاً للإصابة بالتشمع، بالإضافة للعديد من الأسباب الأخرى التي يمكن أن تقود إلى التشمع كالاضطرابات المناعية وآفات الركودة الصفراوية إضافة لوجود بعض الحالات مجهولة السبب⁽¹⁴⁾.



الشكل (3): الفرق بين بنية الكبد الطبيعية والكبد المتشمع

يُعد الحين من أكثر المضاعفات شيوعاً لمرضى التشمع في المراحل المتقدمة وهو يرتبط بسوء نوعية الحياة وزيادة احتمالات الإصابة بالاختلاطات (انتان البريتوان العفوي، النزف وغيرها) وتفاقم الأعراض على المدى الطويل، وتوجد مجموعة من المضاعفات المحتملة التي قد تهدد حياة المريض كالاختلال الدماغي الكبدي، النزف من دوالي المري، وعموماً يُعتبر التشمع مرضاً غير قابل للتراجع أو الشفاء وعادةً ما يركز العلاج على منع تفاقم المرض وزيادة مضاعفاته وتحسين نوعية الحياة للمريض، ويكون الخيار الوحيد المتاح في المراحل المتقدمة من التشمع هو عملية زرع الكبد⁽¹⁵⁾.

المسببات:

توجد العديد من الأسباب التي من الممكن أن تقود إلى الإصابة بالتشمع ، وأحياناً قد يجتمع أكثر من سبب واحد في ذات المريض، وللقصة المرضية أهمية جوهرية في القدرة على تحديد السبب المحتمل للتشمع، عالمياً يُعزى 57% من حالات التشمع إما إلى التهاب الكبد B (30%) أو التهاب الكبد C (27%)، كما تُعد الكحولية سبباً رئيسياً آخر للإصابة لاسيما في بلدان الغرب حيث تُمثل الكحولية حوالي 20-40% من الحالات^(16,17).

ومن أشيع المسببات:

الكحولية:

يمكن أن يُصاب بمرض تشمع الكبد الكحولي ما بين 10% و 20% من متعاطي الكحوليات بكثرة لمدة عشر سنوات أو أكثر، حيث يبدو أن الكحول يؤدي الكبد عن طريق تثبيط عملية الاستقلاب الطبيعية للبروتينات والدهون والكربوهيدرات، وقد يصاحب التهاب الكبد الكحولي ارتفاع في درجة الحرارة وتضخم بالكبد وירقان وفقدان للشهية، كما ترتفع معدلات وظائف الكبد كإنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز (AST) وإنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT)، وتكون النسبة بين إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز وإنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز أكبر من 2، وهي نسبة نادراً ما تُشاهد في أمراض الكبد الأخرى، ويمكن أن يظهر من خلال خزعة الكبد وجود نخر في خلايا الكبد وأجسام مالوري وارتشاح

بالعدلات ، مع وجود التهاب حول الشرايين، وترتبط 40% من الوفيات في الولايات المتحدة بالتشمع الناجم عن الكحولية⁽¹⁸⁾.

التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي:

وفيه تتراكم الدهون في الكبد وتتسبب في النهاية في تكوين نسيج ندبي، ويبدو أن هذا النوع من التهاب الكبد يصاحبه الداء السكري، وسوء التغذية الناجم عن نقص البروتين، السمنة، داء الشريان التاجي، والعلاج بأدوية الستيرويدات القشرية، وإن هذا المرض مماثل لأمراض الكبد الكحولية، إلا أن المريض في هذه الحالة ليس له قصة سابقة لتعاطي الكحوليات، وفي هذه الحالة، يكون أخذ عينة من الكبد لتأكيد التشخيص أمراً ضرورياً⁽¹⁹⁾.

الالتهاب الكبدي الوبائي B المزمن:

يتسبب فيروس التهاب الكبد الوبائي B في التهاب الكبد وتضرره وهو ما يمكن أن يؤدي على مدار عدة عقود إلى الوصول إلى التشمع، ويعتمد التهاب الكبد الوبائي D على وجود التهاب الكبد الوبائي B، ولكنه عند الإصابة بالاثنتين معاً يحدث التشمع بشكل أسرع⁽²⁰⁾.

الالتهاب الكبدي الوبائي C المزمن:

يتسبب فيروس التهاب الكبد الوبائي C في التهاب الكبد، كما يمكن أن تؤدي الأضرار التي لحقت بالكبد على مدار عدة عقود إلى تشمعه، وإن تشمع الكبد الناتج عن الالتهاب الكبدي الوبائي C من أكثر الأسباب المؤدية إلى زرع الكبد⁽²⁰⁾.

التهاب الأقفنية الصفراوية البدئي:

وتتميز بتلف القنوات الصفراوية بسبب اضطراب مناعي ذاتي عادة، وهذا يؤدي إلى تلف الكبد، وقد لا يرافق هذا المرض أية أعراض أو يمكن أن يشكو المريض من التعب والإعياء والحكة وفرط تصبغ الجلد بالإضافة إلى ضخامة الكبد، كما يحدث ارتفاع كبير في عيار أنزيم الفوسفاتاز القلوية، وكذلك الكوليسترول والبيليبروبين في الدم، ويكون المعيار الذهبي للتشخيص هو وجود أجسام مضادة للميتوكوندريا في عينة الكبد كتأكيد على الإصابة⁽²¹⁾.

التهاب الأقفنية الصفراوية المصلب البدئي:

إن التصلب الالتهابي الأولي للأقفنية الصفراوية يسبب ركود العصارة الصفراوية التقدمي والذي يصاحبه حكة وإسهال دهني ونقص شديد في الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون واضطراب العظام الاستقلابي ويوجد ارتباط قوي بين هذا المرض والإصابة بمرض التهاب الأمعاء (IBD)، وخاصةً التهاب القولون التقرحي، ويمكن وضع التشخيص باستخدام التصوير الظليل للأقفنية الصفراوية حيث تظهر تضيقات متعددة البؤر منتشرة إضافة لتوسع بؤري في الأقفنية الصفراوية مما يجعلها تشبه في شكلها السبحة أو العقد. ويمكن أن ترتفع أيضاً مستويات الغلوبولينات المناعية غير النوعية في مصل الدم.

التهاب الكبد المناعي الذاتي:

وينتج هذا المرض عن إصابة مناعية بالكبد تؤدي إلى التهابه وفي النهاية تندب الكبد وتشمعه، وتتضمن نتائج الاختبارات ارتفاع في بروتين الغلوبولين المصلي، وخاصةً غاما غلوبولين، ويمكن أن يُفيد العلاج بدواء بريدينزون و/أو آزاثيوبرين، ويُقدر معدل البقاء لمدة 10 سنوات لمرضى التشمع الناتج عن التهاب الكبد المناعي الذاتي لأكثر من 90% من الحالات، وعموماً ليست هناك طريقة معينة لتشخيص الإصابة بهذا المرض، ولكن قد يكون من المفيد البدء في استخدام أدوية الستيروئيدات القشرية عند وجود الشك به.

ترسب الأصبغة الدموية الوراثي:

عادةً ما يصاحب هذا المرض وجود قصة عائلية سابقة للإصابة بالتشمع، فرط تصبغ الجلد، الداء السكري، النقرس الكاذب، وضعف عضلة القلب، وكلها تتجم عن زيادة نسبة الحديد في الدم وترسبه في الأنسجة المختلفة. ويمكن استخدام الاختبارات الجينية لتحديد الطفرات التي تحدث في جين HFE، وفي حال كانت هذه الاختبارات متاحة، فلن تكون هناك حاجة لأخذ خزعة من الكبد. ويتم العلاج عن طريق الفصادة لتقليل مستويات الحديد بشكل عام في الجسم.

داء ويلسون:

وهو اضطراب جسدي متنحي يتميز بانخفاض إنزيم سيرولوبلاسمين المصلي وزيادة محتوى النحاس وترسبه في خلايا الكبد، ويمكن أن يحدث لدى المريض أيضاً حلقات كايزر فلايشر في القرنية وتغير في الحالة العقلية.

عوز إنزيم ألفا-1 أنتي ترينسين في الدم:

وهو عبارة عن اضطراب جسدي متنحي، ويمكن أن يعاني المرضى من الانسداد الرئوي المزمن أيضاً وخاصةً إذا كانوا من المدخنين، وتكون مستويات إنزيم ألفا-1 أنتي ترينسين المصلي منخفضة، ويتم استخدام إنزيم ألفا-1 أنتي ترينسين المأشوب لمنع الإصابة بأمراض الرئة الناتجة عن نقص مستوياته في الجسم.

التشمع الناتج عن فشل قلبي:

ويحدث نتيجة وجود قصور قلبي مزمن في الجانب الأيمن مما يؤدي إلى احتقان شديد في الكبد وبالتالي تخرب خلايا.

الغلاكتوزيميا.

اضطرابات خزن الغليكوجين.

الأدوية أو المواد السامة المسببة لتسمم خلايا الكبد.

العدوى بأنواع معينة من الطفيليات (كالبلهارسيا).

الآلية المرضية للتشمع :

يلعب الكبد دوراً حيوياً في تصنيع بروتينات الجسم المختلفة (كالألبومين، عوامل التخثر، والبروتينات المكملية) إضافة لدوره في إزالة السموم وتخزين الفيتامينات (فيتامين A)، بالإضافة إلى دور الكبد في استقلاب الدهون (الليبيدات) والكربوهيدرات، وكثيراً ما يسبق التشمع الإصابة بالالتهاب الكبدي والكبد الدهني، وذلك بغض النظر عن سبب المرض، وحتى إذا تم التخلص من سبب الإصابة في هذه المرحلة، فإن الضرر الذي لحق بالكبد لا يمكن إصلاحه.

إن السمة المرضية المميزة لمرض التشمع هي تكون نسيج ندبي يحل محل الأنسجة البرانشيمية السليمة، مما يتسبب في إعاقة تدفق الدم من خلال الوريد البابي ويؤثر على الأداء الطبيعي للكبد، وقد أظهرت الدراسات الدور المحوري الذي تلعبه الخلية النجمية في حدوث التشمع، وهي نوع من الخلايا عادةً ما تقوم بتخزين فيتامين A، وإن الأضرار التي تلحق بالأنسجة البرانشيمية الكبدية تؤدي إلى تنشيط الخلية النجمية التي تصبح قابلة للانقباض (تسمى خلايا أرومية ليفية عضلية) وتعوق تدفق الدم في دورته الدموية الطبيعية، وبالإضافة إلى ذلك، فإن هذه الخلية تفرز مادة تعرف باسم عامل النمو التحويلي بيتا 1 $TGF-\beta 1$ وهي مادة تؤدي إلى استجابة تشمعية وتكاثر في النسيج الضام. كما أنها تُحدث خللاً بالتوازن بين مركب الإنزيم المعدني الهادم للبروتينات والأنسجة المثبطة بصورة طبيعية (TIMP 1 و 2)، وهو ما يتسبب في تحلل مادة النسيج بين الخلوية واستبدالها بمادة يفرزها النسيج الضام.

وتقوم حزم النسيج الليفي بفصل عقيدات خلايا الكبد، والتي تحل في نهاية المطاف محل التركيب النسيجي الكامل للكبد مما يؤدي إلى انخفاض معدل تدفق الدم في جميع أعضاء الجسم، ويصبح الطحال محتقناً مما يؤدي إلى فرط نشاط الطحال وزيادة تشظي الصفائح الدموية وبالتالي نقص عددها نتيجة لتضخم الطحال، وإن ارتفاع توتر الدم في الوريد البابي هو السبب وراء أكثر مضاعفات التشمع حدة (22).

سريراً:

تُشاهد العديد من التظاهرات المرضية المحتملة التالية للتشمع وقد تكون هذه العلامات والأعراض إما نتيجة مباشرة لفشل خلايا الكبد، أو ثانوية لفرط ضغط الدم البابي الناتج. وهناك أيضاً بعض المظاهر الأخرى التي تكون أسبابها غير محددة ولكنها قد تحدث في سياق التشمع. وبالمثل، فإن عدم وجود أي علامات أو أعراض لا يستبعد احتمال الإصابة بالتشمع، كونه يمكن أن يتطور بشكل بطيء وتدرجي، وعادة ما يكون في مرحلة متقدمة جيداً قبل أن تبدأ أعراضه بالظهور وتصبح واضحة، وقد يكون الضعف وفقدان الوزن من الأعراض المبكرة (23).

ومن أشيع الأعراض:

- ✗ فقدان الشهية.
- ✗ انخفاض الوزن بشكل غير متوقع.
- ✗ زيادة قابلية النزف وسهولة ظهور الكدمات على الجسم.
- ✗ اليرقان.
- ✗ التعب.
- ✗ الحكة، نتيجة تراكم السموم التي لا يقوم الكبد بإزالتها من الجسم في الجلد.

✗ الحبن والوذمات.

✗ العنكبوت الوعائي^(24,25).

✗ الاحمرار الراحي⁽²⁶⁾.

✗ التثدي لدى الرجال.

✗ قصور الأفتاد.

✗ ارتفاع توتر وريد الباب:

إن تغير بنية الكبد في حالة التشمع تجعل من الصعب على الدم أن يتدفق في الجهاز الوريدي البابي، وهذه المقاومة تخلق احتياطياً للدم وتزيد من الضغط مما يؤدي إلى فرط ضغط الدم البابي والذي يُعتبر من علامات الإنذار السيئ وترقي الحالة، وتشمل عقابيل فرط ضغط الدم البابي ما يلي:

✓ الضخامة الطحالية بسبب احتقان اللب الأحمر في الطحال نتيجة ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي.

✓ الدوالي المريئية والمعدية وتنتج عن الدوران الجانبي في المريء والمعدة.

✓ الدوران الجانبي في جدار البطن.

✓ الحبن.

ومن التظاهرات الأخرى التي قد تُصادف:

- تغيرات في الأظافر.
- تبقرط الأصابع.
- الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي: وهو التهاب سمحاقى مزمن في العظام الطويلة يمكن أن يسبب ألماً شديداً.

- تقفع دوبويتزان نتيجة زيادة تسمك لفافة راحة اليد وقصرها مما يؤدي إلى انثناء أصابع اليد، ويُعتقد أن ذلك بسبب تكاثر الخلايا الليفية وحدوث اضطراب في ترسيب مادة الكولاجين في اليد.
- الرائحة المميزة للنفس (النتن الكبدي) بسبب زيادة مادة ثنائي ميثيل الكبريتيد.
- الارتعاش أو اللاثباتية: وتتجلى بحركات لاإرادية غير متزامنة في اليدين وذلك في المرضى الذين يعانون من الاعتلال الدماغي الكبدي⁽²³⁾.

الاختلاطات:

مع ترقى المرض تزداد احتمالية تطور المضاعفات ومنها:

- ✓ الكدمات وسهولة النزف نتيجة انخفاض إنتاج عوامل التخثر.
- ✓ اليرقان المزمّن لنقص القدرة على استقلاب وطرح البيليروبين في الجسم.
- ✓ الحكة المزمنة لتراكم الأملاح الصفراوية المنتجة كبدياً والتي تترسب في الجلد.
- ✓ الاعتلال الدماغي الكبدي: وينجم عن توقف الكبد عن تنقية الدم من الأمونيا والمواد النيتروجينية والتي يمكن أن تصل إلى الدماغ لتؤثر سلباً على وظائف الدماغ.
- ✓ الحساسية من الأدوية بسبب اضطراب استقلاب المركبات النشطة.
- ✓ سرطان خلايا الكبد وهو سرطان الكبد الأولي، ويعتبر من المضاعفات الشائعة للتشمع.
- ✓ اختلاطات ارتفاع توتر وريد الباب.
- ✓ ويمكن للتشمع أن يؤدي إلى اضطراب الجهاز المناعي، مما يؤدي إلى زيادة خطر حدوث الانتانات، كما أن علامات وأعراض الإصابة بالمرض يمكن أن تكون غير مميزة وغير نوعية ما يجعل التعرف عليها أمراً صعباً.
- ✓ التهاب الغشاء البريتواني العفوي.
- ✓ المتلازمة الكبدية الكلوية: حيث أن نقص الإرواء الدموي الكلوي يمكن أن يُسبب تطور القصور الكلوي الحاد.

- ✓ ارتفاع الضغط الرئوي البابي وهو ارتفاع ضغط الدم في الرئتين بسبب ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي.
- ✓ اعتلال المعدة لارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي حيث يحدث فيه تغيرات في الغشاء المخاطي في المعدة
- لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي، ويرتبط هذا المرض بشدة التشمع. (27,28).

التشخيص:

يعتمد التشخيص على عدة عوامل، فقد يشبه في التشمع لدى دراسة القيم المخبرية إضافة للقصة المرضية والفحص السريري، والاستقصاءات الشعاعية ويؤكد التشخيص بأخذ خزعة من الكبد⁽²⁹⁾.

مخبرياً:

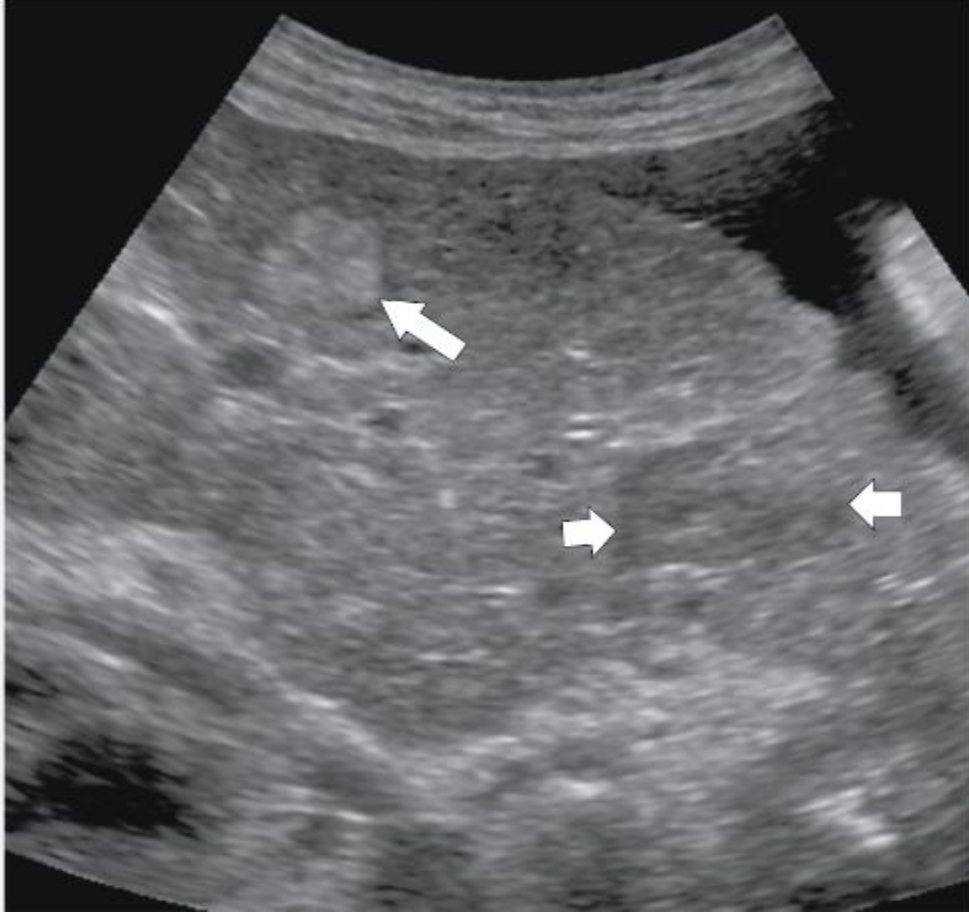
يمكن ملاحظة التغيرات المخبرية التالية في سياق التشمع^(30,31):

- ✗ نقص الصفائح في الدم.
- ✗ ارتفاع وظائف الكبد (أنزيم ناقلة الأمين) المتمثلة بكل من (AST) و (ALT) بدرجات متفاوتة، وتكون نسبة إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز أكبر من إنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز. ومع ذلك، فإن النسب الطبيعية للإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين لا تنفي التشخيص.
- ✗ الفوسفاتاز القلوية عادة ما ترتفع قليلاً.
- ✗ ناقلة الغاما غلوتاميل (GGT): وترتبط بمستويات أنزيم الفوسفاتاز القلوية في الدم، وعادةً ما تكون نسبته أعلى في أمراض الكبد المزمنة الناتجة عن الكحولية.

- ✗ البيليروبين: تبقى مستوياته طبيعية في حالة تعويضه ويمكن أن ترتفع نسبته كلما زادت درجة التشمع.
- ✗ الألبومين: تنخفض مستويات هذا البروتين نظراً لتأثر قدرة الكبد في الاصطناع الحيوي للبروتينات، حيث أن الألبومين لا يتم تصنيعه إلا في الكبد.
- ✗ زمن البروثرومبين: الذي يتناول نظراً لاختلال وظيفة الكبد في تصنيع عوامل التخثر.
- ✗ ارتفاع مستويات الهرمون المضاد لإدرار (ADH) وهرمون الألدوستيرون وانخفاض الصوديوم.
- ✗ الغلوكاغون: يزداد في حالة التشمع.

شعاعياً:

يُستخدم التصوير بالأشعة فوق الصوتية بشكل روتيني في تقييم التشمع ، حيث أنها قد تظهر الكبد المتشمع في مراحله المتقدمة في شكل كبد صغير وعقدي الشكل، بالإضافة إلى ظهور أجزاء غير منتظمة الشكل، كذلك من الممكن أن تُظهر الدراسة الصدى وجود ارتفاع ضغط وريد الباب ومتلازمة بود-كياري (من خلال تقييم معدل تدفق الدم في الوريد الكبدي).

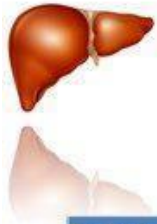


الشكل (4): كبد متشمع بالأمواج فوق الصوتية

وتتضمن الاختبارات الأخرى التي يتم إجراؤها في ظروف معينة التصوير الطبقي المحوري CT للبطن والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI للكبد والأقنية الصفراوية (تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي MRCP)⁽³²⁾.

التصنيف:

عادةً ما يتم تصنيف شدة التشمع من خلال مشعر تشايلد بـف، حيث يستخدم هذا المقياس مادة البيليروبين والألبومين وزمن البروثرومبين (النسبة المعيارية الدولية) ودرجة الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي لتصنيف المرضى إلى الفئة (A, B, C) وفي الفئة (A) يكون التكهن بالاستجابة العلاجية فيها جيداً، في حين أن المرضى الذين يندرجون تحت الفئة (C) يكون المرض لديهم متفاقماً وتزداد احتمالات وفاتهم.



Child-Pugh Classification of Cirrhosis

©Medical Addicts

Factor	Units	1	2	3
Serum bilirubin	mol/L	<34	34-51	>51
	mg/dL	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Serum albumin	g/L	>35	30-35	<30
	g/dL	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Prothrombin time	seconds	0-4	4-6	>6
	prolonged INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascites		None	Easily controlled	Poorly controlled
Hepatic encephalopathy		None	Minimal	Advanced

الشكل (5): تصنيف درجات التشمع الكبدي وفق مشعر (Child-Pugh)

وهناك مشعرات حديثة أخرى تستخدم في تحديد المرضى الذين يحتاجون لعمليات زرع الكبد حسب الأولوية،

ومنها مشعرات تحديد المراحل النهائية لمرض الكبد واختصاره (MELD) ونظيره في الأطفال Pediatric End-

Stage Liver Disease واختصاره (PELD).

التدبير:

بشكل عام، لا يمكن علاج الضرر الذي لحق بالكبد من جراء تشمعه، ولكن يمكن للعلاج أن يوقف أو يؤخر

المزيد من تطور المرض ويقلل من المضاعفات الناجمة عنه إضافة لتحسين نوعية الحياة، وتكون المتابعة المستمرة

للمريض أمراً ضرورياً. وتكون الوقاية من الإمساك أمراً ضرورياً لتقليل خطر تطور الاعتلال الدماغي الكبدي الناجم

عن تراكم الأمونيا.

العلاقة بين تطور الحماض الاستقلابي والإنذار لدى مرضى التشمع :

يُعد الحماض الاستقلابي بحد ذاته سبباً شائعاً للقبول في وحدة العناية المركزة (ICU) كما يرتبط بزيادة معدل الوفيات ضمنها، ويشتمل النموذج الحامضي القاعدي على المتغيرات الخمسة التالية: اللاكتات، الماء، الكلوريد، الألبومين، والأيونات غير المقاسة، وعادةً ما يُعتبر الحماض اللبني مرتبطاً بشكل مستقل بزيادة معدل الوفيات في وحدة العناية المركزة.

يؤدي نقص الجريان الدموي في الأنسجة إلى زيادة إنتاج اللاكتات، كما يؤدي تدهور وظيفة خلايا الكبد في التشمع إلى نقص القدرة على التخلص الكبدي من اللاكتات.

عموماً من الشائع ترافق مرضى التشمع الذين لديهم حبن مع نقص صوديوم الدم والذي يحدث نتيجة تفعيل جهاز الرينين أنجيوتنسين-الألدوستيرون وإفراز الهرمون المضاد لإدرار البول بسبب ارتفاع توتر وريد الباب وحدث عدم كفاية حجم الدم الجائل الفعال، وهكذا فإن التمديد بالماء الحر ($PH=7$) سيؤدي إلى نقص صوديوم الدم وتطور الحماض في البلازما ($PH=7.4$).

يمكن أن ينجم الحماض (بفرط كلور الدم) بسبب المعاوضة تجاه القلاء التنفسي المزمن، الاسهال، وتسريب كمية كبيرة من المحلول الملحي النظامي (ساليين)، ويعتبر الألبومين بمثابة حمض ضعيف، ونظراً لشيوع نقص ألبومين الدم لدى مرضى التشمع والذي يمكن أن يعاوض الحمض الاستقلابي وبالتالي المساعدة في عودة (PH) للقيم الطبيعية، لذا قد يغيب هذا الدور نتيجة عوزه⁽³³⁾.

يمكن أن تحدث زعزعة لاستقرار الحالة الحامضية القاعدية المتوازنة عندما يتطور التشمع للشكل الحرج، لكن عموماً لاتزال كيفية اضطراب استقرار التوازن الحامضي القاعدي لدى مرضى التشمع ودوره في الإنذار غير واضح تماماً وبحاجة لمزيد من الدراسات⁽³⁴⁾.

الباب الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

يُعد الحماض الاستقلابي اختلاط شائع لدى مرضى التشمع المقبولين في المشافي ووحدات العناية المركزة كما أنه مرتبط بازدياد معدل الاختلاطات والوفيات لديهم، ويلعب الكبد دوراً هاماً في تنظيم التوازن الحمضي القلوي إلى جانب الكلتيين والرئتين، حيث إن لمشاركة الكبد في هذا التنظيم أهمية بالغة إذ يؤدي دوراً هاماً في استقلاب اللاكتات وتصنيع الأجسام الكيتونية والألبومين واليوريا، لذا فإن الأذية الشديدة في الكبد قد تؤدي إلى حدوث اضطرابات استقلابية مسببة للحماض الاستقلابي.

❖ هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين حدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع ومعدل البقيا عند هؤلاء المرضى.

❖ أهمية البحث:

معرفة عوامل الخطورة المسببة لحدوث الحماض الاستقلابي عند مرضى التشمع، وعلاقة الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع بمعدل البقيا ودوره كقيمة إنذارية.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة لمرضى التشمع المحققين لمعايير الاشتمال والمقبولين في الشعب الهضمية وشعب الاسعاف والعنايات المشددة في مشفي الموساة والوطني الجامعيين وذلك في الفترة الممتدة من شهر شباط 2022 ولغاية شهر شباط 2023.

طريقة البحث:

تم أخذ مرضى التشمع المحققين لمعايير الاشتمال والمقبولين في الشعب الهضمية وشعب الاسعاف والعنايات المشددة في مشفي الموساة والوطني الجامعيين، وتم تقسيم المرضى حسب شدة الحماض اعتماداً على قيمة البيكربونات إلى 3 مجموعات:

بيكربونات أقل من 12 ملي مكافئال، بيكربونات بين 12 وأقل من 22 ملي مكافئال، بيكربونات بين 22 و29 ملي مكافئال.

كما وتم ملء الاستبيان الخاص بالدراسة والمتضمن معلومات عن العمر والجنس وسبب التشمع ودرجة الاعتلال الدماغي الكبدي إن وجد وغيرها من الفحص السريري والقيم المخبرية اللازمة لتقييم درجة التشمع وشدة الحماض الاستقلابي، وتم اعتماد مشعر (Child-pugh) كمشعر لسوء الإنذار والوفيات والذي يشتمل على معايير سريرية ومخبرية (اعتلال دماغي كبدي، وجود الحبن، البيلروبين، الألبومين، PT INR) حيث:

- ✓ Child-pugh A : 5 to 6 points
- ✓ Child-pugh B : 7 to 9 points
- ✓ Child-pugh C : 10 to 15 points

كما تم تقسيم المرضى حسب سبب التشمع (فيروسي، مناعي ذاتي، كحولي، أسباب أخرى).

تم اعتبار الفارق هام احصائياً عند قيمة P أصغر من 0.05، حيث تم التعبير عن المتغيرات الكمية ذات التوزيع الطبيعي عن طريق المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، كما تم حساب النسب المئوية بالنسبة للمتغيرات الكيفية، بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري واستخدام اختبار T-Test أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار Chi-Square.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت معايير الاشتمال:

شملت الدراسة جميع المرضى المقبولين مشفواً بقصة مضاعفات ناتجة عن تشمع مشخص عن طريق الموجات فوق الصوتية للبطن واختبارات وظائف الكبد (زمن البروترومبين وألبومين المصل) أو عن طريق خزعة الكبد إن لم يكن التشخيص المخبري والشعاعي كافياً أو إذا كان السبب غير واضح.

وشملت معايير الاستبعاد:

- مرضى القصور الكلوي المزمن.
- المرضى الذين لديهم سبب آخر مفسر للحماض الاستقلابي (حماض خلوني سكري..).
- المرضى الذين أعمارهم أقل من 18 سنة.

الفصل الثالث: استمارة البحث

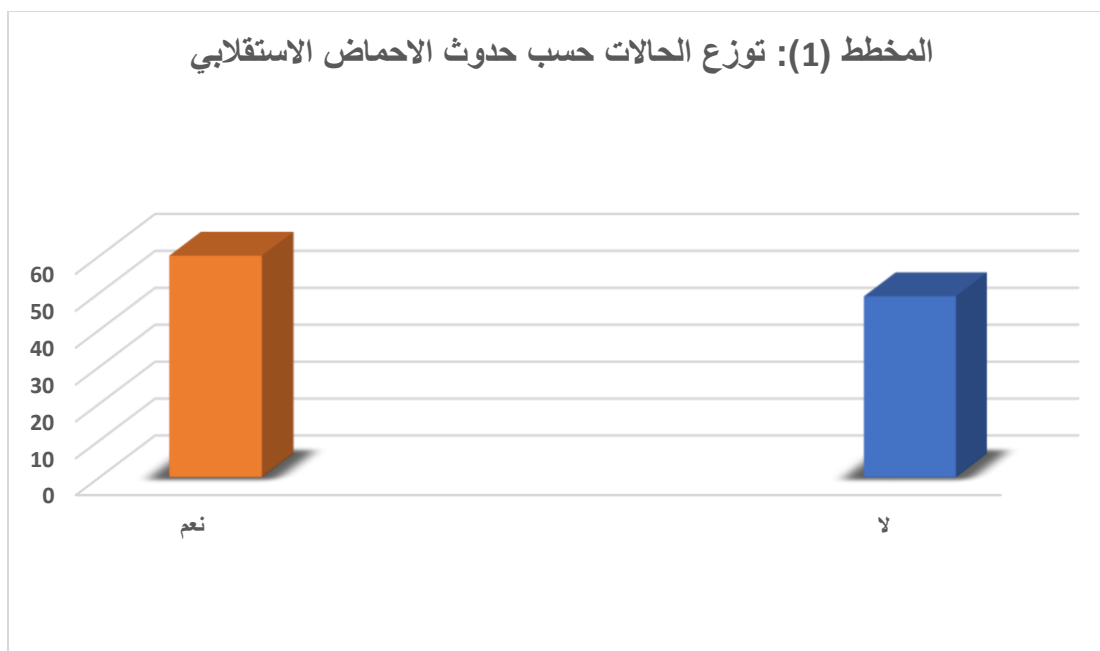
البيانات الشخصية				
الاسم:	العمر:	الجنس:		
السوابق المرضية				
سبب التشمع				
الفحص السريري				
هل يوجد حبن؟ (نعم/لا)	هل يوجد اعتلال دماغي كبدي (نعم/لا)	درجته:		
اختلاطات التشمع (هل طور المريض أي مما يلي قبل حدوث الحماض الاستقلابي لديه):		انتان بريتيوان عفوي (نعم/لا)		
		نزف هضمي علوي (نعم/لا)		
الدراسة المخبرية				
البilirubin:	البilirubin:	الألبومين:	INR:	PT:
مدة الاستشفاء في المشفى				
الوفيات				
السبب المباشر للوفاة:		السبب غير المباشر للوفاة:		

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 109 حالات من مرضى التشمع الذين تم قبولهم مشفويًا نتيجة مضاعفات تالية

لمرضهم، بحيث تم تقسيمهم لمجموعتين تبعاً لحدوث الحماض الاستقلابي لديهم وفق ما يلي:

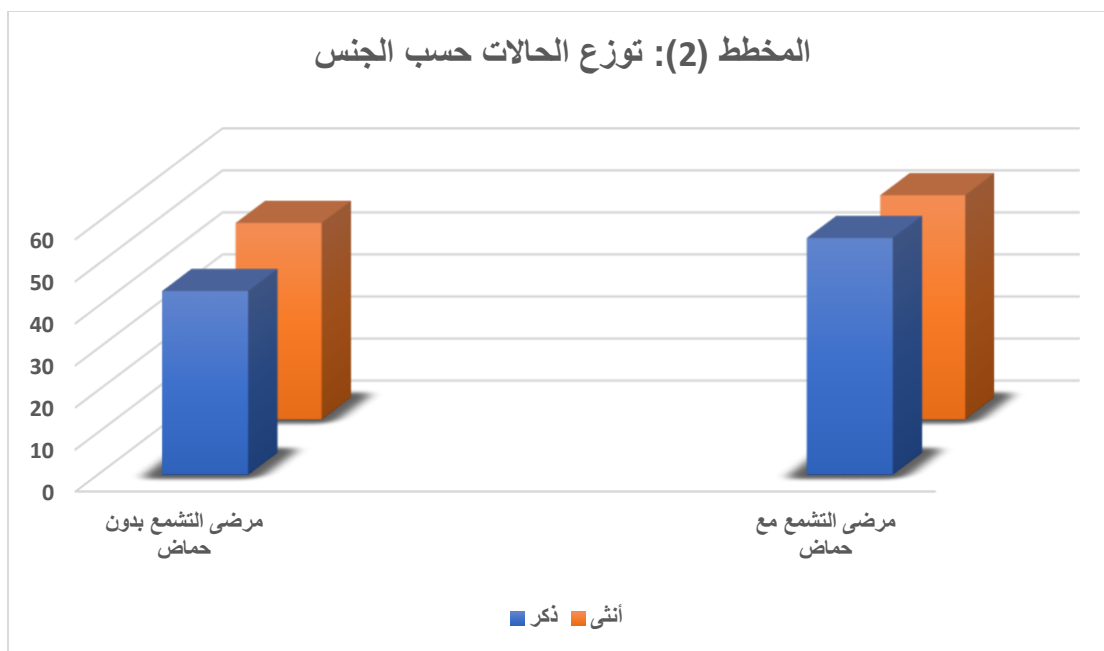
الجدول (1): توزع الحالات حسب حدوث الاحماض الاستقلابي	
حدوث الحماض الاستقلابي	العدد والنسبة
نعم	60 (55.1%)
لا	49 (44.9%)
المجموع	109 (100%)



1-توزيع الحالات حسب الجنس:

عموماً كانت نسبة الذكور المصابين بالتشمع أعلى وبلغت 58.7% مقابل 41.3% للإناث من مجمل الحالات، وكانت نسبة حدوث الحمض الاستقلابي أعلى لدى الذكور المصابين بالتشمع وبلغت 56.3% مقابل 53.3% لحدوثه لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (2): توزيع الحالات حسب الجنس		
الجنس	مرضى التشمع بدون حمض	مرضى التشمع مع حمض
ذكر	28 (43.7%)	36 (56.3%)
أنثى	21 (46.7%)	24 (53.3%)
المجموع	49	60
P-Value	0.76	



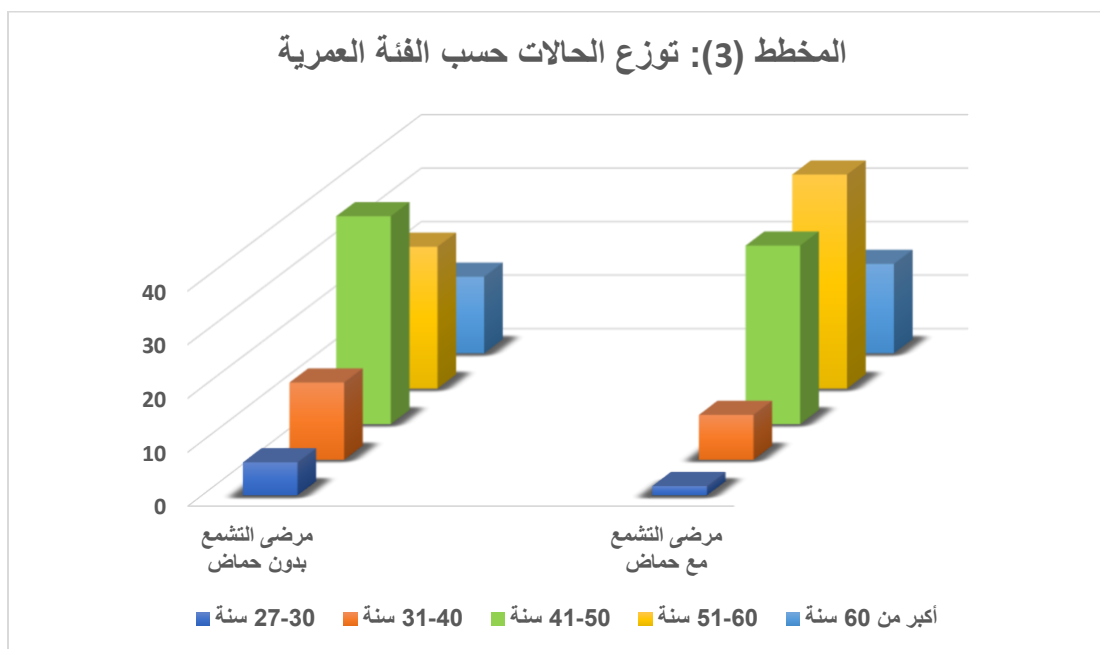
2- توزيع الحالات حسب الفئة العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 27 و68 سنة، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت الفئة العمرية (41-50 سنة) هي الأشيع بين مرضى التشمع بدون تطور الحماض الاستقلابي في حين كانت الفئة العمرية (51-60 سنة) كانت الأشيع بين مرضى التشمع مع تطور الحماض الاستقلابي، وكان متوسط عمر مرضى التشمع الذين طوروا حماض استقلابي أعلى من مرضى التشمع دون تطور حماض استقلابي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (3): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية		
الفئة العمرية	مرضى التشمع بدون حماض	مرضى التشمع مع حماض
30-27 سنة	3 (6.1%)	1 (1.7%)
40-31 سنة	7 (14.3%)	5 (8.3%)
50-41 سنة	19 (38.8%)	20 (33.3%)

24 (40%)	13 (26.5%)	60-51 سنة
10 (16.7%)	7 (14.3%)	أكبر من 60 سنة
60 (100%)	49 (100%)	المجموع
55.1±1.9	53.4±2.7	SD\المتوسط (سنة)
0.089		P-Value

الانحراف المعياري: SD



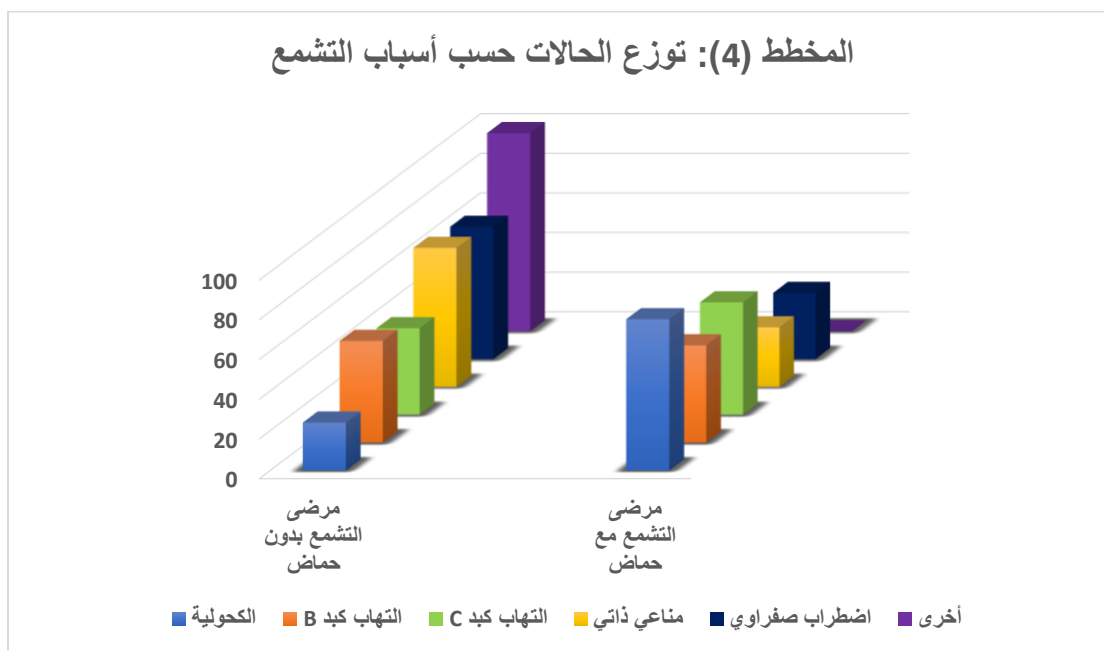
3-توزيع الحالات حسب أسباب التشمع:

كانت نسبة حدوث الحمض الاستقلابي أعلى لدى مرضى التشمع بسبب الكحولية والتهاب الكبد C، مع وجود

فارق إحصائي هام بالنسبة للتشمع بسبب الكحولية فقط.

الجدول (4): توزيع الحالات حسب أسباب التشمع			
P-Value	مرضى التشمع مع حمض	مرضى التشمع بدون حمض	أسباب التشمع
0.02	19 (76%).	6 (24%)	الكحولية

0.34	22 (48.9%)	23 (51.1%)	التهاب كبد B
0.87	15 (60%)	10 (40%)	التهاب كبد C
0.12	3 (30%)	7 (70%)	مناعي ذاتي
0.5	1 (33.3%)	2 (66.7%)	اضطراب صفراوي
0.43	0 (0%)	1 (100%)	أخرى
-	60 (100%)	49 (100%)	المجموع

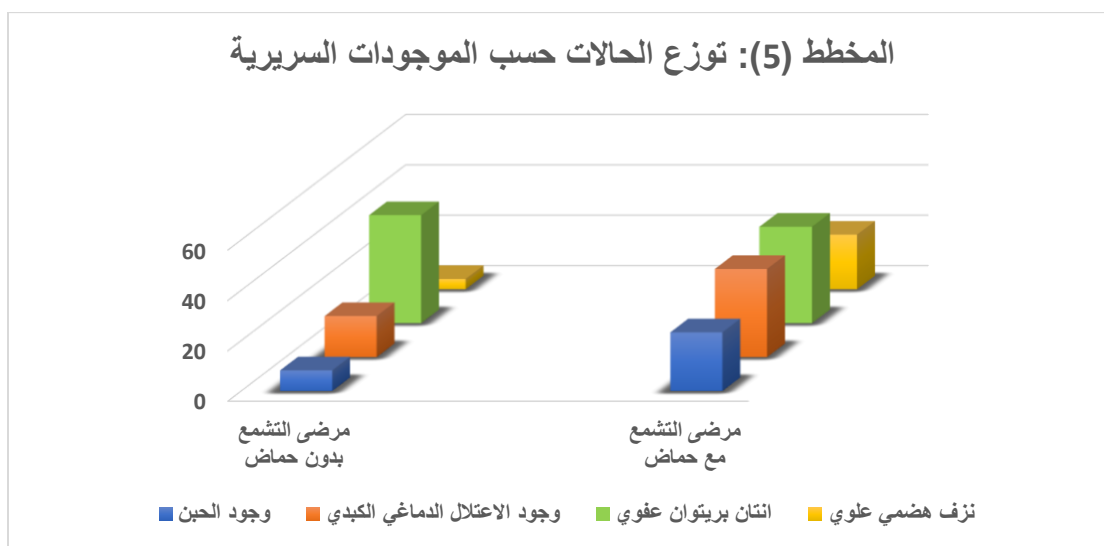


4-توزيع الحالات حسب الموجودات السريرية:

كانت نسبة تطور كلاً من الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي والنزف الهضمي العلوي أعلى لدى مرضى التشمع الذين حدث لديهم حماض استقلابي مقارنة مع الذين لم يحدث لديهم حماض، مع وجود فارق إحصائي هام، في حين كانت نسبة حدوث انتان البريتوان العفوي أعلى لدى مرضى التشمع الذين لم يتطور لديهم حماض استقلابي مقارنة مع الذين حدث لديهم حماض استقلابي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (5): توزيع الحالات حسب الموجودات السريرية

P-Value	مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	الموجودات السريرية
0.041	14 (23.3%)	4 (8.2%)	وجود الحبن
0.03	21 (35%)	8 (16.3%)	وجود الاعتلال الدماغي الكبدي
0.26	23 (38.3%)	24 (48.9%)	انتان بريوتان عفوي
0.017	13 (21.7%)	2 (4.1%)	نزف هضمي علوي

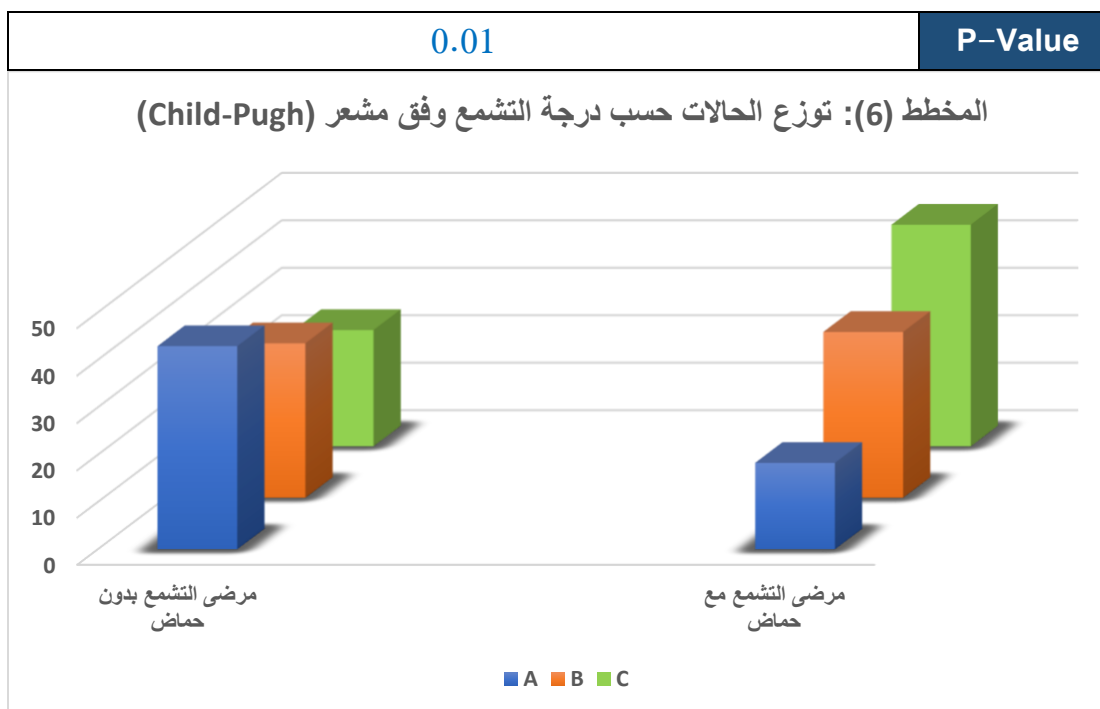


5- توزيع الحالات حسب درجة التشمع وفق مشعر (Child-Pugh):

كانت نسبة حدوث الحماض الاستقلابي أعلى مع تقدم درجة التشمع وفق مشعر تشايلد حيث كانت 35% في

الدرجة (B) لتصبح 46.7% في الدرجة (C)، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (6): توزيع الحالات حسب درجة التشمع وفق مشعر (Child-Pugh)		
مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	درجة التشمع
11 (18.3%)	21 (42.9%)	A
21 (35%)	16 (32.6%)	B
28 (46.7%)	12 (24.5%)	C
60 (100%)	49 (100%)	المجموع

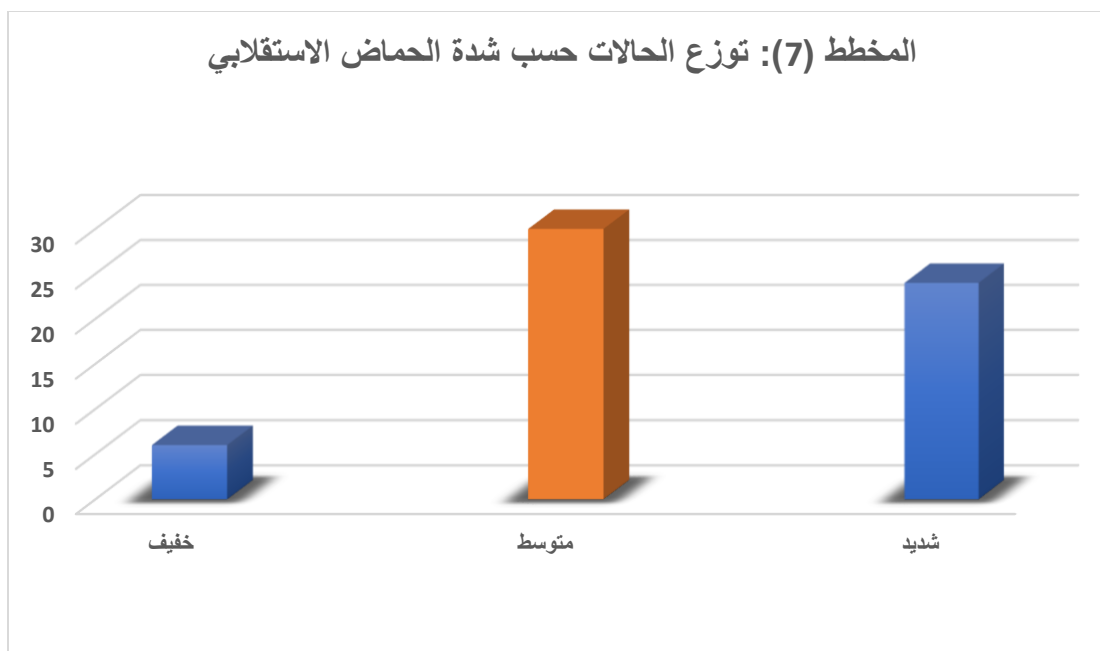


6-توزيع الحالات حسب شدة الحمض الاستقلابي:

كان الحمض الاستقلابي متوسط الشدة لدى معظم حالات التشمع التي تطور فيها وذلك بنسبة 50% مقابل

نسبة 40% للحالات ذات الحمض الشديد ونسبة 20% للحالات ذات الحمض خفيف الشدة.

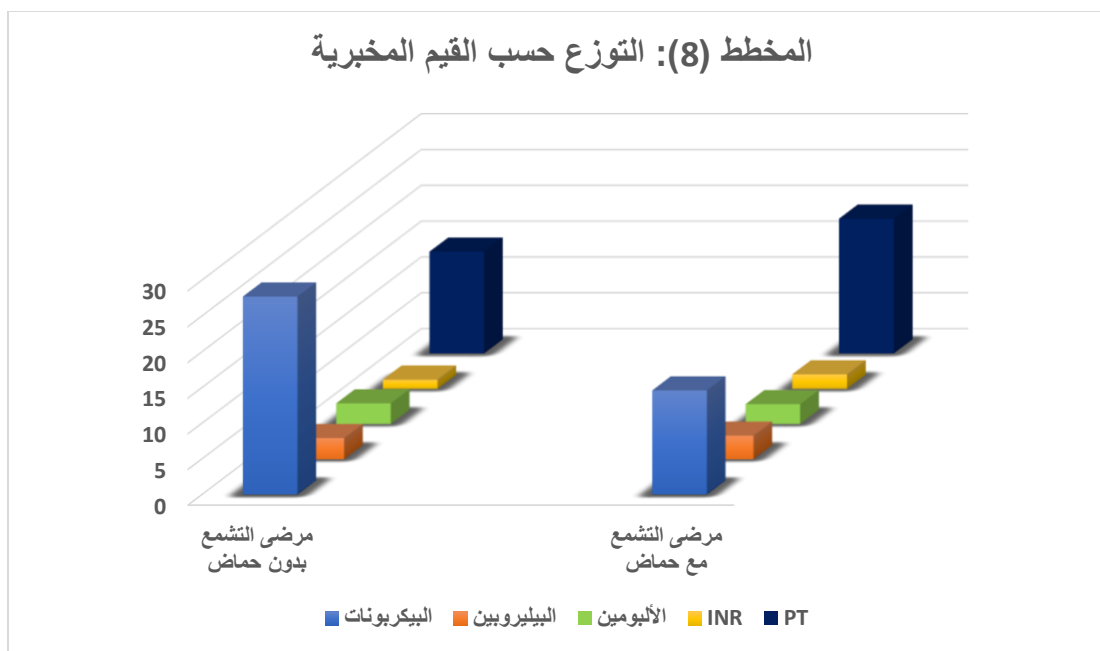
الجدول (7): توزيع الحالات حسب شدة الحمض الاستقلابي	
مرضى التشمع مع حمض	شدة الحمض الاستقلابي
6 (10%)	خفيف (بيكربونات 22-29 ملي مكافئ/ل)
30 (50%)	متوسط (بيكربونات 12 - أقل من 22 ملي مكافئ/ل)
24 (40%)	شديد (بيكربونات أقل من 12 ملي مكافئ/ل)
60 (100%)	المجموع



7-التوزيع حسب القيم المخبرية:

لدى المقارنة بين القيم المخبرية بين مجموعتي المرضى، كان كلاً من متوسط قيمة البيلروبين و PT و INR أعلى لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم الحمض الاستقلابي، في حين كان كلاً من البيكربونات والألبومين أعلى لدى مرضى التشمع دون حدوث الحمض الاستقلابي، مع وجود فارق إحصائي هام في جميع الحالات عدا البيلروبين والألبومين.

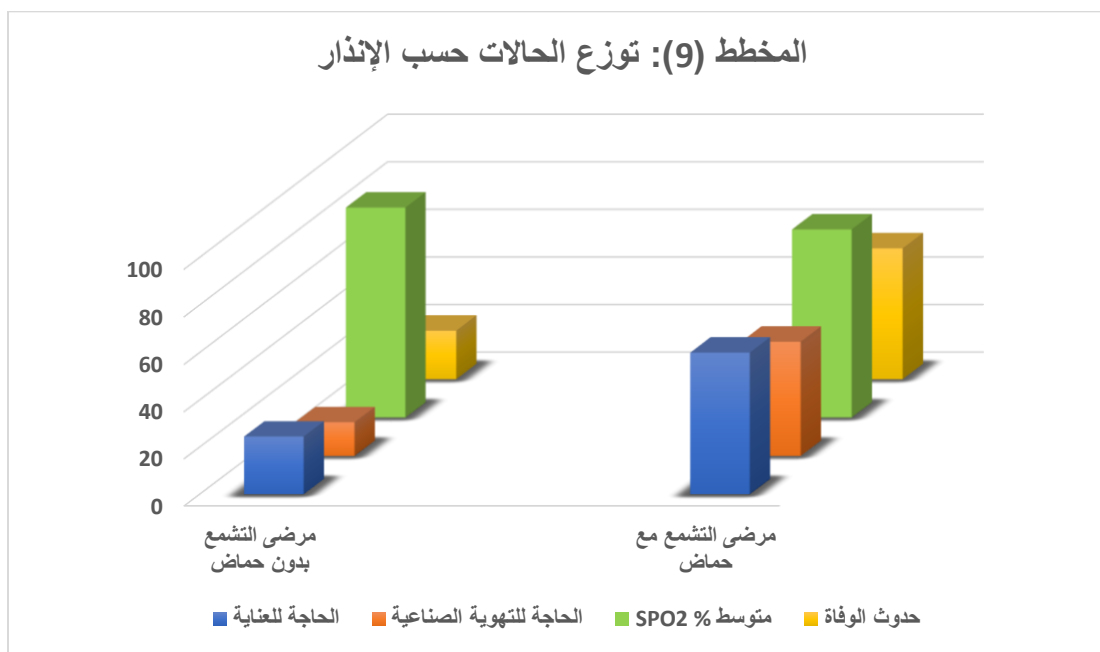
الجدول (8): التوزيع حسب القيم المخبرية			
P-Value	متوسط القيم (واحدات دولية)		المخبريات
	مرضى التشمع مع حمض	مرضى التشمع بدون حمض	
< 0.001	14.6±2.2	27.7±1.8	البيكربونات
0.13	3.3±0.7	2.98±0.6	البيلروبين
0.22	2.78±0.2	2.9±0.3	الألبومين
0.043	2.02±0.1	1.28±0.21	INR
0.036	18.8±2.3	14.2±1.7	PT



8-توزيع الحالات حسب الإنذار:

عموماً كان الإنذار أسوأ لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حمض استقلابي حيث كانت نسبة الحاجة للعناية والتهوية الصناعية أعلى لديهم حيث بلغت 60% و 48.3% على الترتيب مقارنة مع باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكان متوسط درجة الإشباع الأوكسجيني (SPO2) أخفض لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حمض استقلابي حيث بلغت 79.2% مقابل 88.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكانت نسبة الوفيات أعلى لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حمض استقلابي حيث بلغت 55% مقابل 20.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام.

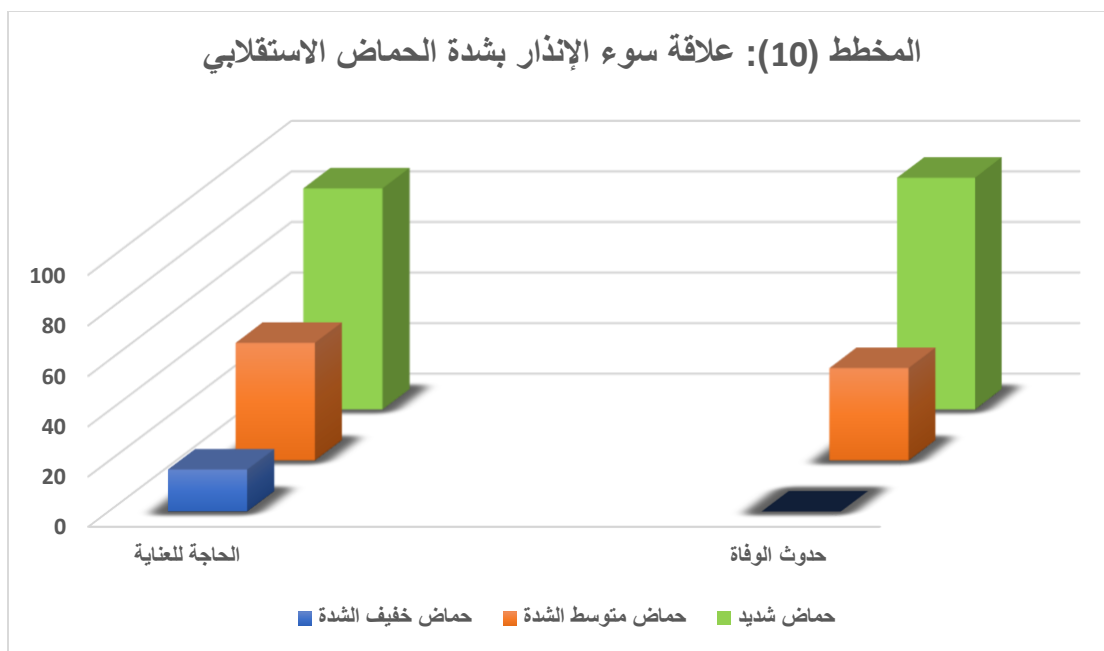
الجدول (9): توزيع الحالات حسب الإنذار			
P-Value	مرضى التشمع مع حمض	مرضى التشمع بدون حمض	الإنذار
0.0003	36 (60%)	12 (24.5%)	الحاجة للعناية
0.0004	29 (48.3%)	7 (14.3%)	الحاجة للتهوية الصناعية
0.019	79.2±3.2	88.4±4.3	متوسط SPO2 %
0.0004	33 (55%)	10 (20.4%)	حدوث الوفاة



9- علاقة سوء الإنذار بشدة الحمض الاستقلابي:

عموماً كان الإنذار أسوأ مع ازدياد شدة الحمض لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حمض استقلابي حيث كانت نسبة الحاجة للعناية 91.7% في الحمض الشديد مقابل 43.3% للحمض متوسط الشدة، كذلك كانت نسبة الوفيات أعلى مع ازدياد شدة الحمض حيث بلغت 91.7% في الحمض الشديد مقابل 36.7% للحمض متوسط الشدة، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (10): علاقة سوء الإنذار بشدة الحمض الاستقلابي				
P-Value	مرضى التشمع مع حمض			سوء الإنذار
	حمض شديد N=24	حمض متوسط N=30	حمض خفيف N=6	
0.00011	22 (91.7%)	13 (43.3%)	1 (16.7%)	الحاجة للعناية (N=36)
<0.0001	22 (91.7%)	11 (36.7%)	0 (0%)	حدوث الوفاة (N=33)



الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 109 حالات من مرضى التشمع الذين تم قبولهم مشغولاً نتيجة مضاعفات تالية لمرضهم، بحيث تم تقسيمهم لمجموعتين تبعاً لحدوث الحماض الاستقلابي لديهم، وكانت نسبة الذكور المصابين بالتشمع أعلى وبلغت 58.7% مقابل 41.3% للإناث من مجمل الحالات، وكانت نسبة حدوث الحماض الاستقلابي أعلى لدى الذكور المصابين بالتشمع وبلغت 56.3% مقابل 53.3% لحدوثه لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 27 و68 سنة، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت الفئة العمرية (41-50 سنة) هي الأشيع بين مرضى التشمع بدون تطور الحماض الاستقلابي في حين كانت الفئة العمرية (51-60 سنة) كانت الأشيع بين مرضى التشمع مع تطور الحماض الاستقلابي، وكان متوسط عمر مرضى التشمع الذين طوروا حماض استقلابي أعلى من مرضى التشمع دون تطور حماض استقلابي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث الحماض الاستقلابي أعلى لدى مرضى التشمع بسبب الكحولية والتهاب الكبد C، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للتشمع بسبب الكحولية فقط.
- كانت نسبة تطور كلاً من الحبن والاعتلال الدماغى الكبدى والنزف الهضمي العلوي أعلى لدى مرضى التشمع الذين حدث لديهم حماض استقلابي مقارنة مع الذين لم يحدث لديهم حماض، مع وجود فارق احصائي هام، في حين كانت نسبة حدوث انتان البريتوان العفوي أعلى لدى مرضى التشمع الذين لم يتطور لديهم حماض استقلابي مقارنة مع الذين حدث لديهم حماض استقلابي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث الحماض الاستقلابي أعلى مع تقدم درجة التشمع وفق مشعر تشايلد حيث كانت 35% في الدرجة (B) لتصبح 46.7% في الدرجة (C)، مع وجود فارق إحصائي هام.

- كان الحماض الاستقلابي متوسط الشدة لدى معظم حالات التشمع التي تطور فيها وذلك بنسبة 50% مقابل نسبة 40% للحالات ذات الحماض الشديد ونسبة 10% للحالات ذات الحماض خفيف الشدة.
- لدى المقارنة بين القيم المخبرية بين مجموعتي المرضى، كان كلاً من متوسط قيمة البيلروبين وPT وINR أعلى لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم الحماض الاستقلابي، في حين كان كلاً من البيكربونات والألبومين أعلى لدى مرضى التشمع دون حدوث الحماض الاستقلابي، مع وجود فارق إحصائي هام في جميع الحالات عدا البيلروبين والألبومين.
- عموماً كان الإنذار أسوأ لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث كانت نسبة الحاجة للعناية والتهوية الصناعية أعلى لديهم حيث بلغت 60% و 48.3% على الترتيب مقارنة مع باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكان متوسط درجة الإشباع الأوكسجيني (SPO2) أخفض لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث بلغت 79.2% مقابل 88.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام، وكانت نسبة الوفيات أعلى لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث بلغت 55% مقابل 20.4% لدى باقي المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام.
- عموماً كان الإنذار أسوأ مع ازدياد شدة الحماض لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي حيث كانت نسبة الحاجة للعناية 91.7% في الحماض الشديد مقابل 43.3% للحماض متوسط الشدة، كذلك كانت نسبة الوفيات أعلى مع ازدياد شدة الحماض حيث بلغت 91.7% في الحماض الشديد مقابل 36.7% للحماض متوسط الشدة، مع وجود فارق إحصائي هام.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج 3 دراسات عالمية.

الدراسة الأولى: وهي دراسة صينية قام بها Feng Gao⁽³⁵⁾ وزملاؤه في الصين، ونشرت في مجلة Turk J

Gastroenterol عام 2019 بعنوان:

Metabolic acidosis in critically ill patients with cirrhosis:

Epidemiology and short-term mortality risk factors

الدراسة الثانية: وهي دراسة نمساوية قام بها Georg Christian Funk⁽³⁶⁾ وزملاؤه في النمسا، ونشرت في

مجلة Liver International عام 2007 بعنوان:

Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis

الدراسة الثالثة: وهي دراسة ألمانية قام بها Andreas Drolz⁽³⁷⁾ وزملاؤه في ألمانيا، ونشرت في مجلة

Annals of Intensive Care عام 2018 بعنوان:

Acid–base status and its clinical implications in critically ill patients with cirrhosis, acute-on-chronic liver failure and without liver disease

1-المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

ضمت دراسة Feng عدد أكبر من المرضى المصابين بتشمع الكبد حيث اشتملت على 975 مريضاً تطور لدى 51.9% منهم حماض استقلابي، مقابل 181 مريضاً في دراسة Georg تطور لدى 66.3% منهم حماض استقلابي و178 مريضاً في دراسة Andreas تطور لدى 63% منهم حماض استقلابي، في حين كانت دراستنا تضم أقل عدد من الحالات حيث اشتملت على 109 مرضى تطور لدى 55.1% منهم حماض استقلابي.

الجدول (11): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة				
عدد الحالات الكلي	دراستنا	Feng	Georg	Andreas
	109	975	181	178
مرضى الحماض	60 (55.1%)	506 (51.9%)	120 (66.3%)	112 (63%)

2-المقارنة حسب العمر والجنس:

في دراستنا كان متوسط عمر مرضى التشمع الذين تطور الحماض لديهم أعلى من بقية المرضى دون وجود فارق إحصائي هام، في حين في دراسة Feng كان متوسط عمر مرضى التشمع الذين تطور الحماض لديهم أخفض من بقية المرضى دون وجود فارق إحصائي هام.

تشابهت دراستنا مع دراسة Feng ودراسة Georg من حيث أن نسبة الإصابة بالتشمع كانت أعلى لدى الذكور مقارنة مع الإناث على عكس دراسة Andreas حيث كانت نسبة إصابة الإناث أعلى، كما تشابهت دراستنا مع دراسة Feng من حيث أن نسبة تطور الحماض لدى مرضى التشمع الذكور كانت أعلى مما هي عليه لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (12): المقارنة حسب العمر والجنس					
SD\متوسط	دراستنا		Feng		Andreas
العمر (سنة)	مع حماض	بدونه	مع حماض	بدونه	مرضى التشمع
	55.1±1.9	53.4±2.7	55.6	55.9	55
P-Value	0.089		0.585		-
الجنس	دراستنا		Feng		Andreas
	مع حماض	بدونه	مع حماض	بدونه	مرضى التشمع
ذكر	36 (56.3%)	28 (43.7%)	332 (65.6%)	305 (65%)	130 (72%)
أنثى	24 (53.3%)	21 (46.7%)	174 (34.4%)	164 (35%)	96 (54%)
P-Value	0.76		0.849		-

3-المقارنة حسب مسببات حدوث التشمع:

كان التهاب الكبد B أشيع مسببات التشمع في دراستنا وذلك بنسبة 41.3% من الحالات، في حين كانت الكحولية هي المسبب الأشيع في دراسة Feng بنسبة 50.6% ودراسة Georg بنسبة 63%، وتشابهت دراستنا مع دراسة Feng من حيث أن نسبة حدوث الحماض الاستقلابي كانت أعلى لدى مرضى التشمع كحولي المنشأ، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (13): المقارنة حسب مسببات حدوث التشمع					
السبب	دراستنا		Feng		Georg
	مع حماض	بدونه	مع حماض	بدونه	مرضى التشمع
الكحولية	19 (76%)	6 (24%)	279 (55.1%)	214 (45.6%)	114 (63%)
P-Value	0.02		0.008		-
التهاب كبد B	22 (48.9%)	23 (51.1%)	-	-	-
P-Value	0.34		-		34 (19%)
التهاب كبد C	13 (56.5%)	10 (43.5%)	-	-	-
P-Value	0.8		-		-
مناعي ذاتي	3 (30%)	7 (70%)	-	-	6 (3%)
P-Value	0.12		-		-
اضطراب صفراوي	1 (33.3%)	2 (66.7%)	13 (2.6%)	10 (2.1%)	1 (1%)
P-Value	0.5		-		-
أخرى	0 (0%)	1 (100%)	214 (42.3%)	245 (52.5%)	7 (3.9%)
P-Value	0.43		-		-
داء الصباغ الدموي	-	-	-	-	3 (2%)
مجهول السبب	-	-	-	-	16 (9%)

4-المقارنة حسب درجة التشمع وفق مشعر Child-Pugh:

تشابهت دراستنا مع دراسة Georg من حيث أن معظم مرضى الدراسة المصابين بالتشمع كانوا ضمن الدرجة (C) وفق مشعر تشايلد، في حين كان معظم مرضى دراسة Feng ضمن التصنيف (B)، وتشابهت دراستنا مع دراسة Feng من حيث أن نسبة حدوث الحمض الاستقلابي ازدادت مع ترقى درجة التشمع لتصبح أعلى لدى المرضى وفق التصنيف (C) حيث بلغت النسبة 46.7% في دراستنا ونسبة 49.6% في دراسة Feng، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (14): المقارنة حسب درجة التشمع وفق مشعر Child-Pugh					
الدرجة	دراستنا		Feng		Andreas
	مع حماض	بدونه	مع حماض	بدونه	مرضى التشمع
A	11 (18.3%)	21 (42.9%)	47 (9.3%)	60 (12.8%)	2 (1%)
B	21 (35%)	16 (32.6%)	208 (41.1%)	248 (52.9%)	12 (7%)
C	28 (46.7%)	12 (24.5%)	251 (49.6%)	161 (34.3%)	167 (92%)
P-Value	0.01		< 0.001		-

5-المقارنة حسب دور الاختلالات في تطور الحمض:

تشابهت دراستنا مع دراسة Feng من حيث زيادة نسبة حدوث الحمض الاستقلابي لدى مرضى التشمع عند تطور الاختلالات لديهم لاسيما (الحن، الاعتلال الدماغي الكبدي، النزف الهضمي) مقارنة مع غياب هذه الاختلالات، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (15): المقارنة حسب دور الاختلالات في تطور الحماض						
الاختلالات	دراستنا		Feng		Georg	Andreas
	مع حماض	بدونه	مع حماض	بدونه	مرضى التشمع	مرضى التشمع
الحنين	14 (23.3%)	4 (8.2%)	149 (29.4%)	108 (23%)	-	-
P-Value	0.041		0.023		-	-
الاعتلال الدماغي الكبدى	21 (35%)	8 (16.3%)	149 (29.4%)	103 (22%)	-	-
P-Value	0.03		0.008		-	-
انتان بريتنون عفوي	23 (38.3%)	24 (48.9%)	60 (11.9%)	38 (8.1%)	-	-
P-Value	0.26		0.051		-	-
نزف هضمي	13 (21.7%)	2 (4.1%)	176 (34.8%)	135 (28.8%)	-	-
P-Value	0.017		0.045		-	-

6-المقارنة حسب الإنذار:

تشابهت دراستنا مع جميع الدراسات من حيث أن الإنذار كان أسوأ لدى مرضى التشمع الذين طوروا حماض

استقلابي مقارنة مع باقي المرضى حيث كانت نسبة الوفيات أعلى لديهم وبلغت أعلى نسبة 70.5% في دراسة

Andreas، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (16): المقارنة حسب الإنذار			
دراستنا			
P-Value	مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	الإنذار
0.0003	36 (60%)	12 (24.5%)	الحاجة للعناية
0.0004	29 (48.3%)	7 (14.3%)	الحاجة للتهوية الصناعية
0.019	79.2±3.2	88.4±4.3	متوسط SPO2 %
0.0004	33 (55%)	10 (20.4%)	حدوث الوفاة
Feng			
P-Value	مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	الإنذار
< 0.001	211 (41.7%)	100 (21.3%)	حدوث الوفاة
Georg			
P-Value	مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	الإنذار
0.0067	68 (56.7%)	22 (36.1%)	حدوث الوفاة
Andreas			
P-Value	مرضى التشمع مع حماض	مرضى التشمع بدون حماض	الإنذار
< 0.001	79 (70.5%)	26 (39.4%)	حدوث الوفاة

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- لا علاقة لجنس وعمر المريض المصاب بتشمع الكبد بتطور الحماض الاستقلابي.
- يُعد التشمع كحولي المنشأ أحد مؤهبات تطور الحماض الاستقلابي لدى المرضى.
- شيوع تطور اختلاطات التشمع لاسيما (الحن والاعتلال الدماغي الكبدي والنزف الهضمي العلوي) لدى المرضى الذين تطور لديهم حماض استقلابي.
- شيوع تطور الحماض الاستقلابي لدى مرضى التشمع عاليي الدرجة وفق مشعر تشايلد.
- ارتفاع نسبة الحاجة للعناية ونسبة الوفيات لدى مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي لاسيما شديد الدرجة.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- ضرورة إيلاء مرضى التشمع الذين تطور لديهم حماض استقلابي عناية فائقة كونهم سيئي الإنذار.
- تحري الاختلاطات التالية للتشمع والعمل على تدبيرها باكراً لشيوع ترافقها مع الحماض الاستقلابي.
- ضرورة تحديد درجة التشمع لدى المرضى لشيوع حدوث الحماض الاستقلابي مع الدرجات المتقدمة.

Abstract

Introduction:

Metabolic acidosis is a common complication among cirrhosis patients admitted to hospitals and intensive care units. It is also associated with an increased rate of complications and mortality, the liver plays an important role in regulating the acid-base balance, along with the kidneys and lungs. The liver's participation in this regulation is of great importance as it plays an important role in the metabolism of lactate and the manufacture of ketone bodies, albumin and urea, so severe damage of the liver may lead to the occurrence of metabolic disorders causing metabolic acidosis.

Aim:

To study the relationship between the occurrence of metabolic acidosis in patients with cirrhosis and the survival rate of these patients.

Importance:

Knowing the risk factors that cause metabolic acidosis in cirrhosis patients, and the relationship of metabolic acidosis in cirrhosis patients to survival rate and its role as a prognostic value.

Patients and methods:

Patients data was collected through medical history and clinical examination, in addition to conducting all necessary laboratory investigations in order to evaluate the degree of cirrhosis and the severity of metabolic acidosis, and to investigate poor prognosis and mortality.

Results:

✓ The incidence of metabolic acidosis was higher with the progression of the degree of cirrhosis according to the Child index, and was 35% in grade (B) to 46.7% in grade (C), with statistical significant.

✓ The prognosis was worse for cirrhosis patients who developed metabolic acidosis, as the need for ICU and artificial ventilation were higher, reaching 60% and 48.3%, respectively, compared to the rest of the patients, with statistical significant, and the mean of (SPO2) was lower in cirrhosis patients who developed metabolic acidosis 79.2% compared to 88.4% in the rest of the patients, with statistical significant, the mortality was higher in cirrhosis patients who developed metabolic acidosis, reaching 55% compared to 20.4% in the rest of the patients, with statistical significant.

Conclusion:

Generally, development of metabolic acidosis in patients with cirrhosis can be considered one of the important factors for poor prognosis and mortality, especially severe acidosis.

Key words: Metabolic, Acidosis, Patients, Cirrhosis, predictor, Poor, Prognosis, Mortality.

REFERENCES

المراجع

1. Feng Gao, Miao-Tong Lin, Xing-Yi Yang, et al. Metabolic acidosis in critically ill patients with cirrhosis: Epidemiology and short-term mortality risk factors. Turk J Gastroenterol 2019; 30: 883-891 doi: 10.5152/tjg.2019.18813.
2. Periklis Katopodis, Efthymios M Pappas, Konstantinos p Katopodis. Acid-base abnormalities and liver dysfunction. Ann Hepatol. Mar-Apr 2022; 27(2): 100675. doi:10.1016/j.aohp.2022.100675.
3. Samsel RW, Cherqui D, Pietrabissa A, et al. Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia. J Appl Physiol. 1991;70:186–93. doi: 10.1152/jappl.1991.70.1.186. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Mazzeo AT, Maimone S. Acid-base disorders in liver disease. J Hepatol. 2018;68:617–8. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, et al. Acid-base disorders in liver disease. J Hepatol. 2017;67:1062–73. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, et al. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. Liver Int. 2007;27:901–9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01510.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Peck-Radosavljevic M, Angeli P, Cordoba J, et al. Managing complications in cirrhotic patients. United European Gastroenterol J. 2015;3:80–94. doi: 10.1177/2050640614560452. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
8. Georg Christian Funk, Daniel Doberer, Nikolaus Kneidinger, et al. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. Liver Int. 2007 Sep;27(7):901-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01510.x.

9. S J Thomson, C Moran, M L Cowan, et al. outcomes of critically ill patients with cirrhosis admitted to intensive care: an important perspective from the non-transplant setting. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(2):233-43. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04341.x.
10. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019;45:82–5. doi: 10.1007/s00134-018-5213-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Bernhard Scheiner, Gregor Lindner, Thomas Reiberger, et al. Acid-base disorders in liver disease. *J hepatol.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.023>
12. Richard Drake, A. Wayne Vogl, Adam Mitchell. *Gray's Anatomy*, 4th Edition.
13. Davidsons. *Principles and practice of Medicine* 19th edition 2002.
14. Vos, Theo (2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*.
15. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators) (2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. P: 1459–1544.
16. Samji NS, Buggs AM, Roy PK (2021). "Viral Hepatitis: Background, Pathophysiology, Etiology". *MedScape*. WebMD LLC.
17. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP (2006). "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide". *Journal of Hepatology*. 529–538.
18. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R (2017). "Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016". *Gut and Liver*. P: 173–188.

19. "Diagnosis of NAFLD & NASH | NIDDK". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
20. Friedman L (2018). Handbook of Liver Disease, 4e. Elsevier.
21. Paik JM ,Arshad T ,Younossi Y ,Mishra A ,Younossi ZM (2020). "Mortality of NAFLD According to the Body Composition and Presence of Metabolic Abnormalities". Hepatology Communications. 1136–1148.
22. Iredale JP (2003). "Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments". BMJ. 7407: 143–7.
- 23 Friedman LS (2014). Current medical diagnosis and treatment 2014. [S.l.]: Mcgraw-Hill. Chapter 16. Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders.
24. Samant H ,Kothadia JP (2022). "Spider Angioma". StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
25. Li CP, Lee FY, Hwang SJ (1999). "Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function". Scand. J. Gastroenterol. 5: 520–3.
26. Serrao R ,Zirwas M ,English JC (2007). "Palmar erythema". American Journal of Clinical Dermatology. 6: 347–56.
27. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB (2004). "Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD)". Eur. Respir. J. 5: 861–80.
28. Kim MY, Choi H, Baik SK (2010). "Portal Hypertensive Gastropathy: Correlation with Portal Hypertension and Prognosis in Cirrhosis".
29. Grant ,A ."Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice". Gut. . Suppl 4: 1–11. biopsy is intraperitoneal haemorrhage as shown in a retrospective Italian study of 68,000 percutaneous liver biopsies in which all six patients who died did so from

intraperitoneal haemorrhage. Three of these patients had had a laparotomy, and all had either cirrhosis or malignant disease, both of which are risk factors for bleeding.

30. Masters ,Barry R. (2012). "Harrisons's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, two volumes and DVD. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson and Joseph Loscalzo, McGraw Hill". Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 9: 1407–1408.

31. Mathew. Essential Practice Guidelines in Primary Care. Totowa, NJ: Humana Press. P: 317–321.

32. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J (2006). "Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study". Gut. P: 403–408.

33. Feng Gao, Miao-Tong Lin, Xing-Yi Yang. 2019-Metabolic acidosis in critically ill patients with cirrhosis: Epidemiology and short-term mortality risk factors. Turk J Gastroenterol, 30 (10), P: 993-884.

34. Georg Christian Funk, Daniel Doberer, Nikolaus Kneidinger, et al. 2007-Acid^base disturbances in critically ill patientswith cirrhosis. Liver International, P: 901.

35. Feng Gao, Miao-Tong Lin, Xing-Yi Yang, Meng-Xing Cai, et al. 2019-Metabolic acidosis in critically ill patients with cirrhosis: Epidemiology and short-term mortality risk factors, J Gastroenterol, 30 (10), P: 883-891.

36. Georg Christian Funk, Daniel Doberer, Nikolaus Kneidinger, et al. 2007-Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis, Liver International, P: 901-908.

37. Andreas Drolz, Thomas Horvatits, Kevin Roedl, Karoline Rutter, et al. 2018-Acid–base status and its clinical implications in critically ill patients with cirrhosis, acute-on-chronic liver failure and without liver disease. Annals of Intensive Care, 8 (48), P: 1-10.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Internal Medicine



Metabolic Acidosis in Patients with Cirrhosis as a predictor of Poor Prognosis and Mortality

Thesis for Master Degree in Internal Medicine

Submitted by:

Dr. Reem Razek Nahri

Supervisor:

Dr. Milad Al Neama

Instructor in Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2024